

Cyclisations intramoléculaires: accès aux
9-oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine et
4-oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine. Synthèse des
pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*][1,4]diazépine et
pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazépine

Bernard Decroix* et Jean Morel

Laboratoire de chimie, U.E.R. des Sciences et des Techniques de l'Université du Havre, 30 rue Gabriel Péri,
76600 Le Havre, France
Reçu le 29 janvier 1990

La synthèse de 1-(2- ou 3-thienylmethyl)pyrrole ainsi que certains dérivés est effectuée à partir d'halogénomethylthiophenes. La cyclisation intramoléculaire des acides **19** et **20** fournit les pyrrolothienopyridines **22** et **23**. D'autre part les azotures **29** et **30** en milieu acide conduisent aux pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*][1,4]diazépine et pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazépine.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 81 (1991).

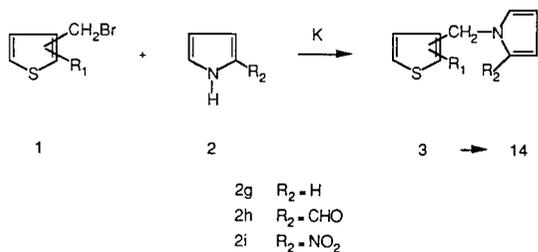
Dans une extension de nos investigations concernant la recherche de structures à activités biologiques, nous décrivons ici la synthèse de systèmes polycycliques soufré et azoté. En effet, certaines molécules possédant le squelette pyrrolobenzodiazépine telle l'antramycine [1] ou la sibiromycine [2] révèlent des activités intéressantes (antidépessives notamment) qui ont fait l'objet de quelques publications récentes [3,4,5]. Compte tenu de nos travaux précédents [6,7,8] il nous est apparu opportun

d'utiliser les halogénomethylthiophenes pour accéder à des structures du type thienopyrrolodiazépine ou thienopyrrolopyridone.

Le schéma I montre les différents réactifs mis en oeuvre. La réaction des dérivés bromométhyles **1a-f** avec le sel de potassium des dérivés pyrroliques **2g,h,i** dans le tétrahydrofur anhydre et sous atmosphère inerte conduit aux produits de substitutions attendus **3-14**.

Le traitement de **3** par l'acide nitrique fumant dans l'anhydride acétique à -15° fournit un mélange de deux isomères, le 2-nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole (**8**) (68%) et le 3-nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole (**15**) (32%). Une réac-

Schéma I

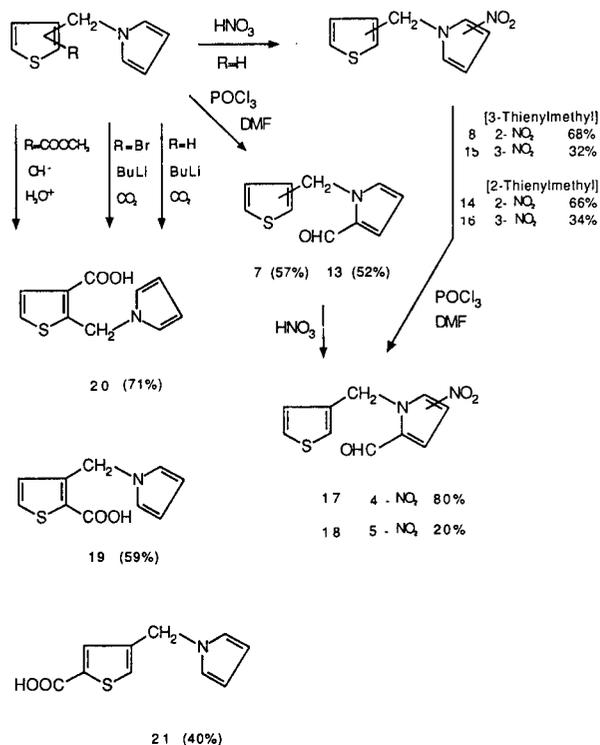


N° 1	a	b	c	d	e	f
position 2	H	COOCH ₃	Br	CH ₂ Cl	CH ₂ Br	CH ₂ Br
R ₁ 3	CH ₂ Br	CH ₂ Br	CH ₂ Br	H	Br	COOCH ₃

N°	3	4	5	6	7	8
R ₁	H	Br	COOCH ₃	COOCH ₃	H	H
R ₂	H	H	H	CHO	CHO	NO ₂

N°	9	10	11	12	13	14
R ₁	H	Br	COOCH ₃	COOCH ₃	H	H
R ₂	H	H	H	CHO	CHO	NO ₂

Schéma II



tion similaire effectuée à partir de **9** montre une nitration exclusive également du cycle pyrrolique avec des pourcentages équivalents à ceux donnés précédemment. La position-2 ou 3 du cycle thiophène n'a donc aucune influence sur l'orientation de l'attaque électrophile. Les résultats observés sont comparables à ceux décrits dans le cas du 1-méthyl pyrrole [9].

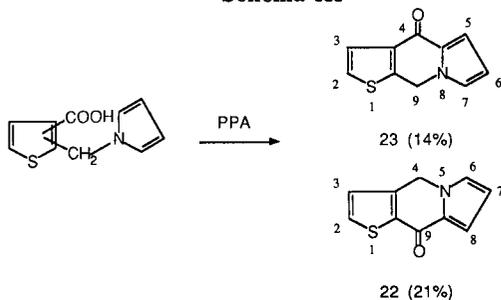
Les composés **7** et **13** sont accessibles par une autre voie (schéma II) en utilisant la formylation selon Vilsmeier-Haack de **3** et **9** [10] par le *N,N*-diméthylformamide en présence d'oxychlorure de phosphore. Les aldehydes **7** et **13** sont obtenus avec des rendements respectivement égaux à 52% et 57%.

La nitration de **7** dans les conditions précédentes fournit deux isomères le 4-nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**17**) (80%) et le 5-nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**18**) (20%) non isolé pur. Nous n'avons pas identifié de produit nitré en position 3. Ce résultat est comparable à ceux observés à partir du 1-méthyl pyrrole-2-carboxaldehyde [11,12]. L'action du mélange oxychlorure de phosphore, *N,N*-diméthylformamide sur **8** n'a pas fourni de produit formylé, aussi bien sur le noyau pyrrolique que sur le noyau thiophénique. Le noyau thiophénique semble donc peu réactif vis à vis des réactifs électrophiles, même quand les conditions de températures employées sont plus dures. En effet, dans la réaction de formylation, des essais à 80° et 100° pendant un temps variant de 3 à 12 heures montrent une dégradation importante du produit de départ sans mise en évidence de produit formylé.

Les acides carboxyliques **19** et **20** sont obtenus (schéma II) soit par saponification respectivement de **5** et **11** par la soude, soit par action du butyllithium, suivie d'une carbonatation des dérivés bromés **4** et **10**.

A noter dans le cas du composé **10**, qu'une faible quantité (10%) de 1-[2-(5-carboxy-3-bromo)thienylmethyl]pyrrole a été isolée. Une autre voie a été envisagée pour l'isomère **19**, à partir de **3**. En effet, l'action du butyllithium, suivie de celle de l'anhydride carbonique fournit un mélange de deux acides, le 1-[3-(2-carboxy)thienylmethyl]pyrrole (**19**) (63%) séparable par chromatographie sur florisil et le 1-[3-(5-carboxy)thienylmethyl]pyrrole (**21**) (37%).

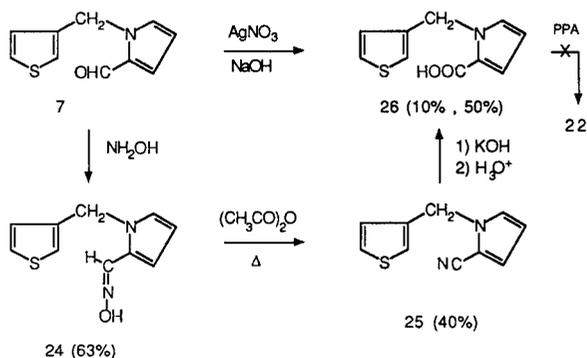
Schéma III



La cyclisation intramoléculaire des acides carboxyliques **19** et **20** est réalisée dans l'acide polyphosphorique à 90° et conduit respectivement au 9-oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine (**22**) et au 4-oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine (**23**). La synthèse de **22** à partir du dérivé carboxylé en position 2 du cycle pyrrolique **26** a été tentée (schéma IV). Cet acide **26** peut être obtenu à partir de l'aldehyde **7** qui soumis à l'action de l'hydroxylamine forme l'oxime correspondante **24** (les isomères *Z* et *E* ne sont pas en proportions équivalentes). Le mélange précédent après déshydratation par l'anhydride acétique donne le nitrile **25**, qui par hydrolyse alcaline conduit à l'acide recherché **26**. Une oxydation directe de **7** par le nitrate d'argent conduit également à cet acide, mais le rendement est faible (15%).

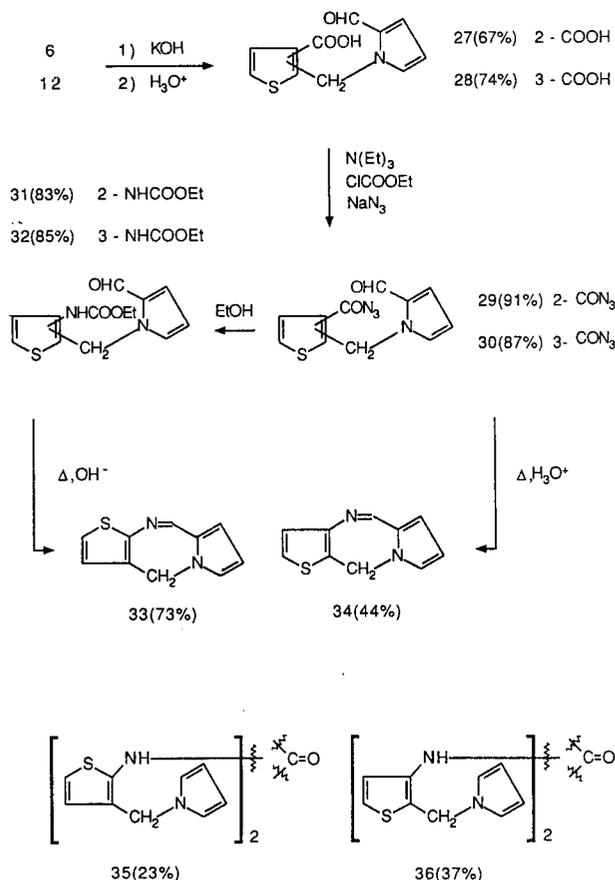
Les essais de cyclisation de **26** dans l'acide polyphosphorique avec ou sans solvant n'ont pas abouti et seul le composé **3** résultant d'une décarboxylation a été isolé.

Schéma IV



Les thienopyrrolo diazépines **33** et **34** sont accessibles selon le schéma réactionnel V. L'hydrolyse alcaline des aldehydes esters **6** et **12** fournit les acides aldehydes correspondants **27** et **28**. Ces derniers par réaction successive avec la triéthylamine, le chloroformiate d'éthyle et l'azoture de sodium conduisent aux azotures **29** et **30**. Le traitement de ces azotures au reflux de l'eau permet l'obtention des diazépines **33** (73%) et **34** (44%). Comme il l'avait déjà été mentionné par ailleurs [13], la cyclisation est catalysée par un milieu acide. Les urées **35** (23%) et **36** (37%) sont formées également au cours de cette réaction; la quantité d'urée devient prépondérante en milieu neutre. Le chauffage des urées **35** et **36** conduit dans une très faible proportion à une cyclisation en **33** et **34**. Cette dernière réaction s'accompagne d'une forte dégradation des produits de départ. Les carbamates **31** et **32** obtenus par action de l'éthanol sur les azotures **29** et **30** se cyclisent également respectivement en **33** (5%) et **34** (5%) sous l'action de la soude 4*N* au reflux mais avec de faibles rendements car une forte dégradation est observée.

Schéma V



Les caractéristiques physiques (ir, rmn, analyses centésimales) des composés décrits sont en accord avec les formules proposées. Une étude plus approfondie des réactions de cyclisation conduisant à de nouveaux polyhétérocycles constitués à la fois du thiophène et du pyrrole est en cours, ainsi que les études biologiques qui s'y rapportent.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au banc de Kofler, les spectres ir sont relevés sur spectrophotomètre Beckman IR 20 dans le bromure de potassium pour les solides, pur pour les liquides. Les spectres de rmn sont enregistrés dans le deutériochloroforme ou DMSO-d₆ sur un spectromètre Varian EM 360. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne (les constantes de couplages thiophéniques et pyrroliques observées correspondent bien à des structures α ou β substituées ou α, β disubstituées).

Les produits de départ **1,a,b,c,d,e,f** sont obtenus selon les techniques décrites [7,8,14,15], de même les dérivés pyrroliques **2g,h,i** sont préparés selon la littérature [9,16].

Procédé général d'obtention des composés **3** à **14**.

Sous atmosphère d'argon dans 50 ml de THF anhydre sont ajoutés 1,95 g (0,05 mole) de potassium, puis 0,05 mole de pyrrole **2g,h,i**. Quand tout le potassium a disparu, 0,05 mole d'halogénométhyl thiophène **1a,b,c,d,e,f** solubilisé dans 20 ml de THF est additionné lentement. Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel refroidi est alors versé sur un mélange eau glace et extrait plusieurs fois à l'éther. Lavée avec une solution faiblement acidulée puis à l'eau, la phase organique est séchée, concentrée puis purifiée (voir tableau I, II, III, IV).

1-(3-Thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**7**) et 1-(2-Thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**13**).

A 1,2 g (0,0165 mole) de diméthylformamide refroidis à 10° sont ajoutés goutte à goutte 2,5 g (0,0165 mole) d'oxychlorure de phosphore. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, 10 ml de dichloroéthane sont additionnés. En maintenant la température vers 5°, 2,4 g (0,015 mole) de 1-(thienylmethyl)pyrrole dilué dans 10 ml de dichloroéthane sont ajoutés. Après 1 heure d'agitation à 5°, on porte au reflux pendant 15 mn. Le mélange étant refroidi, 11,2 g (0,14 mole) d'acetate de sodium dissous dans 20 ml d'eau sont versés, puis l'ensemble est porté au reflux 15 mn. Après refroidissement, on extrait à l'éther, lave au carbonate de sodium, puis à l'eau la phase organique. Après séchage et concentration l'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne garnie de florisil avec elution par le mélange

Tableau I

No.	R ₁	R ₂	F° Eb°/mm Hg	Rdt %	Analyse %	Calculé/Trouvé		
						C	H	N
3	H	H	98/0,3	45	C ₉ H ₉ NS	66,22 66,60	5,56 5,45	8,58 8,43
4	Br	H	liquide [a]	43	C ₉ H ₈ BrNS			
5	COOCH ₃	H	104/0,3	60	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	59,71 59,36	5,01 4,75	6,33 6,13
6	COOCH ₃	CHO	72-74° méthanol-eau	55	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S	57,82 57,71	4,45 4,30	5,62 5,61
7	H	CHO	103/0,2	48	C ₁₀ H ₉ NOS	62,80 62,48	4,72 4,48	7,32 7,12
8	H	NO ₂	liquide [a]	43	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	51,91 51,66	3,87 3,55	13,45 13,18

[a] Purifié par chromatographie sur florisil avec elution par le mélange benzène-hexane (20-80).

Tableau II

No.	R ₁	R ₂	F° Eb°/mm Hg	Rdt %	Analyse %	Calculé/Trouvé		
						C	H	N
9	H	H	<50 ethanol + eau liquide [a]	58	C ₉ H ₉ NS	66,22 66,51	5,56 5,29	8,58 8,71
10	Br	H		47	C ₉ H ₈ BrNS			
11	COOCH ₃	H	109-112/0,2	57	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	59,71 60,10	5,01 5,33	6,33 6,07
12	COOCH ₃	CHO	76-78 methanol + eau	63	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S	57,82 57,57	4,45 4,71	5,62 5,59
13	H	CHO	105/0,3 liit [10]: 98/0,05	60	C ₁₀ H ₉ NOS			
14	H	NO ₂	<50* [a]	56	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	51,91 52,03	3,87 4,12	13,45 13,66

[a] Purifié par chromatographie sur florisil avec élution par le mélange benzène-hexane (20-80).

Tableau III

No.	R ₁	R ₂	ir (KBr), v cm ⁻¹		H Thiophéniques			rmn H Pyrroliques				Autres Protons		
			COOCH ₃	CHO	3	4	5	2	3	4	5	CHO	CH ₂ -N	COOCH ₃
9	H	H			6,86 m	6,86m	7,13 q	6,63 t	6,10 t	6,10 t	6,63 t			5,13 s
10	Br	H				6,86 d	7,13 d	6,70 t	6,13 t	6,13 t	6,70 t			5,10 s
11	COOCH ₃	H	1690			7,06 d	7,40 d	6,73 t	6,16 t	6,16 t	6,73 t			5,56 s 3,83 s
12	COOCH ₃	CHO	1690	1650		7,13 d	7,36 d		6,93 q	6,20 q	7,13 m	9,53 s	6,03 s	3,83 s
13	H	CHO		1650		6,80-7,40 m			6,80- 7,40 m	6,20 q	6,80- 7,40 m	9,53 s	5,66 s	
14	H	NO ₂				6,76-7,03 m		7,06- 7,30 m		7,06- 7,30 m	6,13 q	6,76- 7,03 m	5,63 s	

Tableau IV

No.	R ₁	R ₂	ir (KBr), v cm ⁻¹		H Thiophéniques			rmn H Pyrroliques				Autres Protons		
			COOCH ₃	CHO	3	4	5	2	3	4	5	CHO	CH ₂ -N	COOCH ₃
3	H	H			6,77 m	6,77 m	7,03 q	6,5 t	6,01 t	6,01 t	6,5 t			4,82 s
4	Br	H				6,63 d	7,20 d	6,75 t	6,25 t	6,25 t	6,75 t			5,00 s
5	COOCH ₃	H	1690			6,43 d	7,30 d	6,66 t	6,10 t	6,10 t	6,66 t			5,40 s 3,86 s
6	COOCH ₃	CHO	1690	1650		6,60 d	7,33 d		6,96 m	6,23 q	7,10 q	9,56 d	5,93 s	3,81 s
7	H	CHO		1650		6,80-7,33 m			6,8- 7,3 m	6,20 q	6,8- 7,3 m	9,50 d	5,40 s	
8	H	NO ₂				6,83- 7,00 m		7,00-7,33 m		7,00- 7,33 m	6,13 q	6,83- 7,00 m	5,46 s	

benzène-hexane (20-80). Les aldehydes **7** et **13** sont obtenus avec des rendements de 52% et 57% respectivement. Les caractéristiques physiques des produits **7** et **13** sont identiques à celles observées pour les mêmes produits obtenus par la méthode précédente.

2-Nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole (**8**), 3-Nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole (**15**), 2-Nitro-1-(2-thienylmethyl)pyrrole (**14**) et 3-Nitro-1-(2-thienylmethyl)pyrrole (**16**).

A 2 g (0,0115 mole) de 1-(thienylmethyl)pyrrole dissous dans 5 ml d'anhydride acétique, refroidis à -20° et sous vive agitation sont ajoutés goutte à goutte 0,86 g d'acide nitrique fumant dans 7 ml d'anhydride acétique. Après 2 heures à -20° l'ensemble est

versé sur un mélange glace + eau. Les dérivés nitrés sont extraits à l'éther, puis lavés par une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. Après séchage et concentration, le résidu est chromatographié sur florisil avec elution par un mélange hexane-benzène (90/10).

Produit de départ	Rdt	2-NO ₂	3-NO ₂
3	31%	68% 8	32% 14
9	40%	66% 15	34% 16

Les produits **8** et **15** ont des caractéristiques physiques identiques aux composés obtenus par la condensation directe précédente.

Composé **14** avait F = <50°; rmn (deutériochloroforme): δ

ppm 5,06 (s, 2H, CH₂-N), 6,50-6,76 (m, 2H, H₄ et H₅ pyrrole), 6,93 (q, 1H, H₄ thiophène), 7,16 (q, 1H, H₂ thiophène), 7,36 (q, 1H, H₃ thiophène), 7,50 (t, 1H, H₂ pyrrole).

Anal. Calculé pour C₉H₈N₂O₂S: C, 51,91; H, 3,87; N, 13,45. Trouvé: C, 51,81; H, 3,80; N, 13,49.

Composé 16.

Ce composé se présente sous forme d'une huile non isolée analytiquement pure; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,13 (s, 2H, CH₂-N), 6,53-6,76 (m, 2H, H₄ et H₅ pyrrole), 6,90-7,06 (m, 2H, H₃ et H₄ thiophène), 7,26 (q, 1H, H₃ thiophène), 7,50 (t, 1H, H₂ pyrrole).

4-Nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**17**) et 5-Nitro-1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**18**).

La nitration du 1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxaldehyde (**7**) est effectuée selon la technique précédente. Une quantité importante de produit de départ est récupérée 30%. Les dérivés nitrés **17** (80%) et **18** (20%) sont séparés par chromatographie sur florisil avec élution au mélange benzène-hexane avec un rendement de 32%.

Composé 17.

Ce composé a les caractéristiques physiques suivantes, F = 115-117°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,53 (s, 2H, CH₂-N), 7,00 (q, 1H, H₄ thiophène), 7,20-7,36 (m, 2H, H₂ et H₃ thiophène), 7,41 (d, 1H, H₃ pyrrole), 7,70 (m, 1H, H₅ pyrrole), 9,60 (d, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₃S: C, 50,82; H, 3,41; N, 11,85. Trouvé: C, 50,63; H, 3,31; N, 11,87.

Composé 18.

Ce composé a les caractéristiques physiques suivantes; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,51 (s, 2H, CH₂-N), 7,10-7,40 (m, 5H, H₃ et H₄ pyrrole, H₂, H₄ et H₅ thiophène).

Ce composé n'a pas été isolé analytiquement pur.

1-[2-(3-Carboxy)thienylmethyl]pyrrole (**20**) et 1-[3-(2-Carboxy)thienylmethyl]pyrrole (**19**).

Methode A.

A l'ester **5** ou **11** solubilisé dans du méthanol est ajouté une solution de potasse. L'ensemble est porté au reflux pendant 1 heure puis versé sur de l'eau. Après acidification par une solution d'acide chlorhydrique 6 M l'acide précipite, il est filtré, puis recristallisé par un mélange méthanol-eau en présence de noir animal.

Composé 20.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 71%, F = 180-182°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1660 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,60 (s, 2H, CH₂-N), 6,20 (t, 2H, H₃ et H₄ pyrrole), 6,80 (t, 2H, H₂ et H₅ pyrrole), 7,10 (d, 1H, H₄ thiophène), 7,46 (d, 1H, H₅ thiophène), 8,96 (s, 1H, COOH).

Anal. Calculé pour C₁₀H₉NO₃S: C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76. Trouvé: C, 58,04; H, 4,39; N, 6,70.

Composé 19.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 59%, F = 169-171°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1660 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,36 (s, 2H, CH₂-N), 6,16 (t, 2H, H₃ et H₄ pyrrole), 6,43 (d, 1H, H₄ thiophène), 6,66 (t, 2H, H₂ et H₅

pyrrole), 7,36 (d, 1H, H₃ thiophène), 10,20 (s, 1H, COOH).

Anal. Calculé pour C₁₀H₉NO₂S: C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76. Trouvé: C, 57,82; H, 4,46; N, 6,59.

Methode B.

Au dérivé bromé **4** ou **10** dans l'éther anhydre sous atmosphère d'argon est ajouté lentement à -70° une solution de butyllithium 1,65 M dans les conditions stoechiométriques. Après agitation à -70° pendant 1 à 3 heures l'ensemble est soumis à un courant d'anhydride carbonique, puis hydrolysé. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis acidifiée. L'acide **19** ou **20** précipité est recueilli par filtration. Les caractéristiques physiques sont identiques aux échantillons obtenus par la méthode A. Le rendement est de 60%.

A partir de **10**, nous avons isolé également une faible quantité de 1-[2-(5-carboxy-3-bromo)thienylmethyl]pyrrole recristallisable dans un mélange ethanol-eau avec un rendement de 10%, F = 143-145°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈BrNO₂S: C, 41,97; H, 2,82; N, 4,90. Trouvé: C, 41,71; H, 2,87; N, 4,96.

Une réaction similaire effectuée sur **3** à 5° a fourni l'acide **19** (60%) et l'acide 1-[3-(5-carboxy)thienylmethyl]pyrrole (**21**) (40%). La séparation des deux isomères se fait par chromatographie sur florisil avec élution au chloroforme, F = 157-159°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1660 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 4,96 (s, 2H, CH₂-N), 6,16 (t, 2H, H₃ et H₄ pyrrole), 6,66 (t, 2H, H₂ et H₅ pyrrole), 7,20 (d, 1H, H₄ thiophène), 7,56 (d, 1H, H₂ thiophène) 10,20 (s, 1H, COOH).

Anal. Calculé pour C₁₀H₉NO₃S: C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76. Trouvé: C, 58,11; H, 4,17; N, 6,39.

9-Oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine (**22**) et 4-Oxo-4*H*,9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyridine (**23**).

A 10 g d'acide polyphosphorique (PPA) chauffés à 90° sont ajoutés 0,6 g d'acide **19** ou **20**. L'ensemble est agité pendant 1 heure puis hydrolysé sous vive agitation pendant 1/2 heure. On amène vers pH = 7 par de l'ammoniaque puis l'on extrait au chloroforme. Après concentration, le solide jaune est recristallisé dans un mélange ethanol-eau.

Le composé **22** avait (rdt = 21%) F = 168-170°; ir (bromure de potassium): 1620 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,30 (s, 2H, CH₂-N), 6,36 (t, 1H, H₄ pyrrole), 7,0-7,20 (m, 3H, H₂, H₃ pyrrole, H₃ thiophène), 7,66 (d, 1H, H₅ thiophène).

Anal. Calculé pour C₁₀H₇NOS: C, 63,47; H, 3,73; N, 7,40. Trouvé: C, 63,61; H, 3,62; N, 7,19.

Le composé **23** avait (rdt = 14%) F = 127-129°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1620 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,36 (s, 2H, CH₂-N), 6,30 (q, 1H, H₄ pyrrole), 6,93-7,10 (m, 2H, H₃ et H₅ pyrrole), 7,20 (d, 1H, H₄ thiophène), 7,50 (d, 1H, H₅ thiophène).

Anal. Calculé pour C₁₀H₇NOS: C, 63,47; H, 3,73; N, 7,40. Trouvé: C, 63,19; H, 3,59; N, 7,35.

1-(3-Thienylmethyl)pyrrole-2-carbaldoxime (**24**).

A 1,7 g (0,040 mole) d'aldéhyde **7** solubilisé dans 20 ml d'éthanol, est ajouté une solution chaude de 3,1 g (0,045 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 6,4 g (0,081 mole) d'acétate de sodium. On porte au reflux pendant 4 heures. Après hydrolyse, le mélange est extrait à l'éther. La phase organique concentrée libère une huile contenant les formes syn et anti. Une cristallisation dans un mélange ethanol-eau fournit l'oxime

cristallisée avec un rendement de 63%, $F = 110-112^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3000 (=OH), 1600 (C=N).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 58,23; H, 4,89; N, 13,58. Trouvé: C, 58,41; H, 5,13; N, 13,35.

1-(3-Thienylmethyl)pyrrole-2-carbonitrile (25).

Le mélange d'oxime précédent (6 g, 0,03 mole) dans 30 ml d'anhydride acétique est porté au reflux durant 3 heures. Après refroidissement et hydrolyse, l'ensemble est extrait à ether. La phase organique séchée, évaporée est distillée avec un rendement de 40%, $E_b = 115^\circ/0,2$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2200 (C=N).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63,81; H, 4,28; N, 14,88; Trouvé: C, 64,01; H, 4,42; N, 14,67.

Acide 1-(3-thienylmethyl)pyrrole-2-carboxylique (26).

Dans 20 ml d'éthylène glycol sont ajoutés 0,7 g (0,0037 mole) du nitrile précédent et 1,6 g (0,029 mole) de potasse. On porte à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement on traite la solution à l'eau froide, filtre puis acidifie le filtrat par HCl concentré. L'acide précipité est recristallisé dans un mélange ethanol-eau avec un rendement de 50%, $F = 134-136^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1650 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 5,50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,20 (q, 1H, H_4 pyrrole), 6,86-7,33 (m, 5H, H_3 , H_5 pyrrole et H_2 , H_4 , H_5 thiophène).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76. Trouvé: C, 58,06; H, 4,30; N, 6,72.

L'action de l'acide polyphosphorique sur **26** dans les conditions précédentes n'a pas fourni la cyclisation attendue. Une décarboxylation s'effectue et nous récupérons le 1-(3-thienylmethyl)pyrrole.

Saponification des esters aldehydes.

L'ester **6** est solubilisé dans 20 ml de méthanol, puis une solution de potasse est additionnée. Après 1 heure de reflux le mélange est versé dans l'eau et acidifié par de l'acide chlorhydrique 6 *M*. Le solide **27** est filtré et recristallisé dans un mélange méthanol-eau avec un rendement de 67%, $F = 163-165^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1680 (COOH), 1630 (CHO); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 5,83 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,16-6,36 (m, 2H, H_4 pyrrole H_4 thiophène), 7,10 (q, 1H, H_3 pyrrole), 7,36 (m, 1H, H_5 pyrrole), 7,66 (d, 1H, H_5 thiophène), 9,50 (s, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$: C, 56,16; H, 3,86; N, 5,95. Trouvé: C, 55,93; H, 3,85; N, 5,99.

De la même façon l'ester **12** conduit à l'acide aldéhyde **28**, rdt = 74%, $F = 204-206^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1690 (COOH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 6,0 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,26 (q, 1H, H_4 pyrrole), 7,06 (q, 1H, H_3 pyrrole), 7,26-7,32 (m, 3H, H_5 pyrrole et H_4 , H_5 thiophène), 9,50 (s, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$: C, 56,16; H, 3,86; N, 5,95. Trouvé: C, 56,09; H, 3,85; N, 5,81.

Synthèse des azides **29** et **30**.

A 0,70 g (0,003 mole) d'acide aldéhyde **27** dissous dans 20 ml d'acétone anhydre et refroidi à 0° est ajouté 0,30 g (0,003 mole) de triéthylamine. Après 5 minutes de contact 0,33 g (0,003 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 3 ml d'acétone sont versés lentement. Après 1 heure de contact à 0° 0,2 g (0,003 mole) d'azoture de sodium dissous dans le minimum d'eau sont versés goutte à goutte. Après 30 mn de contact à 0° , l'ensemble est hydrolysé. L'azide **29** précipite, rdt = 91%, $F = 85-87^\circ$ dec; ir (bromure de

potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2160 (N_3), 1650 (CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 50,76; H, 3,10; N, 21,53. Trouvé: C, 50,93; H, 3,06; N, 21,25.

De la même façon l'acide aldéhyde **28** conduit à l'azide **30**, rdt = 87%, $F = 78-80^\circ$ dec; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2160 (N_3), 1650 (CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 50,76; H, 3,10; N, 21,53. Trouvé: C, 50,82; H, 2,96; N, 21,35.

Pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazépine (33).

Une suspension de 0,3 g d'azoture **29** dans 80 ml d'eau (avec 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré) est portée au reflux pendant 1 heure. Une filtration de la solution chaude permet d'isoler 0,13 g (rdt = 23%) d'urée **35**. Le filtrat est amené à $\text{pH} = 8$. Un solide apparaît; on récupère ainsi 0,16 g (rdt = 73%) de diazépine **33**.

L'urée **35** avait $F = 226-228^\circ$ (ethanol-eau); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3230 (NH), 1640 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 5,50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,30 (q, 1H, H_4 pyrrole), 6,53 (d, 1H, H_4 thiophène), 6,96 (d, 1H, H_5 thiophène), 7,10 (q, 1H, H_3 pyrrole), 7,36 (m, 1H, H_5 pyrrole), 9,60 (d, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 57,52; H, 4,14; N, 12,77. Trouvé: C, 57,19; H, 4,50; N, 12,58.

La diazépine **33** avait $F = 117-119^\circ$ (ethanol-eau); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1600 (C=N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 5,03 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,23 (q, 1H, H_4 pyrrole), 6,53-6,80 (m, 2H, H_3 , H_5 pyrrole), 6,80 (d, 1H, H_4 thiophène), 7,06 (d, 1H, H_5 thiophène), 7,93 (s, 1H, -N=CH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63,81; H, 4,28; N, 14,88. Trouvé: C, 63,58; H, 4,17; N, 14,49.

Le carbamate **31** est soumis au reflux d'une solution d'hydroxyde de sodium 4 *N* pendant 2 heures. Après refroidissement une extraction à l'ether fournit la diazépine précédente **33** (rdt = 5%). Une forte dégradation est constatée.

Une suspension de 0,18 g de l'urée **35** dans 10 ml d'o-dichlorobenzène est porté au reflux 24 heures. Le mélange est filtré et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu est repris par de l'ether, la solution est traitée au charbon animal, filtrée puis évaporée. On récupère 0,025 g (rdt = 32%) de diazépine **33**.

Pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*][1,4]diazépine (34).

Dans les conditions précédentes 0,6 g d'azoture **30** conduit à 0,38 g (rdt = 37%) d'urée **36** et 0,19 g (rdt = 44%) de diazépine **34**.

L'urée **36** avait $F = 232-234^\circ$ (ethanol-eau); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3230 (NH), 1640 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 5,66 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,30 (q, 1H, H_4 pyrrole), 7,10 (q, 1H, H_3 pyrrole), 7,36 (s, 3H, H_5 pyrrole H_4 , H_5 thiophène), 8,60 (s, 1H, NH), 9,60 (d, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 57,52; H, 4,14; N, 12,77. Trouvé: C, 57,38; H, 4,06; N, 12,49.

La diazépine **34** avait $F = 120-122^\circ$ (ethanol-eau); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1580 (C=N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 5,06 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,23 (q, 1H, H_4 pyrrole), 6,50-6,73 (m, 2H, H_3 , H_5 pyrrole), 7,03 (s, 2H, H_4 , H_5 thiophène), 8,10 (s, 1H, -N=C-H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63,81; H, 4,28; N, 14,88. Trouvé: C, 63,72; H, 4,30; N, 14,95.

Le carbamate **32** au reflux de l'hydroxyde de sodium fournit la diazépine **34** (rdt = 5%).

Une suspension de 0,18 g de l'urée **36** dans les conditions précédentes fournit 0,020 g (rdt = 26%) de diazépine **34**.

N-[2-(3-[1-(2-Formyl)pyrrolylméthyl]thienyl)carbamate d'éthyle (**31**).

Une solution de 0,25 g d'azoture **29** dans 30 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 3 heures puis l'éthanol est éliminé sous vide. Le solide **31** résiduel est recristallisé dans un mélange ethanol-eau 0,22 g rdt = 83%, F = 109-110°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3260 (NH), 1670 (COOC₂H₅), 1650 (CHO); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,26 (t, 3H, CH₃), 4,20 (q, 2H, CH₂), 5,30 (s, 2H, CH₂-N), 6,16 (q, 1H, H₄ pyrrole), 6,66 (s, 2H, H₄ H₅ thiophène), 6,83 (q, 1H, H₃ pyrrole), 7,06 (q, 1H, H₅ pyrrole), 9,06 (s, 1H, NH), 9,36 (d, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₄N₂O₃S: C, 56,10; H, 5,07; N, 10,06. Trouvé: C, 56,05; H, 5,04; N, 10,01.

N-[3-(2-[1-(2-Formyl)pyrrolylméthyl]thienyl)carbamate d'éthyle (**32**).

De la même façon que précédemment 0,25 g d'azoture **30** fournit 0,23 g de carbamate **32** avec un rendement de 85%, F = 109-110°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3260 (NH), 1680 (COOC₂H₅), 1650 (CHO); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,26 (t, 3H, CH₃), 4,20 (q, 2H, CH₂), 5,53 (s, 2H, CH₂-N), 6,23 (q, 2H, CH₂), 5,53 (s, 2H, CH₂-N), 6,23 (q, 1H, H₄ pyrrole), 6,90 (q, 1H, H₃ pyrrole), 7,06-7,23 (m, 2H, H₅ pyrrole H₄ thiophène), 7,40 (d, 1H, H₅ thiophène), 8,50 (s, 1H, NH), 9,46 (d, 1H, CHO).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₄N₂O₃S: C, 56,10; H, 5,07; N, 10,06. Trouvé: C, 56,10; H, 5,24; N, 10,16.

Nous remercions Mademoiselle Claudette Martin pour son excellente collaboration technique.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] W. Leimgruber, A. D. Batcho et F. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5793 (1965).
- [2] A. S. Mesentsev, Y. V. Kuljaeva et M. Rubasheva, *J. Antibiot.*, **27**, 866 (1974); M. G. Brazhnikova, N. V. Konstantinova et A. S. Mesentsev, *ibid.*, **25**, 668 (1972).
- [3] J. Duceppe et J. Gauthier, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 305 (1985).
- [4] A. Ong - Lee, L. Sylvester et J. W. F. Wasley, *ibid.*, **20**, 1565 (1983).
- [5] S. K. Boyer, G. Fitchett, J. W. F. Wasley et G. Zanius, *ibid.*, **21**, 833 (1984).
- [6] G. Marchand, B. Decroix et J. Morel, *ibid.*, **21**, 877 (1984).
- [7] A. Jilale et B. Decroix, *Chem. Scripta.*, **27**, 417 (1987).
- [8] G. Marchand, B. Decroix et J. Morel, *ibid.*, **23**, 80 (1984).
- [9] H. J. Anderson, *Can J. Chem.*, **35**, 21 (1957).
- [10] M. Winter, F. Gautschi, I. Flament, M. Stoll, I. M. Goldman, *US Patent*, 3,989,713 (1976); *Chem. Abst.*, **86**, 43556d (1977).
- [11] L. Grehn, *Chem. Scripta*, **16**, 72 (1980).
- [12] P. Fournari, *Bull. Soc. Chim. France*, 488 (1963).
- [13] S. Rault, Y. Effi, M. Cugnon de Sévricourt, J. Lancelot et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 17 (1983).
- [14] B. Yom Tov et S. Gronowitz, *Chem. Scripta*, **3**, 37 (1973).
- [15] H. Winberg et A. Kraak, *J. Org. Chem.*, **29**, 2455 (1964).
- [16] *Organic Synthèses*, Vol IV p 381.

English Summary.

Synthesis of 1-(2- or 3-thienylmethyl)pyrrole and some derivatives are described from halogenomethylthiophenes. The intramolecular cyclisation of carboxylic acid **19** and **20** leads to pyrrolothienopyridines **22** and **23**. On the other hand azide-aldehydes **29** and **30** in aqueous acid mixture gave the pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*][1,4]diazepine and the pyrrolo[1,2-*a*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine.