

Michel Langlois, Claude Guillonéau, Tri VoVan,

Jean-Pierre Meingan et Jacques Maillard*

Laboratoires Jacques Logeais, 71 avenue du Général de Gaulle,

92130 Issy-les-Moulineaux, France

Reçu le 15 Septembre 1980

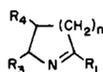
Les auteurs décrivent la synthèse de pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles, pyrrolo[1,2-*c*]triazoles et pyrrolo[1,2-*a*]tétrazole et quelques homologues contenant un cycle pyridine ou azépine à la place du pyrrole. Ces composés sont obtenus à partir d'amidines cycliques, au moyen de réactions décrites pour d'autres hétérocycles.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 193 (1982).

Un travail antérieur nous avait amenés à synthétiser une série d'amino-2 phényl-4 Δ^1 -pyrrolines douées de propriétés stimulantes du système nerveux central et anti-dépressives (1). Nous avons voulu étudier les propriétés de composés dans lesquels cette structure d'amidine cyclique

est comprise dans divers hétérocycles condensés: pyrrolo[1,2-*a*]imidazoles, pyrrolo[1,2-*c*]triazoles, ainsi que leurs homologues contenant un cycle pyridine ou azépine à la place du pyrrole.

Tableau 1



No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	eb °C ou F °C (solvant de crist.)	Rt %	Calculé %			Trouvé %				
								C	H	N	C	H	N		
1	OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	eb _{0,5} = 102	81 (17)	76,15	7,99	7,40	76,05	8,20	7,20		
2	OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	eb _{0,3} = 116-120 F:34	75	76,80	8,43	6,89	76,65	8,25	7,05		
3	OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	eb _{0,2} = 107-110	47			6,44			6,20		
4	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	1	eb _{0,07} = 90	62	76,15	7,99	7,40	76,0	7,80	7,10		
5	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	eb ₂₀ = 140-145	68	76,80	8,43	6,89	76,6	8,6	6,90		
6	NH ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	base F:114 (acetate d'éthyle) chlorhydrate F:186 (propanol-2)	57 79 (16,17)	74,96	7,55	17,49	74,70	7,70	17,50		
7	NH ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F:189-190 (propanol-2)	85	62,70	7,18	13,30	Cl: 16,82	62,50	7,00	13,40	Cl: 16,70
8	NH ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	chlorhydrate F:258 (éthanol)	65	64,13	7,63	12,47	Cl: 15,77	64,20	7,65	12,60	Cl: 15,55
9	NH ₂	C ₆ H ₅	H	H	1	base- F:98 (acetate d'éthyle)	56	74,96	7,55	17,49	74,75	7,80	17,30		
10	NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	base- F:86 (acetate d'éthyle)	38	75,82	8,10	16,08	75,6	8,35	16,20		
11	NH-CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	base- F:36-42	83								
12	NH-CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	base- eb _{0,1} = 152-154	26								
13	NH-CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅	H	H	1	base- eb _{0,2} = 152	74								
14	NH-CH ₂ CH ₂ OH	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	base- eb _{0,3} = 184 F:110 (acetate d'éthyle)	60	70,55	7,89	13,72	70,45	7,75	13,85		
15	NH-CH ₂ CH ₂ OH	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	base- F:127-129 (acetate d'éthyle)	75			12,84			12,55		
16	NH-CH ₂ CH ₂ Cl	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F:160 (propanol-2)	72								
17	NH-CH ₂ CH ₂ Cl	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F:192-194	90				Cl: 25,95			Cl: 26,15	
18	NHCH ₂ COOH	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	F:260 (méthanol)	42	66,03	6,46	12,84	65,95	6,45	13,0		
19	NHCH ₂ COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F:131 (acetate d'éthyle)	91	59,46	6,77	9,91	Cl: 12,54	59,25	6,90	9,65	Cl: 12,70
20	NH-CH(CH ₃)-COOH	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	F:231 (chloroforme)	74	65,22	6,94	12,06	67,15	6,95	11,95		
21	NH-CH(CH ₃)-COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F:139 (acetate d'éthyle)	81	60,69	7,13	9,44	Cl: 11,95	60,80	7,05	9,50	Cl: 11,75
22	NH-CH(i-C ₄ H ₉)-COOH	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	F:275-280 (acetate d'éthyle, propanol-2)	96	69,19	7,74	10,76	69,05	7,65	10,90		
23	NH-CH(C ₆ H ₅)-COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F:206 (propanol-2)	82	66,93	6,18	7,81	Cl: 10,16			7,60	Cl: 10,20
24	NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F:150	33	67,70	6,77	7,51	Cl: 9,51	67,85	6,70	7,65	Cl: 9,60
25	NH-NHCHO	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	base- F:174 (éthanol)	81	65,00	6,44	20,68	64,90	6,45	21,20		

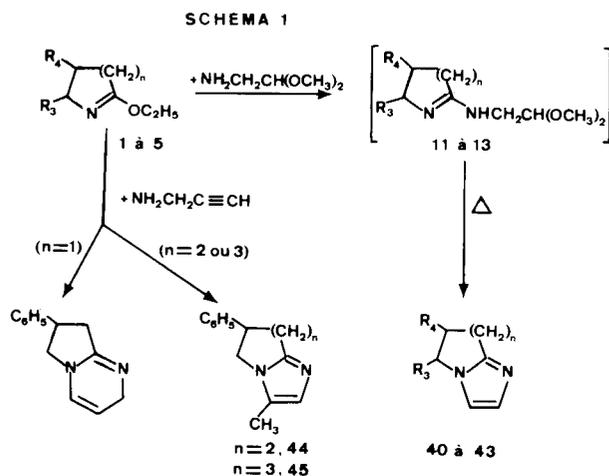
Tableau I, Continued

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	eb °C ou F °C (solvant de crist.)	Rt %	Calculé %			Trouvé %				
								C	H	N	C	H	N		
26	NH-NHCHO	C ₆ H ₅	H	H	1	base- F:208 (éthanol)	57								
27	NH-NHCHO	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	base- F:164-165 (éthanol)	84			19,34					
28	NH-NHCOCH ₃	H	C ₆ H ₅	H	1	base- F:252 (éthanol)	82	66,33	6,96	19,34	66,35	6,80	19,30		
29	NH-NHCOCH ₃	C ₆ H ₅	H	H	1	base- F:234 (éthanol)	65			19,34				19,25	
30	NH-NHCOCH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	base- F:212 (éthanol)	82	67,55	7,40	18,17	67,30	7,40	18,00		
31	NH-NH-COC ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	1	base- F:236 (éthanol)	93	73,09	6,13	15,05	72,90	6,25	14,95		
32	NH-NH-COC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	1	base- F:233-234 (éthanol)	75	73,09	6,13	15,05	73,10	6,20	14,90		
33	NH-NH-COC ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	base- F:226-227 (éthanol)	80			14,32				13,95	
34	NH-NH-CO-3-pyridyl	H	C ₆ H ₅	H	1	base- F:210-211 (propanol-2)	86	68,55	5,75	19,99	68,60	5,60	20,05		
35	NH-NH-CO-3-pyridyl	C ₆ H ₅	H	H	1	base- F:228 (éthanol)	86	68,55	5,75	19,99	68,40	5,70	20,00		
36	NH-NH-CO-3-pyridyl	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	1	base- F:192-193 (acetate d'éthyle)	95	69,40	6,17	19,05	69,10	6,20	18,90		
37	NH-NH-CO-4-pyridyl	H	C ₆ H ₅	H	1	base- F:240 (éthanol)	86	68,55	5,75	19,99	68,45	5,80	19,95		
38	NH-NHCOOC ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	1	base- F:158 (acetate d'éthyle)	67	63,14	6,93	16,99	63,05	7,00	16,95		
39	NH-NHCONH ₂	H	C ₆ H ₅	H	1	chlorhydrate F:230 (éthanol)	71	51,86	5,94	22,00	Cl: 13,92	51,75	5,85	21,95	Cl: 14,0

Des synthèses de ce type sont bien connues et ont été réalisées avec d'autres hétérocycles: isoquinoléines (2) azépines (3) et, plus récemment, avec des benzodiazépines-1,4 (4 à 10), benzodiazépines-1,5 (11 à 14) ou des benzodiazépines-2,4 (15).

1) Dérivés de l'imidazole (Tableau II).

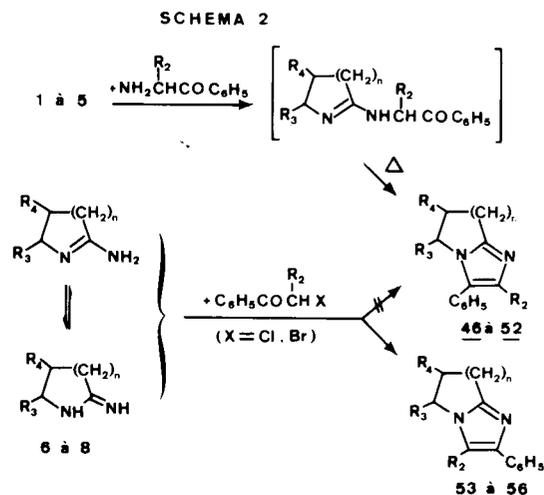
L'action du diméthyl-acétal de l'amino-2 acétaldéhyde sur une éthoxy-2 Δ^1 -pyrroline, selon les conditions décrites pour les dérivés de la benzodiazépine (9), aboutit tout d'abord à la formation des amines **11** à **13**. Leur cyclisation thermique fournit les dihydro-6,7 [5H]pyrrolo-[1,2-a]imidazoles **40**, **42** et **43**. L'éthoxy-2 phényl-5 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine **2** conduit au phényl-6 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[1,2-a]imidazole **41** sans isolement du produit intermédiaire (Schéma 1).



Les imidazoles **44** et **45** ont été synthétisés par réaction de la propargylamine sur **2** ou **3**, conformément aux données de la littérature (8,9). Dans les mêmes conditions la pyrroline **1** n'est pas cyclisée en imidazole mais en pyrimidine, comme nous le montrerons dans la deuxième

partie de ce travail. La grandeur du cycle de l'iminoéther semble exercer une influence décisive sur la formation de l'hétérocycle condensé, ainsi que nous en verrons d'autres exemples plus loin.

Les imidazoles **46** à **52** ont été obtenus sans ambiguïté à partir des imino-éthers **1** et **2** et des α -amino-alkyl-phényl-cétones: les amino-cétones intermédiaires, qui se forment dans de l'éthanol à ébullition n'ont pas été isolées, mais cyclisées par chauffage dans l'acide chlorhydrique concentré (Schéma 2). Ces composés se différencient nettement par leurs caractères physiques, et en particulier par leurs spectres de rmn, des produits **53** à **61** formées dans la réaction des α -bromo-alkyl-phényl-acétones sur les amidines cycliques **6** à **8**.



Par chromatographie en couche mince de Silice SiFH 254, en solution dans l'éthanol ammoniacal (éluant = chloroforme/acétate d'éthyle/éthanol 1,5/2/0,8) le dérivé **53** (Rf = 0,8) peut nettement être séparé de son isomère **46** (Rf = 0,6).

Des plus, ces deux composés se distinguent par leurs caractéristiques spectrales: les spectres ir de ces deux isomères différent dans les zones de 1200 à 1250 cm^{-1} et de 3400 cm^{-1} (absorption intense pour **53**, faible pour **46**). Enfin, le spectre de rmn de **46** (chlorhydrate) fait apparaître le proton de l'imidazole à $7,7$ ppm, dans

CD_3OD , et à $8,05$ ppm dans le DMSO-d_6 . Avec le chlorhydrate de **53** (DMSO-d_6). Avec le chlorhydrate de **53** (DMSO-d_6), le proton de l'imidazole se situe à $8,2$ ppm.

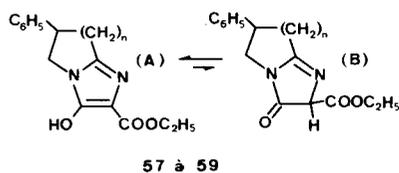
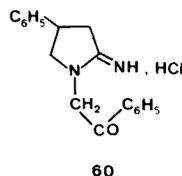
De même les structures **54** et **56** peuvent être différenciées de celles de leurs isomères.

Tableau II

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	eb °C ou F °C (solvant de crist.)	calculé %		trouvé %				
							Rt %	C	H	N	C	H	N
40	H	H	H	C ₆ H ₅	1	base F: 110 (éther)	56	78,23	6,57	15,21	78,1	6,60	15,3
41	H	H	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 290-292 (propanol-2)	46	66,51	6,44	11,94	66,55	6,50	11,90
42	H	H	C ₆ H ₅	H	1	base F: 73 (hexane) chlorhydrate F: 160	48	78,23	6,57	15,21	78,35	6,70	15,60
43	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	base F: eb ₁ = 157 chlorhydrate F: 220	44	66,51	6,44	11,94	66,60	6,50	11,85
44	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 280-290 (propanol-2)	50	67,59	6,89	11,26	67,70	7,00	11,10
45	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	3	chlorhydrate F (dec): 235 (éthanol)	67	68,56	7,29	10,66	68,00	7,35	10,60
46	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F: 204 (acetate d'éthyle)	55	72,84	5,77	9,44	72,65	5,90	9,15
47	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 178-180 (propanol-2)	44	73,41	6,16	9,01	73,25	6,15	9,15
48	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3	chlorhydrate F: 224 (acetate d'éthyle)	46	73,95	6,51	8,62	73,75	6,45	8,65
49	CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	1	base F: 132 (éther isopropylique)	37	83,17	6,61	10,21	83,25	6,65	10,15
50	CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 200-202 (acetate d'éthyle)	40	73,95	6,51	8,62	73,80	6,40	8,40
51	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	1	base F: 104 (éther isopropylique)	47	83,29	6,99	9,72	83,10	6,90	9,80
52	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 188 (propanol-2)	37	74,43	6,84	8,27	74,55	6,80	8,15
53	C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F: 204 (propanol-2)	45	72,84	5,77	9,44	72,60	5,80	9,45
54	C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 256-260 (propanol-2)	18	73,41	6,16	9,01	73,35	6,30	8,65
55	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F: 214 (propanol-2)	48	73,41	6,16	9,01	73,25	6,25	9,15
56	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F: 188 (propanol-2)	30	73,95	6,51	8,62	73,80	6,55	8,75
57	COOC ₂ H ₅	OH	H	C ₆ H ₅	1	base F: 215 (acetate d'éthyle)	53	66,16	5,92	10,19	66,0	6,00	10,40
58	COOC ₂ H ₅	OH	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F (dec): 255 (éthanol, éther iso- propylique)	42	59,60	5,93	8,68	59,5	5,85	8,60
59	COOC ₂ H ₅	OH	H	C ₆ H ₅	3	base F (dec): 260 (éthanol)	70	67,98	6,71	9,33	67,90	6,85	8,60

Le mécanisme d'une condensation analogue d' α -bromo-cétones aliphatiques avec une imino-2 benzodiazépine-1,4 a été étudié par ITOH et coll. (10); ces auteurs démontrent que l'attaque du groupe imino se porte préférentiellement sur le carbonyle et non sur le carbone halogéné.

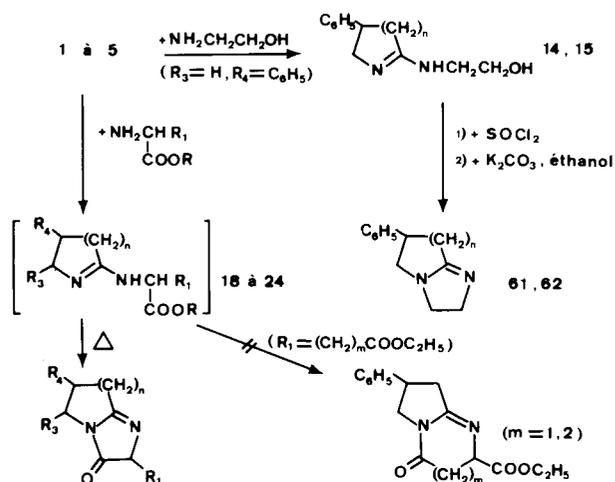
SCHEMA 3



Dans notre cas, nous avons isolé, après chauffage dans l'éthanol de l'amino-2 pyrroline **6** et de l' α -chloro-acétophénone ($R_2 = H, X = Cl$) le chlorhydrate **60** (Schéma 3); sa structure ne peut présenter d'ambiguïté puisqu'il conduit, par cyclisation dans l'acide chlorhydrique concentré à ébullition à l'imidazole **53**. C'est donc le carbone halogéné qui subit ici l'attaque nucléophile, dont le mécanisme peut varier selon la taille du cycle d'amidine.

Le chlorhydrate d'amino-2 malonate d'éthyle se condense de façon similaire avec les imino-éthers **16**, **2**, et **3**, pour donner directement les imidazoles **57** à **59**. L'examen des spectres ir, uv et rmn conduit à leur attribuer la structure d'hydroxy-imidazoles (A) plutôt que celle d'une imidazolinone (B).

SCHEMA 4



2) Dérivés de l'imidazoline-2 (Tableau III).

L'éthanolamine réagit sur les imino-éthers **1** et **2** pour former les composés **14** et **15** attendus. Ceux-ci sont facilement transformés en dérivés chlorés par le chlorure de thionyle, puis cyclisés en pyrrolo[1,2-*a*]imidazolines **61** et **62**, par chauffage en présence de base, selon les indications de la littérature (16 à 23). (Schéma 4).

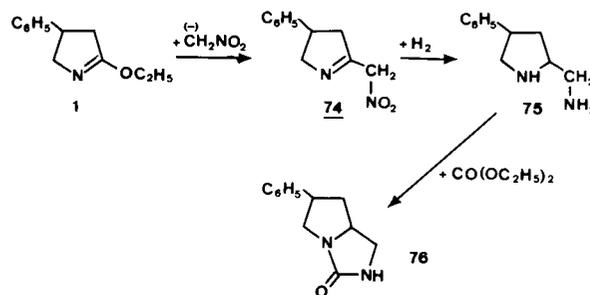
La réaction des imino-éthers **1** à **5** avec un α -amino-acide (19,20) ou un chlorhydrate d' α -amino-ester (**21**) conduit aux imidazolinones **63** à **78** soit en une seule étape, soit après isolement des amino-acides ou esters intermédiaires **18** à **24**: la cyclisation est généralement effectuée à température élevée ($\cong 200^\circ$).

La nature de R_1 influe sur la cyclisation, plus facile lorsque R_1 est plus encombrant. Ni l'amino-acide **18** ($R_1 = H$), ni son ester **19** n'ont pu être transformés en imidazolinone, même par chauffage prolongé. Cependant la cyclisation d'une carboxyméthylimino-2 benzodiazépine-1,4 a pu être réalisée (**22**) apportant un nouvel exemple du rôle joué par la taille du cycle sur lequel s'effectue la condensation.

La structure des composés **70** à **72** ($R_1 = (CH_2)_mCOOC_2H_5$), est confirmée par rmn: l'examen des spectres permet d'écartier l'hypothèse d'une éventuelle cyclisation en pyrimidine ($m = 1$) ou en diazépine ($m = 2$).

Une pyrrolo[1,2-*c*]imidazolidinone-2 **76** a également été synthétisée, à partir du produit de condensation de l'éthoxy-2 pyrroline **1** avec le nitrométhane (23), selon le Schéma 5, déjà appliqué à la série de benzodiazépines (**24**).

SCHEMA 5

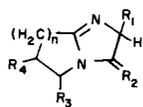


3) Dérivés du s-triazole et du tétrazole (Tableau IV).

Les monoacyl-hydrazines réagissent aisément sur les imino-éthers **1**, **4** et **5** dans l'éthanol bouillant pour donner les hydrazides substitués **25** à **39** leur cyclisation en triazoles est effectuée par chauffage vers 200° . Avec les imino-éthers **2** et **3** ($n = 2$ ou 3), les triazoles sont obtenus d'emblée après quelques heures d'ébullition dans l'éthanol.

Les hydrazides **38** et **39** fournissent la même triazolone

Tableau III



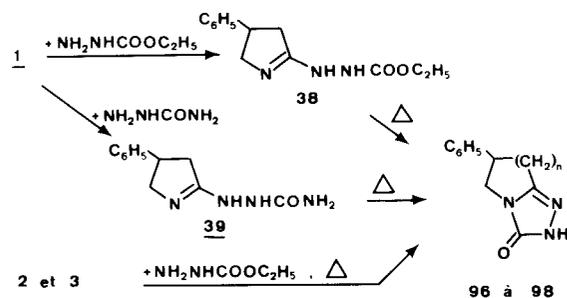
No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	eb °C ou F °C (solvant de crist.)	Rt %	Calculé %			Trouvé %			
								C	H	N	C	H	N	
61	H	H ₂	H	C ₆ H ₅	1	base, eb ₁ = 127 fumarate F ₍₁₁₎ : 140	56	63,56	6,00	9,26	63,70	6,00	9,35	
62	H	H ₂	H	C ₆ H ₅	2	base, eb _{0,1} = 127-128	73	65,95	6,81	11,83	65,75	7,00	11,75	
63	CH ₃	O	H	C ₆ H ₅	1	chlorhydrate F: 204-206 base, eb _{0,25} = 154 F: 65-70								
64	iC ₃ H ₇	O	H	C ₆ H ₅	1	base, eb _{0,2} = 152-156 F: 58	73	74,35	7,49	11,56	74,25	7,40	11,70	
65	iC ₃ H ₇	O	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F: 191-193 (propanol-2)								
66	C ₆ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	1	base F: 194 (éthanol)	46	78,30	5,83	10,30	78,55	5,55	10,70	
67	C ₆ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	2	chlorhydrate F (dec): 250-255 (éthanol)	30	69,82	5,86	8,57	Cl: 10,84 69,80	6,00	8,50	Cl: 10,65
68	CH ₂ C ₆ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	1	base, eb _{0,2} = 208-214	34	78,59	6,25	9,65	78,45	6,30	9,80	
69	CH ₂ C ₆ H ₅	O	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	base, eb _{0,1} = 200	45	78,92	6,62	9,20	78,85	6,70	9,20	
70	CH ₂ COOC ₂ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	1	base, eb _{0,5} = 220-224	39	67,11	6,34	9,80	67,05	6,30	9,95	
71	CH ₂ CH ₂ - -COOC ₂ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	1	base, eb _{0,2} = 204-208	28	67,98	6,71	9,34	67,85	6,80	9,25	
72	CH ₂ CH ₂ - -COOC ₂ H ₅	O	H	C ₆ H ₅	2	base, eb _{0,05} = 205-215 chlorhydrate F: 168-170	37	61,61	6,60	7,99	Cl: 10,10 61,50	6,75	8,15	Cl: 10,15
73	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	O	H	C ₆ H ₅	1	base, eb _{0,3} = 208-212								

96, par perte d'éthanol ou d'ammoniac (Schéma 6). Les composés **96** à **98** présentent des spectres ir qui excluent la forme d'hydroxy-triazole (bande CO à 1695 cm⁻¹, absence de bande OH dans la région des 3000 cm⁻¹).

Enfin, l'action de l'azoture de sodium sur l'éthoxy-pyrroline **1** conduit au pyrrolo[1,2-*a*]tétrazole **99**, conformément aux indications de la littérature (23, 25). L'absence de bande caractéristique du groupe N₃ (à 2100-2200 cm⁻¹), dans le spectre ir d'une solution dans le dichlorométhane, ainsi que la présence d'une forte bande d'absorption à 1080 cm⁻¹ sont en accord avec la structure d'un tétrazole (26).

Plusieurs dérivés de l'imidazole (Tableau II) ou de l'imidazolidone-2 (Tableau III) ont montré des propriétés inhibitrices de la ptose réserpinique chez le rat, tout en étant peu toxiques.

SCHEMA 6



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc chauffant de Köfler (sauf mention F, pour les points de fusion en tube capillaire). Les spectres ir ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 177. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R 12 B (60 MHz) en utilisant comme référence le tétraméthylsilane ($\delta = 0$).

Ethoxy-2 Δ^1 -pyrrolines et homologues (**1** à **5**).

Les dérivés **1** à **5** ont été préparés à partir des pyrrolidones-2 et de leurs homologues (phényl-5 tétrahydro-3,4,5,6 pyridone-2 et phényl-6 tétrahydro-4,5,6,7 [3H]azépinone-2), au moyen du tétrafluoroborate de triéthylxonium, selon le procédé décrit antérieurement (1, 23).

Les phényl-4, phényl-5 et benzyl-5 pyrrolidones-2, ainsi que la phényl-5 tétrahydro-3,4,5,6 pyridone-2 ont été synthétisées conformément aux travaux publiés (1, 27, 28).

Phényl-6 tétrahydro-4,5,6,7 [3H]azépinone-2.

1) Phényl-5 cyano-5 pentanoate d'éthyle.

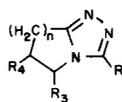
On dissout 234 g (2 moles) de cyanure de benzyle, dans 1200 ml de diméthylformamide, et on ajoute progressivement 87 g (2 moles) d'hydruure de sodium en suspension huileuse à 55-60%, débarrassés de l'huile par lavage à l'éther de pétrole. Après 24 heures d'agitation à température ordinaire, 390 g (2 moles) de bromo-4 butyrate d'éthyle sont ajoutés lentement, en maintenant la température inférieure à 40°. Le mélange est porté à reflux pendant 14 heures, concentré à sec, et repris par l'éther. Après filtration et évaporation du solvant, l'huile résiduelle est distillée, on obtient 135 g de liquide, eb_{0,3} = 120-127° avec un rendement de 29%.

2) Hydrogénation et cyclisation.

On dissout 37,6 g (0,16 moles) de l'ester brut précédent dans 150 ml d'éthanol absolu, et hydrogène en présence de Nickel de Raney, à 100° sous une pression de 120 bars. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, l'huile résiduelle est dissoute dans 100 ml de xylène, et chauffée à 140° pendant 10 heures, avec élimination continue de l'eau formée par la cyclisation de l'amino-acide intermédiaire.

Le solide qui cristallise par refroidissement est essoré, lavé au xylène et séché; on obtient 10,3 g de produit, F = 150°, rendement, 35%.

Tableau IV



No.	R	R ₃	R ₄	n	F °C (solvant de crist.)	Rt %	Calculé %			Trouvé %				
							C	H	N	C	H	N		
77	H	H	C ₆ H ₅	1	base F: 118	77	71,32	5,99	22,68	71,40	5,80	22,90		
78	H	C ₆ H ₅	H	1	base, eb _{0,05} = 140	63			22,68			23,00		
				}	F: 125 (acetate d'éthyle)									
					chlorhydrate F: 188	72								
					(propanol-2)									
79	CH ₃	H	C ₆ H ₅	1	base F: 138		72,33	6,57	21,09	72,10	6,60	21,05		
80	CH ₃	H	C ₆ H ₅	2	base F: 178		73,21	7,09	19,70	73,35	7,00	19,65		
				}	(acetate d'éthyle)									
					chlorhydrate F: 203		62,52	6,46	16,82	Cl: 14,20	62,70	6,60	17,10	
					(propanol-2)									
81	CH ₃	C ₆ H ₅	H	1	base F ₁ : 95	78								
				}	(acetate d'éthyle)									
					chlorhydrate F: 178	87	61,14	5,98	17,82	Cl: 15,04	61,15	6,00	18,10	
					(éthanol)									
82	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	base F ₁ : 97	87								
				}	chlorhydrate F: 204	70	62,52	6,46	16,82	Cl: 14,20	62,35	6,40	16,95	
					(propanol-2)									
83	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅		1	chlorhydrate F: 130	75	68,56	5,41	14,11	Cl: 11,90	68,70	5,40	14,20
				}	(propanol-2)									
84	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅		2	base F: 164-166	94	78,51	6,23	15,26	78,55	6,35	15,50	
					(propanol-2)									
				}	chlorhydrate F: 202	99	69,33	5,82	13,48	Cl: 11,37	69,35	6,00	13,50	
					(propanol-2)									
85	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅		3	chlorhydrate F: 240	83	70,03	6,19	12,90	Cl: 10,88	70,20	6,20	12,95
				}	(propanol-2)									
86	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H		1	base F: 167	72							
					(acetate d'éthyle)									
				}	chlorhydrate F: 145	74	68,57	5,41	14,11	68,80	5,60	14,15		
					(acetate d'éthyle)									
87	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	H		1	base F: 128	59							
				}	(acetate d'éthyle)									
					chlorhydrate F: 171	78	69,35	5,82	13,47	Cl: 11,37	69,15	5,80	13,65	
					(propanol-2)									
88	3-pyridyl	H	C ₆ H ₅	1	base F: 156	67	73,26	5,38	21,35	73,15	5,30	21,25		
				}	(acetate d'éthyle)									
89	3-pyridyl	H	C ₆ H ₅		2	dichlorhydrate 2H ₂ O,	62	52,99	5,76	14,54	Cl: 18,40	53,10	5,85	14,65
					F: 140-144									
90	3-pyridyl	H	C ₆ H ₅	3	hydrogénofumarate,	45	65,01	5,46	13,78	64,90	5,60	13,80		
				}	F: 182 (éthanol)									
91	3-pyridyl	C ₆ H ₅	H		1	chlorhydrate F: 165	85	64,32	5,06	18,76	Cl: 11,87	64,25	5,00	18,70
					(propanol-2)									
92	3-pyridyl	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	base F: 136	66								
				}	(acetate d'éthyle)									
					dichlorhydrate F: 180	82	58,46	5,19	16,04	Cl: 20,30	58,30	5,25	15,95	
					(acetate d'éthyle)									
93	4-pyridyl	C ₆ H ₅	2		base F: 194	56	73,26	5,38	21,35	73,45	5,25	21,15		
				}	(acetate d'éthyle)									
94	4-pyridyl	H	C ₆ H ₅		2	base F: 199-200	93	73,89	5,84	20,28	73,65	5,75	20,40	
					(propanol-2)									
				}	chlorhydrate 1H ₂ O,	50	55,60	5,48	15,26	Cl: 19,31	55,50	5,50	15,20	
					F: 230 (propanol-2)									
95	4-pyridyl	H	C ₆ H ₅		3	fumarate F: 223	40	68,94	5,79	16,08	69,10	5,80	16,10	
				}	(propanol-2)									
96	OH	H	C ₆ H ₅		1	base F: 170	47	65,65	5,51	20,88	65,60	5,70	20,75	
97	OH	H	C ₆ H ₅		2	base F: 200-202	54	66,95	6,09	19,52	66,85	6,25	19,30	
				}	(propanol-2)									
98	OH	H	C ₆ H ₅		3	base F: 198	59	68,10	6,59	18,32	68,05	6,60	18,55	
					(propanol-2)									

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅NO: C, 76,16; H, 7,99; N, 7,40. Trouvé: C, 76,25; H, 7,8; N, 7,65.

Amino-2 Δ¹-pyrrolines et homologues (6 à 10).

Les dérivés aminés 6 à 10 ont été obtenus par action de l'ammoniac (en autoclave) ou du chlorure d'ammonium sur les dérivés éthoxy-2, 1 à 5, selon les méthodes décrites dans des travaux antérieurs (1,2,3).

Dérivés *N*-Substitués d' amino-2 Δ^1 -pyrrolines et homologues (**11** à **15**, **18** à **39**).

Ils sont préparés de façon générale par action de l'amine correspondante, en excès de 100% (diméthylacétal de l' amino-2 acétaldéhyde, ou éthanolamine), ou en quantité équimoléculaire (amino-2 acide, monoacylhydrazine, carbazate d'éthyle, ou semicarbazide) ou d'un chlorhydrate d'ester éthylique d' amino-2 acide en quantité équimoléculaire, sur les dérivés **1** à **5**. La réaction est effectuée en solution dans l'éthanol, à ébullition et sous agitation, pendant 24 à 48 heures.

Dans certains cas, en particulier ceux des hydrazides **26** à **39**, le produit de condensation cristallise au sein du solvant après refroidissement, ou au cours même de la réaction. Sinon, le solvant est évaporé et le résidu cristallisé dans le solvant approprié, ou distillé sous pression réduite.

Chlorhydrate de chloro-2 éthylamino) 2 phényl-4 Δ^1 -pyrroline (**16**).

Il est préparé par addition lente de 0,3 mole de chlorure de thionyle à une solution de 0,1 mole de dérivé **14** dans le chloroforme à 0°. Après agitation pendant 20 heures à température ordinaire, puis 1 heure à reflux, le solvant est évaporé et le résidu est cristallisé dans le propanol-2.

L'homologue **17** est obtenu de façon similaire à partir de l'amine **15**. Phényl-6 dihydro-6,7 [5*H*] pyrrolo[1,2-*a*]imidazole (**40**).

On chauffe à reflux 17,2 g (69,5 mmoles) d'amine **11** avec 60 ml d'acide chlorhydrique *N* et 540 ml d'eau, pendant 24 heures. La solution refroidie est alcalinisée par la soude et extraite à l'éther. L'éther est lavé avec solution saturée de chlorure de sodium, séché et évaporé. Le résidu cristallise spontanément, $F = 110^\circ$.

Les dérivés **41** et **42** ont été préparés de la même façon à partir des amines **12** et **18**. L'imidazole **43** a été obtenu par réaction de l'éthoxy-2 benzyl-4 Δ^1 -pyrroline **5** sur l'acétal d' amino-2 acétaldéhyde, sans isolement du composé intermédiaire.

Méthyl-3 phényl-6 tétrahydro-5,6,7,8 pyrido[1,2-*a*]imidazole chlorhydrate, **44**.

On dissout 10,2 g (0,05 mole) du dérivé **2** dans 25 ml de dioxane et chauffe à reflux, avec 0,1 g d'acide *p*-toluène sulfonique, en ajoutant goutte à goutte une solution de 2,8 g (0,05 mole) de propargylamine dans 20 ml de dioxane. L'ébullition est maintenue pendant 1 heure, puis le solvant est évaporé et le résidu sec est repris par du chloroforme, lavé à l'eau et séché. Après évaporation du chloroforme, le solide résiduel est dissous dans 50 ml de propanol-2 et transformé en chlorhydrate par addition d'acide hydrochlorique en solution dans l'éther anhydre.

Diphényl-3,6 dihydro-6,7 [5*H*] pyrrolo[1,2-*a*]imidazole, chlorhydrate, **46**.

Une solution contenant 9,45 g (0,05 mole) de dérivé **1** et 8,58 g (0,05 mole) de chlorhydrate d' α -amino-acétophénone dans 100 ml d'éthanol est portée à reflux, avec agitation, pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est trituré avec de l'acétate d'éthyle, essoré et séché. Il est redissous dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffé à ébullition pendant 24 heures. La solution refroidie est filtrée, lavée à l'éther et concentrée à sec. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, $F = 204^\circ$.

Les composés **47** à **52** ont été synthétisés de façon identique, à partir des dérivés **1**, **2** ou **3** et de l' α -aminoacétophénone, de l' α -aminopropiophénone ou de l' α -aminobutyrophénone.

Diphényl-2,6 dihydro-6,7 [5*H*] pyrrolo[1,2-*a*]imidazole, chlorhydrate, **53**.

1) Phénacyl-1 phényl-4 imino-2 pyrrolidine, chlorhydrate, **60**.

Une solution contenant 8 g (0,05 mole) de dérivé aminé **6** et 7,7 g (0,05 mole) d' α -chloracétophénone dans 100 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 2 heures. Le résidu d'évaporation du solvant est cristallisé dans le propanol-2. On recueille 7,3 g de produit *F* dec, 240-250°, avec un rendement de 46%; ir (bromure de potassium): bande à 1675 cm^{-1} ; rnm (CD_3COOD): δ ppm 2 (2 triplets 4 H, pyrrolidine), 3,2 à 4,2 (massif, 3 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,4 (singulet, 1 H, NH) 7,35 à 8,2 (10 H, 2C H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, HCl: C, 68,67; H, 6,08; N, 8,90; Cl, 11,36. Trouvé: C, 68,4; H, 6,15; N, 9,1; Cl, 11,5.

2) Cyclisation.

On dissout 4 g de chlorhydrate **60** dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffe à reflux pendant 72 heures. Après évaporation à sec, le résidu est agité pendant 24 heures avec l'acétate d'éthyle, puis recristallisé dans le propanol-2, $F = 204^\circ$ dec.

Les composés **54** à **56** ont été préparés de façon analogue, à partir des amines **6** et **7** d' α -chloroacétophénone ou d' α -bromopropiophénone.

Carbéthoxy-2 hydroxy-3 phényl-6 dihydro-6,7 [5*H*] pyrrolo [1,2-*a*]imidazole, **57**.

On dissout 9,45 g (0,05 mole) de dérivé **1** et 10,5 g (0,053 mole) de chlorhydrate d' amino-2 malonate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol et chauffe à reflux pendant 24 heures.

Le résidu d'évaporation à sec est repris par du chloroforme, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et séché. Après évaporation du solvant, le produit est cristallisé dans l'acétate d'éthyle, $F = 215^\circ$; rnm DMSO- d_6 : δ ppm 1,2 (triplet, $J = 0,73$ Hz, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 4,1 (quadruplet, $J = 0,73$ Hz, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,15 (triplet, $J = 0,8$ Hz, 1 H, CH), 3,6 à 4,4 (massif mal défini, 4 H pyrrolidine), 7,35 (singulet, 5 H, C_6H_5).

Les homologues **58** à **59** ont été obtenus de la même façon, à l'état de bases, par réaction de **2** et **3** avec l' amino-2 malonate d'éthyle.

Nitrométhyle-2 phényl-4 Δ^1 -pyrroline, (**74**).

On chauffe à reflux 31,1 g (0,165 mole) d'imino-éther **1** et 165 g (2,7 mole) de nitrométhane avec 1 g d'éthylate de sodium pendant 96 heures, en distillant progressivement l'éthanol formé. Après refroidissement, le mélange est repris par l'éther, lavé à l'eau et concentré sous pression réduite. Le résidu cristallise par addition d'éther. On recueille 24,5 g de solide, $F = 114^\circ$ avec un rendement de 73%.

Aminométhyl-2 phényl-4 Δ^1 -pyrroline, (**75**).

On hydrogène 20 g (0,098 mole) du dérivé nitré **74** en solution dans 400 ml d'éthanol en présence de nickel Raney, à 65-70°, sous pression ordinaire. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène (env. 24 heures), la solution est filtrée, et distillée. On obtient 13,5 de liquide $e_{b,0}$ = 115-120° avec rendement de 79%.

Oxo-3 phényl-6 hexahydro-2,3,5,6,7,7a [1*H*] pyrrolo[1,2-*c*]imidazole (**76**).

Une solution de 7,3 g (0,042 mole) d'amine **75** dans 120 ml de carbonate d'éthyle est portée à reflux pendant 24 heures, puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est ensuite chauffé à 270° pendant 1 heure sous azote, puis distillé. On recueille 3,9 g de liquide $e_{b,0}$ = 182° avec un rendement de 46%.

Oxo-3 phényl-6 tétrahydro-3,5,6,7 [2*H*] pyrrolo[1,2-*c*]triazole-1,2,4 (**96**).

On chauffe 7 g (28 mmoles) du composé **38** à 170°, sous 0,1 mm, puis distille sous cette pression: l'huile recueillie cristallise spontanément par refroidissement; ir (dichlorométhane): fortes bandes à 1610 et surtout 1695 cm^{-1} (CO d'une urée cyclique) - large absorption à 3200 cm^{-1} (NH); rnm (deuteriochloroforme): δ ppm 2,8 à 4,3 (massif, 5 H pyrrolidine), 7,3 (singulet, 5 H, C H), 10 à 12 (massif, 1 H, NH).

Oxo-3 phényl-6 hexahydro-2,3,5,6,7,8 pyrido[1,2-*c*]triazole-1,2,4 (**97**).

Une solution de 20,3 g (0,1 mole) de dérivé **2** et 10,4 g (0,1 mole) de carbazate d'éthyle dans 400 ml d'éthanol est portée à reflux pendant 20 heures. Après évaporation à sec, le résidu est cristallisé dans le propanol-2; ir (chloroforme): absorptions à 1585 et 1700 cm^{-1} (N-CO-NH) et à 3200 cm^{-1} (NH).

L'homologue **98**, dérivé de l'azépine, a été synthétisé de façon identique, à partir de **3**.

Phényl-6 dihydro-6,7 [5*H*] pyrrolo[1,2-*a*]tétrazole, (**99**).

On dissout 9,5 g (0,05 moles) d'imino-éther **1** et 9,75 g (0,15 moles) d'azoture de sodium dans 40 ml d'acide acétique, et chauffe à 60°, sous

agitation, pendant 48 heures. Après refroidissement, la masse pâteuse est reprise par 350 ml d'éther. La solution étherée est agitée avec du carbonate de potassium, filtrée, lavée à l'eau et évaporée. Le résidu cristallise spontanément. On recueille 5,4 g de produit, F = 70° avec un rendement de 58%.

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{10}N_4$: C, 64,50; H, 5,41; N, 30,08. Trouvé: C, 64,3; H, 5,4; N, 29,75.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) M. Langlois, Cl. Guillonnet, T. Vo Van, J. Maillard, R. Morin, Ch. Manuel et M. Benharkate, *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 161 (1978).
- (2) H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle et W. R. F. Lingier, *Chem. Ber.*, **103**, 1960 (1970).
- (3) R. Neidlein et M. Ziegler, *Arch. Pharm.* **306**, 531 (1973).
- (4) K. Meguro et Y. Kuwada, *Tetrahedron Letters*, 4039 (1970).
- (5) K. Meguro, H. Tawada, H. Miyano, Y. Sato et Y. Kuwada, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2375 et 2382 (1973).
- (6) J. B. Hester, A. D. Rudzik et B. V. Kamdar, *J. Med. Chem.*, **14**, 1078 (1971).
- (7) A. Walser et G. Zenchoff, *ibid.*, **20**, 1694 (1977).
- (8) J. P. Maffrand, G. Ferrand et F. Eloy, *Tetrahedron Letters*, 3449 (1973).
- (9) J. P. Maffrand, G. Ferrand et F. Eloy, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **9**, 539 (1974).
- (10) T. Hara, K. Itoh et N. Itoh, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1233 (1976).
- (11) A. W. Chow, R. I. Gyurik et R. C. Parish, *ibid.*, **13**, 163 (1976).
- (12) R. B. Moffett, B. V. Kamdar et P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.*, **19**, 192 (1976).
- (13) E. Szarvasi, M. Grand, J. C. Depin et A. Betbeder-Matibet, *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 113 (1978).
- (14) T. Hara, H. Fujimori, Y. Karama, T. Mori, K. Itoh et Y. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2584 (1977).
- (15) U. Golik, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 613 (1976).
- (16) T. Jen, P. Bender, H. Vanhoeven, B. Dienel et B. Loev, *J. Med. Chem.*, **16**, 407 (1973).
- (17) T. Jen, B. Dienel, F. Dowalo, H. Van Hoeven, P. Bender et B. Loev, *ibid.*, **16**, 633 (1973).
- (18) J. Mandereau, E. Nguyen Tri Xuong et P. Renaud, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **9**, 344 (1974).
- (19) E. Profft et F. J. Becker, *J. Prakt. Chem.*, **30**, 18 (1965).
- (20) J. Korosi, *ibid.*, **23**, 212 (1964).
- (21) A. Etienne, A. Leberre et C. Renault, *C. R. Acad. Sci.*, **C 262**, 365 (1966).
- (22) I. R. Ager, G. W. Danswan, D. R. Harrison, D. P. Kay, P. D. Kennewell et J. B. Taylor, *J. Med. Chem.*, **20**, 1035 (1977).
- (23) A. Etienne et Y. Correia, *Bull. Soc. Chim. France*, 3704 (1969).
- (24) A. Walser, *J. Org. Chem.*, **43**, 936 (1978).
- (25) B. Stanovnik, M. Tisler et P. Skufca, *ibid.*, **33**, 2910 (1968).
- (26) S. Carboni, A. Da Settimo, P. L. Ferrarini et P. L. Ciantelli, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1037 (1970).
- (27) M. Tomoeda, Y. Tani et H. Okada, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 1213 (1966); *Chem. Abstr.*, **67**, 2960 (1967).
- (28) M. Julia, B. Millet et J. Bagot, *Bull. Soc. Chim. France*, 987 (1968).

English Summary.

The synthesis of pyrrolo[1,2-a]imidazoles, pyrrolo[1,2-c]triazoles and pyrrolo[1,2-a]tetrazole is described. Several homologous compounds contain the pyridine or the azepine ring instead of the pyrrole ring. They were obtained from cyclic amidines, by means of reactions which have been described for other heterocyclic compounds.