

REACTIONS $S_{RN}1$ EN SERIE HETEROCYCLIQUE:
V : COMPARAISON DES REACTIVITES DU DIMETHYL-1,2 (CHLORO-1 ETHYL)-4
NITRO-5 IMIDAZOLE ET DU SYSTEME ORTHO NITROBENZYLE

Michel P. Crozet^{1*}, Patrice Vanelle², Olivier Jentzer¹ et José Maldonado²

¹LASCO, CNRS URA 109, 13397 Marseille Cedex 13, France

²Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 bd J. Moulin, 13885 Marseille Cedex 04, France

Summary : The first example of radical-anion substitution ($S_{RN}1$) involving a nitroimidazole compound in which the nitro group is ortho to the side-chain at which substitution occurs is described. This process is more effective in 5-nitroimidazole than in o-nitrobenzyle series.

Les nitro-5 imidazoles sont des agents chimiothérapeutiques d'une importance considérable en santé humaine¹ mais la mise en évidence de propriétés mutagéniques² par différents tests³ tend à diminuer leur intérêt et à empêcher le développement de nouvelles molécules. Cependant, il a été récemment démontré, qu'il était possible de dissocier la mutagénicité et l'activité antitrichomonas de ces composés. En incorporant un substituant en position 4 du noyau imidazole, la mutagénicité diminue considérablement plus que l'activité biologique⁴ ce qui devrait permettre dans l'avenir de préparer des nitro-5 imidazoles non mutagènes.

Le diméthyl-1,2 (chloro-1 éthyl)-4 nitro-5 imidazole^{5b} 1 a été préparé en vue de développer différentes synthèses de nouveaux nitro-5 imidazoles substitués en position 4. Nous décrivons maintenant les résultats (Tableau 1) de la première réaction de substitution $S_{RN}1$ entre le nitro-5 imidazole 1 portant un chlore sur la chaîne en position 4 (ortho du nitro) et l'anion du nitro-2 propane 2 dans différentes conditions expérimentales.

Tableau 1

Réactions du diméthyl-1,2 (chloro-1 éthyl)-4 nitro-5 imidazole 1 avec l'anion nitronate 2

Essai	M ⁺	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)	1	3	4
1	NBu ₄ ⁺	H ₂ O-CH ₃ C ₆ H ₅	18	-	49	46	
2	Li ⁺	DMF	23	-	15	37	
3	Li ⁺	DMSO	15	-	10	60	
4 ^a	Li ⁺	DMSO	15	8,5	11	15	
4 ^b	Li ⁺	DMSO	15	18	40	0	
4 ^c	Li ⁺	DMSO	15	-	37	39	

Réactions avec 2 équiv. de 2, à température ambiante, sous argon et 2 lampes au tungstène de 60 W. (a) 1 équiv. p-dinitrobenzene, formation de α,β -dinitrocumène (98%); (b) 0,1 équiv. (t-Bu)₂NO⁻; (c) bullage O₂ et obscurité.

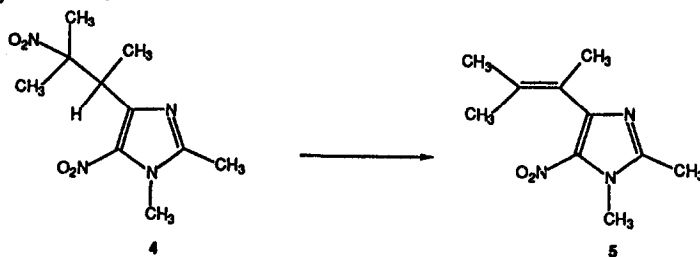
L'obtention du produit de C-alkylation⁶ 4 et les effets des inhibiteurs⁷ indiquent que la substitution du chlore secondaire par l'anion du nitro-2 propane a lieu suivant un mécanisme $S_{RN}1$ comme cela a déjà été décrit sur l'o-nitro chlorure de benzyle^{8,9,10} pour lequel les rendements en C- et O-alkylation varient respectivement de 13 à

46% et 63 à 30%. L'encombrement stérique et l'empêchement à la planéité du groupement nitro sont responsables du faible taux de réaction suivant un mécanisme $S_{RN}1$ par comparaison au p-nitro chlorure de benzyle (92 à 60%). Dans le cas de **1**, le cycle pentagonal et le chlorure secondaire favorisent la $S_{RN}1$, ce qui permet d'obtenir un rendement de 60% en C-alkylation dans le diméthylsulfoxyde avec 10% de produit de O-alkylation^{5a} **3**.

Contrairement à ce qui est obtenu lors des réactions $S_{RN}1$ sur l'atome de carbone relié à la position 2 d'un nitro-5 imidazole⁷, l'élimination d'acide nitreux du produit de C-alkylation n'est pas observée dans les conditions de réaction en présence d'un excès d'anion nitronate. L'emploi de conditions expérimentales plus dures (Tableau 2) conduit avec un faible rendement au nitro-5 imidazole **5** portant en position 4 une double liaison tétrasubstituée.¹¹ Deux facteurs structuraux permettent d'expliquer cette différence. Les atomes d'hydrogène d'un groupement méthylène en position 4 d'un nitro-5 imidazole sont moins acides que ceux d'un groupement méthylène en position 2 et le groupement méthyle par son effet électronique et son encombrement stérique rend plus difficile l'élimination de HNO_2 .

Tableau 2

Elimination de HNO_2 du diméthyl-1,2 (diméthyl-1,2 nitro-2 propyl)-4 nitro-5 imidazole **4**



Base	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	4	5
CH_3ONa	CH_3OH	25	23	89		ϵ
CH_3ONa	CH_3OH	64	120	14		17
NBu_4OH	C_6H_6	80	216	ϵ		17

En conclusion, la réaction $S_{RN}1$ sur un chlorure situé en position ortho du groupement nitro est plus efficace en série imidazolique qu'en série benzénique. Cette réaction permet de préparer des dérivés portant en position 4 une chaîne fortement ramifiée. L'extension de cette réaction à des anions nitronate plus complexes est en cours.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique et le Groupe Rhône-Poulenc pour leur aide financière et scientifique.

REFERENCES ET NOTES

- 1 - M. D. Nair et K. Nagarajan, Nitroimidazoles as Chemotherapeutic Agents dans " Progress in Drug Research", E. Jücker, Ed., Birkhäuser Verlag, Basel, 1983, Vol. 27, pp. 163-252.
- 2 - R. N. Brogden, R. C. Hell, T. M. Speight et G. S. Avery, *Drugs*, 1978, **16**, 387.
- 3 - P. Vanelle, M. P. De Meo, J. Maldonado, R. Nougier, M. P. Crozet, M. Laget et G. Dumenil, *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, sous presse et références citées.
- 4 - J. S. Walsh, R. Wang, E. Bagan, C. C. Wang, P. Wislocki et G. T. Miwa, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 150.
- 5 - (a) M. P. Crozet, P. Vanelle, O. Jentzer et M. P. Bertrand, *Heterocycles*, 1989, **28**, 849. (b) M. P. Crozet, P. Vanelle, O. Jentzer et M. Kaafarani, *Synth. Commun.*, 1989, sous presse.
- 6 - **4**, huile jaune, RMN^1H , ($CDCl_3$), δ , 1,27 (d, $J = 7$ Hz, 3H); 1,56 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,60 (q, 1H).
- 7 - M. P. Crozet, J.-M. Surzur, P. Vanelle, C. Ghigliione et J. Maldonado, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 1023 et références citées.
- 8 - H. B. Hass et M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 3482.
- 9 - R. C. Kerber, G. W. Urry et N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3904 et 1965, **87**, 4520.
- 10 - B. L. Burt, D. J. Freeman, P. G. Gray, R. K. Norris et D. Randles, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3063.
- 11 - **5**, huile, RMN^1H , ($CDCl_3$), δ , 1,60 (s, 3H); 1,83 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,87 (s, 3H).