

REACTIONS SELECTIVES DE L'O.CHLOROBENZONITRILE : SNAR

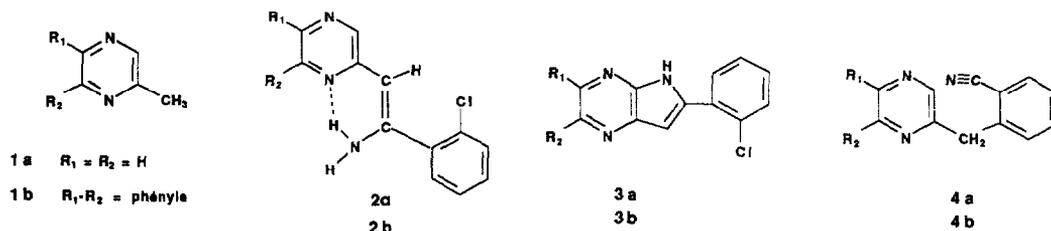
par Christian MARTIN^a, Jean-Michel VIERFOND^b, Yvette METTEY^b et Marcel MIOUQUE^{a*}.

^a Faculté de Pharmacie, Rue J.B. Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY.

^b Faculté de Pharmacie, 34 Rue du Jardin des Plantes, 86034 POITIERS.

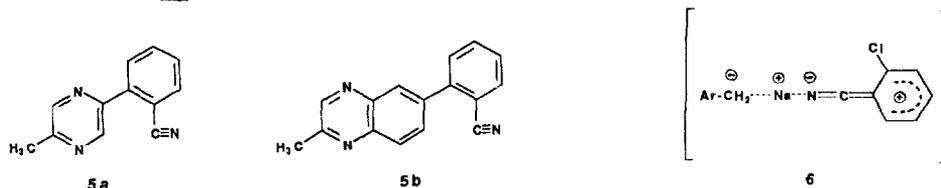
Summary : O.Chlorobenzonitrile reacts with carbanions from methylpyrazine in liquid ammonia, affording selectively arylmethylpyrazine derivatives.

La réaction de carbanions dérivés de la méthylpyrazine 1a et de la méthyl-2 quinoxaline 1b avec l'orthochlorobenzonitrile (O.C.B.N.) conduit à une imine-énamine 2 (1) cyclisable en composé 3 (2). Par ailleurs, l'halogène de l'O.C.B.N. peut être substitué par des nucléophiles oxygénés (3) ou azotés (4,5). Nous étudions ici la substitution sélective du chlore par un carbanion en vue d'obtenir des dérivés du diarylméthane de type 4, à visée thérapeutique.



On prépare les carbanions de 1a et 1b par action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide et on ajoute ensuite l'O.C.B.N. La formation de 4a et 4b est favorisée pour un rapport molaire carbanion/O.C.B.N. de 3/1 (Tableau I).

De plus, nous avons isolé (essais 5 et 7) la phénylpyrazine 5a (12 %) et la phénylquinoxaline 5b (2 %).



La structure des composés 4 a été établie par RMN¹H et ¹³C (6) et pour 4a confirmée par étude cristallographique (7). La structure des dérivés 5 a été déterminée par RMN¹H. La formation de 4 par mécanisme EA est peu probable en l'absence de produit de cinésubstitution. D'autre part, ni l'irradiation UV (essai 3) ni l'addition de sodium (essai 2) n'améliorent le rendement, ce qui n'est pas favorable à un

mécanisme SRN1. Nous retenons donc l'hypothèse d'un mécanisme SNAr pour la formation de 4. La nécessité d'au moins deux molécules d'organométallique peut s'expliquer par le fait qu'une première molécule de pyrazinylméthylsodium formerait avec la fonction nitrile un complexe de type 6 à évolution lente et réversible, accroissant l'effet attracteur de la fonction nitrile, et facilitant ainsi la SNAr par une deuxième molécule.

TABLEAU I

Essais N°	Proportions relatives				Rendements (%)		
	<u>1a</u>	NaNH ₂	O.C.B.N.		<u>2a</u>	<u>3a</u>	<u>4a</u>
1	1	1	1		10	35	2
2	1	1	1	+ 1 Na	6	27	0
3	1	1	1	+ U.V.	12	33	2
4	2	2	1		2	32	31
5	3	3	1		2	7	70
	<u>1b</u>	NaNH ₂	O.C.B.N.		<u>2b</u>	<u>3b</u>	<u>4b</u>
6	1	1	1		36	12	0
7	3	3	1		19	6	47

Enfin, les composés 5a et 5b résultent de la substitution de l'halogène par attaque d'un carbanion correspondant à l'une des formes mésomères du pyrazinylméthylsodium ou du quinoxalylméthylsodium, portant la charge négative sur le noyau.

Références et notes

- (1) Y. METTEY, J.M. VIERFOND, C. THAL, M. MIOCQUE, *J. Heter. Chem.*, (1983), **20**, 133.
- (2) J.M. VIERFOND, Y. METTEY, L. MASCHIER-DEMAGNY, M. MIOCQUE, *Tetrahedron Lett.*, (1981), **22**, 1219.
- (3) J.T. GUPTON, J.P. IDOUX, C. COLON, R. RAMPI, *Synth. Commun.*, (1982), **12**, 695.
- (4) E.B. PEDERSEN, J. PERREGARD, S.O. LAWESSON, *Tetrahedron*, (1973), **29**, 4211.
- (5) J.P. IDOUX, J.T. GUPTON, C. COLON, *Synth. Commun.*, (1982), **12**, 907.
- (6) 4a : ¹H RMN : δ(CDCl₃, TMS) : 8,60 à 8,40 (m) 3H, 7,75 à 7,15 (m) 4H ; 4,40 (s) 2H. ¹³C RMN : δ(CDCl₃, TMS) : 39,6 (t) ; 112,5 (s) ; 117,5 (s) ; 127,1 (d) ; 130,2 (d) ; 132,7 (2d) ; 141,5 (s) ; 142,7 (d) ; 144,0 (d) ; 144,4 (d) ; 153,9 (s).
- (7) N. RODIER, C. MARTIN, J.M. VIERFOND, *Acta Cryst.*, (1987), **C43**, 699.
- (8) 5a : ¹H RMN : δ(CDCl₃, TMS) : 8,85 (s) 1H ; 8,55 (s) 1H ; 7,77 (d) 1H ; 7,73 (d) 1H ; 7,65 (t) 1H ; 7,45 (t) 1H ; 2,60 (s) 3H. ¹³C RMN : δ(CDCl₃, TMS) : 21,0 (q) ; 110,9 (s) ; 117,9 (s) ; 129,0 (d) ; 129,4 (d) ; 132,6 (d) ; 134,0 (d) ; 139,8 (s) ; 142,3 (d) ; 143,7 (d) ; 147,6 (s) ; 153,3 (s).

(Received in France 28 November 1988)