

118. 2-Aza-1,3-diènes

Partie 6

Observation d'un effet 'tert-amino' dans le traitement acide
de (pyrrolidin-1-yl)-azadiènes

par Didier Legroux, Jacques Brom et Jean Pierre Fleury*

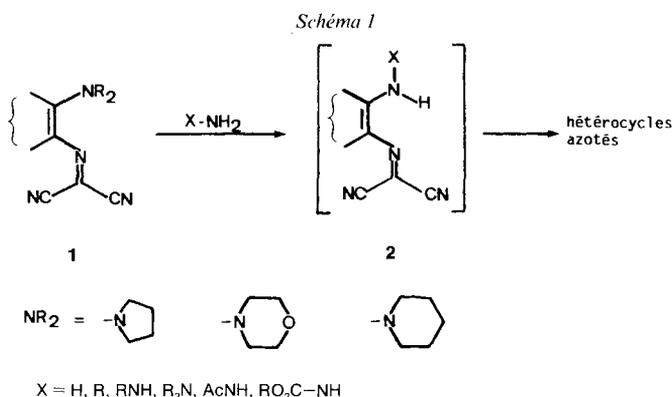
Unité Associée au CNRS 135, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 3, rue Alfred Werner,
F-68093 Mulhouse Cedex

(8. VI. 90)

'tert-Amino Effect' on Acidic Treatment of (Pyrrolidin-1-yl)azadienes

The behaviour of 4-morpholino- and 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-aza-1,3-diene-1,1-dicarbonitriles **3**, and **4** and **10**, respectively, in acidic medium is described. The former gives with HBr/AcOH 3-bromopyrazine-2-carbonitrile **6**. On the other hand, pyrrolidin-1-yl derivatives **4** and **10** furnish, by a [1,5]-H shift, pyrrolo[1,2]pyrazine structures **5** and **11**, respectively.

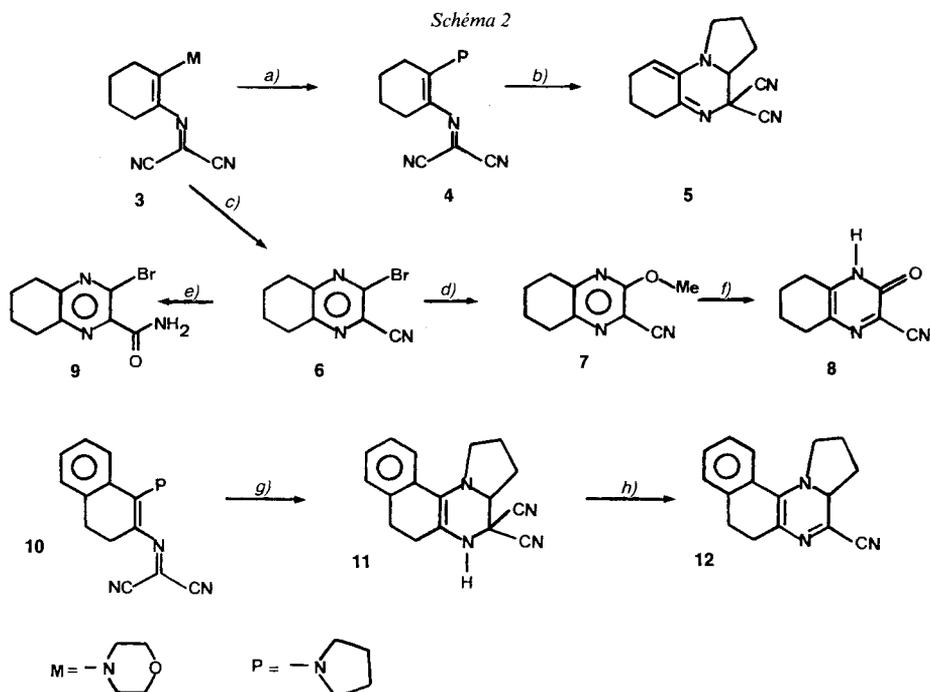
Dans des mémoires antérieurs nous avons décrit la réactivité des azadiènes **1** vis à vis de nucléophiles azotés: ammoniac [1], amines primaires [2], hydrazines et hydrazides diverses [3]. En règle générale on aboutit par l'intermédiaire d'un dérivé d'addition/élimination **2** à des systèmes hétérocycliques fonctionnalisés (*schéma 1*): pyrazine-2-carboni-



triles ou imidazole-2-carbonitriles suivant la nature de X. Le fragment de base R_2N , présente dans l'azadiène, n'influence guère que la vitesse de formation de l'intermédiaire **2**, la nature des produits finaux n'en étant pas affectée.

Nous décrirons dans ce mémoire l'action des acides sur ces mêmes azadiènes et le rôle important joué par le substituant R_2N dans un tel milieu.

Résultats. – Nous avons comparé le comportement des morpholino- et (pyrrolidin-1-yl)-azadiènes **3** et **4** dans différents milieux acides (*schéma 2*). Le traitement du morpholino-azadiène **3** par HBr/AcOH conduit avec un bon rendement au 3-bromopyrazine-2-carbonitrile **6**. Manifestement l'un des groupements CN a fourni son atome d'azote pour l'électrocyclisation/élimination conduisant à la pyrazine observée. La même réaction effectuée sur le (pyrrolidin-1-yl)-azadiène **4** fournit des mélanges réactionnels complexes dans lesquels la bromopyrazine **6** n'est présente qu'en faibles proportions.



a) Pyrrolidine, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20° , 20 h. b) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20° , 1 h. c) HBr/AcOH 33%, 60° . d) NaOH/MeOH, 20° , 2 h. e) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$, 100° , 5 min. f) $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$, 20° . g) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{AcOH}$, 20° , 3 h. h) $\text{Bz}(\text{Me})_3\text{NOH}/\text{MeOH}/\text{AcOEt}$, reflux, 30 min.

Dans $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à 20° le (pyrrolidin-1-yl)-azadiène **4** conduit à la structure inattendue de la pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline **5**. Cette proposition structurale est cohérente avec les propriétés spectrales observées: conservation de la structure $\text{C}(\text{CN})_2$, mais avec une fonction CN non conjuguée ($\nu(\text{CN})$ vers 2250 cm^{-1}); conservation d'une structure pyrrolidine ($^1\text{H-RMN}$), mais avec seulement 7 atomes d'H sur le cycle; existence ($^{13}\text{C-RNM}$) d'un atome de C pyrrolidinique en α de l'atome d'N porteur d'un seul atome d'H; disparition de la conjugaison de l'azadiène initial ($\lambda_{\text{max}} 423\text{ nm}$ pour **4**, $\lambda_{\text{max}} 325\text{ nm}$ pour **5**). Une liaison C–C a donc été réalisée entre $\text{C}(\text{CN})_2$ et le C en α de l'N pyrrolidinique. A deux atomes d'H près la pyrrolo-quinoxaline **5** apparaît comme un isomère du produit de départ **4**; le processus d'isomérisation/cyclisation s'est donc accompagné d'une oxyda-

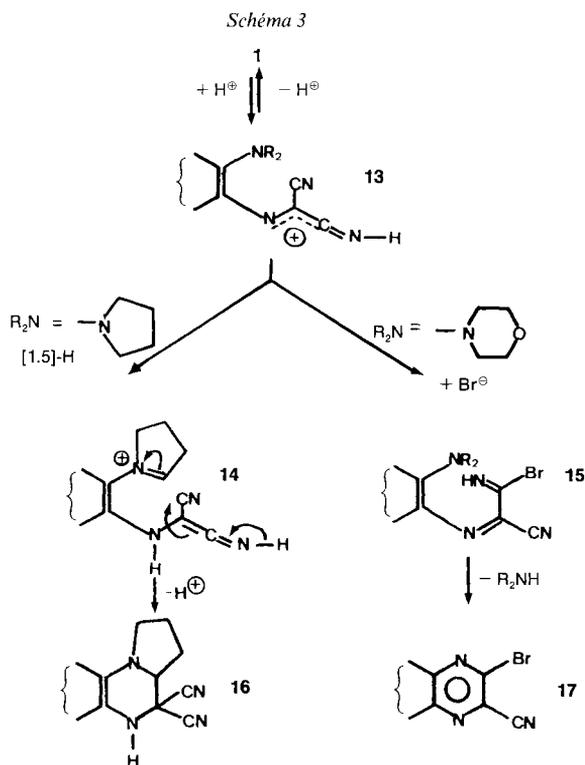
tion, qui a pu se produire dans le milieu réactionnel et (ou) lors des opérations subséquentes.

Dans ce même milieu, mais à plus basse température, le morpholino-azadiène **3** conduit exclusivement à la pyrazinone **8** alors qu'à 20° le milieu réactionnel devient complexe et inexploitable.

Dans le cas de l'azadiène **10** la détermination structurale est difficile sur le produit primaire d'isomérisation **11**: celui-ci perd spontanément de l'acide cyanhydrique en solution. Mais les caractéristiques spectrales observées sur le produit d'évolution **12** confirment sans ambiguïté le squelette pyrrolo-pyrazine.

Discussion. – De ces constatations il apparaît que les azadiènes de type **1** conduisent aussi bien en milieu basique qu'en milieu acide, mais par des mécanismes totalement différents, à des structures pyraziniques. En milieu basique l'un des atomes d'N pyraziniques provient du nucléophile azoté conduisant à l'intermédiaire **2** (*schéma 1*), puis à l'addition nucléophile sur un groupe CN.

En milieu acide cet atome d'N pyrazinique provient soit du substituant R₂N (évolution majoritaire dans le cas d'un substituant pyrrolidin-1-yl), soit d'un groupe CN du reste C(CN)₂ (évolution observée pour un substituant morpholino). Une interprétation unitaire de ces deux évolutions est proposée au *schéma 3*: un intermédiaire commun pourrait être l'espèce protonée **13**. En fonction de la nature de R₂N et de celle du contre



ion présent (Br^- ou CF_3CO_2^-), cet intermédiaire évolue vers la bromoimine **15** ou, par un déplacement sigmatropique [1,5], vers un sel d'imminium **14**. La première voie conduit par électrocyclisation/élimination à une bromopyrazine **17**. Le sel d'imminium **14** quant à lui possède un atome de C (dicyano)méthylénique nucléophile favorable à la formation d'une liaison en α du cycle pyrrolidine. En fonction de la substitution l'hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine **16** ainsi formée évolue par perte d'acide cyanhydrique ou déhydrogénation. L'hypothèse d'un déplacement sigmatropique [1,5] est justifiée par les nombreux exemples connus dans la littérature [4] et que *Reinhoudt et al.* [5] [6] ont utilisés à maintes reprises en synthèse hétérocyclique (effet 'tert-amino'). La capacité de transfert du substituant pyrrolidin-1-yl par rapport aux groupes morpholino ou pipéridino nettement moins réactifs a, elle aussi, déjà été signalée [7]. La particularité des déplacements sigmatropiques [1,5] que nous proposons réside dans le fait qu'elles se font vers un atome d'N et sur une espèce cationique: c'est vraisemblablement la raison de la température modérée nécessaire pour ce transfert [8].

Si l'isomérisation des (pyrrolidin-1-yl)azadiènes **1** représente une voie d'accès originale au squelette pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, les 3-bromopyrazine-2-carbonitriles issus des morpholino-azadiènes sont également des intermédiaires intéressants. Leur réactivité est illustrée par deux exemples (*schéma 2*): addition/élimination dans la soude méthanolique à température ambiante (\rightarrow **7**) ou hydrolyse du groupe CN par le carbonate aqueux à 100° (\rightarrow **9**). Des milieux aqueux plus basiques ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{DME}$) sont à éviter; ils conduisent probablement à une ouverture du cycle. Ainsi la pyrazinone **8** n'est accessible que par voie détournée *via* la méthoxy-pyrazine **7**.

Partie expérimentale

Généralités. Préparation des azadiènes **3** et **10** voir [9]. P.f.: tube capillaire *Mettler FP5*. UV (λ_{max} en nm (ϵ): *Varian 635*. IR (cm^{-1}): *Perkin Elmer 580B*. ^1H - et ^{13}C -RMN: *Varian T60* ou *Bruker WP 80* et *WP 400*; déplacements chimiques δ en ppm par rapport au TMS, constantes de couplage J en Hz. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de microanalyse du CNRS et ont donné des valeurs exactes à $\pm 0,3\%$.

2- $\{[2-(\text{Pyrrolidin-1-yl})\text{cyclohex-1-enyl}]\text{imino}\}$ propanedinitrile (**4**). A 4,88 g (20 mmol) de **3** en soln. dans 100 ml de CHCl_3 (MeOH 10:1 (*v/v*)) on ajoute goutte à goutte et sous agitation 1,54 g (22 mmol) de pyrrolidine. On laisse réagir 20 h à 20° (absence de **3** en CCM); puis on distille le solvant et reprend l'huile résiduelle par du MeOH . On filtre **4** (3,9 g, 85%). P.f. 146°–147° (MeOH). UV (EtOH): 423 (48400). IR: 2190, 2160 (CN); 1560. ^1H -RMN (CDCl_3): 1,6–2,2 (*m*, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,5–3,1 (massif, $2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$); 3,66, 4,06 (2 massifs, $2 \times 2 \text{H}$, $2\text{CH}_2\text{N}$). Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4$.

1,2,3,3a,4,6,7,8-Octahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-4,4-dicarbonitrile (**5**). A une soln. de 1,14 g (5 mmol) de **4** dans 30 ml de CH_2Cl_2 on ajoute à 20° 1,2 ml (7,5 mmol) de CF_3COOH , laisse réagir 1 h (contrôle de la disparition de **4** par UV), puis distille à 20° le solvant sous pression réduite. L'huile résiduelle acide est conservée une nuit au dessiccateur en présence de NaOH et reprise par 50 ml de CH_2Cl_2 . Cette soln. est lavée par 4×10 ml d' H_2O (pH *ca.* 6), filtrée sur papier séparateur de phase et séchée sur drierite. Après élimination du solvant le résidu est dissous dans 15 ml d' EtOH abs. chaud. Après filtration et refroidissement on recueille des cristaux beiges (360 mg, 32%). P.f. 94,4°. UV (EtOH): 325 (3600). IR: 3050; 2960, 2850 (CH); 2250 (CN); 1625, 1580 (C=C, C=N). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz; attribution d'après COSY et HETEROCOSY): 1,85–1,92 (*m*, $\text{CH}_2(7)$); 1,92–2,09 (*m*, $\text{CH}_2(2)$); 2,13–2,22 (*m*, 1 H–C(3)); 2,3–2,4 (*m*, $\text{CH}_2(8)$, 1 H–C(3)); 2,59–2,60 (*m*, $\text{CH}_2(6)$); 3,01 (*dddd*, 1 H–C(1)); 3,31 (*ddd*, 1 H–C(1)); 3,31 (*dd*, $J(3a,3) = 6, 9$, H–C(3a)); 5,32 (*t*, $J(9, 8) = 4,7$, H–C(9)). ^{13}C -RMN (CDCl_3): 169,47 (*s*, C(5a)); 134,32 (*s*, C(9a)); 113,60 (*d*, $J = 157$, C(9)); 114,06, 111,74 (2*s*, CN); 60,02 (*d*, $J = 145$, C(3a)); 57,11 (*s*, C(4)); 46,58 (*t*, $J = 139$, C(1)); 34,09 (*t*, $J = 128$, C(6)); 28,54 (*t*, $J = 134$, C(3)); 24,72 (*t*, $J = 130$, C(8)); 22,91 (*t*, $J = 131$, C(7)); 21,65 (*t*, $J = 134$ C(2)). Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$.

1,2,3,3a,4,5,6,7-Octahydrobenzo[*h*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-4,4-dicarbonitrile (**11**). A une soln. de 2,75 g (10 mmol) de **10** dans 30 ml d' AcOH on ajoute 1 ml de CF_3COOH . Après 3 h d'agitation à 20° (\rightarrow précipité) on

ajoute 50 ml d'H₂O, filtre le précipité incolore et lave à l'H₂O: 1,9 g (70%). P.f. 110° (déc.; EtOH/H₂O). UV (EtOH): 310 (11600), 235 (12600). IR: 3355 (NH); 2255 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃, 60 MHz): 1,97–2,3 (massif, CH₂(2), CH₂(3)); 2,35–2,8 (m, CH₂(6), CH₂(7)); 3,1, 3,7 (2 m, CH₂(1), H–C(3a)); 4,15 (s, NH); 7–7,2 (m, 4 arom. H). ¹³C-RMN (CDCl₃): 133,81, 132,18 (2 s, C(7a) et C(11a)); 127,36, 126,52, 125,18, 121,89 (4 d, C(8), C(9), C(10), C(11)); 122,14, 117,96 (2 s, C(5a), C(11b)); 114,09, 113,64 (2 s, 2 CN); 65,19 (d, C(3a)); 50,99 (t, C(1)); 46,11 (s, C(4)); 27,82, 27,82, 27,12, 22,26 (4 t, C(2), C(3), C(6), C(7)). Analyse: C₁₇H₁₆N₄.

1,2,3,3a,6,7-Hexahydrobenzo[h]pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-4-carbonitrile (12). Une soln. de 1,4 g (5 mmol) d'11 dans 30 ml AcOEt additionné de 1 ml de Triton B (à 36% dans le MeOH) est chauffée au reflux pendant 30 min. Les cristaux rouges qui précipitent au refroidissement sont filtrés et lavés à l'AcOEt: 1 g, (77%). P.f. 152° (EtOH). UV (EtOH): 452 (12600), 317 (4900). IR: 2190 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz): 1,77 (m, 1 H–C(2)); 2,12 (m, 1 H–C(2)); 2,49 (m, 1 H–C(3)); 2,69–2,81 (m, CH₂(6), CH₂(7), H–C(3)); 3,54 (m, 1 H–C(1)); 3,72 (d, H–C(3a)); 3,80 (m, 1 H–C(1)); $J(3a, 3) = 7,5$ et 0, $J_{cis}(1,2) = J_{cis}(2, 3) = J_{cis}(3, 3a) = 6-7,5$, $J_{trans}(1,2) = J_{trans}(2,3) = 10-13$, $J_{trans}(1,2) = J_{trans}(2,3) = J_{trans}(3,3a) = 0$, $J_{gem} = 10-12$. ¹³C-RMN (CDCl₃): 139,19 (s, C(11b)); 133,36, 129,84, 129,30 (3 s, C(5a), C(7a), C(11a)); 129,30, 128,46, 126,66, 126,57 (4 d, C(8), C(9), C(10), C(11)); 116,62 (s, CN); 109,52 (s, C(4)); 56,35 (d, C(3a)); 52,57 (t, C(1)); 29,91, 29,73, 27,57, 27,33 (4 t, C(2), C(3), C(6), C(7)). Analyse: C₁₆H₁₅N₃.

3-Bromo-5,6,7,8-tétrahydroquinoxaline-2-carbonitrile (6). A une soln. de 34 g (0,14 mol) de 3 dans 140 ml d'AcOH on ajoute rapidement et sous agitation vigoureuse 70 ml d'HBr/AcOH à 33%. A la fin de la réaction exothermique (60°) on ajoute 250 ml d'H₂O glacée. Les cristaux incolores formés sont filtrés, lavés à l'H₂O, puis à l'EtOH; 23,5 g (71%). P.f. 103,2° (i-Pr)₂O. UV (EtOH): 298 (9000), 237 (9800). IR: 2230 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,97 (m, CH₂(6), CH₂(7)); 3,00 (m, CH₂(5), CH₂(8)). Analyse: C₉H₈BrN₃.

5,6,7,8-Tétrahydro-3-méthoxyquinoxaline-2-carbonitrile (7). A une soln. de 5 g (21 mmol) de 6 dans 150 ml de MeOH on ajoute à 20° 22,4 ml de NaOH 1,875N (42 mmol) dans le MeOH. On laisse sous agitation pendant 2 h à 20°, additionne 100 ml d'H₂O et neutralise la suspension obtenue par HCl 2N. On filtre le solide et lave à l'H₂O: 3,56 g (90%). P.f. 114,6° (EtOH/H₂O 7:3). UV (EtOH): 324 (10400), 229 (9700). IR: 2250 (CN). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,90 (m, CH₂(6), CH₂(7)); 2,90 (m, CH₂(8)); 4,03 (s, MeO). Analyse: C₁₀H₁₁N₃O.

1,2,5,6,7,8-Hexahydro-3-oxoquinoxaline-2-carbonitrile (8). A une soln. de 2,5 g (13 mmol) de 7 et de 7,92 g (53 mmol) de NaI dans 60 ml de MeCN sec et placé sous Ar on ajoute à la seringue 6,7 ml (53 mmol) de Me₃SiCl et on laisse à 20° pendant 6 h. On additionne ensuite 150 ml d'H₂O et, après 15 min 100 ml d'une soln. aq. de Na₂S₂O₃ à 10%. Puis on extrait au CHCl₃: 2,1 g (91%) P.f. 210–211° (déc.; toluène/AcOEt 2:1). UV (EtOH): 378 (9100), 335 (sh), 235 (8500). IR: 2230 (CN); 2710 (NH, large); 1920 (?); 1655 (CO). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,9 (m, CH₂(6), CH₂(7)); 2,85 (m, CH₂(5), CH₂(8)); 6,5 (s, large, NH). Analyse: C₉H₉N₃O.

On obtient la même pyrazinone par addition à –40° de 2,33 g (20,5 mmol) de CF₃COOH à une soln. de 0,5 g (2,05 mmol) de 3 dans 15 ml de CH₂Cl₂. Après 4 h à –40°, puis retour à 0° on lave à l'H₂O (5 × 5 ml). Les eaux de lavage sont extraites à CHCl₃ (3 × 5 ml). Les phases org. sont distillées, et le résidu est repris par du toluène. On filtre: 0,25 g (69%) de 8.

3-Bromo-5,6,7,8-tétrahydroquinoxaline-2-carboxamide (9). A une soln. de 2 g (14,5 mmol) de K₂CO₃ dans 100 ml d'H₂O on ajoute 1 g (4,2 mmol) de 6 et chauffe 1/4 h au reflux. Après refroidissement on filtre les cristaux jaunes et lave à l'H₂O glacée jusqu'à neutralité: 0,9 g (85%). P.f. 202–203° (EtOH). UV (EtOH): 291 (8400), 229 (7900). IR: 3380, 3170 (NH₂); 2930 (CH); 1660 (amide I et II). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,9 (m, CH₂(6), CH₂(7)); 2,97 (m, CH₂(5), CH₂(8)); 6,2 (s, large, NH); 7,5 (s, large NH). Analyse: C₉H₁₀BrN₃O.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Lang, J. P. Schoeni, C. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 793.
- [2] M. Lang, A. Lacroix, C. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1025.
- [3] D. Legroux, J. P. Schoeni, C. Pont, J. P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 187.
- [4] D. N. Reinhoudt, W. Verboom, B. H. M. Lammerink, W. P. Trompenaars, 'Organic Synthesis: an Interdisciplinary Challenge', Eds. J. Streith, H. Prinzbach et G. Schill, Blackwell Scientific Publications, London, 1985.
- [5] W. Verboom, M. R. J. Hamzink, D. N. Reinhoudt, R. Visser, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4309.
- [6] D. N. Reinhoudt, W. P. Trompenaars, J. Geever, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4777.
- [7] W. Verboom, D. N. Reinhoudt, R. Visser, S. Harkema, *J. Org. Chem.* **1984**, *19*, 269.
- [8] H. Heimgartner, H.-J. Hansen, H. Schmid, 'Advances in Organic Chemistry', Eds. H. Böhme et H. G. Viehe, Wiley, New York, 1978, Vol. 9/II, p. 655.
- [9] J. P. Schoeni, J. P. Fleury, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 671.