

Yamien Effi, Sylvain Rault, Jean-Charles Lancelot et Max Robba*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen cédex, France

Reçu le 9 juillet 1986

Les amino-5 pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*]pyrazines sont obtenues par cyclisation intramoléculaire des dérivés de la *N*-(pyrrolyl-1)-3 thiényl-2 urée. La synthèse de ces dérivés a été mise au point à partir de l'azoture de (pyrrolyl-1)-2 thényle-3. Les spectres de rmn sont étudiés.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 431 (1987).

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques nouveaux à visée thérapeutique résultant de l'accolement du thiophène et du pyrrole à un cycle azoté [1], nous avons décrit la synthèse de nombreux dérivés des pyrrolothienopyrazines [2]. Nous complétons ce travail par l'étude des voies d'accès et de la synthèse des dérivés *N*-Substitués de l' amino-5 pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*]pyrazine **19**.

Ces derniers sont accessibles par mise en oeuvre de la cyclisation intramoléculaire d'urées dérivées de la *N*-(pyrrolyl-1)-3 thiényl-2 urée dont nous avons mis la synthèse au point ou par substitution nucléophile à partir de la chloro-5 pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*]pyrazine **6** [3]. Lorsque l'azoture de (pyrrolyl-1)-3 thényle-2 **3** [4] est traité à température ambiante dans le chloroforme avec une amine secondaire (morpholine, pipéridine, pyrrolidine), la réaction conduit à la formation d'un mélange de l'amide **4** et de l'urée **16-18** correspondante, qui ne peuvent être séparées facilement. Le traitement de ce mélange au moyen d'oxychlorure de phosphore au reflux forme la thiéno-pyrrolizine **5** et les aminopyrrolothienopyrazines correspondantes **28-30**, facilement séparables en milieu acide.

reflux des amines correspondantes, ou mieux par condensation à froid avec l'anhydride mixte **2**. Leur cyclisation au moyen de l'oxychlorure de phosphore forme la thiéno-pyrrolizine **5** dont nous avons antérieurement décrit la synthèse [5]. Les amino-5 pyrrolothienopyrazines sont obtenues par traitement de la chloropyrazine **6** [3] au reflux des amines. Cette séquence est longue et n'offre qu'un faible rendement, c'est pourquoi, nous avons ré-étudié les conditions d'obtention des urées intermédiaires afin d'accéder à de nouvelles aminopyrazines.

Tableau II

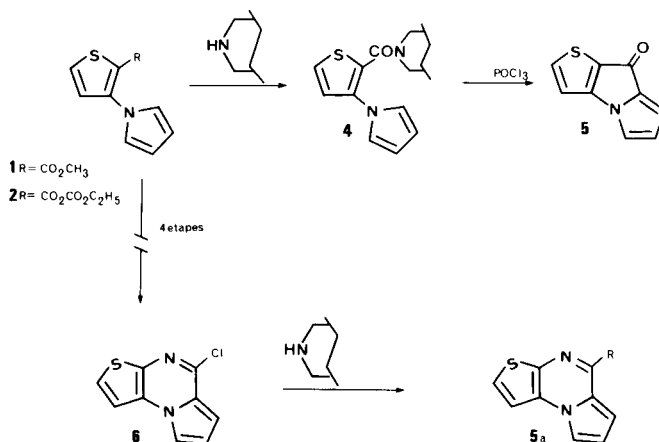
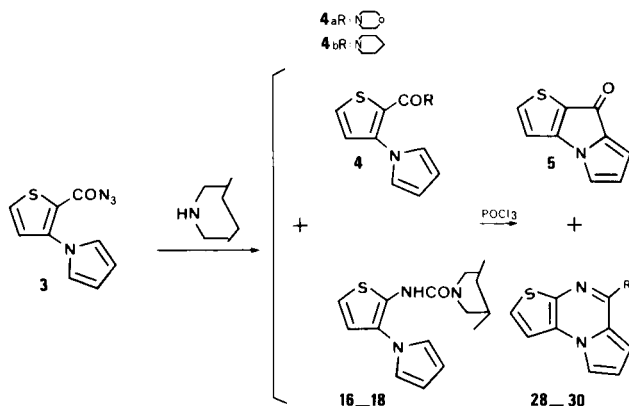


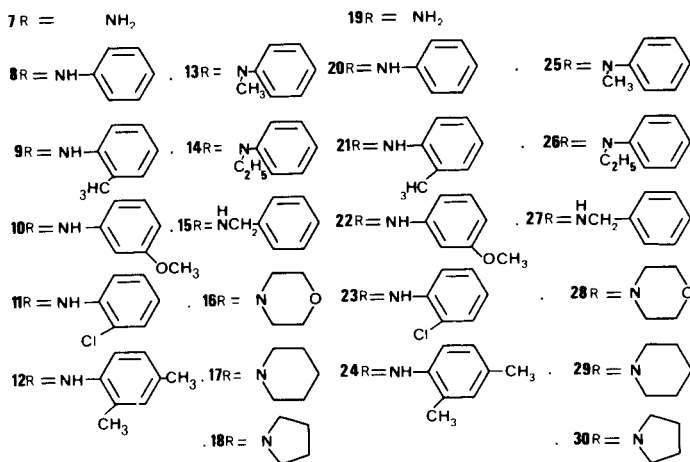
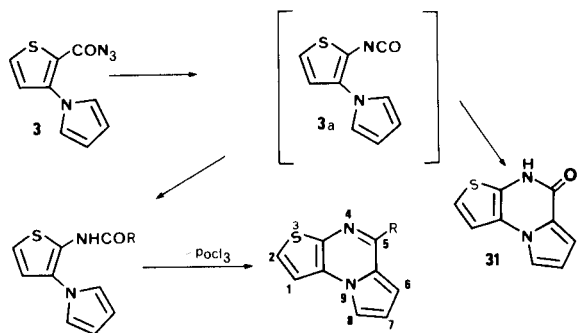
Tableau I



Afin d'établir sans ambiguïté la structure de ces deux composés, nous en avons réalisé une synthèse univoque. Les amides **4** peuvent être obtenues à partir de l'ester **1** au

Leur synthèse nécessite un réarrangement de Curtius préalable formant l'isocyanate **3a** instable qui conduit facilement à chaud ou en milieu acide à la pyrazinone **31** [4]. Ce réarrangement est réalisé par un chauffage modéré de l'azoture **3** au reflux du chloroforme préalablement à l'addition d'amine. Lorsque la réaction est conduite dans ces conditions, elle forme avec un rendement quantitatif les urées correspondantes **8-18** sans formation d'amide. L'urée monosubstituée **7** est obtenue en faisant barboter un courant d'ammoniac dans une solution chloroformique bouillante de l'azoture **3**. La cyclisation monomoléculaire est ensuite réalisée par le chauffage au reflux de l'oxychlorure de phosphore suivi d'un traitement en milieu alcalin. Les aminopyrazines **19-30** sont ainsi obtenues avec un rendement de 30 à 70% à partir de l'azoture **3**.

Tableau III



L'analyse des spectres ir confirme les structures proposées de même que celle des spectres de rmn qui sont analysables au premier ordre. Toutefois, la comparaison des déplacements chimiques des aminopyrazines **19-24** avec ceux des dérivés de la dihydropyrazinone antérieurement étudiés (oxo-5, thioxo-5, hydrazino-5 dihydropyrazine) [3] est en faveur de l'existence préférentielle de la forme dihydroiminopyrazine de type **20a**.

Figure I



Dans le cas des dérivés substitués par des amines secondaires tels que **25, 26, 28, 29** et **30**, on peut émettre l'hypothèse d'une délocalisation électronique au niveau du système NCN induisant une restriction de rotation autour de la liaison exocyclique qui conduit à l'existence de conformations privilégiées (**26a**).

Figure II



Ceci est confirmé par le fort blindage du proton H6 dans les dérivés **25** et **26**, qui est dû à l'effet diamagnétique du cycle aromatique spatialement proche.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au Banc Köfler. Les spectres ir sont relevés dans le bromure de potassium sur un spectromètre Perkin-Elmer 157 G. Les spectres de rmn sont enregistrés dans le DMSO-d₆, sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne.

Méthode générale d'obtention de *N*-(pyrrolyl-1)-3 thiényl-2 urées **8-18**. Tableau (IV).

On porte au reflux pendant 15 minutes une solution de 2 g (0,009 mole) d'azoture de (Pyrrolyl-1)-3 thényle-2 **3** dans 100 ml de chloroforme, puis on ajoute (0,013 mole) d'amine. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1 h 30. Le chloroforme est éliminé sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans un solvant approprié.

Méthodes générales d'obtention des pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[2,3-*e*]pyrazines. Tableau (V).

Méthode a.

Une suspension de 5 g (0,024 mole) de chloro-5 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[2,3-*e*]pyrazine **6** dans 20 ml d'amine est chauffée à 100° 1 h 30. L'excès d'amine est éliminé sous pression réduite et le résidu est agité dans 60 ml d'eau. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans un solvant approprié. Lorsque le produit se présente sous forme d'huile, la solution est extraite à l'éther éthylique puis distillée.

Méthode b.

Une solution de 1,5 g (0,0053 mole) de *N*-(pyrrolyl-1)-3 thiényl-2 urée dans 10 ml d'oxychlorure de phosphore est portée au reflux 2 h. L'oxychlorure de phosphore est éliminé sous pression réduite et le résidu formé est agité dans 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 6*N*. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans un solvant approprié. Lorsqu'il s'agit d'un produit huileux, la solution est extraite à l'éther éthylique puis distillée.

N-(Pyrrolyl-1)-3 thényle-2 morpholine **16**.

Méthode a.

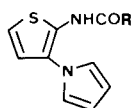
On porte au reflux pendant 20 h une suspension de 5 g (0,024 mole) de (pyrrolyl-1)-3 thényle-2 **1** dans 10 ml de morpholine. La morpholine est évaporée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 100°, p = 5,5 g, rendement: 84%; ir: ν cm⁻¹ 1615 (C=O), bandes CH: 3120, 3100, 2980 et 2910.

Anal. Calculé pour C₉H₁₄N₂O₂S: C, 59,53; H, 5,38; N, 10,68; S, 12,20. Trouvé: C, 59,37; H, 5,45; N, 10,87; S, 12,06.

Méthode b.

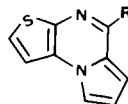
Une solution de 2 g (0,0080 mole) de carbonate d'éthyle et de (pyrrolyl-1)-3 thényle-2 **2** dans 10 ml de morpholine est agitée à température ordinaire pendant 3 h, puis chauffée au reflux 1 h. La morpholine est éliminée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique, F = 100°, p = 1,5 g, rendement: 71%. Les spectres ir des composés obtenus par les méthodes a et b sont superposables.

Tableau IV



No.	(F°C)	Solvant de recristallisation	Rdt %	IR ν cm^{-1} (KBr)	Formules	Analyses (%)			
8	160°	Ether ethylique	82	NH = 3280, 1595 C=O = 1640	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	C = 63,59	H = 4,63	N = 14,83	S = 11,29
9	170°	Ether ethylique	86	NH = 3340, 3230 C=O = 1640	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	C = 64,63	H = 5,09	N = 14,14	S = 10,76
10	130°	Ether ethylique	74	NH = 3300, 1620 C=O = 1640	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	C = 61,33	H = 4,83	N = 14,41	S = 10,21
11	120°	Ether ethylique	80	NH = 3310, 3230 C=O = 1640	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$	C = 56,69	H = 3,77	N = 13,22	S = 10,09
12	174°	Ethanol	78	NH = 3310 C=O = 1640	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	C = 65,68	H = 5,50	N = 13,50	S = 10,28
13	120°	Ether ethylique	74	NH = 3385 C=O = 1640	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	C = 64,63	H = 5,09	N = 14,14	S = 10,76
14	116°	Ether ethylique	82	NH = 3370 C=O = 1665	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	C = 65,58	H = 5,50	N = 13,50	S = 10,28
15	186°	Ethanol	77	NH = 3350, 3260 C=O = 1635	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$	C = 64,63	H = 5,09	N = 14,14	S = 10,76
16	140°	Ether ethylique	72	NH = 3430 C=O = 1650	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	C = 56,31	H = 5,45	N = 15,16	S = 11,54
17	135°	Ether ethylique	70	NH = 3350 C=O = 1650	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	C = 61,08	H = 6,22	N = 15,26	S = 11,62

Tableau V



No.	Methode	(F°C) Solvant de Recristallisation	Rdt %	IR ν cm^{-1} (KBr)	Formules	Analyses (%)			
19	(b)	230 Ethanol	58%	NH ₂ = 3430, 3280 1625	$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$	C = 57,14	H = 3,73	N = 22,21	S = 16,92
20	(b)	110 Acetonitrile	(b) 64%	NH = 3300 C=N = 1620	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$	C = 67,91	H = 4,18	N = 15,84	S = 12,06
21	(b)	182 Methanol	(b) 60%	NH = 3260 C=N = 1600	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	C = 68,80	H = 4,69	N = 15,05	S = 11,46
22	(b)	160 Methanol	(b) 50%	NH = 3370 C=N = 16,05	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	C = 65,08	H = 4,44	N = 14,23	S = 10,84
23	(b)	110 Ether ethylique	(b) 64%	NH = 3410 C=N = 15,95	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$	C = 60,09	H = 3,33	N = 14,02	S = 10,70
24	(b)	150 Ether ethylique	(b) 71%	NH = 3260 C=N = 1580	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	C = 69,61	H = 5,15	N = 14,33	S = 10,91
25	(b)	160 Ether ethylique	(b) 58%	CH = 3090, 2980 C=N = 1570	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	C = 68,80	H = 3,90	N = 15,05	S = 11,42
26	(b)	140 Ether ethylique	(b) 63%	CH = 3090, 2930 C=N = 1570	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	C = 69,61	H = 5,15	N = 14,33	S = 10,91
27	(b)	130 Ether ethylique	(b) 53%	CH = 3100, 3020 C=N = 1560	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	C = 68,80	H = 4,69	N = 15,05	S = 11,46
28	(a) - (b)	110 Ether ethylique	(a) 64% (b) 57%	CH = 3090, 2850 2830	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	C = 60,22	H = 5,05	N = 16,21	S = 12,34
29	(a) - (b)	E ^p 150 0,5 mm Hg	(a) 51% (b) 41%	CH = 3100, 2950 2870	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$	C = 64,18	H = 5,39	N = 17,28	S = 13,15
30	(a) - (b)	80 Ether ethylique	(a) 64% (b) 43%	CH = 3100, 3040 2940	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$	C = 65,35	H = 5,88	N = 16,33	S = 12,44

Tableau VI

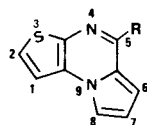
Paramètres rmn relatifs aux protons des dérivés du (thienyl-3)-1 pyrrole substitués sur le thiophene



No.	R	Forme	Protons Thiophéniques		Protons Pyrroliques		δ autres protons
			δ H4	δ H5	δ H2'-5'	δ H3'-4'	
4a	morpholino	a	7,16	7,46	6,93	6,20	CH ₂ = 3,51 et 3,30
4b	pipéridino	a	7,20	7,33	6,95	6,20	CH ₂ = 3,26 et 1,33
7	NH ₂	b	6,90	6,75	6,83	6,18	NH = 8,40, NH ₂ = 6,18
8	anilino	b	6,96	6,90	6,90	6,21	NH = 9,16 et 8,68, C ₆ H ₅ = 7,28
9	<i>o</i> -toluidino	b	7,03	6,85	6,91	6,20	NH = 9,05 et 8,38, CH ₃ = 2,16 C ₆ H ₄ = 7,71 et 6,91
10	<i>m</i> -anisidino	b	6,91	6,91	6,91	6,23	NH = 9,18 et 8,66, CH ₃ = 3,71 C ₆ H ₅ = 7,08, 6,91
11	<i>o</i> -chloroanilino	b	7,03	6,95	6,95	6,23	NH = 9,51 et 8,86, C ₆ H ₄ = 8,10 et 7,30
12	2,4-xylidino	b	7,00	6,88	6,88	6,23	NH = 9,00 et 8,33, CH ₃ 2,21 et 2,15, C ₆ H ₃ = 6,88 et 7,60
13	N(CH ₃)C ₆ H ₅	b	7,06	6,90	6,81	6,05	NH = 7,56, CH ₃ = 3,18, C ₆ H ₅ = 7,33
14	N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	b	7,06	6,98	6,76	6,05	NH = 7,28, CH ₂ = 3,66, CH ₃ = 1,03, C ₆ H ₅ = 7,28
15	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	b	6,93	6,78	6,86	6,18	NH = 8,46 et 3,25, CH ₂ = 4,24 C ₆ H ₅ = 7,23
16	morpholino	b	7,22	6,98	6,98	6,11	NH = 8,48, CH ₂ = 3,51 et 3,30
17	pipéridino	b	7,16	6,82	6,91	6,06	NH = 9,00, CH ₂ = 3,30 et 2,80
18	pyrrolidino	b	7,29	6,90	6,88	6,11	NH = 8,46, CH ₂ = 3,33, 2,66

Tableau VII

Paramètres rmn relatifs aux dérivés de la pyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-e]pyrazine



No.	R	δ H1	δ H2	δ H6	δ H7	δ H8	δ autres protons
19	NH ₂	7,51	7,11	6,93	6,60	7,81	NH ₂ = 6,73
20	anilino	7,61	7,28	6,93	6,73	7,90	NH = 9,05, C ₆ H ₅ = 7,93 et 7,28
21	<i>o</i> -toluidino	7,62	7,20	7,20	6,73	7,95	NH = 8,83, C ₆ H ₄ = 7,47 et 7,20
22	<i>m</i> -anisidino	7,61	7,36	7,36	6,75	7,98	NH = 8,88, CH ₃ = 3,76, C ₆ H ₄ = 7,58 et 6,55
23	<i>o</i> -chloroanilino	7,64	7,30	7,10	6,73	7,81	NH = 8,84, C ₆ H ₄ = 7,40 et 7,10
24	2,4-xylidino	7,60	7,16	7,16	6,72	7,93	NH = 8,66, CH ₃ = 2,28 et 2,16 C ₆ H ₃ = 7,16 et 6,96
25	N(CH ₃)C ₆ H ₅	7,65	7,36	5,21	6,41	7,86	C ₆ H ₅ = 7,25, CH ₃ = 4,10
26	N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	7,61	7,35	5,08	6,38	7,85	C ₆ H ₅ = 7,25, CH ₂ = 4,10, CH ₃ = 1,21
27	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	7,55	7,13	7,06	6,65	7,86	NH = 7,86, CH ₂ = 4,70, C ₆ H ₅ = 7,23
28	morpholino	7,65	7,38	6,86	6,75	7,98	CH ₂ = 3,76 et 3,56
29	pipéridino	7,61	7,30	6,80	6,66	7,95	CH ₂ = 3,56 et 1,63
30	pyrrolidino	7,50	7,10	7,00	6,63	7,86	CH ₂ = 3,76 et 1,93

N-(Pyrrolyl-1)-3 thénol-2 pipéridine **17**.

Méthode a.

On opère comme pour le dérivé **16** (méthode a) en utilisant 5 g (0,024 mole) de (pyrrolyl-1)-3 thénolate de méthyle-2 **1** et 10 ml de pipéridine. Cristaux jaunes, éther éthylique, $F = 126^\circ$, $p = 5$ g, rendement: 80%; ir: ν cm^{-1} , 1625 (C=O), bandes CH: 3100, 2950 et 2860.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C, 64,60; H, 6,20; N, 10,76; S, 12,29. Trouvé: C, 64,44; H, 6,18; N, 10,59; S, 12,17.

Méthode b.

On opère comme pour le dérivé **16** (méthode b) en utilisant 5 g (0,024 mole) de carbonate d'éthyle et de (pyrrolyl-1)-3 thénol-2 **2** et 10 ml de pipéridine, $F = 126^\circ$, $p = 1,8$ g, rendement: 86%. Les spectres ir des composés obtenus par les méthodes a et b sont superposables.

N-(Pyrrolyl-1)-3 thénol-2) pyrrolidine **18**.

Méthode a.

On opère comme pour le dérivé **16** (méthode a) en utilisant 10 g (0,048 mole) de (pyrrolyl-1)-3 thénolate de méthyl-2 **1** et 20 ml de pyrrolidine. Cristaux beiges (éther éthylique), $F = 110^\circ$, $p = 10,50$ g, rendement: 88%; ir: ν cm^{-1} , 1600 (C=O), bandes CH = 3150, 3100, 2940 et 2880.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C, 63,40; H, 5,73; N, 11,38; S, 12,99. Trouvé: C, 63,34; H, 5,71; N, 11,40; S, 13,00.

Méthode b.

On opère comme pour le dérivé **16** (méthode b) en utilisant 2 g (0,0080 mole) de carbonate d'éthyle et de (pyrrolyl-1)-3 thénol-2 **2** et 10 ml de pyrrolidine, $F = 110^\circ$, $p = 1,6$ g, rendement: 81%. Les spectres ir des composés obtenus par les méthodes a et b sont superposables.

N-(Pyrrolyl-1)-3 thiényl-2 urée **7**.

A une solution de 8 g (0,036 mole) d'azoture de (pyrrolyl-1)-3 thénol-2 **3** dans 200 ml de chloroforme, sous agitation à température ordinaire, on ajoute 50 ml d'une solution d'ammoniaque à 20%. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F = 234^\circ$, $p = 3,5$ g, rendement: 46%; ir: ν cm^{-1} 3440, 3340, 3260 et 1610 (NH) et (NH₂); 1660 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: C, 52,17; H, 4,38; N, 20,28; S, 15,44. Trouvé: C, 52,17; H, 4,38; N, 20,13; S, 15,32.

BIBLIOGRAPHIE

[1] S. Rault, Y. Effi, J.-C. Lancelot et M. Robba, *Heterocycles*, **24**, 575 (1986) (et références citées).

[2] Y. Effi, J.-C. Lancelot, S. Rault et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 17 (1986) (et références citées).

[3] Y. Effi, J.-C. Lancelot, S. Rault et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 913 (1983).

[4] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980).

[5] S. Rault, J.-C. Lancelot, Y. Effi, et M. Robba, *Heterocycles*, **20**, 477 (1983).

English Summary.

5-Aminopyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*]pyrazine derivatives were obtained by intramolecular cyclisation of *N*³-(1-pyrrolyl)-2-thienylurea derivatives. Synthesis of these latter compounds was achieved from 2-(1-pyrrolyl)-3-thenoylazide *via* a Curtius rearrangement. The ¹H nmr spectra are discussed.