

UNE NOUVELLE REACTION DE CYCLISATION CONDUISANT
A DES PYRROLO[1,2-a]PYRAZINES

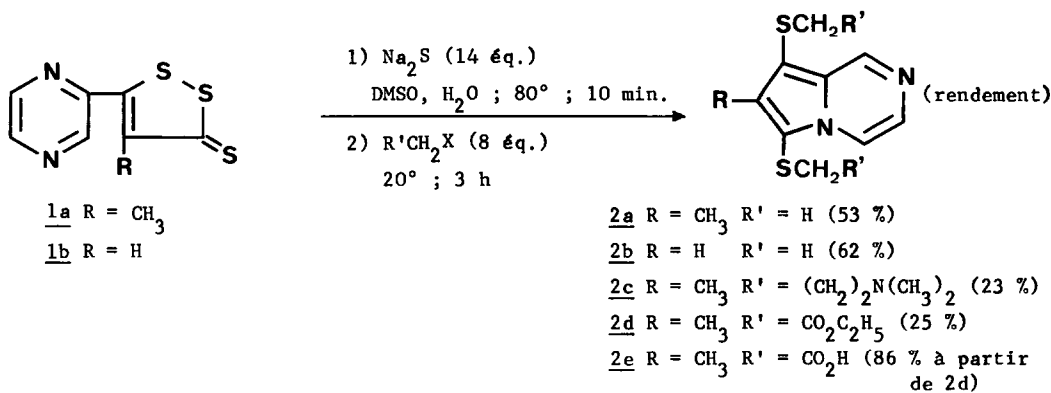
J.P. CORBET*, J.M. PARIS et C. COTREL

RHONE-POULENC RECHERCHES
 Centre de Recherches Nicolas Grillet
 13, quai Jules Guesde
 94400 VITRY S/SEINE - FRANCE

Summary : Reduction of 5-(2-pyrazinyl-1,2-dithiole-3-thiones by sodium sulphide, followed by alkylation of the intermediates yields pyrrolo[1,2-a]pyrazines.

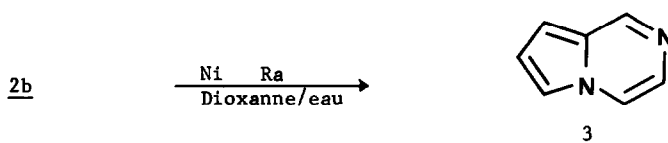
L'étude du métabolisme de la méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 thione-3 1a (oltipraz), substance antibilharzienne (1), a conduit à l'isolement et la caractérisation de la méthyl-7 bis(méthylthio)-6,8 pyrrolo[1,2-a]pyrazine 2a en tant que métabolite primaire (2). Nous décrivons ici la synthèse de cette substance et de quelques analogues 2a-e à l'aide d'une nouvelle réaction de cyclisation.

Le passage de la dithiole-1,2 thione-3 1a à son métabolite 2a correspond globalement à une réduction. Ceci nous a conduit à étudier, pour diverses dithiole-1,2 thiones-3, la réduction par le sulfure de sodium suivie d'une alkylation in situ, par analogie avec les travaux de J. MAIGNAN et coll. (3). Dans ces conditions les dithiole-1,2 thiones-3 1a,b conduisent directement aux pyrrolo[1,2-a]pyrazines 2a-d

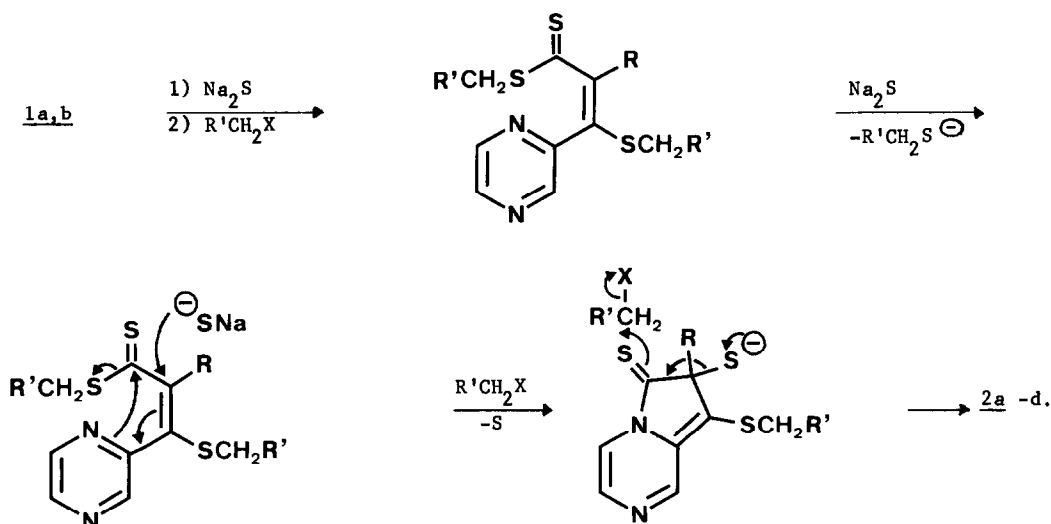


L'hydrolyse acide (H₂SO₄/H₂O/CH₃CO₂H ; reflux : 1 h) de 2d conduit au diacide 2e. Tous les produits ont été caractérisés par leurs spectres (RMN, I.R., SM) et ont donné des microanalyses compatibles.

Nous avons confirmé la structure pyrrolo[1,2]pyrazine des composés 2 par désulfuration au nickel de Raney. Ainsi 2b donne la pyrrolo[1,2-a]pyrazine 3 qui s'identifie au produit préparé par la méthode de PAUDLER (4).



En nous appuyant sur les travaux de J. MAIGNAN et coll. (3) nous proposons le mécanisme suivant :



Cette nouvelle réaction de cyclisation constitue une voie d'accès originale à certaines pyrrolo[1,2-a]pyrazines, substances peu décrites dans la littérature (5).

REFERENCES

- (1) - J.P. LEROY, M. BARREAU, C. COTREL, C. JEANMART, M. MESSER, F. BENAZET - *Current Chemotherapy*, 148 (1978).
- (2) - A. BIEDER, B. DECOUVELAERE, C. GAILLARD, H. DEPAIRE, D. HEUSSE, C. LEDOUX, M. LEMAR, J.P. LEROY, L. RAYNAUD, C. SNOZZI - *Arzneim. Forsch.* (sous presse).
- (3) - J. MAIGNAN, J. VIALLE - *Bull. Soc. Chim. France*, 1973 (1973).
- (4) - W.W. PAUDLER, D.E. DUNHAM - *J. Heterocycl. Chem.*, 2, 410 (1965).
- (5) - Y. HOUMINER - *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 445 (1981).

(Received in France 14 May 1982)