

Jean Bourguignon, Marc Lemarchand et Guy Quéguiner

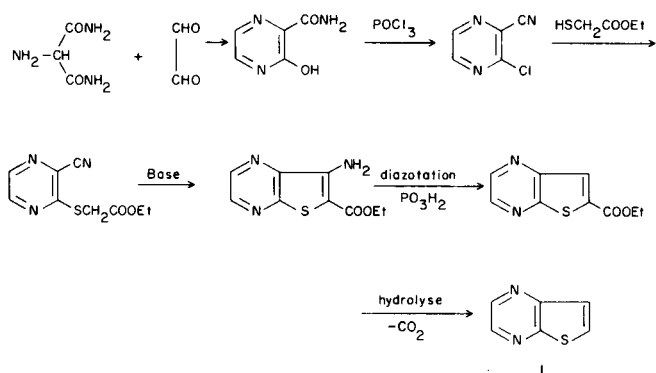
Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen et Institut Scientifique de Haute-Normandie, B. P. No. 08, 76130 Mont-Saint-Aignan, France  
Reçu le 2 novembre 1978

Deux nouvelles synthèses de la thieno[2,3-*b*]pyrazine sont décrites avec la méthyl pyrazine comme produit de départ. L'une des méthodes consiste en une voie originale d'obtention d'un cycle thiophénique dans un système à noyaux condensés.

*J. Heterocyclic Chem.*, 17, 257 (1980).

### Introduction.

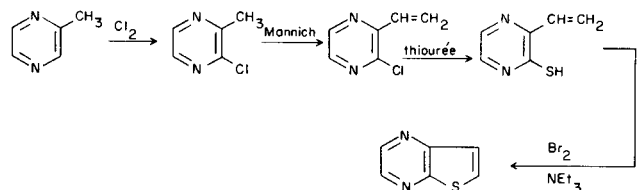
La thieno[2,3-*b*]pyrazine (1), isostère thiophénique de la quinoxaline présente un intérêt potentiel en chimie thérapeutique (1) et en chimie des arômes (2). Sa synthèse a été récemment décrite (3) à partir de l'aminomalonamide par S. W. Schneller et collaborateurs selon le schéma réactionnel ci-dessous:



Cette synthèse originale est cependant relativement longue d'autant que le produit de départ s'obtient en trois étapes supplémentaires. Or dans le but d'étudier les propriétés chimiques de la thieno[2,3-*b*]pyrazine et de comparer sa réactivité à celle de composés thiophéniques assemblés ou accolés à une diazine nous souhaitons en disposer en quantités relativement importantes. C'est pourquoi nous avons cherché à développer de nouvelles voies d'accès à cet hétérocycle au départ de la méthyl pyrazine qui est facilement disponible.

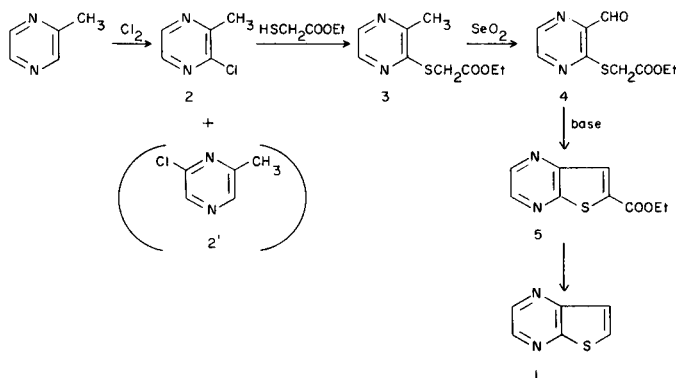
Par analogie avec les synthèses de dérivés aziniques accolés, nous avons alors été amenés à envisager trois méthodes d'obtention de la thieno[2,3-*b*]pyrazine.

- à partir de la chloro-2 vinyl-3 pyrazine par analogie avec la synthèse de thieno quinoléines (4).

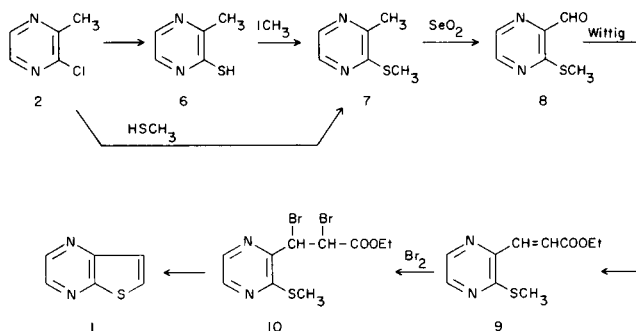


Nous avons abandonné cette méthode car la réaction de Mannich appliquée à la chloro-2 méthyl-3 pyrazine n'a pas donné de rendements satisfaisants.

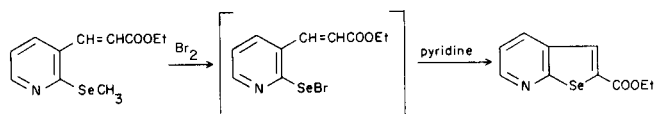
- à partir du (formyl-2 pyrazinyl-3) thio-2 acétate d'éthyle selon un processus proche de celui utilisé par S. W. Schneller, mais plus rapide. Les résultats obtenus seront décrits dans un premier chapitre.



- à partir d'un ester acrylique de la pyrazine par analogie avec la méthode utilisée pour obtenir les sélénopyridines (5).

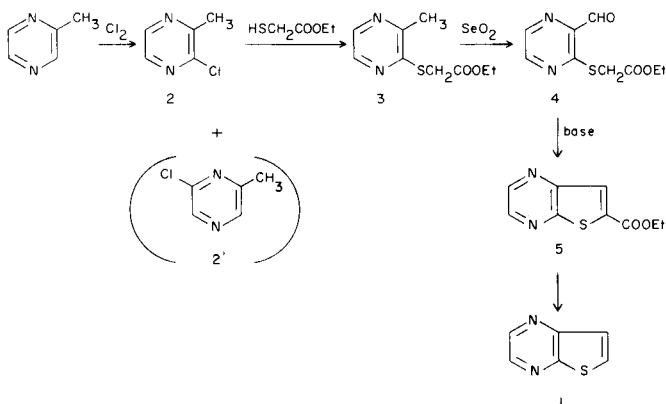


Lors de la synthèse des sélénopyridines, l'action du brome sur le sélénio éther conduit à un bromosélénio acrylate qui est cyclisé in situ.



Pour notre part nous n'avons observé que la réaction d'addition du brome sur la double liaison éthylénique de **9**. Le dérive bromé obtenu nous a conduit selon une méthode originale à la thieno[2,3-*b*]pyrazine. Ceci sera décrit dans un second chapitre.

I- Synthèse a partir du (formyl-2 pyrazinyl-3) thio-2 acetate d'éthyle (**3**).



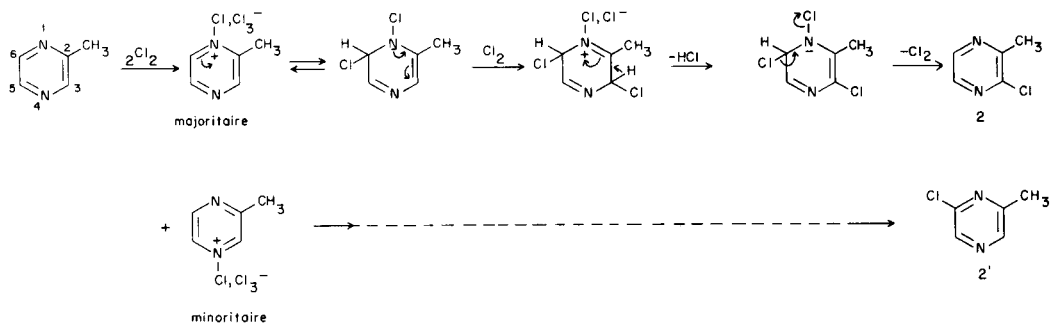
### 1) Chloro-2 méthyl-3 pyrazine (**2**).

La chloration de la méthyl pyrazine (**6**) fournit un mélange des deux isomères: la chloro-2 méthyl-3 pyrazine (**2**) et la chloro-2 méthyl-6 pyrazine (**2'**).

L'identification des deux produits avait été effectuée par l'intermédiaire de leurs dérivés pipéridiniques dont la synthèse univoque est possible (**7**). Elle peut être faite de manière plus élégante par l'examen en rmn des couplages longue distance de type benzylique qui existent entre les protons du groupe méthyle et les protons du cycle.

Le spectre du mélange de **2** et **2'** enregistré sur un appareil de 90 MHz nous permet d'effectuer les attributions ci-dessous par comparaison avec les valeurs données dans la littérature (**8**).

isomère	$\delta \text{CH}_3$	Constantes de couplage observées
-2,3: <b>2</b>	2,59 ppm	$^5J_m = 0,31 \text{ Hz}$ $^6J_p = 0,71 \text{ Hz}$ quadruplet



-2,6: <b>2'</b>	2,51 ppm	$^4J_o = 0,60 \text{ Hz}$	triplet
		$^6J_p = 0,72 \text{ Hz}$	

L'intégration du spectre du mélange indique que la chloration de la méthyl pyrazine fournit 80% de chloro-2 méthyl-3 pyrazine **2** et 20% de chloro-2 méthyl-6 pyrazine **2'**. Ces deux isomères sont très difficiles à séparer mais dans les synthèses ultérieures les produits résultants de l'isomère -2,6 minoritaire disparaissent lors des purifications.

L'halogénéation des hétérocycles a été assez peu étudiée (**9**). Il faut noter que la chloration de la méthyl pyrazine s'effectue dans des conditions exceptionnellement faciles pour une diazine (**10**). En effet, la pyrazine se chlore à des températures très élevées alors que la méthyl pyrazine se chlore à  $40^\circ$ . Il est vraisemblable que lors de cette réaction le cycle pyrazinique perd son caractère aromatique à la suite de l'addition d'une molécule de chlore. La facilité et l'orientation de cette addition sont influencées par le groupe méthyle:

- dans un premier temps il augmenterait le caractère nucléophile des atomes d'azote et rendrait alors possible une attaque du chlore conduisant à deux perchlorures isomères. Le plus abondant serait celui formé sur l'azote  $\text{N}_1$  plus proche du groupe méthyle donc plus nucléophile que l'azote  $\text{N}_4$ ;

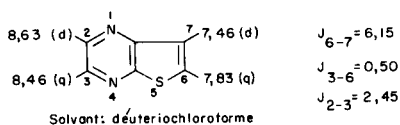
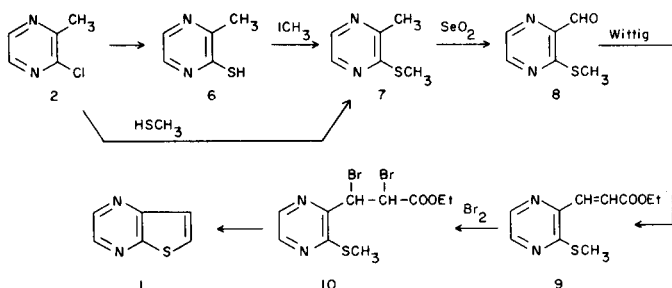
- dans un second temps, un équilibre s'établirait entre le perchlorure majoritaire et la forme dihydrogénée résultant de l'attaque de  $\text{Cl}^-$  sur le sommet 6 de la pyrazine dont le caractère positif est plus élevé que celui du sommet 2 soumis à l'effet électrodonneur du groupe  $\text{CH}_3$ . Un mécanisme du même type aurait lieu avec le perchlorure minoritaire.

Les formes dihydrogénées ainsi obtenues contiennent une structure énamine. Cette structure expliquerait la facilité de la chloration. Un mécanisme analogue a été proposé pour justifier la bromation du cycle pyridinique de la quinoléine et la bromation du cycle pyrimidinique de divers dérivés de la pyrimidine (**11**).

2) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine (1).

La suite de réactions ne présente guère de difficultés: l'action de l' $\alpha$ -mercapto acétate d'éthyle sur le dérivé chloré conduit au [(méthyl-2 pyrazinyl-3) thio-2] acétate d'éthyle **3** dont l'oxydation selon la méthode de Riley mène à l'aldéhyde **4**. Malgré son rendement moyen (40%), nous avons choisi cette méthode de formation du groupe formyle parce qu'elle se fait rapidement en une seule étape. La cyclisation du composé **4** est réalisée en milieu basique. Après hydrolyse et décarboxylation de la thiéno[2,3-*b*]carboxylate d'éthyle-6 (**5**), on aboutit en six étapes (au lieu de dix dans la méthode de S. W. Schneller) à la thiéno[2,3-*b*]pyrazine. Le rendement global est en outre très sensiblement amélioré.

Nous avons complété l'interprétation du spectre de rmn de la thiéno[2,3-*b*]pyrazine (**3**) par l'étude des couplages à longue distance. Nous observons après étalement du spectre un couplage  $^6J$  entre les protons  $H_3$  et  $H_6$  analogue à celui que l'on note pour les protons correspondants du benzo[*b*]thiophène. Ceci nous permet d'identifier sans ambiguïté les protons 2 et 3.

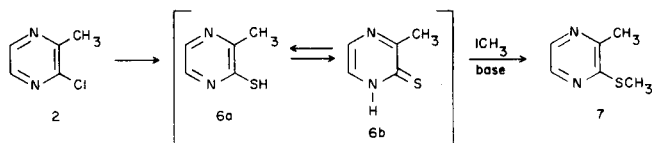
II - Synthèse à partir du (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**9**).

## 1) Méthylthio-2 méthyl-3 pyrazine (7).

Deux méthodes ont été utilisées:

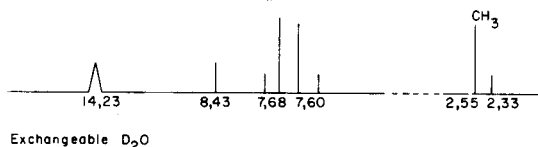
a) L'action du méthane thiol sur le dérivé chloré **2** conduit directement au produit **7**.

b) L'action de la thiourée sur la méthyl-2 chloro-3 pyrazine conduit à la méthyl-3 mercapto-2 pyrazine (**6a**). Celle-ci peut exister en équilibre tautomère avec la thioxo-2 dihydro-1,2 méthyl-3 pyrazine (**6b**). Cette tautométrie est étudiée plus loin. Cependant l'action de l'iode de méthyle conduit exclusivement au produit **7** identique à celui obtenu par la synthèse univoque précédente. Ce résultat est principalement dû au caractère "mou" des atomes de soufre et d'iode qui sont liés à l'atome de carbone de l'iode de méthyle dans l'état de transition de la substitution nucléophile qui conduit à **7**.

c) Tautométrie thiolactime-thiolactame **6a**  $\rightleftharpoons$  **6b**.

Ce type de tautométrie a été assez peu étudié dans la série de la pyrazine (**12**) et (**13**). Les résultats obtenus par diverses méthodes (uv, rayons X, ...) indiquent que ces composés existent essentiellement sous la forme thiolactame.

Nous nous sommes, pour notre part, attachés à étudier cette tautométrie en examinant les spectres de rmn et ir du produit **6**. Le spectre de rmn enregistré dans le DMSO  $d_6$  présente les caractéristiques suivantes:



Les signaux de 7,60 et 7,78 ppm sont attribuables aux protons  $H_5$  et  $H_6$  de la forme thiolactame **6b**. En effet, la perturbation du courant de cycle de la pyrazine se traduit normalement par un blindage des protons 5 et 6 par rapport à leurs homologues du thioéther **7** dont les déplacements chimiques sont de 8,08 et 8,19 ppm. La variation de la constante de couplage entre ces deux protons (4 Hz au lieu de 2,5 Hz) confirme elle aussi la structure **6b**. On observe des résultats comparables dans l'étude de la tautométrie de mercapto pyrimidines (**14**).

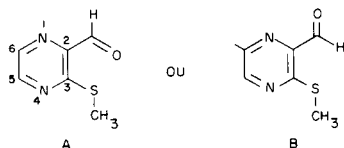
Le signal à 8,43 ppm est attribuable aux protons  $H_5$  et  $H_6$  de la forme thiolactime **6a**. On observe pour cette forme un déblindage des protons du cycle de 0,7 à 0,8 ppm par rapport aux mêmes protons de la forme **6b**.

La courbe d'intégration nous permet enfin de dire que le composé **6** existe à 85% sous forme thiolactame **6b** et à 15% sous forme thiolactime **6a**.

Le spectre ir du produit **6** dispersé dans du bromure de potassium indique lui aussi la prépondérance de la forme thiolactame. On observe un pic important à  $1270\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration  $C=S$ , ainsi que deux autres pics importants à  $1570\text{ cm}^{-1}$  et  $1610\text{ cm}^{-1}$  dus aux vibrations  $C=C$  et  $C=N$  du cycle sous forme dihydrogénée **6b**. La forme thiolactime **6a** minoritaire est mise en évidence par la présence d'un pic faible à  $1520\text{ cm}^{-1}$  attribuable aux vibrations  $C=C$  et  $C=N$  de l'hétérocycle pyrazinique (ce pic est important pour le dérivé chloré **2** et le thioéther **7**). Un pic large et de faible intensité vers  $2800\text{ cm}^{-1}$  caractérise la vibration S-H du thiol **6a**. Ces résultats sont la aussi en accord avec ceux observés dans l'étude des dérivés mercaptés de la pyrimidine (**14**).

2) (Méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**9**).

a) L'oxydation du thioéther **7** par l'anhydride sélénieux conduit à la formyl-2 méthylthio-3 pyrazine (**8**). Celle-ci peut se présenter selon deux conformations privilégiées A ou B en raison de la conjugaison du groupe formyle avec le reste de la molécule.



Il est évidemment possible que ces conformations ne soient pas exactement planes en raison de l'encombrement stérique dû à la proximité des deux fonctions.

L'analyse du spectre de rmn après étalement ne fait pas apparaître de couplages à longue distance zig-zag  $^5J$  entre le proton aldéhydique et le proton H<sub>6</sub>. Ceci indique que le composé **8** existe vraisemblablement selon une conformation proche de A. On peut envisager deux facteurs qui favorisent cette structure :

- la répulsion entre l'atome d'azote N<sub>1</sub> et l'atome d'oxygène qui défavorise le conformère B comme dans le cas de la formyl-2 pyridine (**15**).

- l'existence d'une interaction S<sup>δ+</sup> ... O<sup>δ-</sup> due à la conjugaison entre les groupes formyle et thioéther dans le conformère A par analogie avec ce que l'on observe dans le formyl-2 thiophène (**16**).



Les observations décrites ci-dessus sont en accord avec celles effectuées dans le cas de la formyl-3 méthylthio-2 pyridine (**17**).

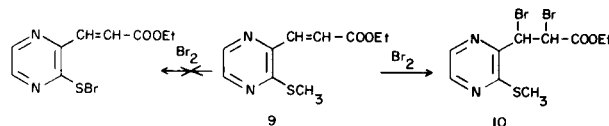
b) La réaction de Wittig ou la réaction d'Horner-Wittig appliquées à l'aldéhyde **8** conduisent au (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**9**). La seconde méthode présente l'avantage de fournir un composé facilement séparable des sous-produits de la réaction.

L'ester acrylique **9** peut présenter une isomérie de type Z/E autour de la double liaison éthylénique. L'existence dans le spectre de rmn, d'un couplage de 15 Hz entre les protons éthyléniques indique que le composé **9** existe essentiellement sous la forme E. Ce résultat est en accord avec la stéréochimie des réactions de ce type (**18**).

### 3) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine.

a) Au départ de l'ester précédent **9** nous nous proposons d'accéder à la thiéno[2,3-*b*]pyrazine par l'intermédiaire du bromure de sulfényle qui peut être obtenu à partir de **9**. C'est en effet selon cette voie que s'effectue la synthèse de la séléno[2,3-*b*]pyridine (**5**). En fait,

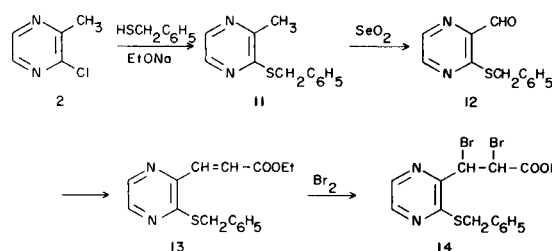
quelles que soient les conditions opératoires nous n'avons isolé que le composé d'addition du brome sur la double liaison éthylénique: le (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propanoate d'éthyle (**10**). L'addition *trans* du brome fournit le dérivé erythro, comme le confirme la présence d'un couplage de 11 Hz entre les protons adjacents aux atomes de brome.



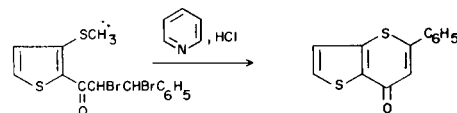
L'échec de la réaction envisagée, probablement dû au fait que la rupture de la liaison S-CH<sub>3</sub> exige plus d'énergie que celle de la liaison Se-CH<sub>3</sub>, nous a incité à essayer de former le dérivé SBr en partant d'une liaison de type benzylique dont la rupture est plus facile.

Nous avons préparé le (benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**13**) d'une manière analogue à celle utilisée pour obtenir le composé **9**.

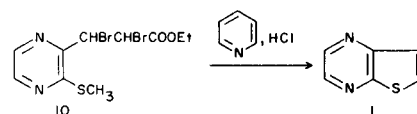
Malheureusement, l'action du brome nous a conduit à la aussi dans tous les cas uniquement au produit d'addition.



b) Cyclisation. Cependant à partir du dérivé dibromé **10** il subsistait une possibilité d'effectuer la cyclisation en thiéno[2,3-*b*]pyrazine selon un processus voisin de celui utilisé pour l'obtention de thiopyranones (**19**).



En fait, l'action d'un large excès de chlorure de pyridinium selon la méthode de R. Royer, P. Demerseman et collaborateurs (**20**) sur le dérivé dibromé **10** nous a permis d'isoler directement et de façon surprenante la thiéno[2,3-*b*]pyrazine.

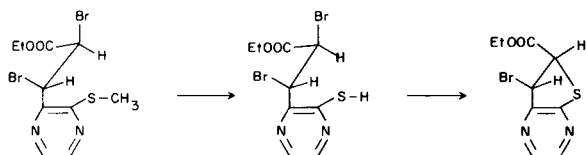


De façon avantageuse quatre réactions se déroulent donc successivement en une seule opération selon un mécanisme que nous allons étudier.

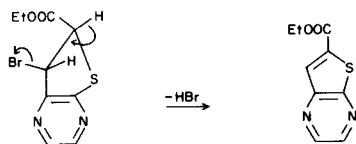
### c) Mécanisme.

La *trans* bromation de l'ester acrylique **9** fournit le

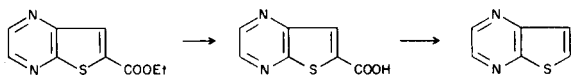
dérivé dibromé erythro. Le thioéther est sans doute préalablement déméthylé avant l'attaque nucléophile sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle. Une déméthylation comparable est mise en évidence lors de la cyclisation de diméthoxy-2,2' diphénylaminés en phénoxazines (21). La formation de l'intermédiaire cyclique bromé peut être admise: un intermédiaire du même type a été mis en évidence lors de la cyclisation des [méthylthio-3' thiényl-2']-1 aryl-3 dibromo-2,3 propanones-1 en thiopyranones (22).



Il se produit ensuite une réaction de deshydrobromation *trans* conduisant au cycle thiophénique:



La suite du processus est classique en présence de chlorure de pyridinium: clivage de l'ester en acide et décarboxylation de ce dernier permettant d'aboutir à la thieno[2,3-*b*]pyrazine (23).



Les conditions de cyclisation sont particulièrement difficiles puisque l'état de transition de la substitution nucléophile par le soufre impose une conformation dans laquelle les groupes les plus encombrants (Br et COOEt) sont voisins l'un de l'autre. Cette situation ainsi que la simultanéité des réactions ultérieures peuvent expliquer le faible rendement global de cette réaction.

Cette synthèse de la thieno[2,3-*b*]pyrazine présente cependant un intérêt p.r son originalité. Cette méthode de formation du cycle thiophénique peut être étendue à la synthèse d'autres systèmes thiophéniques condensés.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié et le diméthylsulfoxyde. Les spectres sont tracés sur un appareil Varian A 60 ou T 60. Les découplages de spin sont réalisés par Transformée de Fourier sur l'appareil 90 MHz Bruker W-H-90 D du Service Commun de l'Université de Rouen. Les spectres infra-rouges sont effectués sur un spectrophotomètre Beckman I. R. 4250 soit en pastille au bromure de potassium soit en film liquide. Les fréquences caractéristiques

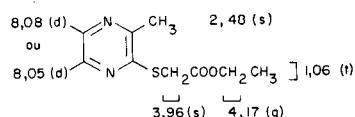
sont données en  $\text{cm}^{-1}$ . Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et n'ont pas été corrigés. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol (J. M. S. - B-100) à une intensité de 300  $\mu\text{A}$  et sous tension de 75 e.V. Les microanalyses ont été réalisées sur un appareil Technicon.

I-Synthèse a partir du (formyl-2 pyrazinyl-3) thio-2 acetate d'éthyle (3).

1) Chloration de la méthyl pyrazine selon H. Gainer et collaborateurs (6).

2) [(Méthyl-2 pyrazinyl-3) thio-2]acétate d'éthyle (3).

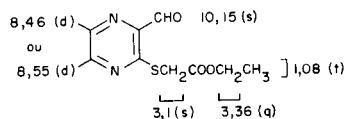
On prépare l'éthylate de sodium par action de 4,77 g de sodium sur 150 ml d'éthanol contenus dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée. On introduit 30 g (0,24 mole) d' $\alpha$ -mercaptoacétate d'éthyle à 97% puis on verse goutte à goutte 20 g de chloro-2 méthyl-3 (et -6) pyrazine (0,15 mole). On porte à reflux pendant 1 heure 30. On filtre après refroidissement, évapore l'alcool, reprend par l'eau, puis on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. Après traitement habituel on obtient 24,8 g de [(méthyl-2 pyrazinyl-3) thio-2] acetate d'éthyle (3),  $E_3 = 125-129^\circ$ , Rendement = 91% (par rapport à la méthyl-3 chloro-2 pyrazine); rmn (deutériorchloroforme):



*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ : C, 50,9; H, 5,7; N, 13,2. Trouvé: C, 50,7; H, 5,8; N, 13,4.

3) [(Formyl-2 pyrazinyl-3) thio-2]acétate d'éthyle (4).

Dans 150 ml de dioxane on introduit 13,9 g (0,065 mole) du composé 3 puis 17,5 g de dioxyde de sélénium. On porte au reflux 4 heures. On ajoute à nouveau 11 g de dioxyde de sélénium. On maintient au reflux à nouveau 2 heures. On élimine l'insoluble puis on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu repris dans 150 ml d'eau est neutralisé avec une solution de bicarbonate de sodium 10%. La phase organique, obtenue après extraction au chloroforme est séchée sur sulfate de magnésium. Le résidu, après élimination du chloroforme est distillé sous vide. On recueille ainsi sous 1 mm de mercure à  $145-148^\circ$ , 5,9 g de [(formyl-2 pyrazinyl-3)-3]thio-2 acetate d'éthyle se présentant sous forme d'une huile jaune visqueuse qui cristallise dans le réfrigérant,  $F = 72-73^\circ$ , Rendement = 40%; ir:  $\nu \text{C=O}$  (ald.):  $1695 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu \text{C=O}$  ester:  $1740 \text{ cm}^{-1}$ ; rmn (deutériorchloroforme):



*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ : C, 47,8; H, 4,4; N, 12,4. Trouvé: C, 48,0; H, 4,3; N, 12,4.

4) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine carboxylate d'éthyle-6 (5).

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium on introduit 100 ml d'éthanol absolu, 2,9 g (0,013 mole) du composé 4 et 3,5 g de carbonate de sodium anhydre (0,0065 mole). On porte au reflux pendant 2 heures. Après avoir éliminé le produit minéral, on distille l'éthanol sous pression réduite. Le résidu obtenu est séché pour donner 2,5 g de produit brut,  $F = 75^\circ$  (3), Rendement = 94%.

5) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine.

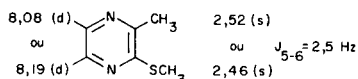
L'acide thiéno[2,3-*b*]carboxylique est obtenu par hydrolyse de l'ester précédent en milieu basique (3). La décarboxylation de cet acide fournit finalement la thiéno[2,3-*b*]pyrazine avec un rendement global de 80% par rapport à l'ester,  $F = 44^\circ$  (3).

II - Synthèse à partir du (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (9).

## 1) Méthylthio-2 méthyl-3 pyrazine (7).

## a) 1ère méthode.

Dans un ballon équipé d'une agitation efficace et d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium on introduit 200 ml d'éthanol absolu puis 4,8 g de sodium (0,21 mole). On fait barboter entre  $-5$  et  $0^\circ$  12 g de méthane thiol (0,25 mole). On laisse ensuite la température revenir à  $15-20^\circ$  puis on coule goutte à goutte 20 g (0,155 mole) de chloro-2 méthyl-3 pyrazine. La solution se trouble alors pour devenir laiteuse. On maintient la solution 2 heures au reflux. Après refroidissement, on isole le produit minéral, on évapore l'alcool, on reprend le résidu dans 200 ml d'eau et on extrait au chloroforme. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est distillé. On recueille ainsi à  $103-104^\circ$  sous 23 mm de mercure, 20 g de méthylthio-2 méthyl-3 pyrazine (7), Rendement = 92%; rmn (deutériochloroforme):



## b) 2ème méthode.

Méthyl-3 mercapto-2 pyrazine (6a) ou thioxo-2 dihydro-1,2 méthyl-3 pyrazine (6b).

Dans un ballon équipé d'une agitation efficace, d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium, on introduit successivement: 50 ml d'éthanol absolu, 8 g de thiourée (0,105 mole) 14 g de chloro-2 méthyl-3 pyrazine (0,0874 mole). On porte au reflux pendant 6 heures sous atmosphère d'azote. On réduit le volume de 3/4 en évaporant l'éthanol. On obtient alors une huile rougeâtre visqueuse. Ce produit est repris dans 50 ml de soude 10%. On porte à nouveau au reflux sous atmosphère d'azote pendant 1/2 heure. On refroidit à température ordinaire puis acidifie à  $pH \cong 4$  avec de l'acide chlorhydrique 4*N*. Le produit précipite. Après filtration et recristallisation dans l'éthanol, on obtient un solide jaune vif pailleté. Rendement = 72%,  $F =$  le produit fuse à partir de  $140^\circ$ ; spectre de masse: pic molaire à  $M = 126$  (il n'y a pas eu formation de disulfure); rmn et ir: voir partie théorique.

*Anal.* Calculé pour  $C_5H_6N_2S$ : C, 47,6; H, 4,8; N, 22,2. Trouvé: C, 47,8; H, 4,7; N, 22,4.

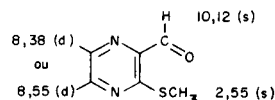
## Méthylthio-2 méthyl-3 pyrazine (7).

Dans 50 ml d'éthanol on introduit 2,05 g de méthyl-3 thiol-2 pyrazine (0,016 mole). On alcalinise avec de la soude 10*N*. On agit jusqu'à dissolution complète, on dilue avec 50 ml d'eau puis on ajoute lentement 5,7 g d'iode de méthyle (0,04 mole). On laisse sous agitation 1 heure. On neutralise ensuite avec de l'acide chlorhydrique 4*N*, on extrait au chloroforme puis on distille le résidu obtenu après évaporation du solvant. On obtient 2,04 g (0,014 mole) de produit 7, Rendement = 90%.

## 2) Formyl-2 méthylthio-3 pyrazine (8).

Dans un ballon on introduit successivement 80 ml de dioxane, 4,85 g de méthyl-3 méthylthio-2 pyrazine (0,035 mole) et 9,5 g de dioxyde de sélénium. On porte au reflux pendant 4 heures.

On ajoute à nouveau 9,5 g de dioxyde de sélénium, on maintient au reflux à nouveau 2 heures. Le milieu réactionnel devient alors noirâtre. Après refroidissement, on élimine l'insoluble. Le dioxane est évaporé. Le résidu rouge alors obtenu est repris dans 100 ml d'eau et neutralisé avec une solution de bicarbonate de sodium à 10%. On extrait la phase aqueuse par quatre fois 100 ml de chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On recueille un résidu orangé après évaporation du solvant. Une recristallisation dans l'éther de pétrole permet d'isoler 3,3 g de formyl-2 méthylthio-3 pyrazine (8). Produit jaune pailleté, Rendement = 62%,  $F = 102-105^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu C=O$ :  $1700\text{ cm}^{-1}$ ; rmn (deutériochloroforme):

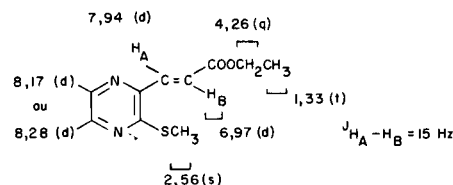


*Anal.* Calculé pour  $C_6H_6N_2OS$ : C, 50,7; H, 4,2; N, 19,7. Trouvé: C, 50,7; H, 4,4; N, 19,5.

## 3) (Méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (9).

## a) Réaction de Wittig.

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium, on introduit successivement sous atmosphère d'azote, 4,7 g (0,03 mole) de l'aldéhyde 8 et 113 g (0,032 mole) d'éthoxy carbonyl méthylène triphényl phosphorane. On chauffe progressivement à  $130-140^\circ$ . La température est ainsi maintenue pendant 8 heures. Le mélange brut ainsi obtenu est ensuite distillé sous vide. On recueille à  $135-140^\circ$  sous 1 mm de mercure une huile jaune clair visqueuse qui cristallise à température ordinaire. On obtient ainsi 6,35 g de (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (9), Rendement = 87%. Des traces d'oxyde de triphényl phosphine sont entraînées au cours de la distillation. Une chromatographie en phase gazeuse préparative permet d'isoler le produit pur pour l'analyser; ir film:  $\nu C=O$ :  $1710\text{ cm}^{-1}$ ; rmn (deutériochloroforme):



*Anal.* Calculé pour  $C_{10}H_{12}N_2O_2S$ : C, 53,6; H, 5,4; N, 12,5. Trouvé: C, 53,7; H, 5,4; N, 12,8.

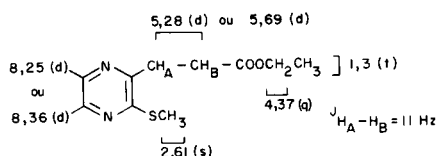
## b) Réaction d'Horner-Wittig.

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium, on introduit sous atmosphère d'azote, 150 ml de tétrahydrofurane sec et 1,15 g d'hydruure de sodium (50-60% dispersés dans l'huile), puis on coule goutte à goutte en refroidissant 4,36 g de diéthyl phosphonoacétate d'éthyle (0,0195 mole). Le dégagement d'hydrogène terminé, on ajoute alors à température ordinaire 3 g (0,0195 mole) de l'aldéhyde 8. La solution orangée au départ devient ocre et trouble. On chauffe à  $30-40^\circ$ , on maintient à cette température 2 heures 30. Après refroidissement on hydrolyse le milieu réactionnel avec 100 ml d'eau. Le tétrahydrofurane est alors éliminé sous pression réduite. On extrait au chloroforme; la phase organique isolée est séchée puis on évapore le solvant. On récupère 4,5 g de produit brut que l'on distille sous vide. On recueille 3,6 g d'une huile jaune clair. Le produit obtenu est identique à celui déjà décrit précédemment.

Rendement = 82%.

4) (Méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propénoate d'éthyle (10).

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on introduit une solution de 3 g (0,013 mole) du composé **9** dans 25 ml de tétrachlorure de carbone. On coule alors goutte à goutte et sous agitation à 15-20°, une solution de 2,6 g de brome dans du tétrachlorure de carbone. On laisse sous agitation pendant 2 heures. Après distillation sous pression réduite du tétrachlorure de carbone, on obtient 5,2 g de produit brut dibromé **10**, Rendement = 100%; rmn (déutériochloroforme):



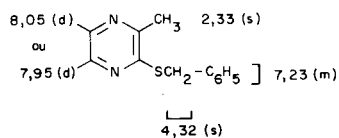
5) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine (1).

Dans un erlenmeyer on introduit 150 g de chlorure de pyridinium. On porte à ébullition pendant 15 minutes pour éliminer les traces d'eau. On verse ensuite le chlorure bouillant sur 19,2 g (0,05 mole) du composé dibromé **10** contenu dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On maintient à douce ébullition pendant 20 minutes. On hydrolyse ensuite sur de la glace pilée. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite à l'éther sulfurique. Après séchage on élimine le solvant. Le résidu jaunâtre obtenu est sublimé pour donner à 35-40° sous 3 mm de mercure, 1 g de thiéno[2,3-*b*]pyrazine sous la forme de cristaux blancs, F = 44° (3), Rendement = 15%; rmn (deutériochloroforme): voir partie théorique.

III - (Benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propanoate d'éthyle (14).

1) Benzylthio-2 méthyl-3 pyrazine (11).

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium, on introduit 150 ml d'éthanol absolu et 5,2 g (0,22 mole) de sodium. A l'éthylate formé, on ajoute à température ordinaire, 32,6 g (0,26 mole) de benzyl mercaptan à 98%. On chauffe progressivement à 40° puis on coule goutte à goutte 28,2 g (0,22 mole) de chloro-2 méthyl-3 pyrazine. La solution devient laiteuse. On chauffe au reflux pendant 2 heures. On élimine le chlorure de sodium puis on distille l'éthanol sous pression réduite. Le résidu est repris dans 200 ml d'eau, on extrait la phase aqueuse au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis on élimine le chloroforme. Le résidu obtenu est distillé sous vide. On obtient ainsi à 133-138° sous 3 mm de mercure, 36,4 g de benzylthio-2 méthyl-3 pyrazine (**11**) se présentant sous forme d'un liquide incolore légèrement visqueux; Rendement = 99%; rmn (deutériochloroforme):

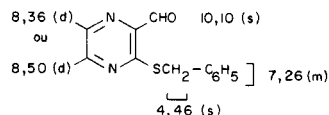


*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: C, 66,7; H, 5,6; N, 13,0. Trouvé: C, 66,8; H, 5,6; N, 13,0.

2) Benzylthio-3 formyl-2 pyrazine (12).

Dans un ballon équipé d'une agitation efficace on introduit 250

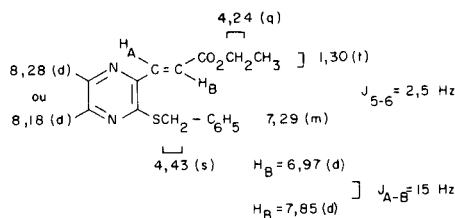
ml de dioxane et 29 g (0,134 mole) du thioéther **11**. On ajoute ensuite 30 g d'anhydride sélénieux. Le mélange est porté au reflux pendant 3 heures. On ajoute à nouveau 34 g d'anhydride sélénieux et on porte au reflux encore 3 heures. Après refroidissement on filtre. Le dioxane est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 200 ml d'eau. La phase aqueuse, neutralisée avec une solution de bicarbonate de sodium 10%, est extraite au chloroforme. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant on obtient 24,3 g de produit brut. La recristallisation dans l'éther de pétrole permet d'isoler 13,2 g de benzylthio-3 formyl-2 pyrazine (**12**) sous forme d'un solide jaune clair, Rendement = 43%, F = 97-98°; ir (bromure de potassium): ν C=O: 1700 cm<sup>-1</sup>.



*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S: C, 62,6; H, 4,3; N, 12,2. Trouvé: C, 62,5; H, 4,5; N, 12,4.

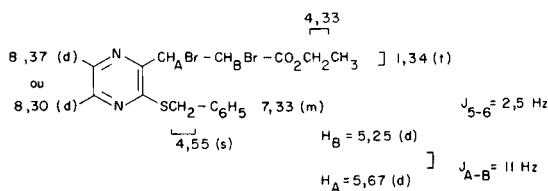
3) (Benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (13).

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant avec garde au chlorure de calcium on introduit sous atmosphère d'azote, 150 ml de tétrahydrofurane anhydre et 1,15 g d'hydruure de sodium dispersé dans l'huile à 50-60%. On coule goutte à goutte 4,36 g de diéthyl phosphonoacétate d'éthyle. Dès que le dégagement d'hydrogène est terminé on ajoute par petites quantités 4,48 g (0,019 mole) d'aldéhyde **12**. On chauffe progressivement à 40°. On laisse 2 heures sous agitation. Après refroidissement on hydrolyse le milieu réactionnel avec 100 ml d'eau. On élimine le tétrahydrofurane par distillation sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite au chloroforme. La phase organique est séchée puis concentrée. Le résidu obtenu est distillé sous vide. On obtient ainsi 5,8 g de (benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**13**) sous forme d'une huile visqueuse jaune clair à 214-220° sous 4 mm de mercure, Rendement = 99%; ir film: ν C=O: 1720 cm<sup>-1</sup>; rmn (deutériochloroforme):



4) (Benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propanoate d'éthyle (14).

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant on introduit une solution de 4,75 g (0,016 mole) de (benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**13**) dans le tétrachlorure de carbone. On coule ensuite sous agitation à -20° une solution de 2,56 g (0,016 mole) de brome dans le tétrachlorure de carbone. On laisse sous agitation à -20° pendant 2 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. On obtient ainsi 7,3 g de (benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propanoate d'éthyle (**14**) sous forme d'une huile jaune très visqueuse, Rendement = 100%; rmn (deutériochloroforme):



## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) S. W. Schneller et F. W. Clough, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 513 (1975).
- (2) I. Flament, P. Sonnay et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1872 (1977).
- (3) S. W. Schneller, F. W. Clough et L. E. Hardee, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 273 (1976).
- (4) P. Shanmugam, K. Kanakarajan et N. Soundarajan, *Z. Naturforsch.*, **31**, 1685 (1976).
- (5) P. Pirson et L. Christiaens, *Bull. Soc. Chim. France*, 704 (1973).
- (6) H. Gainer, M. Kokorudz et W. K. Langdon, *J. Org. Chem.*, **26**, 2360 (1961).
- (7) W. B. Lutz, S. Lazarus, S. Klutchko et R. I. Meltzer, *ibid.*, **29**, 415 (1964).
- (8) A. F. Bramwell et R. D. Wells, *Tetrahedron*, **28**, 4155 (1972); *ibid.*, **29**, 3939 (1973).
- (9) G. Jones, "Quinolines", Part I, John Wiley & Sons, New York, N. Y., (1977), p. 333.
- (10) A. Hirschberg et P. E. Spoerri, *J. Org. Chem.*, **26**, 2356 (1961).

(11a) T. J. Kress et S. M. Costantino, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 409 (1973); (b) J. L. Butler et M. Gordon, *ibid.*, **12**, 1015 (1975); (c) J. J. Eisch, *J. Org. Chem.*, **27**, 1318 (1962); (d) T. J. Kress et L. L. Moore, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 153 (1973).

(12) G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 242 (1960).

(13) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, Londres, 1976, p. 146.

(14) P. Lardenois, M. Selim et M. Selim, *Bull. Soc. Chim. France*, 1858 (1971).

(15) J. Barassin, G. Quéguiner et H. Lumbroso, *ibid.*, 4707 (1967).

(16) B. Roques, S. Combrisson, C. Riche et C. Pascard-Billy, *Tetrahedron*, **26**, 3555 (1970).

(17) F. Trécourt, *J. Chem. Res.*, publication sous presse.

(18) B. Capron, C. Paulmier et P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. France*, 2575 (1975).

(19a) G. Henrio et J. Morel, *Tetrahedron Letters*, 2167 (1974);

(b) G. Henrio, J. Morel et P. Pastour, *Tetrahedron*, **33**, 191 (1977).

(20) R. Royer, P. Demerseman, G. Colin et A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. France*, 4090 (1968).

(21) G. Flad, P. Demerseman et R. Royer, *ibid.*, 1824 (1976).

(22) P. Netchitaïlo, *Thèse de 3ème cycle*, Rouen (1978).

(23) J. P. Bachelet, P. Demerseman, D. Danzonne et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 1471 (1976).

## English Summary.

Two new syntheses of thieno[2,3-*b*]pyrazine are reported with methylpyrazine as the starting material. One of the methods consists of an original method to form a thiophene ring in condensed systems.