

Etude chimique de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéno[2,3-*e*]pyrazine

Yamien Effi, Jean-Charles Lancelot, Sylvain Rault et Max Robba*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique U. E. R. des Sciences Pharmaceutiques,

1 rue Vaubénard, 14032 Caen Cédex, France

Reçu le 12 Avril 1985

La réactivité de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéno[2,3-*e*]pyrazine **1** est étudiée vis à vis des réactions de quaternarisation, bromation, nitration, Friedel-Crafts, Vilsmeier-Haack et de Reissert. La structure des produits obtenus est déduite de l'analyse de leur spectre de rmn ou de masse ou par synthèse univoque.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 17 (1986).

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques nouveaux à visée thérapeutique résultant de l'accolement du thiophène et du pyrrole à un cycle azoté, nous avons décrit la synthèse de pyrrolothiénodiazépines [1], pyrazines [2], pyrimidines [3] et de thiénothiopyrrolazines [4], et lors d'une publication récente nous avons étudié la réactivité de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéno[3,2-*e*]pyrazine [5]. Nous prolongeons ce travail par une étude analogue des propriétés chimiques de la pyrrolo[1,2-*a*]thiéno[2,3-*e*]pyrazine **1**.

Celle-ci est accessible, soit à partir de la pyrazinone **2** ou de l'azoture de (formyl-2 pyrrolyl-1)-3 thenoyle-2 **30** [6].

Soumise à l'action de l'iodure de méthyle ou d'éthyle dans l'acétone à reflux la pyrazine **1** forme les iodométhylate **5** et iodoéthylate **6** dont la structure est établie par voie chimique. En effet, comme en série isomère le traitement de ces ammoniums quaternaires par l'hydroxyde de sodium conduit respectivement à la méthyl-4 pyrazinone **7** et à l'éthyl-4 pyrazinone **8** ce qui prouve que la quaternarisation a lieu sur l'atome d'azote N4.

Sur les spectres de rmn de **5** et **6** la quaternarisation de N4 se traduit par rapport à l'hétérocycle fondamental **1** par un déblindage plus important du proton H5 pyrazinique ($\Delta\delta$ -0.7 ppm) que des protons H1 et H2 thiophéniques ($\Delta\delta$ -0.3 ppm).

Un effet moins marqué mais de même nature est observé pour les produits de protonation de la pyrazine obtenus au moyen de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther ou de l'acide bromhydrique 6*N*. Cette similitude permet d'attribuer respectivement les structures **3** et **4** au chlorure et au bromure de pyrazinium.

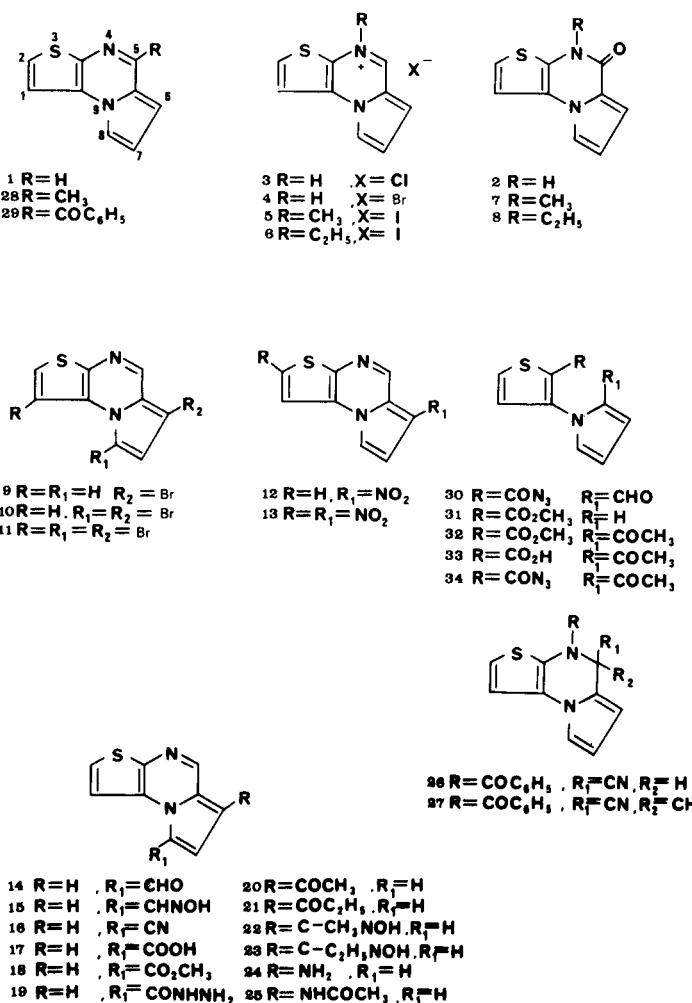
La bromation de la pyrazine **1** peut conduire selon les quantités de réactif mis en jeu à une mono, di ou tri-substitution. Ainsi, engagée avec un équivalent de brome dans le chloroforme la pyrazine subit une monobromation β pyrrolique pour conduire à la bromo-6 pyrrolothiénopyrazine **9**. La structure de ce composé est déduite de l'analyse de son spectre de rmn qui présente une constante pyrrolique α/β de 2.7 Hz et une constante à longue distance $5J_{H5/H8}$ de 0.6 Hz.

En présence de deux équivalents de brome et au reflux

du chloroforme la dibromo-6,8 pyrazine **10** est formée. Sa structure est déterminée par la présence sur le spectre de rmn d'un singulette pyrrolique à 7.21 ppm attribuable au proton H7.

En l'absence de solvant la réaction du brome en excès à 10° conduit à un dérivé tribromé. Le spectre de rmn de ce composé qui ne montre que trois singulets indique que la troisième substitution a lieu sur le thiophène.

Tableau I



La comparaison des déplacements chimiques permet, étant donné le peu d'influence de la substitution par le brome sur les déplacements chimiques, d'attribuer le singule thiophénique centré à 8.29 ppm au proton H₂. Il s'agit donc de la tribromo-1,6,8 pyrazine **11**.

La nitration de la pyrazine **1** est réalisable au moyen du nitrate de potassium à 0° dans l'acide sulfurique. Lorsque la réaction est conduit avec un équivalent d'agent de nitration elle aboutit à la formation d'un mélange de composés mono et dinitré accompagnés de matière première. Nous avons cependant mis au point les conditions d'obtention d'un dérivé mononitré, il est obtenu lorsque la réaction est effectuée avec un défaut de nitrate de potassium; la réaction forme alors avec un faible rendement un mélange de nitro-6 pyrazine **12** et de pyrazine **1**. La structure du dérivé mononitré **12** a été établie par l'analyse de son spectre de rmn qui montre deux doublets pyrroliques où l'on mesure une constante α/β de 2.7 Hz, et une constante à longue distance 5J entre les protons H₅ et H₈ de 0.6 Hz. De plus, l'analyse fine des signaux thiophéniques permet également la mesure d'une constante 6J entre les protons H₂ et H₅. La présence de cette constante permet d'attribuer sans ambiguïté les signaux thiophéniques. Lorsque la réaction est menée avec deux équivalents de nitrate de potassium, elle forme un produit dinitré. Le spectre de rmn de ce composé montre que la pyrazine a subi une substitution en 6 sur le pyrrole et une seconde substitution sur le cycle thiophénique. Etant donné la forte influence des groupements sur les déplacements chimiques, la lecture du spectre de rmn ne permet pas de préciser le site de substitution thiophénique.

Toutefois la disparition de la constante 6J entre le proton thiophénique restant et le proton H₅ était en faveur d'une substitution en 2. Nous avons confirmé cette hypothèse, comme en série isomère par une analyse du spectre de masse de ce composé. Ce spectre de masse (Fig. 1) est caractérisé par un pic de base correspondant au pic moléculaire et par le schéma de fragmentation de la Figure 2.

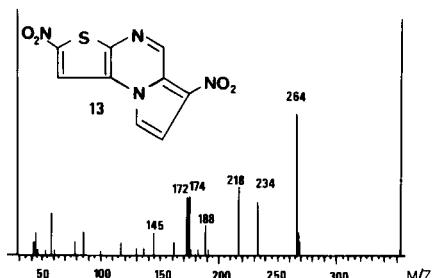


Fig. 1. Spectre de masse de la dinitro-2,6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **13**.

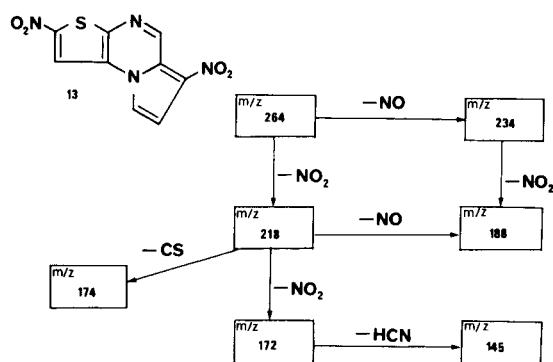


Fig. 2. Schéma de fragmentation de la dinitro-2,6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **13**.

La présence sur ce spectre du pic m/z 174 correspondant aux pertes successives à partir du pic moléculaire des fragments NO_2^+ puis CS permet d'avancer que la nitration a eu lieu en 2 de l'atome de soufre, et que par conséquent le composé dinitré possède la structure dinitro-2,6 pyrrolothienopyrazine **13**.

La mise en oeuvre de la réaction de Vilsmeier-Haack à 0° dans la dimethylformamide conduit à un produit unique, la formyl-8 pyrrolothienopyrazine **14**. La structure de ce composé est établie par l'analyse de son spectre de rmn qui présente une constante pyrrolique $\beta\beta'$ de 4.5 Hz mesurable sur les doublets H₆ et H₇. Lorsque la réaction est conduite à plus haute température elle forme un mélange de composés monoformylés dans lequel le dérivé **14** est très majoritaire. Nous n'avons pu établir avec certitude la structure du second composé, mais il est probable qu'il s'agisse comme en série isomère de dérivé formylé en 6.

La condensation de l'hydroxylamine sur l'aldéhyde **14** conduit à l'oxime **15** qui existe en proportions égales sous les formes *E* et *Z*. La déshydratation de **15** au moyen de l'anhydride acétique forme le nitrile **16**. Ce dernier ne permet pas l'obtention de l'acide **17** par hydrolyse acide ou alcaline, il est cependant accessible par oxydation au moyen d'oxyde d'argent de l'aldéhyde **14**. L'estérification de l'acide **17** par le diazométhane fournit l'ester **18** qui, condensé avec l'hydrazine conduit ensuite à l'hydrazide **19**.

La réaction de Friedel-Crafts conduite au reflux du sulfure de carbone en présence de chlorure d'aluminium au moyen des anhydrides acétique et propionique aboutit à des substitutions en 6. La structure du dérivé acétyle en 6, **20** et de la propionyl-6 pyrrolothienopyrazine **21** est déduite comme précédemment de l'analyse de leur spectre de rmn.

Traitées par l'hydroxylamine en présence de pyridine les acylpyrazines **20** et **21** conduisent aux cétoximes correspondantes **22** et **23**. La mise en oeuvre de la transposi-

Tableau II

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

Composés No.	δ H1	δ H2	δ H5	δ H6	δ H7	δ H8	δ autres protons
1	7,86	7,76	8,70	6,93	6,93	8,17	
2	7,55	7,18		6,97	6,55	7,83	NH = 11,6
3	8,03	7,93	9,11	7,35	7,13	8,53	NH = 6,11
4	8,01	7,91	9,10	7,31	7,11	8,51	NH = 5,20
5	8,21	8,11	9,61	7,75	7,38	8,86	$\text{CH}_3 = 4,31$
6	8,23	8,13	9,66	7,76	7,41	8,88	$\text{CH}_2 = 4,63, \text{CH}_3 = 1,63$
7	7,61	7,30		6,93	6,56	7,83	$\text{CH}_3 = 3,50$
8	7,60	7,25		6,93	6,53	7,78	$\text{CH}_2 = 3,96, \text{CH}_3 = 1,28$
9	7,85	7,85	8,70		7,01	8,21	
10	7,91	8,31	8,53		7,21		
			8,29		7,15		
12	8,00	8,16	9,26		7,58	8,28	
13	8,96		9,21		7,48	8,28	
14	7,91	8,53	8,93	7,11	7,71		$\text{CHO} = 9,86$
15 *E)	7,83	8,01	8,73	7,06	7,16		$\text{CH} = 8,76, \text{OH} = 11,41$
15a *(Z)	7,76	8,01	8,73	7,06	7,71		$\text{CH} = 8,26, \text{OH} = 11,76$
16	7,95	8,50	8,90	7,07	7,61		
17	7,80	8,53	8,86	7,03	7,50		$\text{OH} = 4,33$
18	7,86	8,45	8,90	7,08	7,53		$\text{CH}_3 = 3,90$
19	7,76	8,06	8,83	7,01	7,25		$\text{NH} = 9,86, \text{NH}_2 = 4,58$
20	7,95	8,03	9,30		7,48	8,21	$\text{CH}_3 = 2,53$
21	7,95	8,03	9,30		7,50	8,25	$\text{CH}_2 = 3,00, \text{CH}_3 = 1,15$
22	7,80	7,80	9,11		7,13	8,13	$\text{OH} = 10,40, \text{CH}_3 = 2,13$
23	7,86	7,86	9,18		7,15	8,20	$\text{OH} = 10,39, \text{CH}_2 = 2,78$
							$-\text{CH}_3 = 1,15$
24	7,58	7,48	8,58		6,18	7,70	$\text{NH}_2 = 5,45$
25	7,80	7,71	8,88		7,21	8,00	$\text{NH} = 10,13, \text{CH}_3 = 2,10$
26	7,41	7,30		6,41	6,25	7,35	$\text{C}_6\text{H}_5 = 7,55, \text{CH} = 6,95$
27	7,75	7,61		6,85	6,85	8,05	$\text{CH}_3 = 2,61$
29	7,88	7,76		7,01	6,90	8,25	$\text{C}_6\text{H}_5 = 7,91 \text{ et } 7,51$

Constantes de couplages: 12): J H5-H2 = 0,6 Hz, 10): J H2-H1 = 6 Hz, 13): J H8-H7 = 3 Hz, - J H8-H5 = 0,6 Hz, 20): J H8-H7 = 2,7 Hz, - J H8-H5 = 0,85 Hz - J H1-H2 = 6 Hz.

tion de Beckman au moyen d'acide sulfurique, puis le traitement du mélange réactionnel par l'hydroxyde de sodium permettent d'isoler l'amino-6 pyrazine **24**. Les bons rendements de cette réaction sont en faveur d'une configuration préférentielle *E*, configuration dans laquelle le système tricyclique est en position trans par rapport au groupement hydroxyle. L'acétylation de la fonction amine par l'anhydride acétique conduit à l'acétamido pyrazine **25**.

La liaison imine de la pyrazine **1** se prête également à la réaction de Reissert. L'utilisation du cyanure de triméthylsilyle en présence de chlorure d'aluminium et de chlorure de benzoyle conduit au produit d'addition attendu

26. Cette benzoylcyanopyrazine **26**, sous l'action de l'hydure de sodium peut, soit en présence d'iodure de méthyle former la benzoylcyanométhyl pyrazine **27**, soit en l'absence de réactif subir un réarrangement formant la benzoyl-5 pyrazine **29**. Le traitement en milieu alcalin de **27** conduit à la méthyl-5 pyrazine **28** dont la structure est

confirmée par synthèse univoque. Cette synthèse est réalisée à partir de l'ester thiophénique **31** qui peut subir une acétylation en α du cycle pyrrolique pour conduire à l'acétylester **32**. L'hydrolyse de la fonction ester forme l'acide **33**, qui est ensuite transformé en azoture **34**. Cet azoture se prête, par chauffage dans l'orthodichlorobenzène en présence d'eau, au réarrangement de Curtius puis à une cyclisation monomoléculaire pour former la méthylpyrazine **28**.

En conclusion, la pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine présente une réactivité qui est comparable à celle de son isomère la pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine. Toutefois les sommets pyrroliques se révèlent beaucoup plus réactifs vis à vis des substitutions électrophiles que les sommets thiophéniques.

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-d₆ 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.

Chlorure de $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (3).

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 100 ml d'éther éthylique anhydre. Le précipité formé est laissé sous agitation pendant 1 heure, puis essoré, lavé abondamment à l'éther de pétrole, séché et recristallisé dans l'éthanol absolu; Pds. = 1 g (0,0047 mole), Rdt. = 83%, F = 170° (éthanol), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande NH à 3400 cm⁻¹ bandes NH⁺Cl⁻ à 2900-2400 cm⁻¹ (large), bande C=N à 1600 cm⁻¹, autres bandes à 1490, 1450, 1385, 1330, 1055, 770, 745 et 690 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₉H₈ClN₂S: C, 51,26; H, 3,32; N, 13,29; S, 15,19; Cl, 16,82. Trouvé: C, 51,40, H, 3,40; N, 13,50; S, 15,29; Cl, 16,60.

Bromure de $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (4).

On procède comme dans le cas du chlorure de pyrazium **3** en utilisant un courant d'acide bromhydrique gazeux; Pds. = 1,1 g (0,0043 mole), Rdt. = 75%, F = 220° (éthanol), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande NH à 3400 cm⁻¹ bande NH⁺Br⁻ à 2900-2500 cm⁻¹ (large), bande C=N à 1600 cm⁻¹, autres bandes à 1490, 1450, 1385, 1330, 1055, 770, 745 et 685 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₉H₈BrN₂S: C, 42,34; H, 2,74; N, 10,97; S, 12,54; Br, 31,32. Trouvé: C, 42,32; H, 2,80; N, 11,15; S, 12,33; Br, 31,40.

Iodure de méthyl-4 $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazinium (5).

Une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** et de 5 g d'iodure de méthyle dans 30 ml d'acétone est chauffée au reflux pendant 45 minutes. Les cristaux formés au cours de la réaction sont ensuite essorés, lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acetonitrile; Pds. = 1,4 g (0,0044 mole), Rdt. = 77%, F = 256° (acetonitrile), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bandes CH à 3080 et 2980 cm⁻¹, bande C=N à 1615 cm⁻¹, autres bandes à 1510, 1480, 1450, 1430, 1345, 1270, 1120, 1070, 1050, 870, 840, 760 et 680 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈IN₂S: C, 38,07; H, 2,53; N, 8,88; S, 10,15; I, 40,26. Trouvé: C, 37,89; H, 2,90; N, 8,74; S, 9,95; I, 40,37.

Iodure d'éthyl-4 $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (6).

Une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** et de 5 g d'iodure d'éthyle dans 30 ml d'acétone est chauffée au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, les cristaux formés au cours de la réaction sont essorés, lavés à l'éther éthylique, séchés et recristallisés dans l'acetonitrile; Pds. = 1,1 g (0,0033 mole), Rdt. = 58%, F > 260° (acetonitrile), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande CH à 3060 cm⁻¹, bande C=N à 1605 cm⁻¹, autres bandes à 1505, 1475, 1425, 1325, 1265, 1195, 1070, 910, 775 et 730 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁IN₂S: C, 40,12; H, 3,34; N, 8,51; S, 9,72; I, 38,29. Trouvé: C, 39,90; H, 3,34; N, 8,47; S, 9,46; I, 38,31.

Méthyl-4 oxo-5 dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (7).

Méthode A.

Deux ml de sulfate diméthylique sont ajoutés à 100° à une solution de 1 g (0,0052 mole) d'oxo-5 dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **2** dans un mélange de 30 ml d'hydroxyde de sodium, 2,5 N et de 5 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 15 minutes à 100°, puis refroidi. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol; Pds. = 0,65 g (0,0031 mole), Rdt. = 61%, F = 120° (éthanol), cristaux blancs; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1640 cm⁻¹ bandes CH à 3100 et 2940 cm⁻¹, bande C=C à 1530 cm⁻¹, autres bandes à 1470, 1405, 1340, 1275, 1240, 1190, 1150, 1090, 1060, 908, 870, 780 et 730 cm⁻¹.

Méthode B.

A une solution aqueuse de 0,3 g (0,0009 mole) d'iodure de méthyl-4 $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **5**, on ajoute par petites portions 2 g d'hydroxyde de sodium. Après 10 minutes d'agitation à température ordinaire, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé; F = 120° (éthanol), Pds. = 0,15 g (0,0007 mole), Rdt. = 81%.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂OS: C, 58,82; H, 3,95; N, 13,72; S, 15,67. Trouvé: C, 58,78; H, 3,97; N, 13,72; S, 15,56.

Ethyl-4 oxo-5 dihydro-4,5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (8).

Méthode A.

On procède comme dans le cas du dérivé méthylé **7** (méthode A) en employant 2 ml de sulfate diéthylique. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,6 g (0,0027 mole), Rdt. = 53%, F = 60° (éther éthylique), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1645 cm⁻¹, bandes CH à 3110 à 2970 cm⁻¹, bande C=C à 1525 cm⁻¹, autres bandes à 1470, 1370, 1340, 1280, 1230, 1150, 1100, 1050, 1030, 1000, 800, 730, 700, 665 et 620 cm⁻¹.

Méthode B.

On procède comme précédemment (méthode B) en utilisant 0,3 g (0,0009 mole) d'iodure d'éthyl-4 $4H^*$ pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **6**. Après 10 minutes d'agitation à température ordinaire, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,14 g (0,0006 mole), Rdt. = 72%.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₀N₂OS: C, 60,54; H, 4,62; N, 12,84; S, 14,66. Trouvé: C, 60,51; H, 4,61; N, 12,94; S, 14,70.

Bromo pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (9).

A une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 40 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte à 0° une solution de 0,91 g (0,0056 mole) de brome dans 10 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 1 heure, puis l'insoluble est essoré, lavé au chloroforme, séché, dissout dans 50 ml d'eau et filtré. Le filtrat est alcalinisé par une solution d'ammoniaque à 10% et le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,8 g (0,0031 mole), Rdt. = 55%, F = 148° (éther éthylique), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande CH à 3110 cm⁻¹ bande C=N à 1570 cm⁻¹ autres bandes à 1510, 1440, 1410, 1325, 1300, 1125, 1090, 1035, 920, 850, 780, 720 et 630 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₉H₈BrN₂S: C, 42,68; H, 1,97; N, 11,06 S, 12,64; Br, 31,62. Trouvé: C, 42,56; H, 2,06; N, 11,00; S, 12,44; Br, 31,82.

Dibromo-6,8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (10).

A une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 50 ml de chloroforme est ajoutée à une solution de 1,82 g (0,0113 mole) de brome dans 10 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures et 30 minutes. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé au chloroforme, séché, dissout dans 60 ml d'eau et filtré. Le filtrat est ensuite alcalinisé par une solution d'ammoniaque à 10% et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 1,2 g (0,0036 mole), Rdt. = 63%, F = 160° (éther éthylique), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande CH à 3090 cm⁻¹, autres bandes à 1565, 1420, 1305, 1330, 1070, 910, 860, 740, 685 et 630 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₉H₈Br₂N₂S: C, 32,53; H, 1,20; N, 8,43; S, 9,63; Br, 48,33. Trouvé: C, 32,40; H, 1,19; N, 8,33; S, 9,48; Br, 48,33.

Tribromo-1,6,8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (11).

Un g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** est ajouté par petites portions à 10 ml de brome refroidi à 10°. Après 20 minutes de contact, le brome est évaporé sous vide et le résidu est repris dans 200 ml d'une solution d'ammoniaque à 20%, refroidie par un bain de glace et agité pendant 2 heures. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acetonitrile; Pds. = 1,8 g (0,0043 mole), Rdt. = 77%, F = 190° (acetonitrile), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potas-

sium): ν bandes principales à 3070, 1565, 1495, 1435, 1300, 1095, 970, 950, 810 et 715 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 26,34; H, 0,73; N, 6,82; S, 7,80; Br, 58,29. Trouvé: C, 26,58; H, 0,66; N, 6,47; S, 7,58; Br, 58,26.

Nitro-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (12).

On ajoute à 0°, par petites portions, 0,34 g (0,0033 mole) de nitrate de potassium à une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 30 ml d'acide sulfurique. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 45 minutes, puis versé sur 300 ml d'eau glacée, ensuite agité 1 heure. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 0,8 g (0,0018 mole), Rdt. = 32%, F = 194° (acétonitrile), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bandes NO_2 à 1325 et 1360 cm^{-1} , bandes CH à 3120 cm^{-1} , bande C=N à 1570 cm^{-1} , autres bandes à 1525, 1490, 1425, 1400, 1145, 850 et 740 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 49,32; H, 2,30; N, 19,18; S, 14,60. Trouvé: C, 49,12; H, 2,23; N, 19,02; S, 14,68.

Dinitro-2,6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (13).

On ajoute à 0°, par petites portions, 1,36 g (0,0158 mole) de nitrate de potassium à une solution de 1 g (0,0057 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 30 ml d'acide sulfurique. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 heure, puis versé sur 300 ml d'eau glacée, ensuite agité 1 heure. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 0,9 g (0,0034 mole), Rdt. = 59%, F = 236° (acétonitrile), cristaux oranges; ir (bromure de potassium): ν bandes NO_2 à 1520, 1360 et 1420 cm^{-1} bandes CH à 3100 cm^{-1} , bande C=N à 1580 cm^{-1} , autres bandes à 1490, 1430, 1210, 1145, 1090, 825 et 750 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 40,92; H, 1,53; N, 21,21; S, 12,11. Trouvé: C, 40,85; H, 1,41; N, 21,10; S, 12,11.

Formyl-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (14).

Une solution de 4 g (0,0229 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 15 g de diméthylformamide est ajoutée en une seule fois à un complexe préalablement préparé à 0° à partir de 5,24 g (0,0340 mole) d'oxychlorure de phosphore et 2,51 g (0,0339 mole) de diméthylformamide (le mélange réactionnel étant maintenu à 0° par un bain de glace). On laisse agiter à cette température pendant 2 heures et verse dans une solution d'hydroxyde de sodium 2*N*. Après 30 minutes d'agitation, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 3,8 g (0,0188 mole), Rdt. = 82%, F = 180° (acétonitrile), ir: (bromure de potassium): ν bande CH à 3090 cm^{-1} bandes CHO à 2840 et 2700 cm^{-1} , bande C=O à 1655 cm^{-1} , bande C=N à 1580 cm^{-1} , bande C=C à 1570 cm^{-1} , autres bandes à 1480, 1440, 1380, 1305, 1290, 1245, 1040, 900, 800, 760 et 710 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$: C, 59,41; H, 2,99; N, 13,86; S, 15,82. Trouvé: C, 59,30; H, 2,85; N, 13,95; S, 15,83.

Oxime de la formyl-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (15).

Une suspension de 0,8 g (0,0039 mole) de formyl-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **14** et de 1,7 g (0,0246 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 40 ml de pyridine est chauffée au reflux pendant 1 heure et 30 minutes. La pyridine est ensuite éliminée sous vide et le résidu est trittré dans 30 ml d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 0,8 g (0,0036 mole), Rdt. = 94%, F = 230° (acétonitrile), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande NH à 3150 cm^{-1} bande CH à 3080 cm^{-1} bande C=N à 1620 cm^{-1} , autres bandes à 1575, 1445, 1340, 1315, 1100, 1030, 910, 820, 780, 680 et 630 cm^{-1} .

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, 55,16; H, 3,18; N, 19,45; S, 14,93.

Cyano-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (16).

Une solution de 0,5 g (0,0023 mole) d'oxime de la formyl-8 pyrrolo-

[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **15** dans 5 ml d'anhydride acétique est chauffée au reflux pendant 1 heure et 30 minutes, puis l'anhydride acétique est éliminé sous vide. Après refroidissement, le résidu est trittré dans l'eau, essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,3 g (0,0015 mole), Rdt. = 65%, F = 162° (éther éthylique), cristaux blancs; ir (bromure de potassium): ν bande C=N à 2220 cm^{-1} , bande CH à 3100 cm^{-1} , bande C=N à 1570 cm^{-1} , autres bandes à 1445, 1405, 1315, 1200, 1130, 1030, 910, 855, 790, 740, 700 et 650 cm^{-1} .

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, 60,43; H, 2,14; N, 21,05; S, 16,03.

Acide pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazinyl-8 carboxylique (17).

Une suspension de 1 g (0,0049 mole) de formyl-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **14** et de 2 g d'oxyde d'argent dans 60 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2*N* est chauffée au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, les sels d'argent sont filtrés. Le filtrat est acidifié lentement avec une solution d'acide chlorhydrique 2*N*. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché. La purification se fait par dissolution de l'acide dans une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, décoloration au charbon animal, filtration; le filtrat est ensuite acidifié lentement avec une solution d'acide chlorhydrique 2*N*. Le précipité d'acide purifié est essoré, lavé à l'eau et séché; Pds. = 0,8 g (0,0036 mole), Rdt. = 74%, F = 266°, poudre jaune; ir (bromure de potassium): ν bande OH à 3440-3500 cm^{-1} , bande C=O à 1650 cm^{-1} , bande C=N à 1580 cm^{-1} , autres bandes à 1490, 1460, 1400, 1325, 1270, 1210, 1135, 930, 850, 800, 760, 705 et 640 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 55,05; H, 2,77; N, 12,84; S, 14,67. Trouvé: C, 54,82; H, 2,63; N, 12,83; S, 14,70.

Carbaméthoxy-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (18).

A une suspension de 0,5 g (0,0022 mole) d'acide pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazinyl-8 carboxylique **17** dans 100 ml de méthanol refroidie à 0°, on ajoute 5 équivalents d'une solution de diazométhane dans l'éther éthylique. Le mélange réactionnel est laissé à 0° pendant 1 heure, puis filtré. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est recristallisé dans le méthanol; Pds. = 0,35 g (0,0015 mole), Rdt. = 68%, F = 160° (méthanol), aiguilles jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1695 cm^{-1} , autres bandes à 1570, 1450, 1325, 1310, 1265, 1220, 1205, 1185, 1115, 1025, 895, 755 et 700 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 56,90; H, 3,47; N, 12,07; S, 13,78. Trouvé: C, 56,68; H, 3,55; N, 11,93; S, 13,59.

Pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazinyl-8 carbohydrazide (19).

Une suspension de 250 mg (0,0010 mole) de carbométhoxy-8 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **18** dans 5 ml d'hydrate d'hydrazine est chauffée au reflux pendant 1 heure et 30 minutes. L'hydrazine est ensuite évaporée sous vide, le résidu est refroidi et hydrolysé dans 10 ml d'eau froide et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 0,2 g (0,0008 mole), Rdt. = 86%, F = 250° (éthanol absolu), poudre blanche; ir (bromure de potassium): ν bandes NH à 3280 et 3200 cm^{-1} , bande C=O à 1620 cm^{-1} , bande CH à 3100 cm^{-1} , autres bandes à 1570, 1505, 1440, 1310, 1280, 1105, 1020, 910, 895, 780 et 690 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$: C, 51,72; H, 3,47; N, 24,13; S, 13,78. Trouvé: C, 51,63; H, 3,51; N, 23,97; S, 13,62.

Acétyle-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (20).

A une suspension de 7,74 g de chlorure d'aluminium dans 80 ml de sulfure de carbone, on ajoute 3 g (0,0172) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1**, puis 2,09 g (0,018 mole) d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures, décanté, et le sulfure de carbone est éliminé. Le résidu est trittré dans 100 ml d'une solution glacée d'acide chlorhydrique à 10%. Le solide est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 2,8 g (0,0129 mole), Rdt. = 75%, F = 200° (acétonitrile), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1635 cm^{-1} , bande CH à 3090 cm^{-1} , bande C=N à 1575 cm^{-1} , autres bandes à 1490, 1450, 1400, 1350, 1330, 1295, 1130, 1060,

945, 910, 750, 730 et 660 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 61,11; H, 3,73; N, 12,96; S, 14,80. Trouvé: C, 61,00; H, 3,60; N, 13,01; S, 14,76.

Propionyl-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (21).

On procède comme dans le cas du dérivé acétylé **20** en utilisant 2 g (0,0144 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1**, 5,17 g de chlorure d'aluminium et 1,79 g (0,013 mole) d'anhydride propionique; Pds. = 1,8 g (0,0077 mole), Rdt. = 68%, F = 200° (acétonitrile), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1645 cm^{-1} , bandes CH à 3100 et 2900 cm^{-1} , autres bande C=N à 1490, 1400, 1340, 1210, 1120, 1030, 900, 750 et 650 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 62,60; H, 4,38; N, 12,17; S, 13,90. Trouvé: C, 62,48; H, 4,29; N, 12,08; S, 13,82.

Oxime de l'acétyl-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (22).

A une suspension de 1 g (0,0046 mole) de dérivé acétylé **20** dans 50 ml de pyridine, on ajoute 2 g (0,0028 mole) de chlorhydrate d'hydroxyamine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure et 30 minutes. La pyridine est éliminée sous vide, le résidu est trituré dans 30 ml d'eau, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétonitrile; Pds. = 0,9 g (0,0038 mole), Rdt. = 84%, F > 260° (acétonitrile), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande OH à 3240 cm^{-1} , bande CH à 3210 cm^{-1} , bandes C=N à 1625 et 1570 cm^{-1} , autres bandes à 1450, 1365, 1300, 1180, 1130, 985, 940, 910, 855, 745, 710 et 660 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: C, 57,14; H, 3,92; N, 18,18; S, 13,84. Trouvé: C, 57,04; H, 3,83; N, 18,02; S, 13,76.

Oxime de la propionyl-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (23).

On procède comme dans le cas de l'oxime **22** en utilisant 1 g (0,0043 mole) de dérivé propionylé **21** et 2 g (0,0028 mole) de chlorhydrate d'hydroxyamine; Pds. = 1 g (0,0040 mole), Rdt. = 93%, F > 260° (acétonitrile), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande OH à 3240 cm^{-1} , autres bandes à 3100, 2970, 1620, 1570, 1460, 1300, 1175, 1130, 1075, 970, 940, 890, 850, 785, 740 et 670 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C, 58,77; H, 4,52; N, 17,14; S, 13,04. Trouvé: C, 58,67; H, 4,47; N, 17,06; S, 13,21.

Amino-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (24).

Méthod A.

On chauffe à 100° pendant 1 heure, 0,5 g (0,0021 mole) d'oxime de l'acétyl pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **22** dans 10 ml d'acide sulfurique. Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé dans 100 ml d'eau, puis alcalinisé à pH 9 par une solution d'hydroxyde de sodium 6*N*; on laisse ensuite au repos pendant 30 minutes et extrait par de l'éther éthylique. La phase éthérrée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et évaporée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,25 g (0,0013 mole), Rdt. = 62%, F = 190° (éther éthylique), cristaux oranges; ir (bromure de potassium): ν bandes NH à 3420, 3260, 3160 et 1605 cm^{-1} , bande CH à 3120 cm^{-1} , autres bandes à 1560, 1540, 1480, 1440, 1305, 1190, 1040, 930, 850, 735 et 650 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$: C, 57,14; H, 3,73; N, 22,21; S, 16,92. Trouvé: C, 57,04; H, 3,76; N, 22,11; S, 16,78.

Méthod B.

On opère comme précédemment en utilisant 0,5 g (0,0020 mole) d'oxime du dérivé propionylé **23** dans 10 ml d'acide sulfurique; Pds. = 0,2 g (0,0010 mole), Rdt. = 52%, F = 190°. Les spectres ir des composés obtenus par les méthodes A et B sont superposables.

Acétamido-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (25).

Une solution de 200 mg (0,0010 mole) d'amino-6 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **24** dans 2 ml d'anhydride acétique est agitée pendant 30

minutes à température ambiante. Les cristaux formés au cours de la réaction sont lavés abondamment à l'éther de pétrole, séchés, puis recristallisés dans l'acétonitrile; Pds. = 0,18 g (0,0007 mole), Rdt. = 77%, F = 248° (acétonitrile), cristaux jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bandes NH à 3260 et 1600 cm^{-1} , bande C=O à 1680 cm^{-1} , bande CH à 3100 cm^{-1} , autres bandes à 1555, 1435, 1280, 1250, 1140, 1100, 1000, 935, 775, 740 et 700 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 57,14; H, 3,92; N, 18,18; S, 13,84. Trouvé: C, 57,00; H, 3,86; N, 18,11; S, 13,79.

Dihydro-4,5 benzoyl-4 cyano-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (26).

A une suspension de 2,85 (0,0163 mole) de pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **1** dans 80 ml dichlorométhane, on ajoute successivement 137 mg de chlorure d'aluminium par petites portions, 4,35 ml (0,0237 mole) de cyanure de triméthylsilyle en une seule fois, puis 3,80 ml (0,0337 mole) de chlorure de benzoyle, après 5 minutes d'agitation. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation pendant 21 heures. Après refroidissement à 5°, on ajoute goutte à goutte en maintenant la température en dessous de 15°, 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2*N*, laisse agiter pendant 20 minutes, décante sépare la phase organique qui est de nouveau refroidie à 5°, additionnée de 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2*N* de telle sorte que la température n'excède pas 15°. Après décantation, la phase aqueuse est neutralisée et la phase organique agitée avec 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2*N*. On sépare ensuite la phase organique qui est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur chlorure de calcium et évaporée, sous vide. L'huile résiduelle qui cristallise par addition d'hexane est recristallisée dans l'éther éthylique; Pds. = 3,9 g (0,0127 mole), Rdt. = 78%, F = 110° (éther éthylique), cristaux beiges; ir (bromure de potassium): ν bande C=N à 2240 cm^{-1} , bande C=O à 1655 cm^{-1} , bandes CH à 3120, 2980 et 2880 cm^{-1} , bande C=C à 1580 cm^{-1} , autres bandes à 1485, 1400, 1315, 1225, 1125, 865, 800, 735, 680, 645 et 630 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C, 66,88; H, 3,63; N, 13,77; S, 10,48. Trouvé: C, 66,63; H, 3,65; N, 13,70; S, 10,57.

Benzoyl-4 dihydro-4,5 cyano-5 méthyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (27).

A une suspension de 0,15 g d'hydrure de sodium dans 15 ml de diméthylformamide refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'iode de méthyle. Après 5 minutes d'agitation, 1,18 g (0,0038 mole) de dihydro-4,5 benzoyl-4 cyano-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **26** sont additionnés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation entre 0° et 5° pendant 2 heures et 30 minutes, puis versé dans 200 ml d'eau glaciée. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 1 g (0,0031 mole), Rdt. = 83%, F = 208° (éther éthylique), aiguilles jaunes pâles; ir (bromure de potassium): ν bande C=N à 2240 cm^{-1} , bande C=O à 1660 cm^{-1} , bande CH à 3110 cm^{-1} , bande C=C à 1590 cm^{-1} , autres bandes à 1400, 1325, 1290, 1220, 1140, 1070, 1000, 920, 890, 785, 725, 700 et 625 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C, 67,70; H, 4,11; N, 13,16; S, 10,02. Trouvé: C, 67,54; H, 4,06; N, 13,15; S, 9,92.

Méthyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (28).

Méthode A.

Une suspension de 1,5 g (0,006 mole) d'azoture d'(acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thiényole-2 **34** dans 10 ml d'orthodichlorobenzène et 0,5 ml d'eau est chauffée au reflux pendant 2 heures. L'orthodichlorobenzène est éliminé sous vide et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique, Pds. = 0,7 g (0,0037 mole), Rdt. = 62%, F = 130° (éther éthylique), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande CH à 3100 cm^{-1} , bande C=C à 1575 cm^{-1} , autres bandes à 1460, 1430, 1330, 1230, 1060, 870, 750, 710 et 650 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 63,82; H, 4,29; N, 14,89; S, 17,00. Trouvé: C, 63,70; H, 4,40; N, 14,89; S, 16,95.

Méthode B.

Une solution de 0,2 g (0,0006 mole) de benzoyl-4 cyano-5 méthyl-5 pyr-

rolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine **27** dans un mélange de 10 ml d'éthanol et de 1 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium est chauffée au reflux pendant 1 heure et 30 minutes, puis l'éthanol est évaporé sous vide et le résidu repris dans 10 ml d'eau, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,1 g (0,0005 mole), Rdt. = 83%. Les spectres ir des composés obtenus par les méthodes A, B sont superposables.

Benzoyl-5 pyrrolo[1,2-a]thiéno[2,3-e]pyrazine (**29**).

A une suspension de 0,25 g d'hydrure de sodium dans 30 ml de diméthylformamide refroidie à 0°, on ajoute sous azote, 18 g (0,0038 mole) de composés de Reissert **26**. Après 2 heures et 30 minutes d'agitation entre 0° et 5°, il se forme un précipité qui est versé dans 200 ml d'eau glacée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éther éthylique; Pds. = 0,8 g (0,0028 mole), Rdt. = 75%, F = 136° (éther éthylique), cristaux oranges; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1660 cm⁻¹, bandes CH à 3140 à 3000 cm⁻¹, bande C=N à 1600 cm⁻¹, bande C=C à 1580 et 1560 cm⁻¹, autres bandes à 1440, 1410, 1370, 1285, 1225, 1180, 1050, 870, 850, 740, 720, 700, 675 et 650 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₀N₂OS: C, 69,06; H, 3,62; N, 10,07; S, 11,55. Trouvé: C, 68,85; H, 3,45; N, 10,01; S, 11,68.

(Acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thénoate de méthyle-2 (**32**).

A une suspension de 21,73 g (0,162 mole) de chlorure d'aluminium dans 200 ml de sulfure de carbone, on ajoute 10 g (0,048 mole) de (pyrrolyl-1)-3 thénoate de méthyle-2 **31** puis 5,86 g (0,052 mole) d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures, ensuite décanté et le sulfure de carbone est éliminé. Le résidu est trituré dans 400 g de glace contenant 40 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. L'huile résiduelle cristallise par addition d'éther éthylique. Le solide est essoré, séché et recristallisé dans l'acétone; Pds. = 8,5 g (0,034 mole), Rdt. = 71%, F = 160° (acétone), cristaux jaunes; ir (bromure de potassium): ν bande C=O à 1710 et 1650 cm⁻¹, autres bandes à 3120, 2960, 1545, 1420, 1350, 1310, 1250, 1155, 1110, 1085, 955, 880, 800, 780 et 630 cm⁻¹; rmn (DMSO-d₆): δ 7,05 (H₄), 7,85 (H₅), 7,15 (H₃), 6,26 (H₄), 7,11 (H₅) - 3,61 et 2,30 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁NO₃S: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,65; S, 12,84. Trouvé: C, 58,00; H, 4,51; N, 5,61; S, 12,73.

Acide (acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thénoïque-2 (**33**).

Cinquante ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10% sont ajoutés à température ordinaire à une suspension de 5 g (0,020 mole) d'(acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thénoate de méthyle-2 **32** dans 50 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures et 30 minutes, puis le méthanol est évaporé sous vide. Après refroidissement, le mélange est dilué par 10 ml d'eau et acidifié par une solution diluée d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et purifié par dissolution dans une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, décoloration au charbon animal, filtration et acidification par une solution diluée d'acide chlorhydrique. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché; Pds. = 3 g (0,012 mole), Rdt. = 63%, F = 180°, poudre beige; ir (bromure de potassium): ν bandes OH à 3300-2500 cm⁻¹, bande C=O (large) à 1665 cm⁻¹, autres bandes à 1535, 1470, 1410, 1310, 1235, 1150, 1100, 1065, 940, 885, 780, 750 et 660 cm⁻¹; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,06 (H₄), 7,87 (H₅), 7,08 (H₃), 6,27 (H₄), 7,15 (H₅), 2,50 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈NO₃S: C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96; S, 13,50. Trouvé: C, 56,47; H, 3,92; N, 5,65; S, 13,55.

Azoture d'(acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thénoïque-2 (**34**).

La réaction est conduite en utilisant 3 g (0,0127 mole) d'acide (acétyl-2 pyrrolyl-1)-3 thénoïque-2 **33**, 1,59 g, de triéthylamine, 1,69 g de chloroformate d'éthyle et 1,13 g d'azoture de sodium; Pds. = 2,2 g (0,009 mole), Rdt. = 70%, F = 145°, poudre beige; ir (bromure de potassium): ν bande N₃ à 2140 cm⁻¹, bandes C=O à 1670 et 1640 cm⁻¹, bande CH à 3100 cm⁻¹, autres bandes à 1530, 1410, 1230, 1180, 990, 770 et 660 cm⁻¹; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,33 (H₄), 7,55 (H₅), 6,13 (H_{3'}), 7,23 (H₅), 2,50 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₄O₄: C, 50,77; H, 3,10; N, 21,53. Trouvé: C, 50,80; H, 3,15; N, 21,60.

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 Sévriercourt et M. Robba, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **284** (C), 533 (1977); [b] *ibid.*, **285** (C), 381 (1977); [c] *ibid.*, **287** (C), 117 (1978).
- [2a] S. Rault, M. Cugnon de Sévriercourt et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980); [b] S. Rault, Nguyen Huy Dung, M. Cugnon de Sévriercourt et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 739 (1981).
- [3] Y. Effi, M. Cugnon de Sévriercourt, S. Rault et M. Robba, *Heterocycles*, **16**, 1519 (1981).
- [4a] S. Rault, J. C. Lancelot, Y. Effi et M. Robba, *Heterocycles*, **20**, 477 (1983); [b] C. Laporte-Wojcik, A. M. Godard, S. Rault et M. Robba, *Heterocycles*, à paraître (1985).
- [5] J. P. Rioult, M. Cugnon de Sévriercourt, S. Rault et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1449 (1984).
- [6] S. Rault, Y. Effi, M. Cugnon de Sévriercourt, J. C. Lancelot et M. Robba, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 17 (1983).

English Summary.

The reactivity of pyrrolo[1,2-a]thieno[2,3-e]pyrazine towards quaternization, bromination, nitration, Friedel-Crafts, Vilsmeier-Haack and Reissert reactions was studied. Assignment of structures to the product is based upon ir, nmr and mass spectral studies.