

REACTIVITE $S_{RN}1$ D'(α -NITROALKYL)-1 IMIDAZOLES : SYNTHÈSE D'IMIDAZOLES
 ALCOYLES EN POSITION 1 PAR DES CHAINES RAMIFIEES ET FONCTIONNALISEES.¹

R. Beugelmans, T. Frinault et A. Lechevallier*

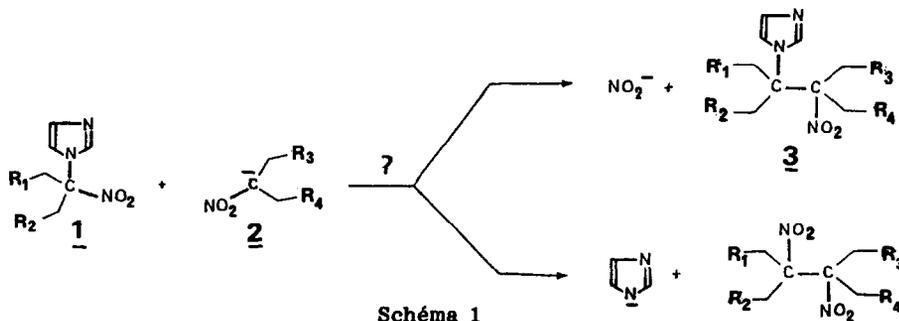
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.
 91198 Gif-sur-Yvette, France

D. Kiffer* et Ph. Maillos

Centre d'Etude du Bouchet, BP 3, 91170 Vert le Petit, France

Abstract. Gem-nitro imidazolyl alkanes reacting under $S_{RN}1$ conditions undergo nitro group replacement by variously substituted nitronates to give imidazoles carrying on position 1 tertiary alkyl chain $R_1R_2-C-CNO_2(R_3R_4)$, the nitro group of which is easily replaced by H.

En série imidazolique, les méthodes classiques de N-alcoylation reposent sur le traitement d'un sel par un halogénure d'alcoyle², mais lorsque celui-ci est tertiaire, elles sont efficaces uniquement pour introduire $-CPH_3$ servant de groupe protecteur.^{3,4} Lorsqu'il s'agit d'introduire $-CMe_3$ les rendements sont donc particulièrement bas^{4,5} et une voie indirecte en plusieurs étapes impliquant la synthèse de l'hétérocycle est alors utilisée.⁶ Un autre accès à ce type de dérivé est concevable par une réaction $S_{RN}1$ qui, pratiquée sur 1⁷ avec un nucléophile $R_3R_4C-NO_2$ conduirait à 3, à condition toutefois que celui des deux groupes électroattracteurs géminés qui servira de nucléofuge soit NO_2 (Schéma 1). La littérature sur la $S_{RN}1$ aliphatique, pourtant abondante^{8a,b} n'apporte pas de renseignement sur ce point crucial.⁹



L'expérience initiale, effectuée avec **1a** ($R_1, R_2 = H$) et le nucléophile **2a** ($R_3, R_4 = H$) (Tableau 1) donne **3a** sur lequel l'hétérocycle imidazolique est resté fixé, NO_2 ayant effectivement servi de groupe partant. Cette réactivité est remarquable comparée à celle du nitro-2(nitro-4' imidazolyl-1')-2-propane qui dans les conditions de la réaction $S_{RN}1$ élimine le groupe nitro-4-imadazolyle et conserve le NO_2 sur le produit final.⁹

Tableau 1.

| Substrat | Nucléophile (équiv.) | Réactions $S_{RN}1$ menant à 3a - 3h Conditions ^{a)} Durée (min) | | Produits ¹⁵ (Rdt %) ^{b)} | Réduction ^{c)} |
|---------------------------------|---------------------------------|--|-----|---|-------------------------|
| | | | | | |
| 1a $R_1, R_2 = H$ | 2a $R_3, R_4 = H$ | (2) | 360 | 3a 65 | 4a 85 |
| 1a | 2b $R_3, R_4 =$ | (2) | 105 | 3b 56 ^{d)} | 4b 85 |
| 1b $R_1 = H; R_2 = OThp$ | 2a | (1,5) | 150 | 3c 40 | 4c 90 |
| 1b | 2b | (1,5) | 150 | 3d 50 | 4d 96 |
| 1b | 2c $R_3 = H; R_4 = OThp$ | (2) | 135 | 3e 25 | - |
| 1c $R_1, R_2 =$ | 2a | (2) | 120 | 3f 80 ^{d)} | 4f 96 |
| 1c | 2b | (1,5) | 90 | 3g 72 | - |
| 1c | 2c | (2) | 90 | 3h 65 | 4h 70 |

a) Base NaH, DMSO 6 ml pour 1 mmole de substrat, photostimulation par éclairage avec une lampe HANAU de 100W.
b) Rendement en produit pur isolé par chromatographie sur silice.
c) HBU₃Sn 2éq. AIBN 1/5 éq, reflux C₆H₆ (10 ml pour 1 mmole de substrat).
d) En présence du produit de réduction **4b** (23%), **4f** (5%).

La réaction par mécanisme $S_{RN}1$ n'est pas limitée à des réactants hydrocarbonés et nous avons pu pratiquer des réactions entre :

- des nucléophiles fonctionnalisés (protégés) et **1a**. Ainsi **2b** ($R_3, R_4 = OH$) traité avec **1a** donne **3b** qui porte sur la position 1 de l'imidazole la chaîne tertiaire $(CH_3)_2C-CNO_2-(CH_2OH)_2$ hydroxylée sur la partie droite (D).
- des nucléophiles fonctionnalisés et des substrats fonctionnalisés (protégés). La réaction pratiquée sur le substrat **1b** ($R_1 = H, R_2 = OH$) avec le nucléophile **2a** fournit **3c** dont la chaîne alcoyle $HOCH_2(CH_3)-C-C(NO_2)(CH_3)_2$ est monohydroxylée sur la partie gauche (G).

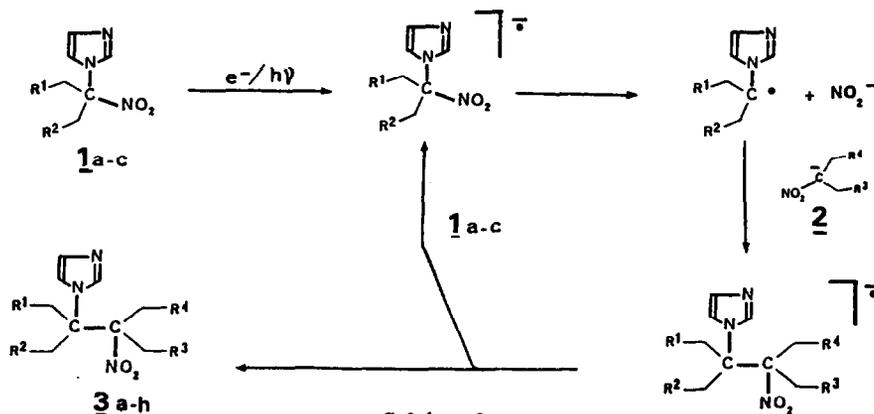
En combinant différemment substrats et nucléophiles il est possible d'accéder à des imidazoles portant en 1 des chaîne alcoyles hydroxylées sur la partie D ou/et G tels 3d ($R_1, R_3, R_4 = OH$), 3e ($R_2, R_3 = OH$), 3f ($R_1, R_2 = OH$), 3g ($R_1, R_2, R_3, R_4 = OH$), 3h ($R_1, R_2, R_3 = OH$). On observe dans ces exemples une réactivité analogue à celle des dérivés cumyles fonctionnalisés $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CR}_1\text{R}_2\text{NO}_2$ précédemment étudiée au laboratoire,¹⁰ en particulier en ce qui concerne l'abaissement des rendements dans les réactions où interviennent le substrat 1b et le nucléophile 2c dont la fonction alcool est protégée par un groupe tétrahydropyranyle.

La réaction entre 1c et 2a qui a donné le meilleur rendement en produit de substitution 3f a été choisie à ce titre pour vérifier le mécanisme $S_{RN}1$ mis en jeu entre 1 et 2 (Tableau 2). La comparaison des expériences b) et c) mettant en évidence l'accélération par la lumière, les expériences photostimulées effectuées en présence de quantités catalytiques de pièges à radicaux d) ou à électrons e) qui inhibent ou ralentissent significativement la réaction constituent trois critères classiques à l'appui du mécanisme de substitution radicalaire en chaîne^{8a} ($S_{RN}1$) (Schéma 2).

Tableau 2 : Effets de l'éclairement et des piègeages

| Durée (min) | Produit formé <u>3f</u> ^{a)} % | | | |
|----------------|---|-------|----|----|
| | b) | c) | d) | e) |
| 5 | 15 | | 0 | 0 |
| 30 | 51 | 11-20 | 0 | 0 |
| 60 | 71 | 40 | 0 | 15 |
| 120 | 100 | 52 | 0 | 58 |

a) Dosage par H.P.L.C. b) photostimulation. c) obscurité.
d) photostimulation + piège à radicaux (tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine nitroxyde) 5% molaire. e) photostimulation + piège à électrons (p-dinitrobenzène) 5% molaire.



Nous avons constaté que l'hydrure de tributylétain¹¹ (SnBu_3H) provoque sur les dérivés à chaîne alcoyle nitrée 3a - 3d, 3f - 3h un clivage réducteur sans altération de l'hétérocycle pour donner 4a - 4d, 4f - 4h avec d'excellents rendements (Tableau 1).

Cette voie de synthèse qui fait intervenir deux réactions $S_{\text{RN}}1$ consécutives¹² (la première pour obtenir 1, la seconde menant à 3) met en jeu des réactants : dérivés gem-bromonitrés et nitrés, facilement accessibles^{13,14} et livrant des imidazoles substitués en position 1 par des chaînes de type $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}-\text{CNO}_2(\text{R}_3\text{R}_4)$ ou $\text{R}_1\text{R}_2-\text{C}-\text{CHR}_3\text{R}_4$, constitue la meilleure méthode permettant d'introduire sur l'imidazole une chaîne alcoyle tertiaire en position 1.

Bibliographie et Notes

1. $S_{\text{RN}}1$ mémoire no.24. Précédent mémoire : R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et Qian Tang, Tetrahedron Letts., sous presse.
2. Revue récente : H.R. Grimett, *Advances in Imidazole Chemistry in "Advances in Heterocyclic Chemistry"*, Vol. 27, p. 292, édité par A.R. Katritzky et A.J. Boulton, Academic Press (1980); voir aussi les références citées dans: K. Izuka, K. Akahane, D. Momose et M. Nakazawa, J. Med. Chem., 24, 1139 (1981) et dans la Réf. 4.
3. H. Giesmann et G. Halsche, Chem. Ber., 92, 92 (1959).
4. D.J. Chadwick et R.I. Ngochindo, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 481 (1984).
5. P. Fournari, P. de Cointet et E. Laviron, Bull. Soc. Chim. Fr., 2438 (1968).
6. Y. Ito, T. Hirao, K. Tsubata et T. Saegusa, Tetrahedron Letts., 1535 (1978).
7. R. Beugelmans, A. Lechevallier, D. Kiffer et P. Maillos, Tetrahedron Letts., 27, 6209 (1986).
8. a) N. Kornblum, Ang. Chem. Int. Ed., 14, 734 (1975); b) N. Kornblum in "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives", Ed. S. Patai, Suppl. F, Vol. 2, 362 (1982).
9. A.T.O.M. Adebayo, W.R. Bowman et W.G. Salt, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 2819 (1987). Nous remercions le professeur W.R. Bowman pour des discussions relatives à ce travail.
10. R. Beugelmans, A. Lechevallier et H. Rousseau, Tetrahedron Letts., 25, 2347 (1984).
11. N. Ono et A. Kaji, Synthesis, 694 (1986).
12. Les deux réactions $S_{\text{RN}}1$ consécutives peuvent être réalisées sans isolement. Ainsi, nous avons obtenu 1a en faisant réagir l'anion de l'imidazole avec $(\text{CH}_3)_2\text{CBrNO}_2$, puis nous avons traité celui-ci dans le même milieu avec 2a pour obtenir 3a avec un rendement global de 45%.
13. A. Amrollah-Madjdabadi, R. Beugelmans et A. Lechevallier, Synthesis, 826 (1986).
14. ibid, 828 (1986).
15. Tous les produits présentent des caractéristiques spectrales (R.M.N., spectres de masse, I.R.) et des analyses (C, H) en accord avec les structures. Caractéristiques :

3a : huile, 3b : 239-140°¹, 3c : huile³, 3d : huile², 3e : huile³,
3f : 104-105°, 3g : 198-200°⁴, 3h : huile².
4a : huile, 4b : 118-119°², 4c : huile², 4d : huile²,
4f : 95-96°, 4h : huile³.

¹ isomère cis. ² mélange isomères cis/trans (4b: 35/65; 3d: 40/60; 4d: 40/60; 3h: 45/55), ³ mélange de diastéréoisomères. ⁴ isomère trans (avec décomposition).

(Received in France 8 February 1988)