

ETUDE D'UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DU CYCLE PYRROLO [1,2-d]-AS-TRIAZINIQUE

M. ROBBA, D. MAUME et J.C. LANCELOT.

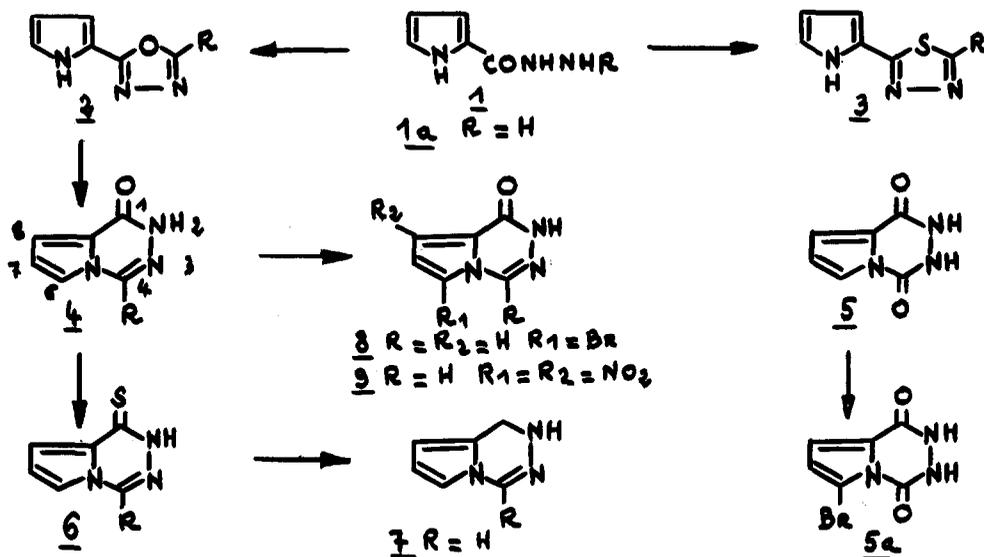
Laboratoire de Pharmacie Chimique. U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Vaubénard 14032- CAEN-CEDEX

(Received in France 7 July 1973; received in UK for publication 13 July 1973)

L'accès aux pyrrolo [1,2-d]-as-triazines a déjà été réalisé par deux méthodes : cyclisation de l'hydrazine avec des pyrroles dicarboxylés en -1,2⁽¹⁾ et cyclodeshydratation d'hydrazones pyrroliques⁽²⁾. Grâce à une réaction de réarrangement en milieu alcalin d'oxadiazolylin-doles, nous avons obtenu des as-triazino [4,5-a] indoles^{(3),(4)}. L'adaptation de cette transposition à des (pyrrolyl-2)-2 oxadiazoles-1,3,4 2 constitue une troisième synthèse des pyrrolo [1,2-d]-as-triazines conduisant à des 2H pyrrolo [1,2-d]-as-triazinones-1 4.

Les acylhydrazides 1b, 1c et 1d sont préparés par condensation de l'hydrazide du carboxy-2 pyrrole 1a⁽⁵⁾ avec les acides formique ou acétique et avec le chloroformiate d'éthyle. La cyclisation de l'hydrazide 1a avec l'orthoformiate d'éthyle au reflux⁽⁶⁾, donne le pyrrolyl-2 oxadiazole 2a. L'homologue méthylé 2b est obtenu par chauffage de l'acétylhydrazide 1c dans PO Cl₃. En vue d'une extension de la réaction de réarrangement à des thiadiazoles-1,3,4, il a été procédé à la synthèse des deux dérivés 3a et 3b par cyclisation des hydrazides 1b et 1c au moyen de P₂S₅ dans la pyridine au reflux.

- TABLEAU 1 -



Le réarrangement du pyrrolyloxadiazole 2a, qui est réalisé par chauffage au reflux dans une solution de KOH dans EtOH pendant 2h30, conduit à la 2H-pyrrolo [1,2-d]-as-triazinone-1 4a. Le réarrangement du méthylpyrrolyloxadiazole 2b exige des conditions beaucoup plus énergiques, ce qui est en accord avec le mécanisme proposé pour les triazinoindolones⁽³⁾. Elle n'est complète qu'après 48h de reflux dans une solution de n-PrONa dans n-PrOH et elle fournit la méthylpyrrolotriazinone 4b. L'hypothèse de la formation de pyrrolo [2,3-d] pyridazinones-4 qui ne pouvait être écartée a priori a été exclue après étude des spectres de RMN. La cyclisation monomoléculaire du carbéthoxyhydrazide 1d qui est effectuée au reflux d'une solution de KOH dans EtOH donne la pyrrolotriazinédione-1,4 5.

- TABLEAU 2 -

N°	R	F°C	SOLVANT ou SUBL.	Rdt %	IR (cm ⁻¹)	RMN (δ en ppm)
<u>1b</u>	CHO	160	MeOH/Et ₂ O	60	↓ (CO) = 1690 ↓ (NH) = 3215 et 1630	6,16 (H4). 6,95 (H3,H5). 8,13 (CH). 9,91 (2NH). 11,57 (NH1)
<u>1c</u>	COCH ₃	180	CH ₃ CN	60	↓ (CO) = 1680 ↓ (NH) = 3340, 3290 et 1635.	1,85 (CH3). 6,04 (H4). 6,81 (H3H5). 9,56 (2NH) 11,34 (NH1)
<u>1d</u>	CO ₂ Et	170	EtOH	85	↓ (CO) = 1740 ↓ (NH) = 3310, 3250 et 1640.	1,18 (CH3). 4,09 (CH2). 6,13 (H4). 6,91 (H3H5). 11,61 (NH1) 9,03 et 9,86 (NH)
<u>2a</u>	H	126	Et ₂ O	100	↓ (NH) = 3180 ↓ (C=N) = 1630	6,33 (H4). 6,91 (H3). 7,16 (H5). 12,21 (NH). 9,19 (CH oxadiazole).
<u>2b</u>	CH ₃	170	Subl.0,05= 200°	85	↓ (C=N) = 1635 ↓ (NH) = 3180	2,48 (CH3). 6,19 (H4). 6,71 (H3). 7 (H5). 11,98 (NH1)
<u>3a</u>	H	154	Subl.0,05= 240°	55	↓ (C=N) = 1575 ↓ (NH) = 3190	6,16 (H4). 6,73 (H3). 6,97 (H5). 11,91 (NH).
<u>3b</u>	CH ₃	216	Subl.0,05= 240°	20	↓ (C=N) = 1575 ↓ (NH) = 3200	2,72 (CH3). 6,26 (H4). 6,73 (H3). 7,05 (H5). 12,06 (NH).
<u>4a</u>	H	265	EtOH	55	↓ (NH) = 3160 ↓ (CO) = 1650	6,76 (H7). 7,08 (H8) 7,66 (H6) 8,74 (H4). 12,06 (NH).
<u>4b</u>	CH ₃	232	Subl.0,05= 190°	80	↓ (NH) = 3180 ↓ (CO) = 1670	2,48 (CH3). 6,69 (H7). 7,01 (H8) 7,50 (H6). 11,54 (NH).
<u>5</u>	-	268	Subl.0,05= 250°	100	↓ (CO) = 1740 et 1700	6,78 (H7,H8). 7,22 (H6). 11,38 (NH).
<u>5a</u>	-	265	Subl.0,05= 240°	65	↓ (CO) = 1645 et 1715	6,88 (H7,H8). 11,62 (NH).
<u>6a</u>	H	228	EtOH	70	↓ (NH) = 3140 ↓ (CS) = 1255	6,87 (H7). 7,25 (H8). 7,70 (H6). 9,02 (H4). 13,80 (NH).
<u>6b</u>	CH ₃	215	Subl.0,05= 190°	40	↓ (NH) = 3120 ↓ (CS) = 1225	2,62 (CH3). 6,94 (H7). 7,31 (H8). 7,77 (H6). 13,28 (NH).
<u>7</u>	H	64	Subl.0,5 = 70°	45	↓ (NH) = 3320 ↓ (CH) = 3100	4,05 (CH2). 5,88 (H8). 6,13 (H7). 6,89 (H6 et NH). 7,58 (H4).
<u>8</u>	-	212	CH ₃ CN	65	↓ (CO) = 1670 ↓ (NH) = 3185	6,94 (H7). 7,15 (H8). 8,43 (H4). 13,14 (NH).
<u>9</u>	-	> 265	CH ₃ CO ₂ H	75	↓ (CO) = 1680 ↓ (NH) = 3190	8,44 (H7). 9,28 (H4). 13,14 (NH).

Dans le but d'accéder à la pyrrolo [1,2-d]-as-triazine au moyen de la désulfuration de thiones, il a été procédé à la thionation des pyrrolotriazinones 4. P2S₅ dans la pyridine au reflux conduit à la pyrrolotriazinethione 6a et à son homologue méthylé 6b. Lorsque la désulfuration de la thione 6a est effectuée à 100° sous 150 Kg d'H₂ en présence de charbon palladié

à 10%, elle est accompagnée d'une hydrogénation partielle du cycle triazinique menant à la dihydro-1,2 pyrrolotriazine 7.

Les premières tentatives de substitution électrophile du cycle pyrrolique dans la pyrrolotriazinone 4a et la pyrrolotriazinedione 5 ont permis d'observer des réactions positives dans le cas de la bromation et de la nitration. Br_2 dans CHCl_3 au reflux donne la bromo-6 pyrrolotriazinone 8 et la bromopyrrolotriazinedione 9. HNO_3 dans H_2SO_4 à 0° pendant 1h provoque une dinitration de 4a en dinitro-6,8 pyrrolotriazinone 9.

Les spectres IR sont relevés dans le nujol et les spectres de RMN dans le DMSO-d6. Les résultats des microanalyses sont en accord avec les structures proposées. Les résultats expérimentaux seront publiés ultérieurement.

- (1) C. JAUREGUIBERRY et B. ROQUES, *Compt. Rend.*, 274, 1703, (1972)
- (2) J.P. CRESS et D.M. FORKEY, *Chem. Comm.*, 1973, 35
- (3) M. ROBBA et D. MAUME, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2333
- (4) M. ROBBA, D. MAUME et J.C. LANCELOT, *Tetrahedron Lett.* à paraître
- (5) H.L. YALE, K. LOSEE, J. MARTINS, M. HOLSING, F.M. PERRY et J. BERNSTEIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 1933, (1953)
- (6) C. AINSWORTH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1148, (1955).