

CARBOACIDES POLYCYANES—V

PREPARATION ET PROPRIETES DES SELS D'AZA-2 PROPENURES POLYCYANES

J. PERCHAIS et J.-P. FLEURY*

Laboratoire de Chimie Organique Générale,† Ecole Supérieure de Chimie, 68093 Mulhouse Cedex, France

(Received in France 16 July 1973; Received in the UK for publication 2 November 1973)

Résumé—L'action du malodinitrile sur l'*O*-para-toluènesulfonylissonitroso-malodinitrile en milieu basique conduit à des sels de tétracyano-1,1,3,3 aza-2 propénure. Des dérivés polycyanés analogues sont obtenus avec d'autres carbanions. La cyclisation des anions aza-2 propénures en pyrazines est examinée.

Abstract—*O*-*p*-Toluensulfonylissonitrosomalononitrile by the action of malononitrile in basic conditions yields salts of 1,1,3,3 tetracyano-2 azapropenide. Similar polycyano derivatives are obtained with various other carbanions. The heterocyclisation of the 2 azapropenides into pyrazines is described.

INTRODUCTION

Dans les mémoires précédents, nous avons décrit la réactivité de l'*O*-para-toluènesulfonylissonitrosomalodinitrile 1 (abrégé OTMD dans la suite de l'exposé) vis-à-vis de diènes² et de nucléophiles.³ L'OTMD se comporte comme un électrophile ambivalent susceptible d'offrir plusieurs sites réactionnels aux nucléophiles: soufre du substituant tosyloxy, carbone et azote de la liaison azométhinique.

*Le présent mémoire sera consacré aux anions aza-2 propénures polycyanés résultant de l'attaque de l'azote par des carbanions maloniques ou analogues, et aux pyrazines polysubstituées qui dérivent de la cyclisation de ces anions.

Aza-2 propénures polycyanés

L'action du malodinitrile sur l'OTMD en solution dans l'éther en présence de pyridine conduit à la formation de l'anion mésomère tétracyano-1, 1, 3, 3 aza-2 propénure 2, abrégé TCAP dans la suite, dont le sel de pyridinium 6a précipite dans le milieu.

La formation de cet anion résulte d'une attaque de l'azote azométhinique par le méthylène actif du malodinitrile, avec départ d'un anion tosylate. Une telle réactivité est, a priori, superprenante puisqu'elle semble faire intervenir une polarisation de la

double liaison $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \end{array}$ telle que l'azote fonctionne comme centre électrophile.

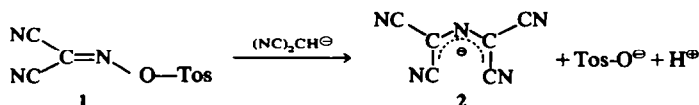
Cette situation est à notre connaissance assez exceptionnelle. Toutefois, des exemples d'inversion du sens d'addition sur des imines ont été donnés récemment par Kagan et Fiaud⁴ dans la réaction d'organométalliques sur les imines glyoxyliques.

Il est vrai que le système azométhinique de l'OTMD est assez particulier: le côté carboné de cette imine est un groupement dicyanométhylène dont les analogies avec l'oxygène ont déjà été soulignées;⁵ par ailleurs, l'azote est lui-même porteur d'un substituant fortement électro-attracteur.

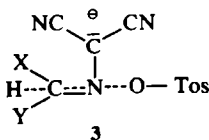
Ces particularités ne suffisent pourtant pas pour assurer la réaction des nucléophiles sur l'azote, puisqu'aussi bien des anions oxygénés (alcooates), qu'azotés (amines secondaires) ou carbonés (organo-magnésiens)³ réagissent sur le carbone azométhinique dans des réactions d'addition-élimination.

Seuls des nucléophiles à charge négative très délocalisée réagissent sur l'azote azométhinique. Ces anions sont considérés comme des nucléophiles mous dans la systématique des acides et bases durs et mous;⁶ dans ces conditions, l'azote azométhinique fonctionne comme un centre électrophile mou.

†Laboratoire Associé au CNRS, No 135.



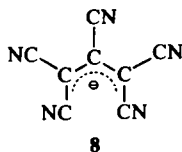
Une condition supplémentaire est nécessaire pour la réalisation de cette réaction: la formation d'un ion aza-2 propénure à charge négative très délocalisée. Ainsi aucune réaction n'a pu être observée entre l'OTMD et l'anion du méthylmalodinitrile. On peut ainsi supposer que l'état de transition (ou l'intermédiaire) menant aux aza-2 propénures s'apparente à celui d'une substitution nucléophile du type 3.



Le cyanacétamide et le cyanacétate d'éthyle réagissent en présence de pyridine de manière analogue au malodinitrile pour donner respectivement les sels 5 et 7a. Ce dernier peut aussi être obtenu par action du malodinitrile sur l'oxime tosylée 4 (Tableau 1).

Des réactions d'échange peuvent être réalisées sur le sel de pyridinium 6a: par traitement adéquat, on arrive ainsi au sel de tétraméthylammonium 6b, également obtenu de façon directe par réaction de l'OTMD sur le malodinitrile en présence d'hydroxyde de tétraméthylammonium. Ce sel 6b est peu soluble dans l'eau et bien cristallisé. Cette propriété peut être utile dans la recherche analytique de l'anion 2.

La structure de l'anion 2 a été établie sur la base des analyses élémentaires des sels et par la comparaison des données spectroscopiques IR et UV avec celles de l'anion pentacyano-1,1,2,3,3 propénure 8.



En spectroscopie IR on constate la présence de deux bandes intenses à 2220 et 2215 cm^{-1} , attribuables à des nitriles conjugués.^{8,9} On observe en outre une bande large et intense à 1480 cm^{-1} qui

correspond à l'enchaînement $\text{C}=\text{N}=\text{C}$, ou le caractère de double liaison de $\text{C}=\text{N}$ est très amoindri en raison de la résonance. Ces absorptions sont très voisines de celle de l'anion 8, qui absorbe à 2200 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$) et 1500 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$).¹⁰

Dans le sel 6b, l'absorption propre du cation tétraméthylammonium ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$ à 1490 cm^{-1}) se superpose dans la région 1500 cm^{-1} à celle de l'anion.

Par spectroscopie UV on mesure sur une solution aqueuse du sel 6b un maximum à 373 nm ($\epsilon = 29300$), un deuxième maximum se situant apparem-

ment à $\lambda = 220$ nm. L'anion 8 présente deux maxima ($\lambda = 400$ nm, $\epsilon = 22\cdot 000$ et $\lambda = 244$ nm).^{10,11}

Bien que l'interprétation détaillée de ces résultats s'avère complexe, on peut conclure que l'effet bathochrome observé ($\Delta\nu = 27$ nm) sur la transition de plus basse énergie lorsque l'on passe de l'anion 2 à l'anion 8, résulte de la délocalisation plus poussée du système π quand on remplace $=\text{N}-$ par $\text{C}=\text{CN}$. Cette situation se retrouve lorsqu'on passe de la pyridine ($\lambda_{\text{max}} = 251$ nm, $\epsilon = 2200$) au benzonitrile ($\lambda_{\text{max}} = 271$ nm, $\epsilon = 2000$),⁵ l'effet bathochrome observé étant dans ce cas de 20 nm. Ces données spectroscopiques sont donc en accord avec la structure proposée pour l'anion 2.

Nous avons également essayé de mesurer l'acidité de l'acide conjugué de l'anion 2. Par passage du sel 6b sur une colonne échangeuse d'ions, nous avons pu isoler un solide brun, dont les solutions aqueuses conduisent au précipité caractéristique du sel 6b, en présence d'iodure de tétraméthylammonium. Ce produit est pourtant trop instable pour pouvoir être analysé. En solution aqueuse, on mesure un pK de 3.4. Cette valeur est comparable à celle obtenue pour le pentacyano-1,1,2,3,3 propène (pK = 1.9).¹¹

Par analogie, des structures semblables peuvent être admises pour les anions aza-2 propénures correspondant aux sels 5 et 7. Mais nous ne possédons aucune indication sur la configuration des substituants CONH_2 , respectivement COOR , ni sur la stabilité configurationnelle de ces dérivés.

Autres cas de réactions sur l'azote de l'OTMD

La substitution nucléophile sur l'azote azométhinique de l'OTMD a lieu également sous l'action d'autres réactifs comportant un méthylène actif. C'est ainsi que le paranitrophenylacétonitrile, la phényl-1 méthyl-3 pyrazolone-5, ou l'acide barbiturique conduisent respectivement aux sels 9, 10 et 11.

Les hydrocarbures aromatiques à noyaux polycondensés constituent une série intéressante de réactifs à caractère riche en électrons (bases π). Ces composés donnent généralement lieu, en présence de substrats à caractère pauvre en électrons (acides π) à des interactions dites de transfert de charges, qui se traduisent en spectroscopie UV ou visible par l'apparition d'une nouvelle transition électronique, absente des spectres des partenaires pris isolément.¹²

Les solutions concentrées d'OTMD (0.1 M) dans le chlorure de méthylène, en présence d'anthracène (2×10^{-2} à 2×10^{-4} M) montrent, en spectroscopie visible, l'apparition d'une bande large et peu intense vers 440 nm, qui n'existe pas dans les spectres respectifs des constituants pris isolément aux mêmes concentrations.

Une tentative effectuée pour mesurer la constante de stabilité du complexe ainsi formé, selon la

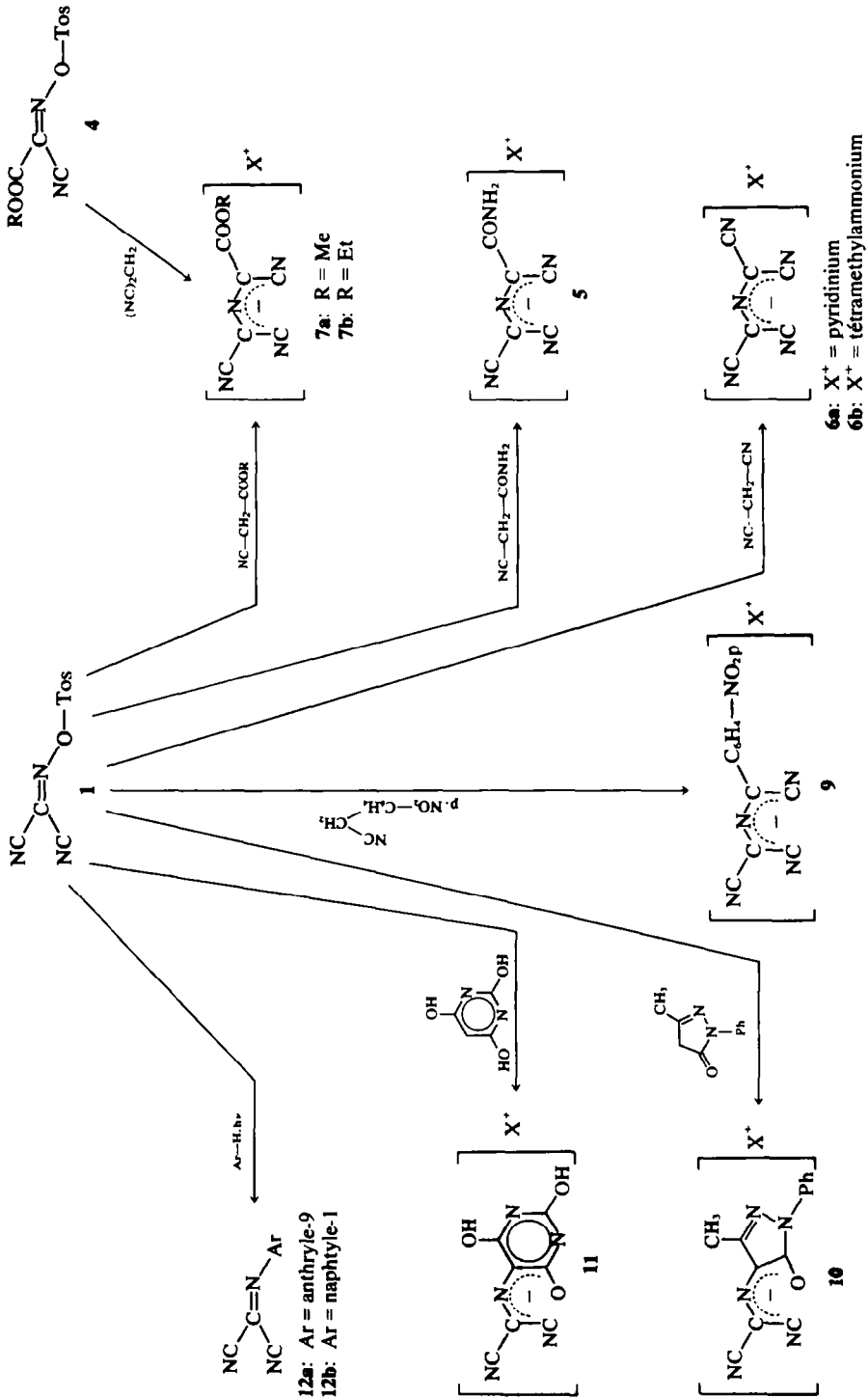


Tableau 1*

*Sauf indication contraire, X⁺ = pyridinium.

méthode de Benesi-Hildebrandt¹³ nous a montré que cette constante de stabilité est trop faible pour être évaluée.¹⁴

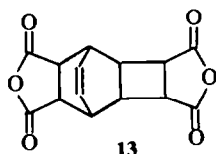
Par contre, l'irradiation de ces solutions par de la lumière visible de longueur d'onde supérieure à 400 nm, donc dans la bande de transfert de charge, conduit à la formation d'un composé 12a intensément coloré.

Nous avons, dans un mémoire précédent,³ signalé une telle réaction entre l'OTMD et le pyrène, dont nous sommes maintenant en mesure de préciser le mécanisme.

Les composés 12a et 12b présentent en spectroscopie RMN des protons sur cycle aromatique entre 8 et 9 ppm et en spectroscopie IR une bande nitrile faible et large vers 2230 cm⁻¹. Ces données, jointes à celles de l'analyse élémentaire, sont en accord avec une structure 12.

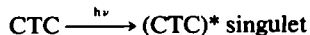
L'hydrolyse, qui conduit à l'amine aromatique correspondante, (amino-9 anthracène pour 12a, amino-1 naphthalène pour 12b) confirme cette structure et permet de préciser la position de la substitution.¹⁵

On connaît des exemples de réactions entre donneurs et accepteurs qui procèdent de la photoactivation d'un complexe par transfert de charge (CTC) intermédiaire. C'est le cas du benzène et de l'anhydride maléïque, qui conduisent à l'adduit 1:2 13 par l'intermédiaire de l'état singulet du CTC.¹⁶



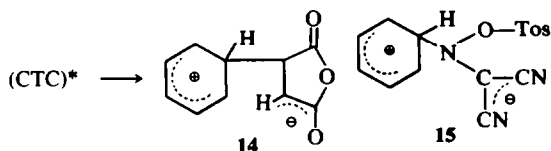
D'après Mulliken,¹⁷ un tel complexe a un caractère polaire plus prononcé à l'état excité, ce qui implique des interactions plus fortes entre donneur et accepteur, pouvant aller jusqu'à la création de nouvelles liaisons. On peut représenter le mécanisme par le schéma suivant:

(1) activation du CTC



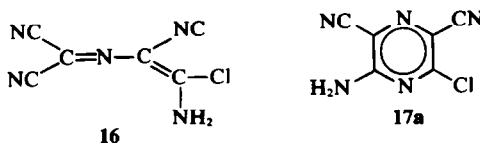
(2) désactivation de l'état excité pour donner l'intermédiaire 14, un tel intermédiaire étant susceptible, soit de se dissocier pour redonner les produits de départ, soit de réagir avec une seconde molécule d'anhydride maléïque pour donner l'adduit final 13.¹⁸

Dans le cas de l'accepteur OTMD, il est raisonnable d'admettre l'intervention d'un mécanisme analogue, l'intermédiaire issu du CTC ayant une structure du type 15, qui évolue par rupture de la liaison N—O, la plus faible. Un tel intermédiaire est très analogue à celui précédemment supposé (3) par la substitution par des carbanions.

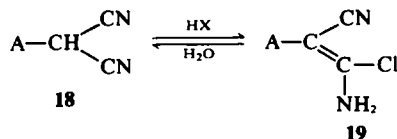


Cyclisation des aza-2 propénures (Tableau 2)

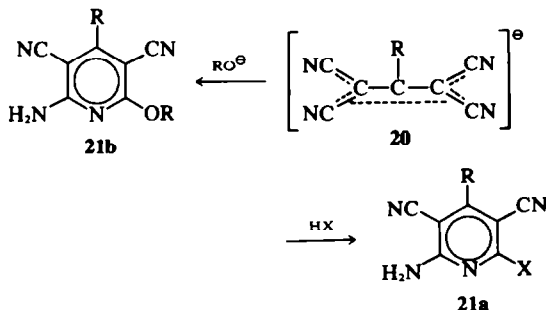
Le traitement du sel de pyridinium 6a par l'acide chlorhydrique aqueux à reflux conduit à un dérivé C₆H₂N₂Cl comportant un groupement NH₂ d'après son spectre IR, et pour lequel on peut envisager à priori deux structures isomères 16 ou 17a.



On sait en effet que des groupements dicyanométhyle 18 additionnent volontiers une molécule d'hydracide HX pour former



des structures 19: c'est le cas des sulfonylmalodinitriles (A = R—SO₂—)¹⁹ ou du dicyanométhylènehydrazonomalodinitrile (A = (NC)₂C=N—NH—).²⁰ Cette addition est réversible et l'on revient facilement aux nitriles initiaux par traitement aqueux de 19. On sait également que des polynitriles 20 se cyclisent en milieu acide²¹ ou en milieu basique²² en polycyanopyridines 21a ou 21b.



Le dérivé C₆H₂N₂Cl présente une vibration de valence ν_{C≡N} à 2255 cm⁻¹ qui correspond à un nitrile fixé sur noyau aromatique (structure 17a) alors que les nitriles très conjugués de la structure 16 devraient absorber dans la région 2200–2220 cm⁻¹.²⁰

Les propriétés chimiques concordent également avec une structure cyclique de pyrazine: il n'est pas possible de régénérer l'anion 2 par traitement aqueux de C₆H₂N₂Cl. Par contre, l'action des

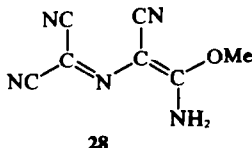
nucléophiles en milieu basique conduit à la substitution du chlore, propriété bien en accord avec la position de l'halogène dans le cycle azoté 17a. On accède ainsi aux pyrazines 22, 23 et 24.

L'ensemble de ces arguments nous permet de conclure à une structure pyrazine 17a pour le dérivé chloré, et 17b pour le dérivé bromé obtenu dans des conditions identiques.

En milieu anhydre par contre, le TCAP a un comportement différent. Par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de TCAP dans le THF sec, puis lavage à l'eau glacée du précipité formé, on obtient un composé peu stable qui contient du chlore, et présente en IR des bandes ν_{NH_2} à 3290 et 3100 cm^{-1} et $\nu_{\text{C=N}}$ à 2225 cm^{-1} . Ce solide, qui ne contient plus de pyridine salifiée, libère en milieu aqueux l'anion TCAP, mis en évidence par la formation du précipité caractéristique avec l'iodure de tétraméthylammonium. Il s'agit donc probablement du composé 25.

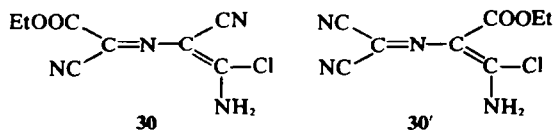
La réaction avec l'acide chlorhydrique gazeux effectuée dans le méthanol, conduit à un produit stable $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ 28, qui en IR présente des bandes ν_{NH_2} à 3300 et 3200 cm^{-1} et ν_{CN} à 2240 et 2215 cm^{-1} ; ce dérivé, par chauffage, se transforme en pyrazine 24a également obtenue directement à partir du TCAP par action de l'acide sulfurique dans le méthanol à reflux.²¹

Ces données sont en accord avec une structure non cyclisée pour le composé 28.



Des traitements analogues ont été effectués sur le sel du cyanester 7b. L'acide chlorhydrique (1:1) à 5°C conduit à un produit 29, mal défini, dont l'analyse élémentaire correspond à une formule brute $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Sa structure n'a pu être précisée, mais il s'agit vraisemblablement d'un produit d'hydrolyse comportant des fonctions amides. Par contre, la réaction effectuée dans le THF sec sous l'action de HCl anhydre permet d'isoler le dérivé attendu 30, qui contient du chlore, et dont le spectre IR présente les bandes ν_{NH_2} à 3400, 3300 et 3225 cm^{-1} , et ν_{CN} à 2235 (faible) et 2220 cm^{-1} , et qui régénère le sel 7b sous l'action de la pyridine.

Des deux structures linéaires possibles 30 et 30', seule la structure 30 est à retenir, une structure 30'



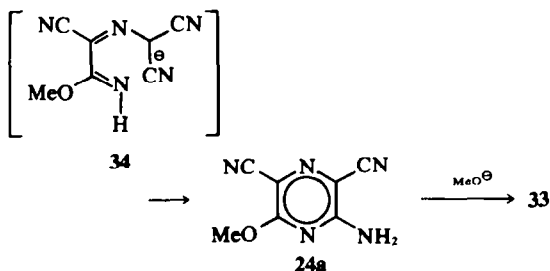
ne devant pas présenter de bande ν_{CN} à 2220 cm^{-1} .^{19,20}

Comme pour les polynitriles 20, la cyclisation du TCAP est également possible en milieu basique.

Ainsi, le traitement par la potasse aqueuse du sel 6a conduit au sel de potassium 31, qui par acidification libère l'acide libre 32. On peut également obtenir la pyrazine 32 par le même traitement à partir des pyrazines 17a et 24a, ou du sel 5.

D'une manière analogue, l'action du méthylate de sodium sur le TCAP 6a conduit à la pyrazine 33 (structure justifiée plus loin), également obtenue à partir de la pyrazine 24a.

Ces cyclisations résultent de l'attaque d'un nitrile du TCAP par l'agent nucléophile MeO^- pour engendrer un intermédiaire du type 34 qui, dans les conditions de la réaction, se cyclise en pyrazine 24a:



L'un des nitriles de la pyrazine 24a ainsi formée est ensuite attaqué de manière régiospécifique, pour donner le produit final 33. Ceci est vérifié en traitant la pyrazine 24a dans les mêmes conditions basiques.

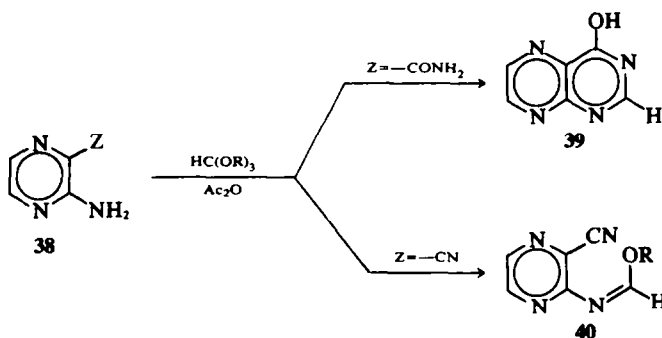
La fonctionnalité de la pyrazine 33 résulte des données spectroscopiques IR et des propriétés chimiques de ce système: passage à l'ester 35 en milieu chlorhydrique dilué (ester également obtenu par cyclisation basique du sel 7a), obtention de l'amide 36 en milieu chlorhydrique anhydre²³ (Tableau 2).

L'emplacement du groupe iminoéther (et par conséquent l'attaque du nitrile de la pyrazine 24a) résulte des considérations suivantes: On sait^{24,25} que des pyrazines 38 se cyclisent en ptéridines 39 si Z est un groupement carbamoylé, mais que la réaction s'arrête au stade de l'iminoéther 40 quand Z est un groupement nitrile.

Nous avons constaté que l'iminoéther 33 conduit, dans ces conditions, à un dérivé $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, dont les données spectroscopiques sont uniquement compatibles avec une structure de ptéridine 37.

Notons toutefois que la bande nitrile attendue n'apparaît pas dans le spectre infra-rouge; mais l'intensité très variable de la bande $\nu_{\text{O=N}}$ en fonction de la nature du reste de la molécule est bien connue.²⁶

Notons enfin que le dinitrile 24b fournit une amide 41 avec le diméthylformamide,²⁵ alors que l'ester 35 ne réagit pas dans des conditions analogues.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés en tube capillaire (appareil Büchi) et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A 60 A (température 37°, déplacements chimiques en ppm par rapport à une référence interne TMS). Les spectres IR ont été pris sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 21, sur les produits solides dispersés sur les produits solides dispersés dans une pastille KBr. Les spectres UV ont été déterminés sur un spectrophotomètre Cary 15. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, division de Strasbourg.

Tétracyano-1,1,3,3 aza-2 propénure de pyridinium 6a

A une solution de 1.32 g de malodinitrile (20 mmoles) dans 4 cm³ de pyridine et 5 cm³ d'éther à 0°C, on ajoute, sous bonne agitation, une solution de 5 g d'OTMD (20 mmoles) dans 150 cm³ d'éther. On laisse reposer 30 h à température ambiante, puis l'éther est décanté du mélange hétérogène obtenu. Le solide est séché 48 h sur procelaine poreuse, puis recristallisé dans 50 cm³ d'eau en présence de noir de carbone. On obtient, après filtration et séchage, 2.1 g du sel 6a. Par évaporation de l'éther, on récupère, après recristallisation, 0.36 g supplémentaires.

Tétracyano-1,1,3,3 aza-2 propénure de tétraméthylammonium 6b

A une solution chaude de 0.222 g du sel 6a (mmole) dans 2 cm³ d'eau, on ajoute une solution chaude de 0.220 g d'iodure de tétraméthylammonium (1.1 mmole) dans 2 cm³ d'eau. Le sel 5b cristallise au refroidissement, sous forme d'aiguilles jaunes. On obtient, après filtration et séchage, 0.196 g de sel 6b. Rdt = 90%.

On engage 0.66 g de malodinitrile (10 mmoles), 7.2 g d'hydroxyde de tétraméthylammonium à 25% dans l'eau, et 2.49 g (10 mmoles) d'OTMD dans 80 cm³ d'éther. On recueille 1.53 g du sel 6b.

Tricyano-1,1,3 carbamoyle-3 aza-2 propénure de pyridinium 5

On porte 10 h à reflux une solution de 2.49 g d'OTMD (10 mmoles), 0.84 g de cyanacétamide (10 mmoles) et 4 cm³ de pyridine dans 40 cm³ de THF. Le sel 5 précipite au refroidissement. Après filtration, lavage au THF et séchage, on recueille 1.08 g du sel 5 que l'on recristallise dans l'éthanol.

Tricyano-1,1,3 méthoxycarbonyle-3 aza-2 propénure de pyridinium 7a

On engage 0.99 g de cyanacétate de méthyle (10 mmole), 4 cm³ de pyridine, et 2.49 g d'OTMD (10 mmoles), dans 80 cm³ d'éther. On recueille 1.3 g du sel 7a, que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

Tricyano-1,1,3 éthoxycarbonyle-3 aza-2 propénure de pyridinium 7b

On engage, 1.13 g de cyanacétate d'éthyle (10 mmoles), 4 cm³ de pyridine et 2.49 g d'OTMD (10 mmoles) dans 80 cm³ d'éther. On recueille 1.24 g du sel 7b, que l'on recristallise dans l'eau, l'éthanol, ou l'acétate d'éthyle.

On engage, 0.66 g de malodinitrile (10 mmoles), 4 cm³ de pyridine, 2.96 g d'oxime tosylée 4 (10 mmoles) dans 80 cm³ d'éther. On recueille 1.41 g du sel 7b. Rdt = 52%.

Tricyano-1,1,3 p-nitrophenyl-3 aza-2 propénure de pyridinium 9

A une solution de 0.162 g de p-nitrophénylacétonitrile (1 mmole) dans 4 cm³ de pyridine, on ajoute par portions 0.249 g d'OTMD solide (1 mmole) sous agitation. Après 1 h, le mélange réactionnel est dilué dans 20 cm³ d'eau glacée, et le précipité formé, filtré, lavé et séché. On obtient 0.270 g du sel 9, recristallisable dans le méthanol.

Sel de pyridinium 10 de la dicyanométhylèneamino-4 phényl-1 méthyl-3 pyrazolone-5

A une solution de 1.74 g (10 mmoles) de phényl-1 méthyl-3 pyrazolone-5 dans 5 cm³ de pyridine à 0°C, on ajoute goutte à goutte, une solution de 2.49 g d'OTMD (10 mmoles) dans 50 cm³ d'éther. Après 1 h sous agitation, on filtre, lave à l'eau et sèche le précipité. On obtient 1.66 g de sel 10. Rdt = 50%, F = 128–131°C (éthanol). Analyse (C₁₆H₁₁N₅O): Calc C, 65.65; H, 3.96; N, 25.53. Tr C, 65.59; H, 4.09; N, 25.59%. IR $\nu_{\text{C=N}}$ à 2210, 2190 cm⁻¹.

Sel de pyridinium 11 de la dicyanométhylèneamino-5 trihydroxy-2,3,6 pyrimidine

A une solution de 0.512 g (4 mmoles) de trihydroxy-2,3,6 pyrimidine (acide barbiturique) dans 25 cm³ de pyridine, refroidie à -30°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 0.996 g d'OTMD (4 mmoles) dans 5 cm³ de pyridine. On élimine la moitié environ de la pyridine sous pression réduite (10⁻³ mm) à température ambiante, puis on ajoute 50 cm³ d'éther. Le solide brut qui précipite est ensuite filtré, lavé à l'éther et séché. On obtient 0.570 g du sel 11. Rdt = 50%, F = 300°C (eau:DMSO). Analyse (C₁₂H₄N₆O₃): Calc C, 50.70; H, 2.82; N, 29.57. Tr C, 50.16; H, 2.90; N, 28.59%. IR $\nu_{\text{C=N}}$ à 2220 et 2200, $\nu_{\text{C=O}}$ à 1720 cm⁻¹.

Action des hydrocarbures sur l'OTMD

Les irradiations ont été réalisées avec une lampe à vapeur de mercure moyenne pression, dans un appareillage en Pyrex. Un filtre à nitrite de sodium (solution à 16% dans l'eau, e = 1 cm), transparent à $\lambda > 400$ nm nous a permis de constater que la lumière visible est capable d'effectuer la réaction.

Dicyanométhylèneamino-1 naphthalène 12a

On irradie 4 h, sans filtre, une solution de 0.249 g d'OTMD (1 mmole) et 0.512 g de naphthalène (4 mmoles) dans 250 cm³ de chlorure de méthylène. Après distillation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (éluant = Ligroïne légère avec gradient d'éther). L'excès d'hydrocarbure est élué en premier, suivi du composé 12a (51 mg). Rdt = 25%, F = 115–116°C (ligroïne légère). Analyse (C₁₃H₇N₃): Calc C, 76.09; H, 3.42; N, 20.49. Tr C, 76.00; H, 3.46; N, 20.85%. UV (CH₂Cl₂) λ_{max} 460 nm, ε = 7070.

Hydrolyse

On dissout 100 mg du nitrile 12a dans 1 cm³ d'éthanol et on ajoute 0.5 cm³ d'eau et a goutte de potasse à 20%. On porte 5 min au bain-marie à 50°C. La solution jaune se décolore. On extrait l'amino-1 naphthalène à l'éther, que l'on identifie par comparaison avec un échantillon authentique.

Dicyanométhylèneamino-9 anthracène 12b

On opère comme dans le cas du composé 12a, en engageant 0.249 g d'OTMD (1 mmole), 0.72 g d'anthracène (4 mmole) et 250 cm³ de chlorure de méthylène. On recueille 50 mg du nitrile 12b. Rdt = 20%, F = 180 déc (chlorure de méthylène/cyclohexane). Analyse (C₁₇H₉N₃): Calc C, 80.00; H, 3.53; N, 16.47. Tr C, 79.89; H, 3.49; N, 16.46%. UV (CH₂Cl₂) λ_{max} 590 nm, ε = 5580.

Hydrolyse

On opère comme précédemment à partir de 50 mg du nitrile 12b. Après évaporation de l'éther, le résidu est lavé et dissous dans le dioxane. Un spectre UV de cette solution est semblable à celui de l'amino-9 anthracène dans le même solvant.

Amino-2 chloro-6 dicyano-3,5 pyrazine 17a

On porte à 80°C une solution de 0.550 g du sel 6a (10 mmoles) dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique (1:1). Après 15 min on filtre, lave et sèche le précipité formé (0.345 g), que l'on recristallise dans le mélange eau/acétonitrile. Rdt = 77%.

Amino-2 bromo-6 dicyano-3,5 pyrazine 17b

On engage, suivant le mode opératoire précédent, 0.222 g du sel 6a (1 mmole), 10 cm³ d'acide bromhydrique à 47%. On recueille 0.139 g de pyrazine 17b. Rdt = 62%.

Chlorure de N(amino-2 dicyano-3,5 pyrazinyl)-2 pyridinium 22

A une solution de 0.358 g (2 mmoles) du dérivé chloré 17a dans 5 cm³ de THF, on ajoute 0.5 cm³ de pyridine. Après 24 h, on filtre, lave et sèche le précipité formé (0.360 g). Rdt = 70%.

Amino-2 dicyano-3,5 diéthylamino-6 pyrazine 23

A une solution de 0.897 g (5 mmoles) de dérivé chloré 17a dans 7 cm³ de THF refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 0.75 g (2 éq) de diéthylamine dans 2 cm³ de THF. Le mélange réactionnel est dilué dans 50 cm³ d'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, lavé et séché. (0.980 g). On recristallise dans l'éthanol. Rdt = 95%.

Amino-2 dicyano-3,5 methoxy-6 pyrazine 24a

On porte 5 jours à reflux une solution de 0.555 g du sel 6b (2.5 mmoles), 0.25 g d'acide sulfurique concentré, dans

12 cm³ de méthanol. On dilue dans 30 cm³ d'eau chaude. Le précipité formé au refroidissement est filtré, lavé et séché (0.163 g). Les eaux mêmes sont extraites par 2 fois 50 cm³ d'éther. Après évaporation, on récupère 60 mg supplémentaires. On recristallise dans le méthanol. Rdt = 51.5%.

A une solution de 0.430 g du dérivé chloré 17a (2.4 mmoles) dans 10 cm³ de THF à -20°C, on ajoute sous agitation, une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 55 mg de sodium et 1 cm³ de méthanol dans 1 cm³ de THF. Après 5 min, le mélange réactionnel est dilué dans 50 cm³ d'eau glacée additionnée de 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré, lavé et séché (0.214 g). Rdt = 51%.

Amino-2 dicyano-3,5 éthoxy-6 pyrazine 24b

On engage 0.555 g du sel 6b (2.5 mmoles), 0.25 g d'acide sulfurique concentré, et 12 cm³ d'éthanol absolu. On obtient 0.290 g de pyrazine 24b que l'on recristallise dans l'éthanol. Rdt = 65%.

Action de HCl sec sur le TCAP 6a

Dans une suspension de 0.265 g (1.2 mmole) de sel 6a dans 5 cm³ de THF, on fait passer pendant 15 min un courant d'acide chlorhydrique. Il y a échauffement, dissolution, et précipitation d'un composé rouge, que l'on filtre et lave à l'eau glacée. On obtient ainsi 0.112 g du composé 25, pour lequel nous n'avons pu obtenir d'analyse: élémentaire satisfaisante.

Tricyano-1,1,3 amino-4 méthoxy-4 aza-2 butadiène 28

Dans une suspension de 0.500 g de TCAP 6a (2.2 mmoles) dans 5 cm³ de méthanol sec, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 15 min. Il y a rapidement dissolution, puis échauffement et apparition d'un précipité orangé que l'on filtre et lave au méthanol puis à l'eau. On obtient 0.236 g de composé 28. Rdt = 60%, F = 190°C déc. Analyse (C₇H₇N₃O): Calc C, 48.00; H, 2.86; N, 40.00. Tr C, 48.15; H, 2.85; N, 39.65%. IR (cm⁻¹) ν_{NH₂} à 3330 et 3200, ν_{C-N} à 2215 et 2240, ν_{C=N} à 1680.

Cyclisation du composé 28

On porte au bain-marie à 80°C pendant 15 min, une suspension de 30 mg d'iminoéther 28 dans 1 cm³ d'acétonitrile. Il y a dissolution, et la pyrazine 24a cristallise au refroidissement. On en recueille 21 mg, après filtration, lavage à l'eau et séchage. Rdt = 70%.

Action de HCl 1:1 sur le sel 7b

A une suspension refroidie à 5°C de 0.305 g de sel 7b (1.13 mmole) dans 1 cm³ d'eau, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Il y a dissolution, puis apparition d'un précipité. Après 20 min, on filtre, lave et sèche le produit obtenu (0.217 g). Analyse (C₈H₁₀N₄O): Calc C, 42.48; H, 4.42; N, 24.77. Tr C, 42.33; H, 4.45; N, 24.11%. IR (cm⁻¹) ν_{NH₂} à 3425 et 3200, ν_{C=N} à 2215.

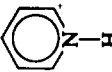
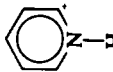
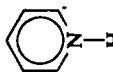
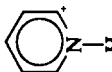
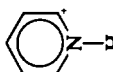
Action de HCl sec sur le sel 7b

On engage 0.5 g (1.85 mmole) de l'ester 7b, et 5 cm³ de THF. On obtient 0.312 g du diène 30a. Rdt = 72%. Analyse (C₈H₇N₄O₂Cl): Calc C, 42.38; H, 3.09; N, 24.72; Cl, 15.65. Tr 42.60; H, 3.16; N, 23.80; Cl, 15.21%. IR (cm⁻¹) ν_{NH₂} 3400, 3300 et 3225, ν_{C=N} 2235 et 2220, ν_{C=O} à 1720.

Amino-6 carbamoyl-5 cyano-3 pyrazone-2 32

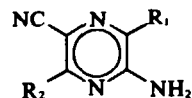
On dissout 0.358 g de chloropyrazine 17a (2 mmoles) dans 3 cm³ de potasse à 20% à température ambiante. On

Tableau 3. Sels d'aza-2 propénures

R	X ⁺	F(°C)	Rdt ^a	IR ^b	%C		%H		%N	
					Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr
6a —CN		154-156	55	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2225, 2220 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1480	59.46	59.38	2.70	2.81	37.84	37.75
6b —CN	(CH ₃) ₂ N ⁺	257-259 déc.	69	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2220, 2215 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1490	55.55	55.61	5.55	5.41	38.88	39.79
5 —CONH ₂		191-192	45	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2225, 2185 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1670 $\nu_{\text{N}-\text{H}}$ 3400, 3330, 3230	55.00	55.16	3.34	3.41	35.00	34.77
7a —COOMe		141-142	51	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2220, 2200 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1670	56.47	56.45	3.53	3.59	27.45	27.24
7b —COOEt		125-126	46	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2220, 2200 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1670	57.99	58.32	4.08	4.16	26.02	26.19
9 p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -		180 déc.	85	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2210, 2200, 2180 $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ 1600	60.57	60.43	3.14	2.96	26.41	26.42

^aEn % molaires par rapport à l'OTMD engagé.^bPastilles KBr, ν en cm⁻¹.

Tableau 4. Pyrazines



	R ₁	R ₂	F°C	IR ^a	%C		%H		%N		%Halogène	
					Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr
17a	—CN	—Cl	234–236 déc.	ν_{NH_2} 3500, 3400, 3260 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2255	40·11	40·05	1·11	1·09	39·10	39·95	19·51	19·74
17a	—CN	—Br	236–238 déc.	ν_{NH_2} 3340, 3180 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2250	32·14	32·25	0·90	0·95	31·25	11·09	35·71	35·41
22	—CN	Cl ⁻	169–171 déc.	ν_{NH_2} 3630, 3480, 3330 $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ 2960 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2240	51·05	50·52	2·71	2·97	32·49	32·34	13·75	13·47
23	—CN	—N(Et) ₂	157–159	ν_{NH_2} 3460, 3360, 3260 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2235, 2225	55·55	55·37	5·51	5·70	38·88	38·92	—	—
24a	—CN	—OMe	191–192 déc.	ν_{NH_2} 3450, 3350, 3250 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2245	48·00	47·57	2·86	3·01	40·00	39·80	—	—
24b	—CN	—OEt	225 déc.	ν_{NH_2} 3450, 3350, 3260 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2250	50·79	50·75	3·70	3·66	37·03	36·92	—	—
32	—CONH ₂	—OH	147–150 déc.	ν_{NH_2} 3500, 3330 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2240 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1680	40·02	39·83	2·74	2·84	39·16	37·91	—	—
33	—C(OMe)=NH	—OMe	230 déc.	$\nu_{\text{N}-\text{H}}$ 3500 ν_{NH_2} 3300, 3170 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2230	46·37	46·59	4·35	4·33	33·82	33·81	—	—
35	—COOMe	—OMe	238	ν_{NH_2} 3460, 3330 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2240 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700	46·15	46·00	3·84	3·83	26·92	26·82	—	—
36	—CONH ₂	—OMe	240–244 déc.	ν_{NH_2} 3420, 3300, 3200 $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2240 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1670	43·52	43·41	3·63	3·59	36·26	36·21	—	—

^aPastilles KBr, ν en cm⁻¹.

laisse reposer et après 1 h, on filtre le précipité obtenu que l'on lave à l'eau glacée. Après séchage, on obtient 0.4 g du sel de potassium 31. Rdt = 92%. Analyse ($C_6H_4N_2O_2K$): Calc C, 33.16; H, 1.84; N, 32.27. Tr C, 32.95; H, 1.91; N, 31.91%.

On engage 0.222 g du sel 6a (1 mmole) et 3 cm³ de potasse à 20%. On recueille 0.194 g de sel 31. Rdt = 89%. On engage 0.240 g du sel 5 (1 mmole) et 3 cm³ de potasse à 20%. On recueille 0.198 g de sel 31. Rdt = 91%. On engage 0.2 g de pyrazine 24a (1.14 mmole) et 3 cm³ de potasse à 20%. On recueille 0.151 g de sel 31. Rdt = 62%. Par acidification d'une solution hydroalcoolique chaude du sel 31, on précipite la pyrazone 32, recristallisable dans l'éthanol. F = 147–150 déc. Analyse ($C_6H_3N_3O_2$): Calc C, 40.22; H, 2.79; N, 39.16. Tr C, 39.95; H, 2.84; N, 38.70%. IR (cm⁻¹) ν_{NH_2} à 3500, 3330, $\nu_{C=O}$ à 2240, ν_{C-N} 1680.

Amino-2 cyano-5 méthoxy-6 méthoxycarbimino-3 pyrazine 33

A une solution de 0.645 g de TCAP 6a (2.9 mmoles) dans 4 cm³ de méthanol sec, on ajoute, à 5°C, une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 80 mg (1.2 équ) de sodium et 2 cm³ de méthanol. On laisse reposer 1 h. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient 0.517 g d'iminoéther 33, recristallisable dans l'acétonitrile. Rdt = 87%.

On engage, suivant le mode opératoire précédent, 85 mg (0.485 mmoles) de pyrazine 24a, dans 1 cm³ de méthanol, et 12 mg de sodium dans 1 cm³ de méthanol. On obtient 70 mg d'iminoéther 33. Rdt = 70%.

Amino-2 cyano-5 méthoxy-6 méthoxycarbonyl-3 pyrazine 35

A une suspension de 0.200 g d'iminoéther 33 (0.97 mmole) dans 1 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, et on chauffe à 60°C au bain-marie. L'ester 35 précipite dans le milieu. Après refroidissement, lavage et séchage, on obtient 0.163 g d'ester 33, recristallisable dans l'acétonitrile. Rdt = 81%.

On engage 0.283 g de sel 7a (1.9 mmole) dans 2 cm³ de méthanol. Après 3 jours, on recueille 30 mg d'ester 35. Rdt = 13%.

Amino-2 carbamoyl-3 cyano-5 méthoxy-6 pyrazine 36

Dans une suspension de 0.207 g d'iminoéther 33 (1 mmole) dans 5 cm³ de méthanol, on fait passer; un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 10 min. Il y a dissolution et échauffement. On laisse reposer 24 h, et l'on filtre, lave et sèche l'amide qui a cristallisé (0.140 g). Rdt = 75%.

Diméthylformamidino-2 dicyano-3,5 éthoxy-6 pyrazine 41

A une suspension refroidie dans la glace de 0.250 g d'aminonitrile 24b (1.32 mmole) dans 1 cm³ de DMF, on ajoute 0.5 cm³ POCl₃. Le mélange réactionnel est porté à 50°C au bain-marie. Il y a dissolution et, après 5 min, l'amidine 41 précipite dans le milieu. On reprend le mélange par 10 cm³ d'eau glacée et l'on filtre, lave et sèche le précipité (0.260 g) Rdt = 81%. F = 223–5° (eau: acétonitrile). Analyse ($C_{11}H_{12}N_6O$): Calc C, 54.09; H, 4.92; N,

34.42. Tr C, 54.13; H, 4.9; N, 34.22%. IR (cm⁻¹) $\nu_{C=O}$ 2245, ν_{C-N} 1610.

Cyano-6 diméthoxy-4,7 ptéridine 37

On porte au reflux une suspension de 0.2 g d'iminoéther 33 (0.97 mmole) dans un mélange de 2 cm³ d'orthoformiate d'éthyle et 2 cm³ d'anhydride acétique. Il y a dissolution à chaud et, au bout d'une heure, apparition d'un précipité. Après filtration, lavage à l'anhydride acétique et séchage. On obtient 0.200 g de ptéridine 37. Rdt = 96%. F = 165–167°C (éthanol, charbon actif). Analyse ($C_8H_8N_4O_2$): Calc C, 49.77; H, 3.22; N, 32.25%. Tr C, 50.10; H, 3.30; N, 31.90%. RMN (CD_3)₂CO (ppm) 4.17 (s) CH_3O —; 4.21 (s) CH_3O —; 8.85 (s) H (cycle pyrimidine).

Remerciements—Nous remercions MM. J. Chow et A. Braun pour leur suggestions et de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. M. Biehler, J. Perchais et J. P. Fleury, *Bull. Soc. Chim.* 2711 (1971)
- ²J. M. Biehler et J. P. Fleury, *J. Het. Chem.* 431 (1971)
- ³J. Perchais et J. P. Fleury, *Tetrahedron* 28, 2267 (1972)
- ⁴J. C. Fiaud et H. B. Kagan, *Tetrahedron Letters* 1019 (1971)
- ⁵K. Wallenfels, *Chimia* 20, 303 (1966)
- ⁶R. F. Hudson, *Ibid.* 16, 173 (1962)
- ⁷K. Friedrich et W. Ertel, *Tetrahedron Letters* 4771 (1972)
- ⁸D. Martin et K. H. Schwarz, *Ber.* 99, 2302 (1966)
- ⁹B. Libis et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim. Fr.* 3323 (1965)
- ¹⁰C. E. Looney et J. R. Downing, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2840 (1958)
- ¹¹W. J. Middleton, E. L. Little, D. D. Coffman et V. A. Engelhardt, *Ibid.* 80, 2795 (1958)
- ¹²G. Cauquis et J. J. Basselier, *Ann. Chim.* 317 (1967)
- ¹³R. Foster, *Organic Charge Transfer Complexes*, Academic Press, London and New York (1969)
- ¹⁴W. B. Person, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 167 (1965)
- ¹⁵F. Sachs, *Ber.* 33, 959 (1900)
- ¹⁶D. Bryce-Smith et J. E. Lodge, *J. Chem. Soc.* 2675 (1962)
- ¹⁷R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 811 (1952)
- ¹⁸D. Bryce-Smith, B. E. Connet et A. Gilbert, *J. Chem. Soc. (B)* 2675 (1962)
- ¹⁹B. Libis et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim. Fr.* 1966 (1966)
- ²⁰R. Mertz, *Thèse*, Strasbourg, 1969
- ²¹E. L. Little, W. J. Middleton, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt et G. N. Sausen, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2832 (1958)
- ²²A. P. Krapcho et P. S. Huyffler, *J. Org. Chem.* 28, 2461 (1963)
- ²³Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4ème édition, Tome VIII/III, p. 700 (1952)
- ²⁴A. Albert, D. J. Brown et G. Cheeseman, *J. Chem. Soc.* 474 (1951)
- ²⁵A. Albert et K. Ohta, *Ibid. (C)* 3727 (1971)
- ²⁶P. Roessler, G. Kille et J. P. Fleury, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 545 (1966)