

Jean-Philippe Rioult, Michel Cugnon de Sévricourt, Sylvain Rault 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 6 février 1984

La réactivité de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **1** est étudiée vis-à-vis des réactions de quaternarisation, bromation, nitration, Friedel Crafts, Vilsmeier Haack, sulfonation et de Reissert. La structure des produits obtenus est déduite de l'analyse de leur spectre de rmn ou de masse. Les mélanges ont été étudiés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (gc/ms).

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1449 (1984).

Dans le cadre d'une étude générale de composés nouveaux à visée antinéoplasique résultant de l'accolement du thiophène et du pyrrole à un cycle azoté, nous avons récemment décrit la synthèse de pyrrolothiéndiazépines [1] pyrazines [2] pyrimidines [3] et thiéno-pyrrolizines [4].

Nous développons ici l'étude de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **1** dans le but de comparer la réactivité des sommets thiophéniques et pyrroliques en vue d'obtenir de nouveaux dérivés de substitution.

Cette dernière est accessible, comme nous l'avons antérieurement décrit, à partir de la (pyrrolyl-1)-2 thiénylamine-3 **2** [2c], ou de l'azoture de (formyl-2 pyrrolyl-1)-2 thiényl-3 **3** ou encore, de la pyrrolothiénylopyrazinone-4 **4** [2a].

Mise en réaction dans l'acétone avec les iodures d'éthyle ou de méthyle, la pyrazine **1** conduit aux iodoéthylate et iodométhylate **5** et **6**.

La pyrazine possédant deux atomes d'azote, il existait

TABLEAU 1

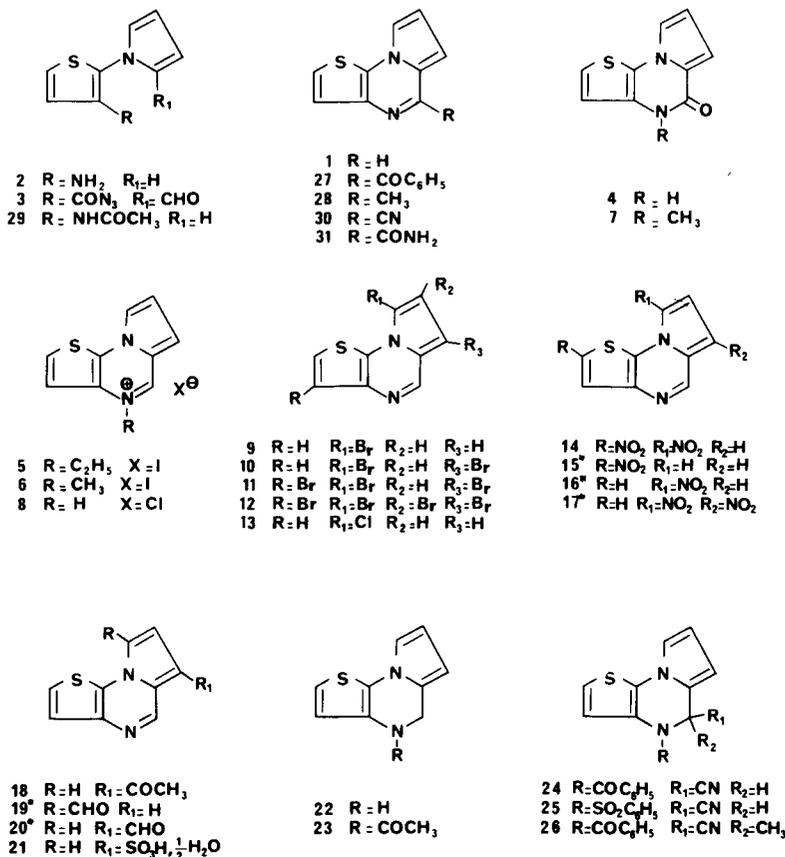


Tableau II

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

Composés No.	δ H2	δ H3	δ H5	δ H6	δ H7	δ H8	δ Autres protons	solvants
1	7,48	7,48	8,90	7,00	7,00	7,93	—	DMSO
1	7,39	7,04	8,74	6,85	6,85	7,43	—	CDCl ₃
5	7,88	7,88	9,70	7,80	7,45	8,73	CH ₃ = 1,56 CH ₂ = 4,75 CH ₃ = 4,33	DMSO
6	7,90	7,72	9,58	7,78	7,40	8,68	—	DMSO
8	7,82	7,60	9,48	7,72	7,36	8,65	—	DMSO
9	7,53	7,40	8,75	7,00	7,00	—	—	DMSO
9	7,38	7,12	8,62	6,85	6,85	—	—	CDCl ₃
10	7,61	7,45	8,65	—	7,28	—	—	DMSO
10	7,40	7,13	8,61	—	6,81	—	—	CDCl ₃
11	7,58	—	8,50	—	7,20	—	—	DMSO
11	7,43	—	8,56	—	6,83	—	—	CDCl ₃
12	7,41	—	8,30	—	—	—	—	DMSO
12	7,45	—	8,56	—	—	—	—	CDCl ₃
13	7,60	7,45	8,71	—	7,18	—	—	DMSO
14	—	8,75	9,53	7,76	8,41	—	—	DMSO
18	7,65	7,50	9,36	—	7,45	7,91	COCH ₃ = 2,50	DMSO
19*	7,56	7,43	8,98	7,10	7,68	—	CHO = 9,78	DMSO
20*	7,53	7,53	9,36	—	7,38	8,00	CHO = 10,11	DMSO
21	7,75	7,50	9,45	—	7,32	8,43	SO ₃ H = 5,33	DMSO
22	6,85	6,56	—	5,68	6,05	6,76	NH = 4,23 CH ₂ = 5,70	DMSO
23	7,2 (m)	7,2 (m)	—	6,06	6,15	6,95	CH ₂ = 4,82	DMSO
24	7,00	6,06	7,10	6,46	6,30	7,30	C ₆ H ₅ = 7,43	DMSO
25	7,3 (m)	7,3 (m)	6,86	6,30	6,06	7,3 (m)	C ₆ H ₅ = 7,3 (m)	DMSO
26	6,92	5,91	—	6,50	6,33	7,26	CH ₃ = 2,03 C ₆ H ₅ = 7,65 et 7,28	DMSO
27	7,60	7,50	—	7,23	7,10	8,10	C ₆ H ₅ = 8,00 et 7,55	DMSO
28	7,38	7,30	—	6,88	6,88	7,78	CH ₃ = 2,68	DMSO
30	7,63	7,46	—	7,15	7,15	8,18	—	DMSO

une ambiguïté quant au site de quaternarisation. Nous avons levé cette ambiguïté par voie chimique; en effet, le traitement de l'iodométhylate **6** par l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse forme la méthyl-4 pyrazinone **7** dont nous avons réalisé une synthèse univoque [2b] par méthylation de la pyrazinone **4**. Cette réaction démontre que la quaternarisation s'effectue sur l'atome d'azote N₄.

La comparaison des spectres de rmn de la base **1** et des dérivés à ammonium quaternaire **5** et **6** révèle un déblindage significatif des protons du système pour ces derniers: ($\Delta\delta \cong -0,4$ ppm: H₂, H₃, H₇; $-0,7$ ppm: H₅, H₆, H₈) (Tableau II).

La protonation de la pyrazine **1** au moyen de l'acide chlorhydrique concentré forme le chlorure de pyrazinium **8** qui cristallise sous forme monohydratée. La comparaison de son spectre de rmn avec ceux des dérivés **5** et **6** est en faveur, comme précédemment, d'une protonation de l'azote N₄.

Les réactions de bromation effectuées à partir de la pyrazine **1** au moyen de brome aboutissent selon les quantités de réactif mises en jeu à la formation de dérivés mono ou polybromés.

La structure des composés obtenus est déduite de l'ana-

lyse de leurs spectres de rmn enregistrés dans le chloroforme.

Ainsi, engagée en solution dans le chloroforme avec un équivalent de brome, la pyrazine **1** conduit à la bromo-8 pyrrolothiénypyrazine **9**.

Dans ces conditions et en présence de deux équivalents de brome, la dibromo-6,8 pyrrolothiénypyrazine **10** est formée tandis que dans le brome pur en excès, la réaction conduit à la tribromo-3,6,8 pyrazine **11**. De plus, le dérivé tétrabromé 3,6,7,8 **12** est également accessible en traitant **11** au reflux du brome.

La chloration de la pyrazine **1** au moyen du chlorure de sulfuryle forme la dichloro-6,8 pyrazine **13** dont la structure est déduite de l'analyse de son spectre de rmn et par comparaison avec celui du dérivé dibromé correspondant **10**.

La pyrazine **1** se montre fragile vis-à-vis des agents de nitration, ainsi, elle est complètement dégradée par le mélange sulfonitrique à 0°. Cependant, engagée à -20° , elle fournit avec un faible rendement un composé dinitré. L'analyse de son spectre de rmn montre que le système a subi une substitution sur le cycle thiophénique et sur le cycle pyrrolique. La mesure d'une constante de couplage

pyrrolique $\beta\beta'$ ainsi que la disparition de la constante à longue distance 5J H8/H5 permettent de préciser que la substitution pyrrolique a eu lieu en 8.

Etant donné la forte influence des groupements nitro sur les déplacements chimiques des protons situés en ortho, le spectre de rmn ne permet pas de préciser la position du deuxième groupement nitro sur le cycle thiophénique. C'est pourquoi, nous avons entrepris une étude détaillée du spectre de masse de ce composé (Figure 1).

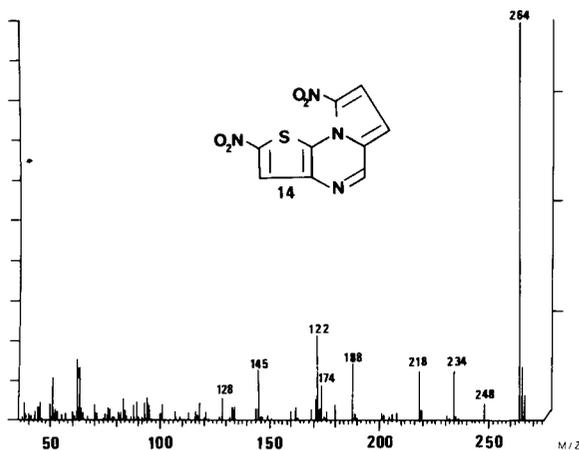


Figure 1. Spectre de masse de la dinitro-2,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **14**.

Ce spectre est caractérisé par un pic de base correspondant au pic moléculaire et par le schéma de fragmentation suivant (Figure 2); les différentes pertes ont été confirmées par l'enregistrement des ions métastables correspondants.

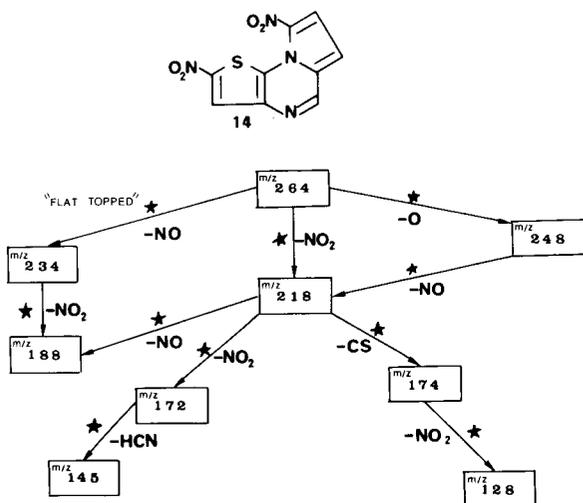


Figure 2. Schéma de fragmentation de la dinitro-2,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **14**.

La présence sur ce spectre du pic m/z 174 correspondant aux pertes successives des ions NO_2 puis CS , associée

à l'absence d'un pic m/z 45: CHS^+ permet d'avancer que la nitration a eu lieu en α de l'atome de soufre, et que par conséquent, ce composé dinitré est la dinitro-2,8 pyrrolothiényopyrazine **14**.

Dans des conditions plus douces, lorsque la pyrazine **1** est traitée avec un équivalent de nitrate de potassium dans l'acide sulfurique à des températures inférieures à -10° , la réaction conduit à des mélanges complexes.

Nous avons étudié la composition de ces mélanges par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Ainsi, lorsque la réaction est conduite à -10° , le mélange obtenu est constitué de 5 composés: 20% de pyrazine **1**, 45% d'un dérivé mononitré, 25% d'un second dérivé mononitré, 5% d'un dérivé dinitré et 5% d'un second dérivé dinitré.

L'analyse des spectres de masse de ces composés nous a permis d'établir leur structure.

Le dérivé mononitré majoritaire présente un spectre de masse (Figure 3) caractérisé par la perte des fragments NO_2 puis CS . Cette séquence nous permet d'établir qu'il s'agit de la nitro-2 pyrrolothiényopyrazine **15**.

Le second composé mononitré présente un spectre de masse (Figure 4) caractérisé par les pertes $\text{M}^+ \cdot \text{NO}$, $\text{M}^+ \cdot \text{NO}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_2$. Cette séquence signe une fragmentation pyrrolique et en tenant compte de la structure du dérivé **14**, nous lui attribuons la structure nitro-8 pyrrolothiényopyrazine **16**.

Un dérivé présente un spectre de masse analogue à la dinitro-2,8 pyrrolothiényopyrazine, nous lui attribuons cette structure **14**. Le second dérivé dinitré présente un spectre caractérisé par des premières fragmentations pyrroliques et pyraziniques sans perte de fragments soufrés, nous lui attribuons la structure dinitro-6,8 pyrrolothiényopyrazine **17**.

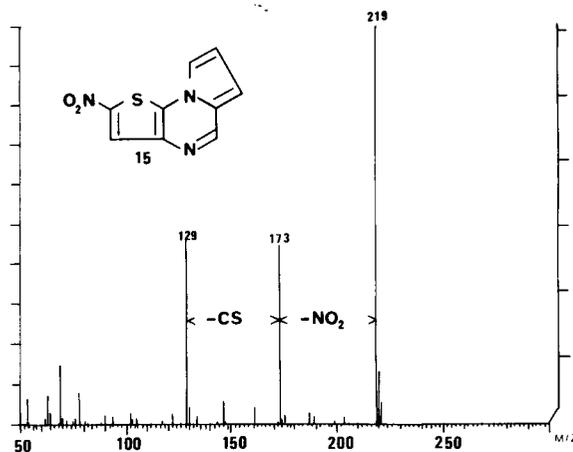


Figure 3. Spectre de masse de la nitro-2 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **15**.

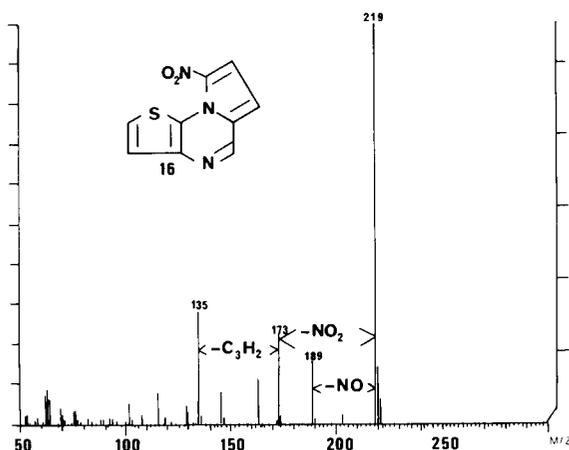


Figure 4. Spectre de masse de la nitro-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **16**.

La réaction de Friedel Crafts menée au moyen d'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium permet d'isoler avec un faible rendement un composé dont le spectre de rmn montre un substitution pyrrolique.

La mesure de la constante $\alpha\beta$ du pyrrole et d'une constante à longue distance 5J H8/H5 démontre qu'il s'agit de l'acétyl-6 pyrrolothiénopyrazine **18**.

La réaction de Vilsmeier Haack conduite en solution dans la diméthylformamide aboutit à la formation d'un mélange. L'étude du spectre de rmn de ce mélange montre qu'il est constitué de 75% de formyl-8 pyrrolothiénopyrazine **19** et de 25% de formyl-6 pyrrolothiénopyrazine **20**.

Lorsque la pyrazine **1** est mise en solution dans l'acide sulfurique concentré, elle se prête également à une réaction de sulfonation pour conduire à l'acide pyrrolothiénopyrazinyl-6 sulfonique **21** dont la structure est déduite de l'analyse de son spectre de rmn.

La double liaison pyrazinique 4,5 peut subir une hydrogénation au moyen de l'aluminohydruure de lithium dans le THF. La dihydropyrazine **22** ainsi obtenue conduit ensuite à l'acétyl-4 dihydropyrazine **23** sous l'action de l'anhydride acétique. Le spectre de rmn de ce composé enregistré à 37° qui montre des signaux thiophéniques et pyraziniques mal définis est en faveur, comme dans le cas des diazépines homologues [1c] de l'existence de deux formes rotamères.

La liaison imine de la pyrazine **1** se prête en outre à la mise en oeuvre de la réaction de Reissert. L'utilisation du cyanure de triméthylsilyle [5] en présence de chlorure d'aluminium et des chlorures de benzoyle et de benzène sulfonyle conduit aux produits d'addition attendus **24** et **25**.

La benzoyl-4 cyano-5 dihydropyrrolothiénopyrazine **24** peut, sous l'action de l'hydruure de sodium dans la DMF, soit subir un réarrangement conduisant à la benzoyl-5 py-

razine **27**, soit en présence d'iodure de méthyle fournir la benzoyl-4 cyano-5 méthyl-5 dihydropyrazine **26**. Cette dernière par traitement en milieu alcalin conduit ensuite à la méthyl-5 pyrrolothiénopyrazine **28**. Une synthèse univoque de cette dernière est réalisée par cyclisation de la (pyrrolyl-1)-2 thiényl-3 acétamide **29**, au moyen d'oxychlorure de phosphore.

Le réarrangement de la benzène sulfonyl-4 dihydropyrazine **25** sous l'action de l'hydruure de sodium conduit à la cyano-5 pyrazine **30**. L'hydrolyse alcaline de cette dernière permet seulement d'obtenir l'amide **31**, l'hydrolyse prolongée conduit à la dégradation de la molécule sans isolement de l'acide correspondant.

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 157G. Les spectres de rmn sont enregistrés dans le DMSO- d_6 ou le deutériochloroforme sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les spectres de masse sont enregistrés sur un spectromètre Jeol D 300, couplé avec un chromatographe en phase gazeuse Carlo Erba Fractovap 2900 à colonne capillaire en verre.

Iodure d'éthyl-4 $4H^+$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazinium **5**.

Une solution de 1,5 g de pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **1** et de 5 ml d'iodoéthane dans 50 ml d'acétone est chauffée à 40° pendant 2 heures. Le précipité est essoré, lavé à l'acétone et recristallisé dans l'acétone, cristaux bruns, F = 260°, pds = 1 g, rdt = 35%; ir: ν cm^{-1} 1610, 1340, 1315, 1100, 1050, 785, 770 et 740.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$: C, 40,01; H, 3,36; I, 38,43; N, 8,48; S, 9,71. Trouvé: C, 39,84; H, 3,30; I, 38,04; N, 8,36; S, 9,43.

Iodure de méthyl-4 $4H^+$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazinium **6**.

Une solution de 1,5 g de pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **1** et de 5 g d'iodure de méthyle dans 50 ml d'acétone est abandonnée 24 heures à température ambiante. Les cristaux sont essorés, lavés, séchés et recristallisés dans l'acétone, cristaux jaunes, F = 234°, pds = 0,9 g, rdt = 33%; ir: ν cm^{-1} 1605, 1355, 960, 865, 760, 740 et 730.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{S}$: C, 37,99; H, 2,87; I, 40,14; N, 8,86; S, 10,14. Trouvé: C, 37,86; H, 2,77; I, 40,11; N, 8,92; S, 9,95.

Dihydro-4,5 méthyl-4 oxo-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **7**.

A une solution aqueuse de 0,3 g d'iodométhylate **6**, 2 g d'hydroxyde de sodium sont ajoutés par petites portions. Après 5 minutes d'agitation, il se forme un précipité blanchâtre qui est extrait avec 3 fois 20 ml d'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées et évaporées à sec sous vide. Le solide résiduel est recristallisé dans l'éther éthylique, cristaux beiges, F = 138°, pds = 0,14 g, rdt = 70%.

Le spectre ir est identique à celui de l'échantillon de référence [2b].

Chlorure de $4H^+$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazinium **8**.

Une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **1** dans 15 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentrée ($d = 1,19$) est laissée au repos à température ambiante. Après 30 jours, les cristaux sont essorés, lavés à l'éther éthylique et séchés, F = 130° déc (cristaux beiges), pds = 0,98 g, rdt = 75%. La microanalyse et le spectre de rmn montrent qu'il s'agit d'un sel contenant une molécule d'eau; ir: ν cm^{-1} 2830, 2720, 2620, 2500 (NH^+Cl^-), 1600, 1465, 1320, 1045, 950, 835 et 745.

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 47,26; H, 3,96; Cl, 15,50; N, 12,25; S, 14,02. Trouvé: C, 47,45; H, 3,82; Cl, 15,38; N, 12,40; S, 13,93.

Bromo-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **9**.

A une solution de 1,5 g de pyrrolo[1,2-a]thiéno[3,2-e]pyrazine **1** dans

50 ml de chloroforme, est ajoutée goutte à goutte et sous agitation à 0° une solution de 1,37 g de brome dans 10 ml de chloroforme. Il se produit un léger échauffement et le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes à température de 30°. L'insoluble est essoré, lavé au chloroforme puis trituré dans l'eau. La fraction insoluble dans l'eau est essorée et mise de côté (composé dibromé). Le filtrat est alcalinisé avec 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N et le précipité jaune est essoré, lavé puis séché, sublimable à 220° sous 0,5 mm, F = 119, pds = 1 g, rdt = 46%; ir: ν cm⁻¹ 1575, 1425, 1395, 1305, 1050, 920, 745 et 735.

Anal. Calculé pour C₈H₅BrN₂S: C, 42,70; H, 1,99; Br, 31,57; N, 11,06; S, 12,66. Trouvé: C, 42,55; H, 2,08; Br, 31,76; N, 11,19; S, 12,51.

Dibromo-6,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 10.

A une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 dans 50 ml de chloroforme, est ajoutée goutte à goutte et sous agitation à température ambiante, une solution de 1,7 g de brome dans 10 ml de chloroforme. Il se produit un échauffement et le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité obtenu est essoré, lavé au chloroforme puis à l'eau et séché. Ce solide est sublimable à 280° sous 0,5 mm, F = 190°, pds 1,1 g, rdt = 38%; ir: ν cm⁻¹ 1575, 1420, 1390, 1310, 1240, 1090, 920, 810, 750 et 685.

Anal. Calculé pour C₈H₃Br₂N₂S: C, 32,55; H, 1,21; Br, 48,13; N, 8,43; S, 9,65. Trouvé: C, 32,52; H, 1,28; Br, 48,01; N, 8,42; S, 9,83.

Tribromo-3,6,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 11.

Six cent mg de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 sont ajoutés par petites portions 5 ml de brome à 10°, sous agitation. Après 10 minutes de contact, le brome est évaporé sous vide et 60 ml d'eau glacée sont versés sur le solide résiduel qui est trituré et essoré. Le produit obtenu est repris dans 200 ml d'ammoniacque à 20%, agité pendant 2 heures, puis essoré, lavé à l'eau et séché. Il est ensuite recristallisé dans l'éthanol (aiguilles fines), F = 225°, pds = 1,2 g, rdt = 86%; ir: ν cm⁻¹ 1575, 1425, 1390, 1310, 1235, 1030, 920, 830 et 820.

Anal. Calculé pour C₈H₃Br₃N₂S: C, 26,30; H, 0,73; Br, 58,34; N, 6,81; S, 7,80. Trouvé: C, 26,18; H, 0,67; Br, 58,02; N, 6,77; S, 7,60.

Tétrabromo-3,6,7,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 12.

Un g de tétrabromo-3,6,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 11 est ajouté par petites portions à 30 ml de brome sous agitation. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 minutes. L'excès de brome est éliminé par évaporation sous vide et le solide résiduel est repris dans 50 ml d'une solution d'ammoniacque à 20%, agité pendant 2 heures puis essoré, lavé à l'eau et séché, poudre crème, F = 210°, pds = 1,07 g, rdt = 90%; ir: ν cm⁻¹ 1575, 1420, 1410, 1365, 1305, 1240, 1040, 950, 850 et 840.

Anal. Calculé pour C₈H₂Br₄N₂S: C, 22,06; H, 0,40; Br, 65,42; N, 5,72. Trouvé: C, 21,69; H, 0,37; Br, 65,77; N, 5,69.

Dichloro-6,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 13.

A une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 dans 30 ml de benzène, est ajoutée goutte à goutte une solution de 3 ml de chlorure de sulfuryle dans 10 ml de benzène. Le mélange réactionnel s'échauffe et il est porté au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé au benzène puis repris dans 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 6N, essoré, lavé à l'eau et séché. Le solide blanc-crème est sublimable à 220° sous 0,5 mm, F = 140°, pds = 0,4 g, rdt = 29%; ir: ν cm⁻¹ 1570, 1430, 1355, 1315, 1100, 920, 805, 750, 690 et 680.

Anal. Calculé pour C₈H₄Cl₂N₂S: C, 44,46; H, 1,65; Cl, 29,16; N, 11,52; S, 13,18. Trouvé: C, 44,81; H, 1,60; Cl, 28,78; N, 11,44; S, 12,98.

Dinitro-2,8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 14.

A une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 dans 10 ml d'acide sulfurique concentré (d = 1,98) est ajouté goutte à goutte, en maintenant la température vers -20° sous agitation, 1 ml d'acide nitrique (d = 1,52). Après 20 minutes d'addition, le mélange réactionnel est maintenu à 0° pendant 10 minutes. La solution visqueuse est alors versée sur 100 g de glace et le fin précipité orange formé est essoré, lavé à l'eau,

séché et recristallisé dans l'acide acétique, cristaux jaunes, F = 260°, pds = 0,7 g, rdt = 31%; ir: ν cm⁻¹ 1590, 1520, 1435, 1330, 1310, 1215, 1080, 855, 805, 755 et 730; ms: m/z = 264 (M⁺, 100%), 248 (4), 234 (15), 218 (15), 188 (16), 174 (12), 172 (21), 145 (15), 128 (5).

Anal. Calculé pour C₈H₄N₄O₄S: C, 40,92; H, 1,53; N, 21,21; S, 12,11. Trouvé: C, 40,74; H, 1,55; N, 21,03; S, 12,03.

Réaction de nitration ménagée de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1.

Lorsque la réaction de nitration de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 est conduite à -10° avec un équivalent de nitrate de potassium, on obtient un mélange de deux dérivés mononitrés 15 et 16, de dérivés dinitrés 14 et 17 et de matière première 1. L'étude en spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse permet de déterminer les proportions des différents composants du mélange et de préciser leur structure; 20% de 1; ms: m/z = 174 (M⁺, 100%), 147 (17), 146 (7), 103 (6), 87 (9); 45% de 15; ms: m/z = 219 (M⁺, 100%), 173 (44), 161 (4), 146 (5), 129 (45); 25% de 16; ms: m/z = 219 (M⁺, 100%), 189 (15), 173 (22), 163 (11), 146 (7), 135 (28); 5% de 17; ms: m/z = 264 (M⁺, 100%), 234 (15), 232 (6), 188 (19), 172 (4), 160 (9), 145 (5); 5% de 14.

Acétyl-6 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 18.

A une solution de 2,5 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 et de 2,5 ml d'anhydride acétique dans 50 ml de sulfure de carbone, on ajoute, sous agitation et par petites fractions, 7,98 g de chlorure d'aluminium. Le mélange réactionnel s'échauffe et est ensuite porté au reflux pendant 2 heures. Il se forme alors un précipité gommeux qui est versé après refroidissement sur 100 ml d'une solution refroidie d'acide chlorhydrique 3N. Le sulfure de carbone est séparé par décantation et les eaux mères sont alcalinisées avec 200 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 3N. Cette phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 ml d'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur sulfate disodique puis le solvant est évaporé.

L'huile résiduelle cristallise au contact d'un mélange d'éther-éther de pétrole (50/50) et le solide brun est essoré, lavé à l'éther de pétrole puis séché, sublimable à 240° sous 0,5 mm, F = 170°, pds = 1,2 g, rdt = 38%; ir: ν cm⁻¹ 1630 (CO), 1580, 1490, 1390, 1320, 1240, 1180, 1020, 950, 915, 775 et 715.

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₂O₂S: C, 61,11; H, 3,73; N, 12,96; S, 14,80. Trouvé: C, 61,04; H, 3,61; N, 13,00; S, 14,73.

Formyl-6 (et 8) pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazines 20 et 19.

Une solution de 3,48 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 dans 2 ml de diméthylformamide est ajoutée en une seule fois, sous agitation, à un complexe préalablement préparé à 0° à partir de 1,89 g de diméthylformamide et de 4,30 g d'oxychlorure de phosphore. La température du mélange réactionnel s'élève alors vers 60° puis un chauffage à 80° est poursuivi au bain-marie pendant 3 heures. Lorsque la température est abaissée vers 60°, le mélange est versé dans 150 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N et agité 30 minutes à 0°. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché, F = 174°, pds = 1,5 g, rdt = 37%, sublimable à 230° sous 0,5 mm.

L'examen du spectre de rmn montre qu'il s'agit d'un mélange de 25% de formyl-6 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 20 et de 75% de formyl-8 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 19.

Anal. Calculé pour C₁₀H₆N₂O₂S: C, 59,41; H, 2,99; N, 13,86; S, 15,83. Trouvé: C, 59,19; H, 3,24; N, 13,72; S, 15,86.

Acide pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazinyl-6 sulfonique (hémihydrate) 21.

Une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 1 dans 25 ml d'acide sulfurique concentré (d = 1,98) est laissée au repos 48 heures à température ambiante. La solution est versée sur 50 g de glace et après 48 heures, les cristaux jaunes formés sont essorés et lavés à l'éther éthylique, F = 260°, pds = 0,75 g, rdt = 50%; ir: ν cm⁻¹ 1600, 1400, 1330, 1210 (SO₃H), 1055, 900, 790 et 680.

Anal. Calculé pour C₈H₆N₂O₃S₂: C, 41,05; H, 2,67; N, 10,64; S, 24,35. Trouvé: C, 40,84; H, 2,59; N, 10,51; S, 24,45.

Dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 22.

Une solution de 1 g de pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine **1** dans 50 ml d'éther éthylique anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 100 ml d'éther anhydre sous forte agitation. Après 10 minutes, le mélange réactionnel se porte au reflux de lui-même. La suspension grisâtre est maintenue au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans 300 ml d'eau glacée. Les insolubles inorganiques sont essorés et le filtrat est extrait avec 2 fois 100 ml d'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate disodique puis évaporées à sec sous vide. L'huile résiduelle est distillée, $E_{0,5\text{mm}} = 190^\circ$, pds = 0,7 g, rdt = 70%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3350 (NH), 1595, 1480, 1355, 1180, 1110, 895, 780 et 710.

Anal. Calculé pour $C_6H_8N_2S$: C, 61,36; H, 4,58; N, 15,90; S, 18,16. Trouvé: C, 61,77; H, 4,78; N, 15,59; S, 17,86.

Acétyl-4 dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 23.

A une solution de 0,5 g de dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine **22** dans 5 ml d'acide acétique chauffée à 40° , 1 ml d'anhydride acétique est ajouté en une seule fois. Après 30 minutes d'agitation, l'excès d'acide acétique est évaporé à sec sous vide et l'huile résiduelle est triturée dans l'eau et se solidifie. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éther éthylique. Aiguilles blanches, $F = 116^\circ$, pds = 0,3 g, rdt = 46%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1645 (CO), 1570, 1480, 1325, 1240, 1100, 890, 730 et 710.

Anal. Calculé pour $C_{11}H_{10}N_2OS$: C, 60,54; H, 4,62; N, 12,84; S, 14,66. Trouvé: C, 60,41; H, 4,66; N, 12,70; S, 14,73.

Dihydro-4,5 benzoyl-4 cyano-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 24.

A une solution de 2,85 g de pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine **1** dans 82 ml de dichlorométhane, 137 mg de chlorure d'aluminium sont additionnés à température ambiante. Avec précaution, 4,35 ml de cyanure de triméthylsilyle sont ajoutés en une seule fois.

Le mélange est agité pendant 5 minutes puis, 3,80 ml de chlorure de benzoyle sont rapidement additionnés. Après 21 heures d'agitation douce, le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace et 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2*N* sont ajoutés goutte à goutte, tout en maintenant la température vers 15° . Après 20 minutes d'agitation vigoureuse, la phase organique est séparée de la phase aqueuse par décantation puis est réintroduite dans le ballon tricol avec réfrigération et agitation. A la température de 5° , on ajoute goutte à goutte 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2*N* en maintenant la température vers 15° . La phase aqueuse est séparée puis la phase organique est lavée 20 minutes sous forte agitation avec 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2*N*. La phase organique est finalement lavée plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur chlorure de calcium, évaporée à sec sous vide et le solide résiduel est immédiatement trituré dans 50 ml d'hexane, essoré et lavé à l'hexane. Après recristallisation dans l'éther éthylique, on obtient des cristaux beiges, $F = 152^\circ$, pds = 4 g, rdt = 83%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1665 (CO), 1495, 1460, 1160, 905, 745, 725 et 655.

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{14}N_4OS$: C, 66,88; H, 3,63; N, 13,77; S, 10,48. Trouvé: C, 66,81; H, 3,67; N, 13,74; S, 10,36.

Dihydro-4,5 cyano-5 benzènesulfonyl pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 25.

On procède comme précédemment à partir de 3,58 g de pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine **1**, de 165 mg de chlorure d'aluminium, de 5,32 ml de cyanure de triméthylsilyle et de 5,1 ml de chlorure de benzène sulfonyle dans 100 ml de dichlorométhane. On obtient après évaporation de la phase organique, un solide brun qui est trituré dans l'éther de pétrole puis recristallisé dans l'éther éthylique, $F = 145^\circ$, pds = 4,90 g, rdt = 70%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1575, 1550, 1490, 1350, 1365, 1200, 1180 et 735.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{11}N_3O_2S_2$: C, 56,31; H, 3,25; N, 12,31; S, 18,75. Trouvé: C, 56,72; H, 3,38; N, 12,10; S, 19,05.

Benzoyl-4 cyano-5 méthyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 26.

Une suspension de 0,15 g d'hydrure de sodium dans 15 ml de diméthylformamide est préalablement préparée par lavage à l'éther de pétrole et séchage à partir de 0,34 g d'hydrure de sodium à 50%. Sous azote, on ajoute en une seule fois 1,7 g de composé de Reissert **25** à la suspension d'hydrure de sodium préalablement refroidie à 0° . Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur 100 ml d'eau

thylformamide est préalablement préparée par lavage à l'éther de pétrole et séchage à partir de 0,3 g d'hydrure de sodium à 50%. Sous azote, 2,5 ml d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte à la suspension d'hydrure de sodium préalablement refroidie à 0° . Après 5 minutes d'agitation, 1,18 g de composé de Reissert **24** sont additionnés puis le mélange réactionnel est agité entre 0 et 5° pendant 2 heures et 30 minutes. La solution est versée dans 200 ml d'eau glacée puis le précipité rose est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique, cristaux blancs, $F = 140^\circ$, pds = 1 g, rdt = 92%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1665 (CO), 1495, 1460, 1455, 1425, 1160, 905, 745 et 725.

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{13}N_3OS$: C, 67,70; H, 4,11; N, 13,16; S, 10,02. Trouvé: C, 67,65; H, 4,20; N, 13,13; S, 9,90.

Benzoyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 27.

Une suspension de 0,25 g d'hydrure de sodium dans 30 ml de diméthylformamide et préalablement préparée par lavage à l'éther de pétrole et séchage à partir de 0,5 g d'hydrure de sodium à 50%. Sous azote, 1,18 g de composé de Reissert **24** sont ajoutés en une seule fois à la suspension d'hydrure de sodium préalablement refroidie à 0° . Après 2 heures et 30 minutes d'agitation entre 0 et 5° , il se forme un précipité jaune. Le mélange réactionnel est versé dans 200 ml d'eau glacée, le solide est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'acétone, aiguilles jaunes, $F = 150^\circ$, pds = 0,7 g, rdt = 74%; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1650 (CO), 1595, 1375, 1280, 1230, 1045, 855, 750 et 690.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{10}N_2OS$: C, 69,06; H, 3,62; N, 10,07; S, 11,50. Trouvé: C, 68,98; H, 3,64; N, 10,07; S, 11,46.

Méthyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 28.**Méthode A.**

Une solution de 0,2 g de benzoyl-4 cyano-5 méthyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine **26** dans un mélange de 10 ml d'éthanol et d'1 ml d'eau contenant 0,5 g d'hydroxyde de potassium est chauffée à reflux pendant 1 heure 30 minutes, puis l'éthanol est éliminé sous vide. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique, pds = 0,1 g, rdt = 85%, $F < 50^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1560, 1480, 1430, 1395, 1325, 1280, 1100 et 1030.

Anal. Calculé pour $C_{10}H_8N_2S$: C, 63,82; H, 4,29; N, 14,89; S, 17,00. Trouvé: C, 63,54; H, 4,37; N, 14,66; S, 16,85.

Méthode B.

On chauffe à reflux pendant 1 heure une solution de 1 g de (pyrrolyl-1)-2 thiényl-3 acétamide **29** dans 20 ml d'oxychlorure de phosphore. L'excès de réactif est évaporé à sec sous vide et le solide résiduel est repris avec 50 ml d'eau glacée. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau séché et recristallisé dans l'éther éthylique, pds = 0,45 g, rdt = 50%.

Le spectre infrarouge est identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode A.

(Pyrrolyl-1)-2 thiényl-3 acétamide 29.

On agite pendant 4 heures à température ambiante une solution de 4 g de (pyrrolyl-1)-2 thiénylamine-3 **2** dans 25 ml d'anhydride acétique, puis le mélange réactionnel est versé sur 200 ml d'eau. Après une nuit d'agitation, le solide qui précipite est essoré, séché puis recristallisé dans l'éther de pétrole, $F = 125^\circ$, pds = 3,2 g, rdt = 65%; ir: $\theta \text{ cm}^{-1}$ 3320 (NH), 1650 (CO), 1575, 1520, 1380, 1310, 1090, 835 et 720; spectre de rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,40 (NH), 7,25 (H_3), 7,10 (H_4), 6,90 (H_2 - H_5), 6,20 (H_3 - H_4), 1,95 (CH_3).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{10}N_2OS$: C, 58,25; H, 4,89; N, 13,58; S, 15,52. Trouvé: C, 58,19; H, 4,81; N, 13,57 S, 15,52.

Cyano-5 pyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-e]pyrazine 30.

Une suspension de 0,17 g d'hydrure de sodium dans 25 ml de diméthylformamide est préalablement préparée par lavage à l'éther de pétrole et séchage à partir de 0,34 g d'hydrure de sodium à 50%. Sous azote, on ajoute en une seule fois 1,7 g de composé de Reissert **25** à la suspension d'hydrure de sodium préalablement refroidie à 0° . Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur 100 ml d'eau

glacée et le précipité jaune est essoré, lavé, séché et recristallisé dans l'éther éthylique, cristaux jaunes, $F = 146^\circ$, pds = 0,70 g, rdt = 71%; ir: ν cm^{-1} 2240 (CN), 1555, 1405, 1395, 1370, 1330, 1270, 1025, 745 et 725.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$: C, 60,30; H, 2,53; N, 21,10; S, 16,07. Trouvé: C, 59,97; H, 2,82; N, 20,68; S, 15,75.

Carboxamido-5 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine 31.

A une solution de 0,5 g de cyano-5 pyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*e*]pyrazine **30** dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 1 g d'hydroxyde de potassium puis chauffe à reflux pendant 10 minutes. Après refroidissement, le précipité jaune est essoré, lavé à l'éthanol, séché et recristallisé dans l'éthanol, cristaux jaunes, $F = 260^\circ$, pds = 0,4 g, rdt = 74%; ir: ν cm^{-1} 3440 (NH), 1700 (CO), 1595, 1410, 1400, 1310, 1270, 820, 755 et 715.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$: C, 55,30; H, 3,25; N, 19,35; S, 14,73. Trouvé: C, 55,13; H, 3,10; N, 19,32; S, 14,69.

Remerciements.

Nous remercions Monsieur D. Maume du Service de spectrométrie de masse du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Université de Caen, pour l'enregistrement des spectres de masse.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1a] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **284** (C), 533 (1977); [b] *Idem.*, *ibid.*, **285** (C), 381 (1977)

[c] *Idem.*, *ibid.*, **287** (C), 117 (1978); [d] *Idem.*, *Heterocycles*, **12**, 1009 (1979); [e] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, M. Robba et Nguyen Huy-Dung, *Tetrahedron Letters*, 643 (1979); [f] Nguyen Huy-Dung, S. Rault et M. Robba, *Acta Cryst.*, **B35**, 1290 (1979); [g] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, H. El Khashef et M. Robba, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **290** (C), 169 (1980).

[2a] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980); [b] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, Nguyen Huy-Dung et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 739 (1981); [c] S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, Y. Effi, J. C. Lancelot et M. Robba, *ibid.*, **20**, 17 (1983); [d] Y. Effi, J. C. Lancelot, S. Rault et M. Robba, *ibid.*, **20**, 913 (1983).

[3] Y. Effi, M. Cugnon de Sévricourt, S. Rault et M. Robba, *Heterocycles*, **16**, 1519 (1981).

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

[5] S. Ruchirawat, N. Phadungkul, M. Chuankamnerdkarn et C. Thebtarananth, *ibid.*, **6**, 43 (1977).

English Summary.

The reactivity of pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrazine towards quaternisation, bromination, nitration, sulfonation, Friedel Crafts, Vilsmeier Haack and Reissert's reactions is studied. Assignment of structures to the products is based on ir, nmr and mass spectral studies or on unequivocal syntheses.