

84. Aza-2-diènes-1,3

3. Nouvelles voies d'accès à des amino-2-pyrazines substituées

par Marc Lang¹), Jean-Paul Schoeni, Christiane Pont et Jean-Pierre Fleury*

Laboratoire de Synthèse et de Photochimie Organiques (Unité Associée au CNRS), Ecole Nationale Supérieure de Chimie, F-68093 Mulhouse Cedex

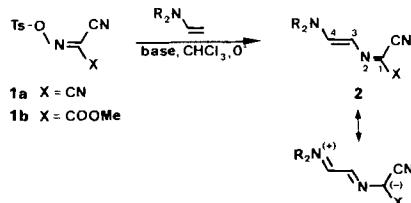
(20.I.86)

2-Aza-1,3-dienes. A New Approach to Substituted 2-Aminopyrazines

Treatment of enamines by tosylated isonitrosomalono derivatives gives access to 5-dialkylamino-1,1-dicyano 2-aza-1,3-dienes (or 1-methoxycarbonyl analogous) which are precursors of various regiospecific 5,6-substituted 2-amino-3-cyano (or methoxycarbonyl) pyrazines. Some examples of utilisation of these intermediates for synthesis of lumazines, pteridines, and other bicyclic skeletons are described.

Nous avons précédemment décrit [1] un procédé original conduisant dans des conditions douces à la formation d'une liaison C–N si l'on oppose des dérivés isonitrosomaloniques tosylés **1** à des énamines (*Schéma 1*). Les azadiènes **2** ainsi formés sont des solides cristallisés dont les propriétés spectroscopiques (absorption UV/VIS dans la région de 450 nm, rotation restreinte pour le groupe R₂N, proton vinylique sur C(4) aux environs de 7,5 ppm, ν(C≡N) < 2200 cm⁻¹) indiquent un caractère très polaire analogue à celui d'une mérocyanine. Cette polarité se traduit par une déprotonation aisée d'un méthylène fixé sur C(4), propriété qui nous a permis d'isomériser certains de ces azadiènes en ylures d'azométhines stables [2]. L'attaque nucléophile sur C(4) est une autre conséquence de cette polarité.

Schéma 1

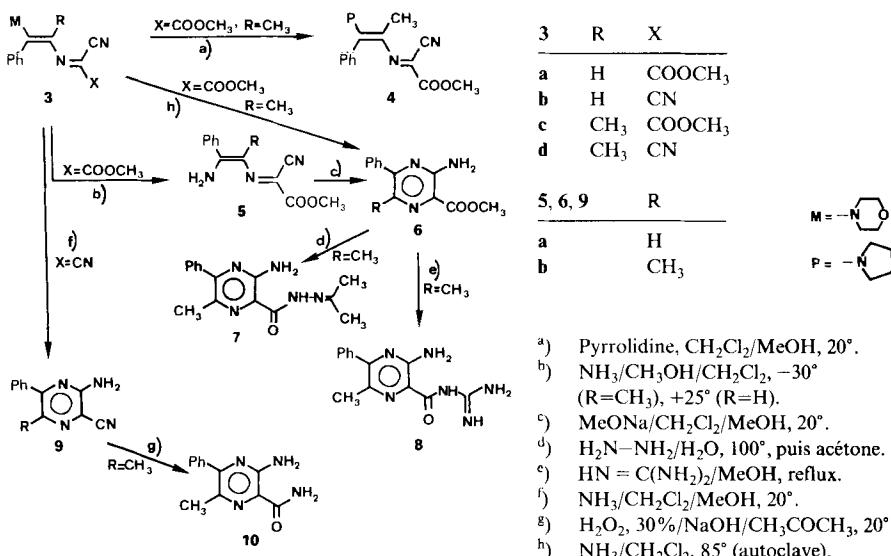


Nous décrirons dans ce mémoire l'action de l'ammoniac sur les azadiènes qui permet d'accéder par transamination puis cyclisation à des pyrazines fonctionnalisées et substituées de façon régiospécifique. Nous illustrons par quelques exemples les limites de ce processus et les possibilités d'accès à des ptéridines.

¹) Adressse actuelle: Research Dept., Pharmaceutical Div., Ciba-Geigy, CH-4002 Bâle.

1. Principes de la méthode. – Le principe de la méthode est illustré (*Schéma 2*) par la réactivité des azadiènes **3**, issus des morpholino-énamines d'acétophénone ou de propiophénone. La transamination par l'ammoniac ou les amines secondaires a été réalisée sur des méthoxycarbonyl-azadiènes **3a** et **3c**: le processus d'addition-élimination s'effectue déjà à très basse température. La structure acyclique des amino-azadiènes **5** est démontrée par leurs propriétés spectroscopiques: existence d'une absorption IR correspondant à des groupements nitrile et carboxylate conjugués, absorption dans le visible comparable à celle des azadiènes de départ, en $^1\text{H-RMN}$ signal à 7,26 ppm correspondant à un proton vinylique. Contrairement aux azadiènes de départ **3a** ou **3c** pour lesquels on peut montrer en solution chloroformique ou benzénique la présence des isomères (*E*) et (*Z*) [1], les dérivés transaminés **5** apparaissent homogènes en solution; avec R=H le noyau phényle est conjugué (massif large en RMN) alors qu'il ne l'est pas (pic fin) avec R=CH₃. Ceci concorderait avec la structure (*Z*) adoptée dans le *Schéma 2*. Le dérivé transaminé **4** ne présente que l'intérêt d'illustrer aussi la réactivité des azadiènes **3**.

Schéma 2



La cyclisation des azadiènes **5**, par action du méthylate de sodium à 20°, est extrêmement rapide. On isole avec des rendements élevés les amino-3-pyrazinecarboxylates-2 de méthyle (**6**). Ce sont des solides cristallisés peu colorés, stables à la chaleur et au stockage, solubles dans les solvants organiques et dans HCl 1:1. Leurs propriétés spectroscopiques les distinguent très nettement des isomères acycliques **5**: l'absorption UV/VIS se situe aux environs de 370 nm, valeur que l'on peut comparer, compte tenu des effets bathochromes dus à la substitution, à l'absorption de la pyrazine non substituée (328 nm) [3]; en $^1\text{H-RMN}$ le proton ou le substituant méthyle sur C(3) de l'azadiène subissent un déblimage important par suite de la cyclisation.

Généralement le passage azadiène-pyrazine est réalisé en une seule opération: les azadiènes dicyanés **3b** et **3d** notamment, traités par une solution méthanolique d'ammo-

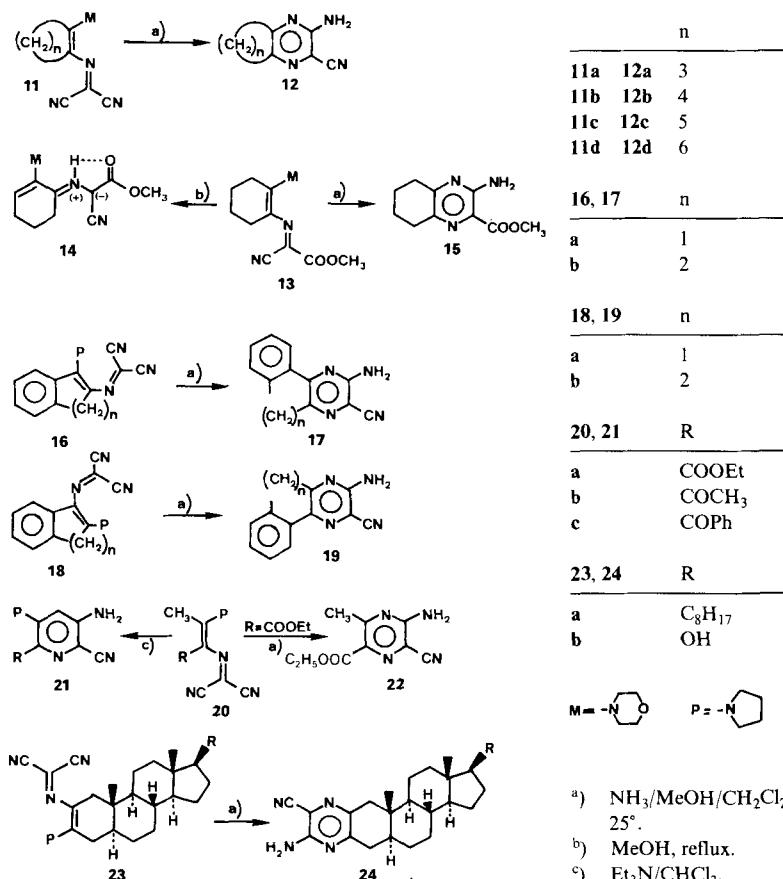
niac à 20°, conduisent directement aux amino-3-pyrazinecarbonitriles-2 9, dont l'absorption UV/VIS et IR ($\nu(C\equiv N)$ à 2250 cm^{-1}) est caractéristique d'une structure cyclisée. Les dicyano-azadiènes apparaissent nettement plus réactifs que leurs analogues méthoxycarbonylés dont la conversion (**3a** → **6a**) n'a été possible qu'à température plus élevée et avec des rendements plus faibles.

Le Schéma 2 mentionne, en outre, quelques dérivés utiles par la suite: amides **10** obtenues par hydratation de la fonction nitrile en présence d'eau oxygénée, dérivé isopropylidénique **7** de l'hydrazide obtenue par action de l'hydrate d'hydrazine sur l'ester **6b**, dérivé de la guanidine **8**.

2. Limites de la méthode. – Dans le Schéma 3 nous avons résumé la réactivité d'un certain nombre d'azadiènes vis à vis de l'ammoniac. Le caractère original de la réaction est illustré par les exemples cités, mais certaines limites apparaissent en fonction de la substitution de l'énamine de départ.

Pour les azadiènes du type **11** dérivant de cyclanones nous avons étudié l'influence de l'amine secondaire engagée dans l'énamine. Pour la synthèse de l'azadiène on a intérêt à

Schéma 3



engager une pyrrolidino-énamine, plus conjugée et plus réactive que les morpholino- ou pipéridino-énamines. Pour la transamination (et par conséquent le passage aux pyrazines) un morpholino-azadiène s'avère plus avantageux que son analogue pyrrolidino (réaction plus rapide et meilleurs rendements). Un troisième facteur dans le choix de l'amine secondaire est évidemment l'accessibilité de l'énamine.

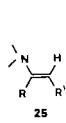
L'influence du cycle se manifeste dans la synthèse de l'azadiène ainsi que dans la conversion en pyrazine. Les dialkylaminocycloheptènes qui présentent en $^1\text{H-RMN}$ un proton vinylique nettement plus déblindé que les homologues cyclopenténique, cyclohexénique ou cycloocténique conduisent aux rendements les plus faibles en azadiènes (15%), alors que ceux-ci sont de l'ordre de 70 à 80% pour les autres énamines cycliques. Pour la conversion en pyrazine, par contre, l'azadiène cyclopenténique **11a** donne un rendement très mauvais (6%): la planéité du système semble défavorable à l'attaque nucléophile du nitrile conduisant à l'hétérocycle. Pour les azadiènes **11b-d** les rendements de la conversion sont souvent très bons (voir *Tableau 2*).

Pour les méthoxycarbonylazadiènes des complications peuvent apparaître. Rapelons qu'au reflux du MeOH ou en présence de traces de bases, l'azadiène méthoxycarbonylé **13** s'isomérise en ylure d'azométhine **14** dont la structure et les propriétés ont été décrites antérieurement [2]. Le traitement par NH_3 de ce même dérivé conduit à la cyclohexénopyrazine **15**, mais avec un rendement de 50% seulement: il est vraisemblable que la conversion en pyrazine est concurrencée par l'isomérisation en ylure ou la formation de pyrazones résultant de la cyclisation nucléophile sur le groupement ester.

Les azadiènes **16** et **18** obtenus à partir d' α - ou de β -indanones ou tétralones illustrent le caractère régiospécifique de ces conversions. Ainsi l'azadiène **16b** issu d' α -tétralone conduit à l'amino-2-dihydro-5,6-benzo[h]quinoxalinecarbonitrile-3 (**17b**), alors qu'à partir de β -tétralone, *via* l'azadiène **18** on aboutit à l'isomère amino-3-carbonitrile-2 **19b**. De manière analogue on obtient les diaza-1,4-fluorènes isomères **17a** ou **19a**. La transformation énamine-azadiène **16b**-pyrazine **17b** est possible sans isolement de l'intermédiaire par addition d'une solution méthanolique d'ammoniac au milieu réactionnel issu de l'énamine.

Les azadiènes **20**, issus d'acétylacétone ou d'ester acétylacétique sont caractérisés par la présence d'un méthyle sur C(4): un milieu basique conduira facilement à une déprotonation (comme dans le cas de l'isomérisation **13** → **14**); celle-ci sera suivie d'une addition du carbanion sur une des fonctions nitrile présentes avec formation d'une pyridine substituée **21**. C'est l'unique processus observé dans le traitement à la triéthylamine. Dans les traitements avec l'ammoniac il y a compétition entre ce type de cyclisation et la transamination. Ainsi avec l'azadiène **20a** le produit isolé dans le traitement ammoniacal est la pyrazine **22**, alors que la cétone **20b** fournit dans des conditions identiques essentiellement la pyridine **21b**.

Une autre limite à ce procédé apparaît pour les énamines **25** obtenues par addition d'amines secondaires sur les dérivés acétyléniques correspondants: du fait de la forte

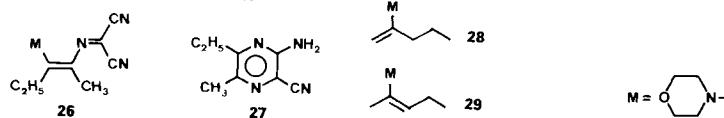


25	$\geq \text{N}-$	R	R'	Ref.
a	$-\text{N}(\text{Et})_2-$	H	COOCH_3	[4]
b	$-\text{NEt}_2$	H	CHO	[5]
c	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	COOCH_3	COOCH_3	[4]

conjugaison dans ces amides (ou uréthannes) vinylogues le caractère nucléophile du C(β) par rapport à l'azote est fortement atténué et l'on n'observe plus de réaction avec l'oxime tosylée **1a**.

Des difficultés apparaissent également avec certaines énamines de cétones aliphatiques. La morpholino-énamine issue de la pentanone-3 conduit sans difficulté à l'azadiène **26**, puis à la pyrazine **27** (*Schéma 4*). La pentanone-2 conduit à un mélange, non séparable par distillation, d'énamines **28** et **29**. La réaction de ce mélange sur l'oxime **1a** ne conduit pas à des azadiènes exploitables.

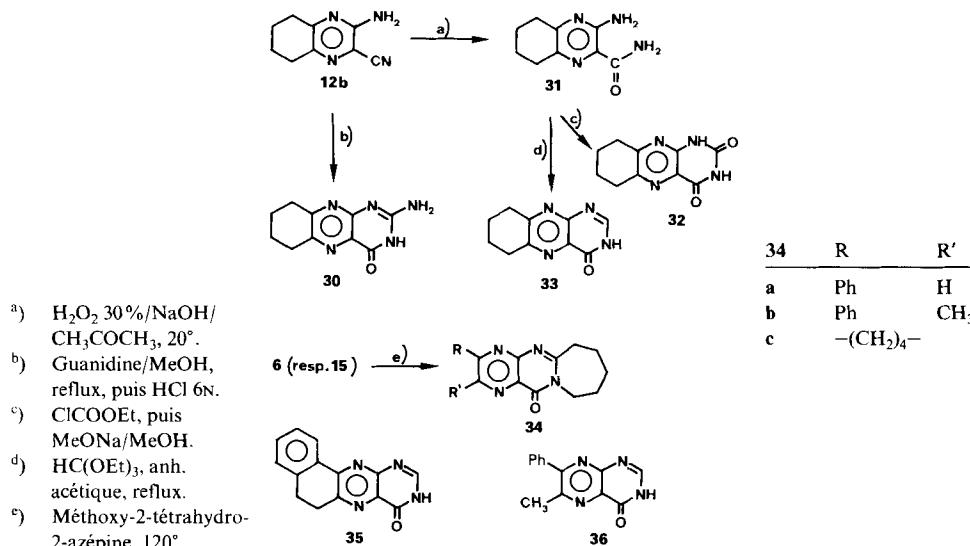
Schéma 4



Par contre, des cétones stéroïdiques comme la cholestanone ou l'androstanolone conviennent parfaitement pour le greffage d'un cycle pyrazine. Leurs pyrrolidino-énamines, contenant essentiellement les isomères *Δ*-2 [6] [7] conduisent aux azadiènes **23** avec d'excellents rendements. Ces azadiènes sont homogènes en CCM. Dans leur spectre ¹H-RMN à 360 MHz on observe un système AB (voir partie expérimentale) attribuable à un groupement méthylène fixé sur le C(3) d'une structure azadiénique: il s'agit de toute évidence du groupe méthylène en position 1 du squelette stéroïdique; la double liaison azadiénique est donc bien située en *Δ*-2 du stéroïde. La cyclisation de ces azadiènes s'effectue dans des conditions classiques et fournit les pyrazino[5,6-*b*]stéroïdes **24**.

3. Passage à des squelettes ptéridines. – Nous donnons dans le *Schéma 5* des exemples qui illustrent l'utilisation des pyrazines précédemment décrites pour la synthèse de ptéridines. Ainsi l'amino-nitrile **12b** traité par la guanidine donne la diamino-2,4-cyclo-

Schéma 5



^{a)} H₂O₂ 30 %/NaOH/
CH₃COCH₃, 20°.

^{b)} Guanidine/MeOH,
reflux, puis HCl 6N.

^{c)} ClCOOEt, puis
MeONa/MeOH.

^{d)} HCl(OEt)₃, anh.
acétique, reflux.

^{e)} Méthoxy-2-tétrahydro-
2-azépine, 120°.

hexéno[g]ptéridine qui n'a pas été purifiée mais immédiatement hydrolysée en ptérine (**30**). L'amide **31** obtenue par traitement du nitrile **12b** à l'eau oxygénée en milieu basique, conduit, lui, à la tétrahydro-6,7,8,9-benzo[g]pteridinedione-2,4(1H,3H) (**32**) par un traitement au chloroformate d'éthyle ou à la ptéridinone-4 **33** par réaction avec l'orthosulfonate d'éthyle. Ce dernier traitement nous a également permis d'accéder aux ptéridinones-4 **35** (à partir de l'amide derivée de **17b**) et **36** (à partir de **10**). Enfin nous mentionnerons la réaction des amino-esters **6** ou **15** avec la méthoxy-2-tétrahydroazépine qui fournit les hexahydroazépino[2,1-*b*]ptéridinones-4 originales **34**.

4. Conclusions. – Les dialkylamino-4 dicyano-1,1-aza-2-diènes-1,3 ou leurs analogues méthoxycarbonylés sont des intermédiaires intéressants pour la préparation de pyrazines fonctionnalisées, difficiles d'accès par d'autres voies et conduisant à des ptéridines substituées de façon régiospécifique. Nous publierons dans un mémoire ultérieur les réactions de transamination de ces azadiènes par les amines primaires.

Nous remercions le Dr. *H. Fritz* (*Ciba-Geigy*) pour l'enregistrement des spectres de ^1H -RMN à 360 MHz.

Partie expérimentale

Les points de fusion (F), non corrigés, ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil *Büchi*. L'homogénéité des produits a été vérifiée par chromatographie en couche mince sur gel de silice avec, en général, $\text{CHCl}_3/\text{heptane}/\text{AcOEt}$ 1:1:1. Les spectres UV [nm(ϵ)] ont été obtenus sur un appareil *Cary 15* ou *Varian 635*. Les spectres d'absorption IR (dispersion en pastilles KBr) ont été mesurés (cm^{-1}) sur des appareils *Perkin-Elmer 21* ou *700*. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil *Varian A 60* ou *T 60* et *Bruker WP80* (déplacements chimiques δ en ppm par rapport à TMS).

O-Tosylysonitrosomalanonitrile (1a). Le procédé décrit [8] a été amélioré. Dans un réacteur de 1 l à 3 tubulures on dissout sous bonne agitation 49,5 g (0,75 mol) de malononitrile dans 60 g (1 mol) de AcOEt. On place le réacteur dans un bain réfrigérant à -10° et additionne une solution de 69 g (1 mol) de NaNO_2 dans 150 ml d'eau. On réglera l'addition de manière à maintenir une température de -2° à l'intérieur du réacteur. Après la fin de l'addition (~ 45 min) on laisse 2 h à -2° , puis on ajoute 230 ml de HCl dilué (80 ml HCl conc. + 150 ml H_2O) et extrait par Et_2O (1 × 200 ml, 3 × 100 ml). La phase éthérrée est filtrée sur papier *Whatmann IPS*, séchée sur driérite et concentrée. Au résidu on ajoute dans un réacteur à 3 tubulures, à 0° , 200 ml de pyridine (~ 2,5 mol), puis 143 g (0,75 mol) de TsCl par petites portions. A la fin de l'addition on laisse revenir à la température ambiante, continue l'agitation pendant 1 h, puis verse le contenu du ballon dans 3 l d'eau. L'oxime **1a** précipite et est filtrée (171 g, Rdt 91,5%; F:112,1°). En cas de besoin on recristallise dans (i-Pr)₂O (250 ml pour 20 g). Le dérivé méthoxycarbonylé **1b** est obtenu selon les indications de *Biebler et al.* [8].

Enamines. Elles ont été préparées selon des méthodes classiques [9]. Nous ne citons que les références principales concernant les différentes classes d'enamines: cyclanones [10], acéto- et propiophénone [11], téralone et indanone [12], acétylacétone [13], acétylacétate d'éthyle [14], cholestanone [15], androstanolone [7], morpholino-3 pentène-2 [20]. Pour la pentanone-2 nous avons légèrement modifié la procédure de *Hickmott et al.* [21] (reflux 140 h sans catalyseur dans le benzène avec un extracteur à tamis moléculaire 4 Å) et nous obtenons avec un rendement de 52% un mélange des énamines **28** et **29** (distillation sans séparation sur une colonne *Fischer* à 40 plateaux théoriques, Eb. $24^\circ/10^{-2}$ Torr; **28/29** = 40:60 par intégration des signaux ^1H -RMN).

(Morpholino-2-cyclohexène-1-ylimino)malononitrile (11b). A une suspension de 5 g (0,02 mol) d'oxime **1a** dans 80 ml de Et_2O anh. on ajoute à 0° et sous bonne agitation un mélange de 3,4 g (0,02 mol) de morpholino-1-cyclohexène et 1,6 g (0,02 mol de pyridine). Après l'addition on continue d'agiter le milieu hétérogène pendant 5 h, filtre, lave le solide à l'eau glacée et sèche au dessiccateur. On recueille ainsi 4,8 g (Rdt environ 98%) d'azadiène **11b** brut, suffisamment pur pour être utilisé pour la suite des opérations. On peut recristalliser dans MeOH ou EtOH.

Ce procédé est général pour les azadiènes dicyanés. Les caractéristiques des dérivés **3b**, **3d**, **11a-b**, **16b**, **20a-c** ont été publiées antérieurement [1]. Les données concernant les azadiènes **11d**, **16a**, **18a-b**, **23a-b** sont réunies dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Amino-4-aza-2-diènes-1,3

Dérivé	Analyse ^{a)}	F [°C]	Rdt ^{b)} [%]	IR [cm ⁻¹]		¹ H-RMN ^{c)} δ [ppm]	UV (max) [nm] (ϵ)
				ν (CN)	divers		
4	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	138	71	2220	1705 (C=O), 1575 (C=C)	^{d)}	
5a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	186	80	2200	3320, 1700	7,15 (s, 1 H) ^{e)}	451 (39200)
5b	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	145	82	2190	3400, 1695	2,2 (s, 3 H) ^{f)}	455 (31500)
11d	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	142	73	2180, 2160	1580 (C=C)	2,75 (m, 4 H)	
16a	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	210	82	2200, 2175	1570 (C=C)	4,05 (s, 2 H)	
18a	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	200	76	2200, 2175	1620 (C=C)		
18b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄	154	72	2200, 2170	1570 (C=C)	2,75 (s, 4 H)	
23a	C ₃₄ H ₅₂ N ₄	172	92	2190, 2160	1565 (C=C)	—	438 (40800)
23b	C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O·H ₂ O	197	54,5	2190, 2160	3500, 1570	—	— ^{g)}
26	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	130 déc.	67	2180, 2160	1565	^{h)}	444 (41700)

^{a)} Les résultats de l'analyse élémentaire correspondent à la formule brute indiquée au tableau (à 1 % près pour le carbone et l'azote, à 2 % près pour l'hydrogène).

^{b)} Rendement en % molaire par rapport à l'azadiène **3** (pour **5a**, **4**, et **5b**), par rapport au dérivé isonitrosé **1a** pour les autres.

^{c)} Solvant CDCl₃.

^{d)} 1,96 (s, CH₃C=); 3,81 (s, CH₃O); 7,0–7,5 (m, 5 H arom.).

^{e)} C₆H₅; 7,45 à 7,75 (m, 5 H).

^{f)} C₆H₅; 7,35 (s, 5 H).

^{g)} $[\alpha]_{546}^{20} = -55,5^\circ$ ($c = 0,6 \cdot 10^{-2}$ g/ml CH₂Cl₂).

^{h)} 1,13 (t, CH₃CH₂); 2,28 (s, CH₃C=); 2,8 (q, CH₃CH₂); 3,83 (s, 2 CH₂CH₂).

Pour l'azadiène **23a** on observe dans le spectre ¹H-RMN (CDCl₃) à 360 MHz deux doublets à 2,98 et 2,23 ppm ($J = 16$ Hz, irradiation à 2,98 ppm donne un singulet à 2,23 ppm). L'absence d'autre couplage permet l'attribution aux deux protons sur C(1) du stéroïde. Multiplets à 4 ppm (2 H) et 3,65 ppm (2 H) pour le cycle pyrrolidiné. ¹³C-RMN (CDCl₃): 160,8 (s, C(3)), 127,11 (s, C(2)).

Le (*pyrrolidino-2-cycloheptène-1-ylimino*)malononitrile (analogue de **11c**), préparé selon la procédure ci-dessus (25°, Rdt 14%), a les caractéristiques suivantes: F 121°. IR: 2180, 2160 (ν (CN)), 1580 (ν (C=C)). ¹H-RMN (CDCl₃): 2,75 (m, 2 CH₂C=).

(13, procédé général pour les azadiènes présentant un risque d'isomérisation). A une suspension de 5,6 g (0,02 mol) d'oxime **1b** dans 100 ml de Et₂O anh. on ajoute à 0° et sous bonne agitation 6,8 g (0,04 mol) de morpholinol-1-cyclohexène. Après addition on laisse encore sous agitation pendant 5 h; puis on filtre, lave le solide à l'eau glacée, puis au méthanol. On sèche au dessicateur (5,3 g, 95 % de produit brut suffisamment pur pour la transamination).

Les données spectroscopiques de **13**, **3a** et **3c** ont été publiées [1] [2].

Amino-5-cyano-2-phénol-5-aza-3-pentadiène-2,4-oate de méthyle (5a) et autres transaminations. A une solution de 6 g (0,02 mol) d'azadiène **3a** dans 50 ml de CH₂Cl₂ anh. on ajoute à 25° une solution méthanolique d'ammoniac (1,4 g ~ 0,08 mol dans 20 ml de MeOH). L'avancement de la transamination est suivi par CCM. Après 4 jours de réaction on évapore le solvant au Rotavapor et recristallise dans MeOH (3,6 g, **5a**, voir Tableau 1).

L'homologue méthylé **5b** est obtenu dans des conditions analogues (~ 30°, 72 h).

L'azadiène **4** est obtenu par addition à 20° de 0,7 g (0,01 mol) de pyrrolidine à une solution de 3,1 g (0,01 mol) d'azadiène **3c** dans 50 ml d'une mélange CHCl₃/MeOH 10:1. Après 12 h de réaction on évapore les solvants au Rotavapor et le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu (1,9 g, **4**, voir Tableau 1).

Amino-3-phénol-5-pyrazinecarboxylate-2 de méthyle (6a). A une solution de 2,3 g (0,01 mol) d'azadiène **5a** dans 20 ml de CH₂Cl₂/MeOH 1:1 on ajoute à 20° 0,5 g (0,01 mol) de MeONa. Après 15 min la solution est décolorée. On ajoute 0,5 g de NH₄Cl et évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans MeOH (1,6 g de pyrazine **6a**, voir Tableau 2).

On obtient de manière analogue le dérivé **6b** à partir du dérivé transaminé **5b**.

Amino-3-méthyl-6-phénol-5-pyrazinecarboxylate-2 de méthyle (6b; à partir d'azadiène **3c**). Dans un autoclave de 100 ml on chauffe pendant 3,5 h à 85° un mélange de 3,1 g d'azadiène **3c** dans 20 ml de CH₂Cl₂ et 0,4 g (~ 0,02

Tableau 2. *Amino-2-pyrazines substituées*

Dérivé	Analyse ou référence	F [°C]	Rdt ^{a)} [%]	IR [cm ⁻¹] v(CN) resp. v(CO)	¹ H-RMN		UV (max)	
					Solvant ^{b)}	δ [ppm]	Solvant [nm] (ϵ) ^{c)}	
6a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	228	70	1695	B	3,4 (s, CH ₃ O); 8,0 (s, 1 H)	E	373 (14390)
6b	[16][17]	162	60	1695	A	2,5 (s, CH ₃ ar.) 3,0 (s)	E	372 (12090)
7	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O	215	73	1685	B	1,96; 2,03 et 2,42 (s, 3 H)	E	381 (12400)
8	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O	227	83	1675	B	2,4 (s, 3 H)	E	374 (11200)
9a	C ₁₁ H ₈ N ₄	227	55	2250	B	8,5 (s, 1 H, H ar.)	E	368 (12800)
9b	C ₁₂ H ₁₀ N ₄	168	91	2240	A	2,45 (s, 3 H, CH ₃ ar.)	E	366 (11900)
10	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O	181	81	1680	B	2,4 (s, 3 H, CH ₃ ar.)	E	370 (10000)
12a	C ₈ H ₈ N ₄	224	6,5	2220	B	2,85 (m, 2 CH ₂ ar.)	M	363 (8230)
12b	C ₉ H ₁₀ N ₄	208	84	2240	B	2,75 (m, 2 CH ₂ ar.)	M	368 (8820)
12c	C ₁₀ H ₁₂ N ₄	187	68 ^{d)}	2230	A	2,9 (m, 2 CH ₂ ar.)	M	352 (8726)
12d	C ₁₁ H ₁₄ N ₄	206	98	2230	B	2,8 (m, 2 CH ₂ ar.)	M	354 (8830)
15	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂	156	49	1690	A	2,8 (m, 2 CH ₂ ar.) 3,9 (s, 3 H)	E	364 (8700)
17a	C ₁₂ H ₆ N ₄	286	90	2220	B	2,94 (s, CH ₂ ar.)	M	384 (15050)
17b	C ₁₃ H ₁₀ N ₄	241	56	2225	B	2,97 (s, CH ₂ ar.)	M	387 (16380)
19a	C ₁₂ H ₈ N ₄	257	67	2230	B	3,28 (s, CH ₂ ar.)	E	394
19b	C ₁₃ H ₈ N ₄	247	81	2235	B	2,95 (s, CH ₂ ar.)	E	381 (10700)
22	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂	191	50	2230	A	3,75 (s, CH ₃ ar.)	M	346 (8950)
24a	C ₃₀ H ₄₆ N ₄	263	91	2220	—	—	E	358 (8820)
24b	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₁ H ₂ O	236	82	2220	—	—	E	365 (8100) ^{e)}
27	C ₈ H ₁₀ N ₄	138	68	2230	A	1,36 (t, 3 H); 2,56 (s, 3 H); 2,86 (q, 2 H)	M	352 (8200)

^{a)} Rendement en % molaire.^{b)} A = CDCl₃; B = (D₆) DMSO.^{c)} E = EtOH; M = MeOH.^{d)} Obtenu à partir de (pyrrolidino-2-cycloheptène-1-ylimino)malononitrile.^{e)} $[\alpha]_{546}^{20^\circ} = +11,3^\circ (c = 0,35 \cdot 10^{-2} \text{ g/ml CH}_2\text{Cl}_2)$.

mol) d'ammoniac dans 20 ml de MeOH. Après refroidissement on évapore le solvant et recristallise dans MeOH (1,9 g de **6b**, voir Tableau 2).

Amino-3-phényl-5-pyrazinecarbonitrile-2 (9a). A une solution de 5,3 g (0,02 mol) d'azadiène **3b** dans 50 ml de CH₂Cl₂ on ajoute rapidement à 25° 1 g d'ammoniac en solution dans 20 ml de MeOH. Après 12 h on évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le résidu dans le méthanol (2,2 g de pyrazine **9a**, voir Tableau 2).

Toutes les amino-3-pyrazinecarbonitriles-2 des Schémas 2 et 3 ont été obtenues par un procédé identique avec des temps de réaction variant entre 30 min et 96 h selon la substitution.

Les rendements et caractéristiques physiques des pyrazines **9**, **12**, **15**, **17**, **19**, **22**, **24** et **27** obtenues par cette méthode sont résumées dans le Tableau 2).

Dérivé isopropylidénique de l'amino-3-méthyl-6-phényl-5-pyrazinecarbohydrazide (7). A 2,43 g (0,01 mol) d'ester **6b** on ajoute 2,5 g (0,05 mol) d'hydrate d'hydrazine et chauffe le mélange à 100° pendant 5 h. Après refroidissement on dilue dans 10 volumes d'eau, filtre et sèche au dessicateur. La pyrazinecarbohydrazide brute (1,5 g) est traitée dans 100 ml d'acétone au reflux pendant 4 h. Après évaporation du solvant le solide jaune est recristallisé dans l'alcool absolu (1,3 g, voir Tableau 2).

(Amino-3-méthyl-6-phényl-5-pyrazine-2)carbonylguanidine (8). A une solution de guanidine dans 15 ml de MeOH obtenue à partir de 2,5 g de chlorhydrate de guanidine (0,025 mol) on ajoute 1,21 g (0,005 mol) d'ester **6b** et

porte le mélange à ébullition pendant 1 min. La pyrazine **8** cristallise dans la solution refroidie à -10° (1,2 g, voir Tableau 2).

Amino-3-méthyl-6-phényl-5-pyrazinecarboxamide-2 (10). A 2,1 g (0,01 mol) de nitrile **9b** dissous dans 25 ml d'acétone on ajoute successivement 5 ml d'eau oxygénée à 30% et 0,5 ml de soude 6N. On laisse réagir à température ambiante pendant 12 h, évapore le solvant et dilue le résidu avec de l'eau. L'amide qui précipite est filtrée et recristallisée dans EtOH (1,8 g, voir Tableau 2).

Amino-5-cyano-6-pyrrolidino-3-pyridinecarboxylate-2 d'éthyle (21a). A une solution de 2,6 g (0,01 mol) d'azadiène **20a** dans 30 ml de CHCl₃ on ajoute à 20° 1 g de Et₃N. On maintient à température ambiante pendant 30 min, évapore le solvant et recristallise le résidu dans EtOH (2,34 g, Rdt 90%). F 144°. IR: 2240 (v(CN)), 1700 (v(CO)). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,38 (*t*, CH₃CH₂); 1,95 (*m*, CH₂CH₂); 3,21 (*m*, 2 CH₂N); 4,18 (*q*, CH₂O); 4,53 (*s*, NH₂); 6,2 (*s*, 1 H ar.). Analyse: C₁₃H₁₆N₄O₂.

Acétyl-6-amino-3-pyrrolidino-5-pyridinecarbonitrile-2 (21b). Ce dérivé est obtenu dans les mêmes conditions que la pyridine **21a** (recristallisation dans MeNO₂, Rdt 86%). F 214°. IR: 2240 (v(CN)), 1680 (v(CO)). ¹H-RMN (DMSO): 1,85 (*m*, CH₂CH₂); 2,46 (*s*, CH₃CO); 3,03 (*m*, 2 CH₂N); 6,2 (*s*, NH₂); 6,35 (*s*, 1 H ar.). Analyse: C₁₂H₁₄N₄O.

Amino-3-benzoyl-6-pyrrolidino-5-pyridinecarbonitrile-2 (21c). Ce dérivé est obtenu dans les mêmes conditions que la pyridine **21a** (recristallisation dans MeNO₂, Rdt 85%). F 214°. IR: 2230 (v(CN)), 1650 (v(SCO)). ¹H-RMN (DMSO): 1,83 (*m*, CH₂CH₂); 3,03 (*m*, 2 CH₂N); 6,16 (*s*, NH₂); 6,41 (*s*, 1 H ar.); 7,3-7,95 (*m*, C₆H₅). Analyse: C₁₇H₁₆N₄O.

Amino-3-tétrahydro-5,6,7,8-quinoxalinecarboxamide-2 (31). A 3,4 g (0,02 mol) de nitrile **12b** dissous dans 50 ml d'acétone on ajoute successivement 10 ml d'eau oxygénée à 30% et 1 ml de soude 6N. On laisse réagir à température ambiante pendant 12 h, évapore le solvant et dilue le résidu avec de l'eau. L'amide est filtrée et recristallisée dans EtOH (2,15 g, Rdt 56%). F 231°. UV (max): 362 (9040). IR: 1675 (v(CO)). ¹H-RMN (DMSO): 2,5 (*m*, 2 CH₂ Ar.) Analyse: C₉H₁₂N₄O.

*Tétrahydro-6,7,8,9-benzo[*g*]pteridinedione-2,4(1H,3H) (32;* voir [17] pour une autre synthèse de 32). A 1 g (0,0052 mol) d'amide **31** on ajoute 1,4 g (0,013 mol) de chloroformiate d'éthyle et chauffe au reflux pendant 6 h. Après refroidissement on filtre les cristaux jaunes de l'uréthanine qui a précipité (1,09 g, Rdt 76%). Ce produit brut est dissous dans MeOH (25 ml), on y ajoute 0,5 g (0,01 mol) de MeONa dans 25 ml de MeOH et chauffe au reflux pendant 3 h. Au refroidissement le sel de sodium de **32** précipite et est filtré. On le dissout dans l'eau, acidifie à HCl, filtre et séche **32**, présente sous forme d'un hydrate (0,76 g, Rdt 61% par rapport à l'amide **31**). F > 320°. UV (max; H₂O): 325 (10200); 245 (7100) (voir [18] pour l'UV de la lumazine non substituée). IR: 3550, 1740-1700 (v(CO)). Analyse: C₁₀H₁₀N₄O₂.

*Amino-2-tétrahydro-6,7,8,9-benzo[*g*]pteridinone-4(3H) (30).* A une solution méthanolique de guanidine préparée à partir de 1,05 g (0,011 mol) de chlorhydrate de guanidine et de MeONa on ajoute 1,75 g (0,01 mol) de nitrile **12b** et porte le mélange au reflux pendant 12 h. Après refroidissement on filtre le solide jaune pâle qui a précipité (1 g). Ce produit brut est traité par 50 ml de HCl 6N au reflux pendant 1 h [19]. Puis on évapore et recristallise le résidu dans un mélange HCOOH/H₂O (0,77 g, Rdt 32% par rapport au nitrile **12b**). F > 320°. UV (max; NaOH 0,1N); 358 (6960); 249 (16900) (voir [18] pour la ptéridine non substituée). IR: 3200 ((NH₂)), 3080, 1730, 1695. Analyse: C₁₀H₁₄N₄O·H₂O.

Synthèse à partir de l'ester **15**. On opère comme ci-dessus avec une solution méthanolique de guanidine et d'ester **15**, mais à température ambiante. Après 3 h on distille le MeOH, ajoute au résidu 30 ml de DMF et porte au reflux pendant 4 h. Après refroidissement on filtre, lave le précipité au MeOH. Le solide est dissous dans l'eau chaude. Puis on précipe le dérivé **30** à pH 3 (1,28 g, Rdt 77%).

*Tetrahydro-6,7,8,9-benzo[*g*]pteridinone-4(3H) (33).* Un mélange de 1,9 g (0,01 mol) d'amide **31**, 20 ml de Ac₂O et 20 d'orthoformiate d'éthyle est chauffé au reflux pendant 6 h. On distille ensuite sous pression réduite les produits volatiles, additionne de la soude 1N jusqu'à pH 10 et porte cette solution aqueuse au reflux pendant quelques minutes. On filtre à 20° et précipite dans le filtrat la ptéridinone **33** par neutralisation à HCl (1,82 g, Rdt 81%). F > 320°. UV (max; NaOH 0,1N): 338 (8200). IR: 3180, 3100, 1730 (v(CO)), 1610, 1560 (cycle). ¹H-RMN (CF₃COOH): 3,7 (*m*, 2 CH₂ ar.); 9,7 (*s*, 1 H ar.). Analyse: C₁₀H₁₀N₄O.

*Dihydro-3,4-napho[*2,1-g*]ptéridinone-4(3H) (35).* Elle est obtenue en deux étapes, à partir du nitrile **17b**: traitement à l'eau oxygénée comme décrit précédemment, puis cyclisation dans Ac₂O par l'orthoformiate d'éthyle (Rdt 71% par rapport au nitrile **17b**). F > 300°. UV (max; NaOH 0,1N): 382 (8900). IR: 1695 (v(CO)), 1610, 1600, 1550 (cycle). Analyse: C₁₄H₁₀N₄O.

Méthyl-6-phényl-7-ptéridinone-4(3H) (36). On l'obtient dans des conditions identiques à celles décrites pour la ptéridinone **33** à partir d'amide **10** (Rdt 56%). F > 300°. UV (max; NaOH 0,1N): 346 (9700). IR: 3200, 1720 (v(CO)), 1600, 1545 (cycle). ¹H-RMN (CF₃COOH): 3,1 (s, CH₃); 9,6 (s, 1 H ar.). Analyse: C₁₃H₁₀N₄O.

Phényl-3-hexahydro-6,7,8,9,10, 10a-azépine[2,1-b]ptéridinone-11 (34a). Un mélange de 2,3 g (0,01 mol) d'ester **6a** et 1,9 g (0,015 mol) de tétrahydrométhoxy-2-azépine est chauffé 24 h à 180°. Au refroidissement le produit réactionnel est recristallisé dans EtOH (2,14 g, Rdt 42%). F 255°. UV (max; MeOH): 338 (14660). IR: 1690 (v(CO)), 1600, 1570, 1540. ¹H-RMN (CDCl₃): 3,1 (m, CH₃C=); 4,4 (m, CH₂N); 9,2 (s, 1 H ar.). Analyse: C₁₇H₁₀N₄O.

La ptéridinone **34b** a été obtenue dans des conditions identiques (Rdt 75%). F 168°. UV (max; MeOH): 331 (11460). IR: 1700 (v(CO)), 1590, 1545. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,8 (s, CH₃ ar.); 3,15 (m, CH₂C=); 4,4 (m, CH₂N). Analyse: C₁₈H₁₂N₄O.

La ptéridinone **34a** a été obtenue avec un rendement de 68% selon un mode opératoire identique. F > 250°. UV (max; H₂O): 323 (8600). IR: 1700 (v(CO)), 1600, 1550. ¹H-RMN (CDCl₃): 3,1 (m, CH₂C=); 4,4 (m, CH₂N). Analyse: C₁₅H₁₂N₄O.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. P. Schoeni, J. P. Fleury, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 671.
- [2] J. P. Fleury, J. P. Schoeni, D. Clerin, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2018.
- [3] G. W. H. Cheesemann, E. S. G. Werstink, 'Advances in Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky et A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1972, Vol. 14, p. 99.
- [4] R. Huisgen, K. Herbig, A. Siege, H. Huber, *Ber.* **1966**, *99*, 2526.
- [5] J. Ficini, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 1294.
- [6] F. W. Heyl, M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1918.
- [7] J. J. Panouse, J. Schmitt, P. J. Cornu, A. Hallot, H. Pluchet, P. Comoy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1761.
- [8] J. M. Biehler, J. Perchais, J. P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2711.
- [9] L. W. Haynes, 'Enamines', Eds. A. G. Cook, Marcel Dekker, New York, 1969, Chap. 2.
- [10] G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, *Ann. Chem.* **1959**, *623*, 112; G. Opitz, A. Griesinger, *ibid.* **1963**, *665*, 101.
- [11] G. Bianchetti, D. Pocar, P. D. Croce, *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1714.
- [12] W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213.
- [13] N. J. Leonard, J. A. Adamcik, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 595.
- [14] P. Couturier, P. Blanc, S. Frajdenraje, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 594.
- [15] M. E. Muk, Y. Kikim, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2216.
- [16] E. J. Cragoe (*Merck et Cie*), Belg. 639386 (*Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 14698f).
- [17] J. B. Bicking, G. M. Robb, S. F. Kwong, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 598.
- [18] D. J. Brown, N. W. Jacoben, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4413.
- [19] E. C. Taylor, C. K. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *71*, 2538.
- [20] G. Stork, A. Brizzolore, H. Landesmann, J. Szmulskovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
- [21] P. W. Hickmott, B. J. Hopkins, C. T. Yoxall, *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 205.