

Cyclisation par amination intramoléculaire dans la série de la pyrazine.

par Jean-Michel VIERFOND*, Yvette METTEY, Line MASCRIER-DEMAGNY et Marcel MIOCQUE

* Faculté de Pharmacie, 34 rue du Jardin des Plantes, 86034 POITIERS
Faculté de Pharmacie, rue J.B. Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY

An original one-pot synthesis of 4,7-diazaindoles is achieved by metalation of methylpyrazines or methylquinoxaline which are then condensed with an aromatic nitrile : an intermediate imine-enamine is formed which leads, by intramolecular cyclization, to diazaindoles.

Poursuivant l'étude de systèmes plurihétérocycliques azotés, nous avons été amenés à diversifier les voies d'accès aux dérivés diazaindoliques. Le système diaza-4,7 indole ou 5H-pyrrolo [2,3-b] pyrazine est connu depuis 1965 (1), alors que les 1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalines le sont depuis 1910 (2). Ces composés sont préparés par des synthèses multistades passant le plus souvent par des pyrazines ou des quinoxalines fonctionnalisées dans les positions 2 et 3 (3 à 8).

Etendant nos observations antérieures sur l'additivité de la quinoxaline vis-à-vis des carbanions (9), nous avons mis au point un mode de préparation de diazaindoles en un stade unique, à partir de la méthylpyrazine ou de la méthylquinoxaline métallées puis condensées avec un nitrile aromatique pour former des imines-énamines qui se cyclisent (schéma n° 1).

A côté des produits 9, 10, 11 et 12 qui doivent être purifiés par chromatographie, la réaction forme, en proportions variables, les énamines non cyclisées 1, 2, 3, 4 ainsi que les énoles 5, 6, 7, 8 issus de leur hydrolyse.

Les modalités pratiques comportent deux possibilités selon que la métallation est réalisée par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide (méthode A) ou par le diisopropylamidure de lithium dans le THF (méthode B).

Le Tableau I regroupe les rendements obtenus avec chacune des méthodes, en fonction des proportions de réactifs mises en oeuvre.

Tableau I

R ₁	R ₂	Proportions des réactifs (*)	Méthode (**)	Composés isolés (rendements %)		
H	H	1/1/1	A	1	5	9
			B	25	2	32
H	H	1/1/0,5	A	0	56	40
			B	10	21	37
CH ₃	H	1/0,5/1	A	2	6	10
		1/1/0,5	B	3	0	24
H	CH ₃	1/1/1	B	0	39	26
		1/1/0,5	B	3	7	11
phényle		1/1/1	A	55	6	4
			B	37	20	8
		1/1/0,5	B	4	8	12
		1/1/1	A	0	0	5
			B	19	6	27
		1/1/0,5	B	11	traces	44

(*) Rapport molaire agent métallant/diazine/nitrile.

(**) Méthode A : A 0,1 mole d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide, on ajoute 0,1 mole de méthylpyrazine diluée dans l'éther anhydre. Après une heure, on introduit 0,1 ou 0,05 mole de benzonitrile dilué dans l'éther anhydre. Après deux heures, on hydrolyse, extrait et fractionne par chromatographie.

Méthode B : A 0,030 mole de diisopropylamidure de lithium dans le THF, on ajoute, après refroidissement à - 70°C, 0,030 mole de méthyl-2 pyrazine diluée dans le THF, puis, après 30 minutes, 0,03 ou 0,015 mole de benzonitrile dilué dans le THF. On ramène la température à 18°C et agite 3 heures. Les composés 9, 10 et 11 sont extraits de la phase organique par évaporation. A l'hydrolyse le dérivé 12 précipite. Dans tous les cas, on purifie par chromatographie.

Références et notes.

- (1) S. KLUTCHKO, H.V. MANSEN et R.I. MELTZER, *J. Org. Chem.*, **30**, 3454, (1965).
- (2) S. RUHEMANN, *J. Chem. Soc.*, **97**, 1438, (1910).
- (3) V.A. AZIMOV et L.N. YAKHONTOV, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **858**, (1913), *Chem. Abstr.* **79**, 105191 x (1973).
- (4) B.A.J. CLARK, R.J. DORGAN et J. PARRICK, *Chem. Ind. London*, 215, (1975) ; *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1361, (1976).
- (5) H. OTOMASU, S. OMIYA, T. SEKIGUCHI et H. TAKAHASHI, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **18**, 2065, (1970), *Chem. Abstr.*, **74**, 22799 x (1971).
- (6) J. KLICNAR, M. HAJEK, J. HOFFMANN et M. VECERA, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **36**, 262, (1971) ; *Chem. Abstr.*, **74**, 76393 d (1971).
- (7) C. IIJIMA et E. HAYASHI, *Yakugaku Zasshi*, **97**, 712, (1977), *Chem. Abstr.*, **88**, 6836 r (1978).
- (8) Y.S. ANDREICHIKOV, S.G. PITIRIMOVA, R.F. SARAIEVA et L.I. VARKENTINE, *Brevet russe* 539884, 25 Décembre 1976, *Chem. Abstr.* **86**, 155695 e. (1977).
- (9) J.M. VIERFOND, Y. METTEY et M. MIOCQUE, *C. R. Acad. Sci., (série C)*, **287**, 467, (1978).
- (10) $^1\text{H RMN}$: δ (CDCl_3 , TMS) : 9 ; 7(s) 1H ; 7,55 (m) 3H ; 7,9(m) 2H ; 8,25(d) 1H ; 8,50(d) 1H ; 11,95 (s éch.) 1H.
11 ; 2,60(s) 3H ; 6,90(s) 1H ; 7,50(m) 3H ; 7,80(m) 2H ; 8(s) 1H ; 11,35 (s éch.) 1H ;
 δ (DMSO-d_6 , TMS) : 10 ; 2,55(s) 3H ; 7,15(s) 1H ; 7,55(m) 3H ; 8,1(m) 2H ; 8,4(s) 1H ; 12,3 (s éch.) 1H ;
12 ; 7,30(s) 1H ; 7,6(m) 5H ; 8,1(m) 4H ; 12,4 (s éch.) 1H.
 Spectres de masse : 9, m/e = 195 ; 10, m/e = 209 ; 11, m/e = 209 ; 12, m/e = 245
- (11) R.N. SHREVE et L. BERG, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 2116, (1947).
- (12) J.A. ZOLTEWICZ et L.S. HELMICK, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 682, (1972).
- (13) J.A. ZOLTEWICZ, T.M. OESTREICH, J.K. O'HALLORAN et L.S. HELMICK, *J. Org. Chem.* **38**, 1949, (1973).

(Received in France 25 November 1980)