

UNE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 INATTENDUE DU CHLORO-2 ACRYLONITRILE

J.L. Fabre, D. Farge, C. James et D. Lavé

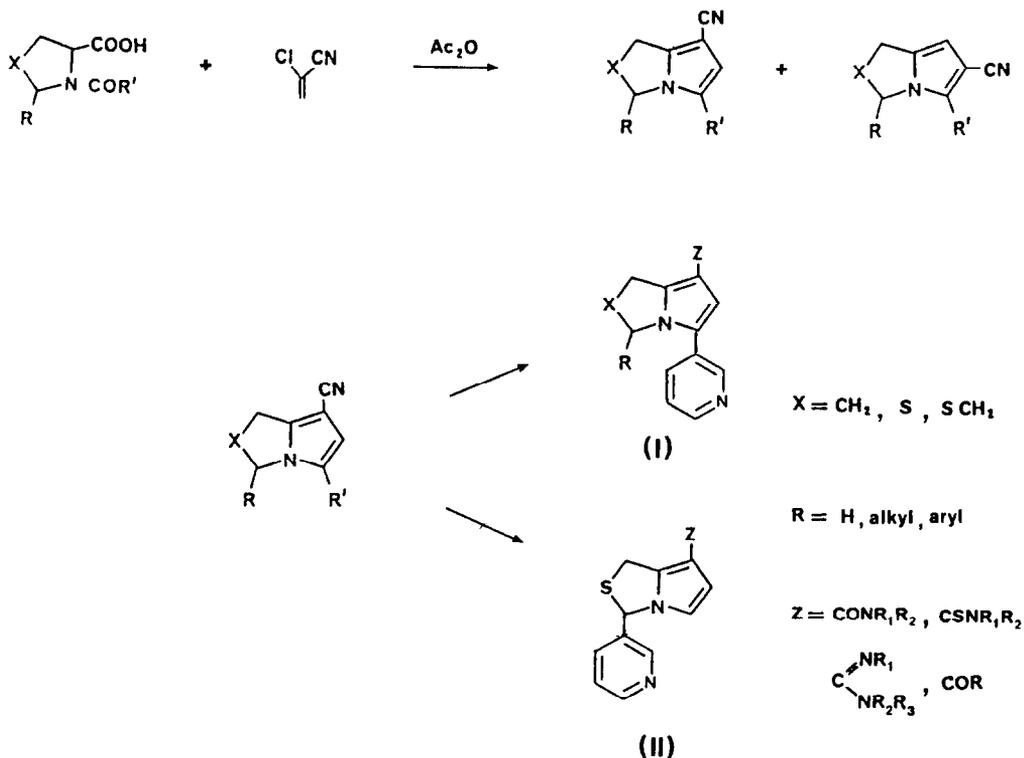
Rhône-Poulenc Santé - Centre de Recherches de Vitry
 94403 Vitry sur Seine - France

Abstract :

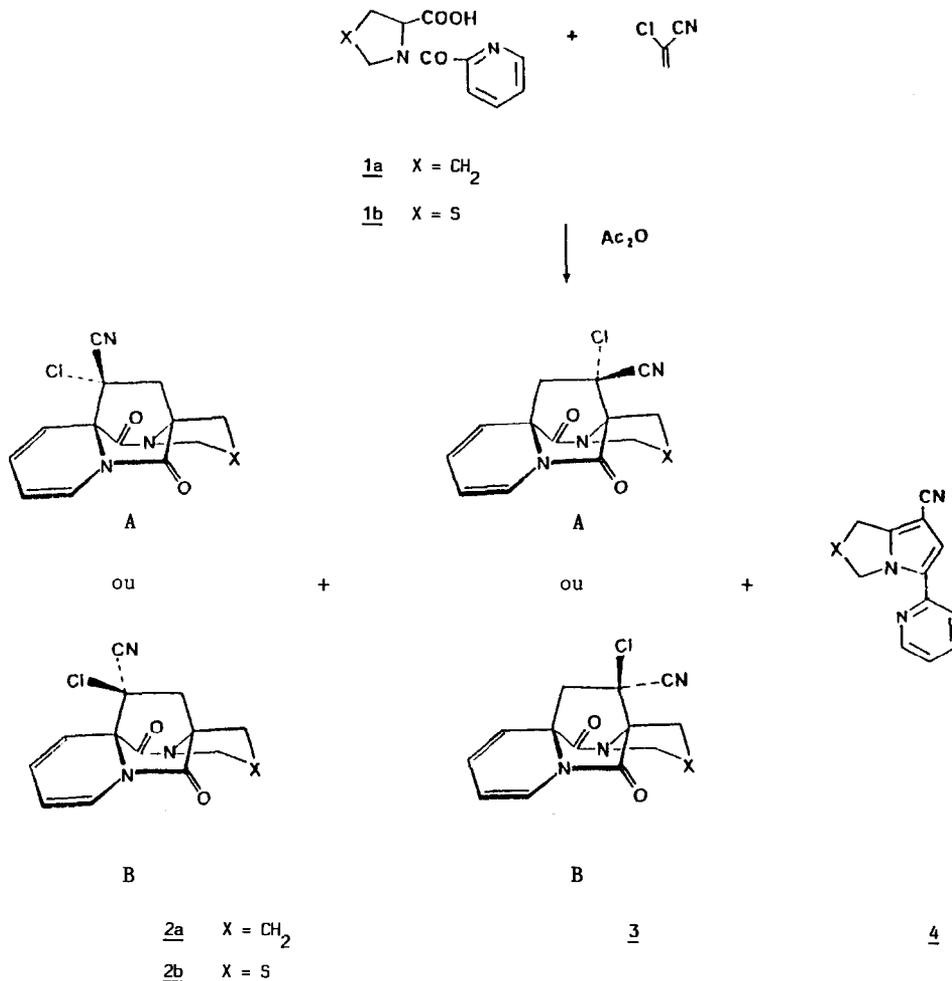
The 1,3-dipolar cycloaddition of 2-chloroacrylonitrile on N-(2-pyridinecarbonyl) proline 1a and thio analogue 1b affords unexpected bridged compounds 2 and 3, the reactivity of which versus H₂S is described.

Nous avons pu accéder à une classe importante et originale d'antithrombotiques (I) (1), d'antagonistes du P.A.F.-acéther (II) (2) ainsi qu'à des intermédiaires de ceux-ci (3) grâce à l'utilisation des propriétés cyclodipolarophiles du chloro-2 acrylonitrile.

Celui-ci se condense normalement sur des dérivés de la proline et des acides thiazolidinecarboxylique-4, thiazine-1,4 carboxylique-3 et thiazine-1,3 carboxylique-4 selon le schéma réactionnel suivant :



En revanche, lorsque R' est un radical pyridyl-2, la réaction suit un cours différent et fournit les composés à structure pontée nouvelle 2 et 3 (7). Le produit attendu 4 n'a pu être isolé et caractérisé que dans le cas où le symbole X représente un radical méthylène.



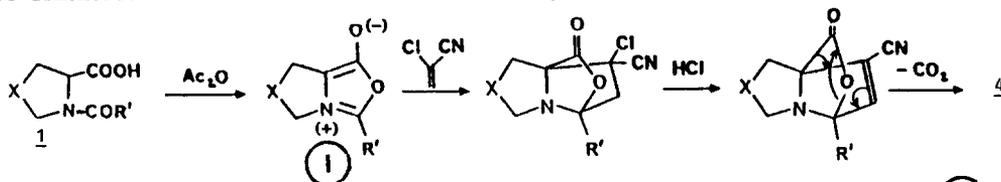
- X -	Rendement (%)		
	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
- CH ₂ -	52	17	5
- S -	44	-	-

- les réactions sont effectuées dans l'anhydride acétique à 80-90°C pendant 3 heures en présence de 10 équivalents de chloro-2 acrylonitrile,

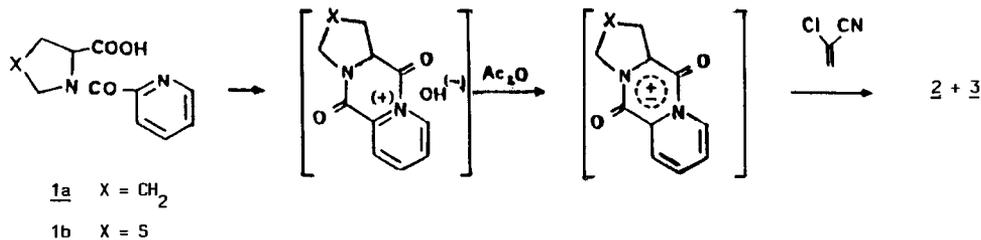
- les rendements sont calculés en produit isolé,

- les caractéristiques R.M.N. des produits sont données en annexe (4) ; les spectres I.R. et de masse sont conformes.

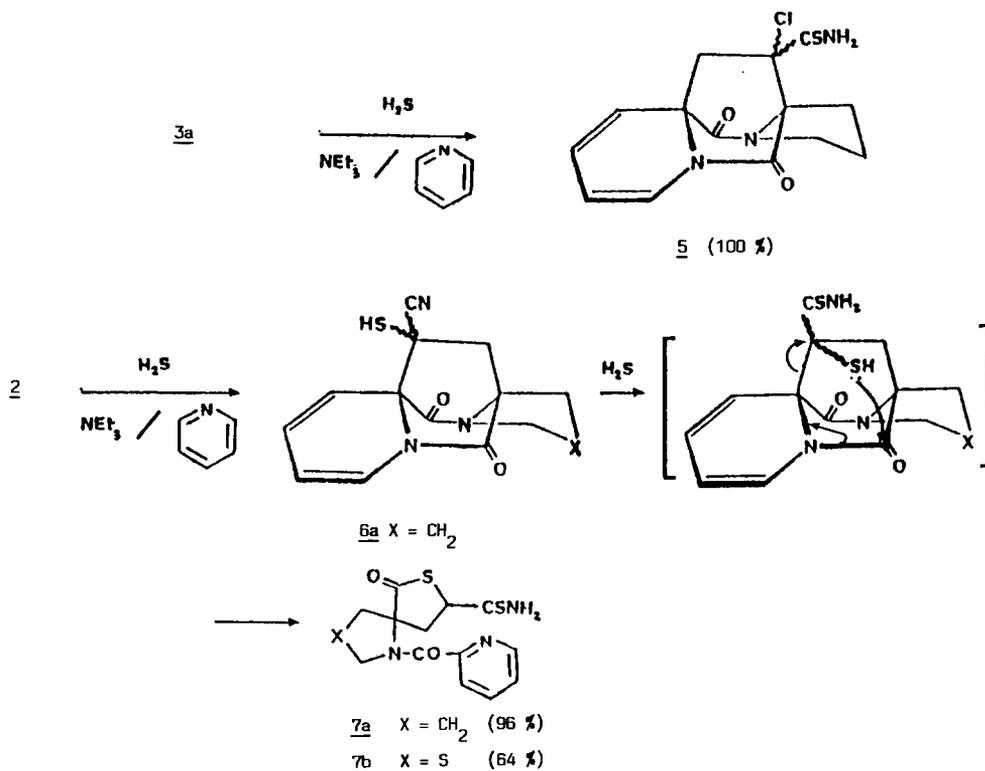
La formation du composé 4 peut s'expliquer à partir de l'intermédiaire mésoionique 1 obtenu par déshydratation de l'acide aminé acylé 1. L'existence de dérivés de ce type a pu être démontrée lors de semblables réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 (5,6). (1)



En revanche, si $\text{R}' = \text{pyridyl-2}$, un autre mécanisme ne faisant pas intervenir 1 permet d'obtenir les produits 2 et 3. (1)



Traité par un courant gazeux d'hydrogène sulfuré dans un mélange de pyridine et de triéthylamine, les produits 2 et 3 (7) se comportent différemment : alors qu'avec 3a, la structure pontée est conservée avec formation du dérivé d'addition 5 (4 et 7), on observe un réarrangement inattendu des composés 2 avec l'obtention des produits spiranniques 7 (8) via les intermédiaires 6 (6a a pu être isolé et caractérisé) (4 et 7) :



Ce dernier résultat est en faveur de la forme B du produit 2.

REFERENCES

1. Rhône-Poulenc, demande de brevet européen publiée sous le numéro 0 118 321.
2. Rhône-Poulenc, demande de brevet européen publiée sous le numéro 0 115 979.
3. Rhône-Poulenc, demande de brevet européen publiée sous le numéro 0 124 384.
4. Produit 2a : F=205°C, RMN δ (DMSO) : 1,8-2,2 (m,3H) ; 2,5-2,8 (m,1H) ; 2,96 (d,1H, J=15Hz) ; 3,24 (d,1H, J=15Hz) ; 3,5 (m,2H) ; 5,64 (ddd,1H, J=7,5, 6 et 1Hz) ; 6,14 (dt,1H, J=10, 5 et 1Hz) ; 6,64 (ddd,1H, J=10,5, 6 et 1Hz) ; 7,1 (d,1H, J=7,5Hz).
 Produit 2b : F=240°C, RMN δ (DMSO) : 3,3 (2d,2H, J=12 et 15Hz) ; 4,63 (d,1H, J=9,5Hz) ; 4,70 (d,1H, J=9,5Hz) ; 5,69 (ddd,1H, J=7,5, 6 et 0,5Hz) ; 6,14 (dt,1H, J=10,5 et 0,5Hz) ; 6,67 (ddd,1H, J=10,5, 6 et 0,5Hz) ; 7,12 (d,1H, J=7,5Hz).
 Produit 3 : F=180°C, RMN δ (DMSO) : 1,8-2,8 (m,5H) ; 3,4-3,65 (m,3H) ; 5,58 (ddd,1H, J=7,5, 6 et 1Hz) ; 6,02 (dt,1H, J=10 et 1Hz) ; 6,63 (ddd,1H, J=10, 6 et 1Hz) ; 7,16 (dt,1H, J=7,5 et 1Hz).
 Produit 4a : F=115°C, RMN δ (DMSO) : 2,5 (m,2H) ; 2,71-3,1 (m,2H) ; 4,41 (t,2H, J=7Hz) ; 7-7,3 (m,2H) ; 7,6-7,9 (m,2H) ; 8,5 (d,1H).
 Produit 5 : F=210°C, RMN δ (DMSO) : 1,95 (m,2H) ; 1,95 et 2,55 (2m,2H) ; 2,30 et 3,95 (2d,2H, J=14Hz) ; 3,4 (m,2H) ; 5,42 (ddd,1H, J=8, 6 et 1Hz) ; 5,62 (dt,1H, J=10 et 1Hz) ; 6,36 (ddd,1H, J=10, 6 et 1Hz) ; 7,05 (dt,1H, J=8 et 1Hz) ; 9,25 et 10,4 (2m,2H).
 Produit 6a : F=150°C, RMN δ (DMSO) : 1,75 à 2,75 (m,5H) ; 3,07 (d,1H, J=14Hz) ; 3,55 (m,2H) ; 5,5 (ddd,1H, J=8, 6 et 1Hz) ; 5,87 (dt,1H, J=10 et 1Hz) ; 6,65 (ddd,1H, J=10, 6 et 1Hz) ; 7,07 (dt,1H, J=8 et 1Hz).
 Produit 7a : F=255°C, RMN δ (DMSO) : 1,92 (m,2H) ; 2 et 2,23 (2m,2H) ; 2,45 (dd, J=12 et 5,5Hz) et 3,26 (t, J=12Hz) (2H) ; 3,7 et 3,83 (2m,2H) ; 4,92 (dd,1H, J=12 et 5,5Hz) ; 7,55 (dd,1H, J=7,5, 5 et 1Hz) ; 7,7 (d,1H, J=7,5Hz) ; 7,97 (dt,1H, J=7,5Hz) ; 8,63 (d,1H, J=5Hz) ; 9,45 et 9,97 (2m,2H).
 Produit 7b : F=264°C, RMN δ (DMSO) : 2,65 (dd,1H, J=12 et 6Hz) ; 3,19 (t,1H, J=12Hz) ; 2,97 et 3,5 (2d,2H, J=12Hz) ; 4,95 (dd,2H, J=12Hz) ; 5,02 (dd,1H, J=12 et 6Hz) ; 7,55 (ddd,1H, J=8, 5 et 1Hz) ; 7,75 (d,1H, J=8Hz) ; 8 (dt,1H, J=8 et 1Hz) ; 8,65 (d,1H, J=5Hz) ; 9,35 et 9,9 (2m,2H).
5. I.A. Benages et S.M. Albonico, J. Org. Chem., 43, 4273 (1978).
6. R. Huisgen, H. Gotthardt, H.O. Bayer et F.C. Schaefer, Chem. Ber., 103, 2611 (1970).
7. Le spectre de R.M.N. montre qu'il s'agit du mélange racémique d'un seul des deux diastéréoisomères possibles : A ou B.
8. La structure 7 a été établie à partir des résultats de microanalyse (C, H, N, O, S) et de spectroscopie (IR ; R.M.N. ; Masse). Dans ce cas également, on obtient un mélange racémique d'un seul des deux diastéréoisomères possibles.

(Received in France 13 July 1985)