

TRANSMISSION D'UN EFFET STÉRIQUE *PÉRI* À TRAVERS UN NOYAU HÉTÉROAROMATIQUE—II

INFLUENCE SUR LA RÉACTIVITÉ À LONGUE DISTANCE

G. MAURY*

Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060-Montpellier, France

C. FIGIÈRE

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc

(Received in the UK 31 March 1980)

Abstract -The quantitative nucleophilic reactivity of alkyl and dialkylimidazo[1,2-*a*] pyridines towards methyl iodide is described. In the series of monomethyl derivatives the 7-methyl compound is the most activated and the 8-methyl compound the most deactivated. The effects of two alkyl substituents on the rate of alkylation are additive in the absence of intramolecular steric interaction. On the contrary a deactivation of N₁ is observed for the *peri* disubstituted derivatives and the deactivation increases with the substituent size. Interpretations of these electronic and steric effects are proposed.

Résumé -L'étude quantitative de la nucléophilie d'alkyl-et dialkylimidazo[1,2-*a*] pyridines vis à vis de l'iodure de méthyle dans le nitrobenzène a été effectuée. Dans la série des composés monométhylés, c'est le méthyle en 7 qui active le plus l'azote N₁, tandis que le méthyle en 8 est le plus désactivant. Dans la série des hétérocycles disubstitués, l'additivité des effets des substituants que l'on constate en l'absence d'interaction stérique disparaît dans le cas des dérivés *peri* disubstitués dont la désactivation augmente avec la taille des substituants. Des explications de ces différents effets électroniques et stériques sont proposées.

INTRODUCTION

Dans le mémoire précédent, l'influence sur les propriétés spectrales de la disubstitution par des groupements alkyle en positions *peri* 3 et 5 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine, **1** a été analysée.¹ En particulier, on a mis en évidence par rmn l'atténuation progressive de l'effet *peri* sur les déplacements chimiques des carbones nucléaires lorsqu'on s'éloigne du foyer de l'interaction stérique. De même, l'effet d'anisotropie magnétique du doublet électronique de N₁ sur H₈ fournit une première indication sur l'incidence à longue distance de l'interaction entre substituants alkyle en positions *peri* 3 et 5. L'étude d'un autre aspect de cet effet *peri* constitue l'objet du présent mémoire. Il s'agit de l'analyse, rarement envisagée dans la littérature, des variations de réactivité d'un système hétéroaromatique entraînées par sa disubstitution en *peri*. Plus précisément, nous avons choisi d'examiner les propriétés nucléophiles de l'azote N₁ des imidazo[1,2-*a*]pyridines **1** vis à vis de l'iodure de méthyle. En effet, des études antérieures ont montré que ces types de centres azotes dans les systèmes azahétéroaromatiques sont des antennes sensibles très utilisées pour mettre en évidence des effets électroniques et stériques.²⁻⁴

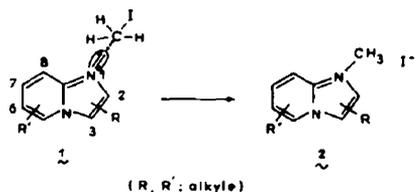
RÉSULTATS

La réaction de Menshutkin entre les alkyl-et dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines et l'iodure de méthyle dans le nitrobenzène a été étudiée cinétiquement en utilisant la méthode de dosage introduite par Brown et Cahn dans le cas des alkyl-pyridines.⁵ L'ensemble des résultats des cinétiques effectuées est rassemblé dans le Tableau 1. On constate dans tous les cas que les réactions sont du deuxième ordre comme on l'attendait.² Ces conclusions ont été obtenues en faisant varier les concentrations initiales des deux réactants à une température donnée. En général, l'erreur expérimentale sur les constantes cinétiques *k* oscille entre 1 et 3% tandis que les coefficients de corrélation des constantes sont compris entre 0,9980 et 0,9999. Les paramètres d'activation varient relativement peu d'un composé à un autre traduisant des perturbations faibles des états de transition.⁶

DISCUSSION

Pour les besoins de la discussion, nous diviserons les imidazo[1,2-*a*]pyridines étudiées en trois groupes, successivement les composés monosubstitués, les composés disubstitués sans interaction stérique possible entre les substituants, et les composés *peri* disubstitués.

Parmi les imidazo[1,2-*a*]pyridines monosubstituées, on peut distinguer deux sous-groupes suivant la nature des effets des substituants sur la réactivité de N₁: les hétérocycles substitués en position 3,5,6 ou 7, et les hétérocycles substitués en position 2 ou 8. La Fig. 1 représente schématiquement les variations de la constante de vitesse de la réaction



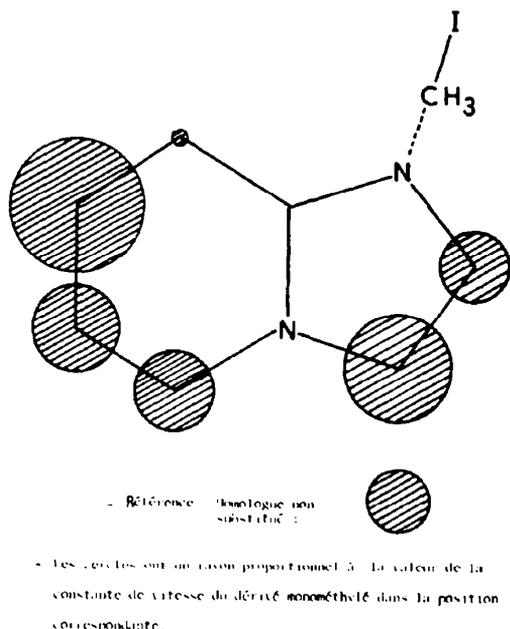


Fig. 1. Variation relative de la constante de vitesse dans la série des monométhylimidazo [1,2-*a*] pyridines à 35,9°C, dans le nitrobenzène.

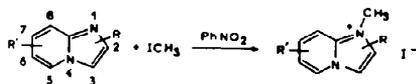
de Menshutkin en fonction du site de C-méthylation de l'hétérocycle. L'activation la plus importante est provoquée par le méthyle en position 7, ce qui constitue un effet intercycle assez marqué. Un tel effet peut s'expliquer par la disposition des atomes C₇, C₈, C_{8a}, N₁, formellement analogue à celle des atomes d'une α-énone *s-trans* fixée, et facilitant la

transmission de l'effet électronique du méthyle vers N₁ par un recouvrement efficace des orbitales p.⁷

L'effet activant du méthyle en position 3 s'explique par la proximité du centre réactionnel et par l'absence d'effet stérique important. La substitution de la position 3 par la série des groupements alkyle: Me, Et, *iPr* se traduit par une nette accélération de R = H à R = Me, puis par une augmentation plus lente de la constante de vitesse lorsque R varie de Me à *iPr* (Tableau 1). On observe la même variation (atténuée à cause de l'éloignement du centre réactionnel) dans la série des alkyl-5 imidazo[1,2-*a*]pyridines. Ce comportement est compatible avec le classement établi par Ingold des groupements alkyle suivant leur capacité décroissante à donner des électrons (*iPr* > Et > Me), bien que la nature de l'effet électronique des alkyles soit encore discutée à l'heure actuelle⁸ et que l'inhibition stérique de la solvation puisse aussi expliquer les résultats obtenus.

Les dérivés méthyl-2 et méthyl-8 se différencient des autres isomères par la possibilité d'existence d'interactions stériques entre le substituant et la molécule d'iodure de méthyle dans l'état de transition de la réaction. L'effet du substituant sur la vitesse de réaction de la méthyl-2 imidazo [1,2-*a*]pyridine est une légère accélération par rapport à l'homologue non substitué (Tableau 1). Cet effet est la composante d'une contribution stérique et d'une contribution électronique que l'on peut estimer en établissant une corrélation de Brønsted du type: $\log k = A pK_a + B$.^{2,9,10} En utilisant les valeurs des pK_a des imidazo [1,2-*a*]pyridines publiées dans la littérature¹¹ et en admettant que l'effet électronique d'un méthyle en α d'un groupe aza correspond à une augmentation de 0,8 unité de pK_a,¹² on obtient une valeur fictive de

Tableau 1. Constantes de vitesse des réactions de Menshutkin des alkylimidazo [1,2-*a*]pyridines.



Composés	t°C	10 ³ × k (l.mole ⁻¹ .sec ⁻¹) ^a	Composés	t°C	10 ³ × k (l.mole ⁻¹ .sec ⁻¹) ^a	
Homologue non substitué	25,4	0,362	<i>iPr</i> ₃	25,4	0,750	
	35,9	0,843		35,9	1,67	
	46,2	1,78		46,2	3,44	
Me ₂	35,9	0,975	<i>iPr</i> ₅	35,9	1,27	
	Me ₃	25,4		0,700	DiMe _{3,5}	25,4
35,9		1,54	35,9	1,87		
Me ₅	25,4	0,458	DiMe _{3,6}	35,9	2,17	
	35,9	1,09		DiMe _{3,7}	25,4	1,42
	46,2	2,35			35,9	3,20
Me ₆	35,9	1,20	Et ₃ Me ₅	35,9	1,90	
Me ₇	25,4	0,761		<i>iPr</i> ₃ Me ₅	25,4	0,773
	35,9	1,73	35,9		1,76	
	46,2	3,61	46,2		3,74	
Me ₈	35,9	0,164	<i>iPr</i> ₃ Me ₇	25,4	1,59	
Et ₃	25,4	0,723		35,9	3,49	
	35,9	1,63		46,2	7,01	
	46,2	3,42	<i>iPr</i> ₃ Et ₅	35,9	1,70	
Et ₅	35,9	1,19		DiiPr _{3,5}	35,9	1,75

^a Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences.

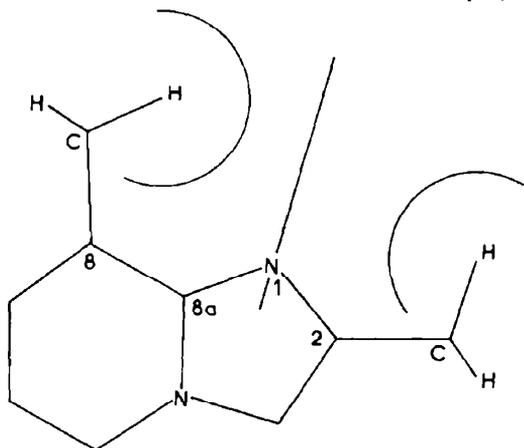


Fig. 2. Interactions comparées entre un méthyle en *ortho* et un méthyle en *péri*.

la constante de vitesse de la méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridine en l'absence d'effets stériques. On trouve ainsi: $k = 1,3 \times 10^{-3}$ au lieu de $8,43 \times 10^{-4}$ l. mole⁻¹. sec⁻¹ qui est la valeur expérimentalement observée. La désactivation par effet stérique apportée par le groupement méthyl-2 est donc relativement modeste, ce qui s'explique par la valeur élevée de l'angle $N_1C_2Me_2$;¹³ ceci se retrouve chez d'autres hétérocycles à 5 chaînons méthyliés en α d'un azote qui sont beaucoup moins sensibles aux effets stériques que les hétérocycles à 6 chaînons.^{2, 10}

La cause de la désactivation plus nette entraînée par la méthylation en position 8 *péri* est également d'origine géométrique. La Fig. 2, dans laquelle la géométrie de l'hétérocycle a été respectée, montre clairement une possibilité d'interaction stérique plus intense avec le groupement Me_8 qu'avec Me_2 lorsque l'iode de méthyle attaque l'azote N_1 sensiblement suivant l'axe de son orbitale σ . La désactivation entraînée par l'effet stérique du méthyle en position 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine est toutefois bien plus faible que celle de la méthyl-8 quinoléine¹⁴ où l'angle entre la liaison C_8Me et l'axe d'attaque de N_1 est moins ouvert que dans la méthyl-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Dans la série des dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines, les hétérocycles substitués en position 3-6 ou en position 3-7 occupent une place à part. Ils n'ont, en

effet, aucun substituant en position *ortho* supprimé par rapport à N_1 et, de plus, il n'existe aucune interaction stérique possible entre les deux substituants de chaque noyau. On est donc dans des conditions favorables d'observation d'une éventuelle additivité des effets de chacun des deux substituants sur la réactivité de N_1 . Cette additivité a été démontrée en utilisant une relation de type Hammett. Pour chaque composé disubstitué, nous avons comparé la constante de vitesse expérimentale à la constante calculée k_c par l'expression $\log k_c/k_0 = \log k_1/k_0 + \log k_2/k_0$ dans laquelle k_0 est la constante de vitesse de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine non substituée, k_1 la constante de vitesse d'un dérivé monosubstitué et k_2 la constante de l'autre dérivé monosubstitué. La comparaison des valeurs expérimentales et calculées peut être effectuée à partir des données des trois premiers composés du Tableau 2. Il apparaît qu'aux erreurs expérimentales près, les constantes k (expérimentale) et k_c sont égales et l'additivité des effets électroniques de chaque substituant est ainsi établie dans la série des dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines.

Dans le même tableau, on a également comparé les constantes de vitesse expérimentales et calculées des dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines *péri* disubstituées. Puisque le calcul de k_c ne prend en compte que les effets électroniques des deux substituants, l'écart entre k_c et k (exp) est une mesure de l'influence de l'interaction stérique entre les deux substituants en 3 et 5 sur la réactivité de N_1 . La constante de vitesse calculée est constamment supérieure à la constante expérimentale et l'écart entre ces constantes augmente régulièrement avec la taille des substituants en 3 et 5. La "désactivation" introduite dans le Tableau 2 est calculée d'après l'expression: $100(k_c - k)/k_c$. Elle croît assez régulièrement en fonction de l'encombrement des deux substituants défini simplement par le nombre total d'atomes de carbone de ces substituants (Fig. 3). On montre ainsi sans ambiguïté que l'accroissement de la taille des substituants en 3 et 5, et par conséquent l'augmentation de l'interaction stérique intramoléculaire, entraîne une diminution de la réactivité de N_1 qui peut atteindre la valeur maximum de 30% dans le cas de la diisopropyl-3,5 imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Tableau 2. Comparaison des constantes de vitesse expérimentales et calculées des dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines

Composés	t °C	$k \text{ exp} \times 10^3$ (l.mole ⁻¹ .sec ⁻¹)	$k_c \times 10^3$ (l.mole ⁻¹ .sec ⁻¹)	Désactivation (%)
Di Me _{3,6}	35,9	2,17	2,19	--
Di Me _{3,7}	25,4	1,42	1,46	
	35,9	3,20	3,16	
iPr ₃ Me ₇	25,4	1,59	1,57	—
	35,9	3,49	3,42	
	46,2	7,01	7,00	
Di Me _{3,5}	25,4	0,819	0,886	7,5
	35,9	1,87	2,00	6,5
Et ₃ Me ₅	35,9	1,90	2,10	9,5
iPr ₃ Me ₅	25,4	0,773	0,949	18,5
	35,9	1,76	2,16	18,5
	46,2	3,74	4,54	17,6
iPr ₃ Et ₅	35,9	1,70	2,35	27,7
Di iPr _{3,5}	35,9	1,75	2,52	30,6

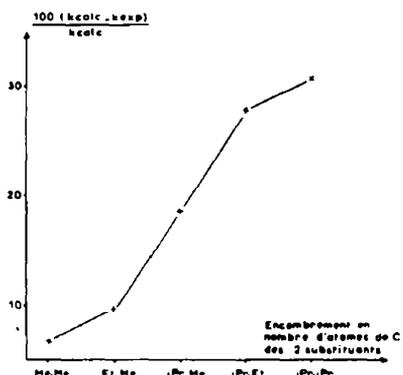
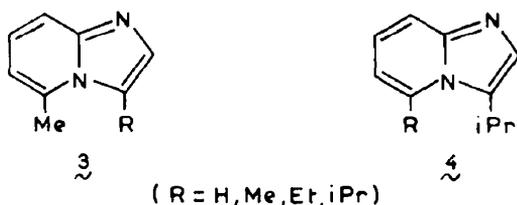


Fig. 3. Désactivation de N_1 en fonction de la nature des substituants en *péri*.



Deux séries particulières de composés *péri* disubstitués peuvent être distinguées dans lesquelles la nature d'un seul substituant varie (Tableau 2). L'évolution des constantes de vitesse dans la série des alkyl-3 méthyl-5 imidazo[1,2-*a*]pyridines, **3** montre que la présence du méthyle en 5 annule par effet stérique l'action activante résultant de l'augmentation du nombre d'atomes de carbone de l'alkyle en position 3. Dans la série des isopropyl-3 alkyl-5 imidazo[1,2-*a*]pyridines, **4** la désactivation par accroissement de l'interaction stérique est telle que la réactivité de **4** (R = Et ou iPr) est pratiquement égale à celle de **4** (R = H).

Les causes profondes de la désactivation observée dans le cas des hétérocycles *péri* disubstitués précédents sont complexes et probablement d'origine géométrique autant qu'électronique. Deady et ses collaborateurs ont montré que la réaction de Menshutkin au niveau d'un atome d'azote des azoles et de leurs dérivés benzo est contrôlée par l'effet électronique attracteur principalement inductif d'un autre hétéroatome du cycle à cinq chaînons.¹⁵ Au contraire, la benzo-annellation des azoles entraîne le plus souvent une désactivation de l'atome d'azote par suite de la délocalisation préférentielle des électrons du deuxième hétéroatome vers le noyau à six chaînons.¹⁶ Dans le cas des imidazo[1,2-*a*]pyridines où le deuxième hétéroatome fait partie à la fois des systèmes électroniques des deux cycles fusionnés, deux hypothèses concernant les cours de la désactivation de l'atome N_1 par disubstitution en *péri* apparaissent plausibles en se basant sur les conclusions précédentes. D'abord, l'interaction stérique entre groupements alkyle en *péri* déforme suffisamment la molécule au voisinage de N_4 pour modifier légèrement l'état d'hybridation de cet atome et augmenter son pouvoir attracteur d'électrons. Ou bien l'interaction stérique,

en modifiant la géométrie, favorise globalement un déplacement électronique du cycle à cinq chaînons (le plus riche en électrons) vers le cycle à six chaînons.

CONCLUSION

Cette étude ainsi que la précédente¹ mettent en évidence les effets notables sur les propriétés spectrales et la réactivité qu'entraîne la disubstitution en positions *péri* du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine. L'analyse de l'influence des substituants alkyle sur la réactivité nucléophile de N_1 revêt plusieurs aspects suivant leurs positions sur l'hétérocycle. Ainsi a été mis en évidence le rôle plus désactivant d'un méthyle en position 8 (*péri*) qu'un méthyle en position 2 (*ortho*). Dans la série des composés monométhylés, c'est le substituant en position 7 qui active le plus N_1 , ce qui constitue un effet électronique intercycle intéressant si l'on considère le nombre de liaisons entre le substituant et l'atome N_1 . L'étude de l'influence de la taille des substituants alkyle en positions *péri* 3 et 5 révèle un effet de transmission conformationnelle à travers un système hétéroaromatique aboutissant à désactiver l'azote N_1 d'autant plus que l'interaction intramoléculaire est grande. Ces résultats suggèrent enfin que la modification de la réactivité d'un atome d'un cycle aromatique par effet d'engrenage entre les substituants à la périphérie d'un noyau hétéroaromatique¹⁷ peut, dans certaines conditions, se doubler d'un effet s'exerçant sur le même atome à travers le noyau.

PARTIE EXPERIMENTALE

La synthèse des alkyl-et dialkylimidazo[1,2-*a*]pyridines a été décrite précédemment.¹ La pureté des échantillons utilisés dans les études cinétiques a été contrôlée par ccm. Le nitrobenzène et l'iodure de méthyle ont été purifiés par distillations successives et la pureté contrôlée par chromatographie et rmn. La détermination des normalités des solutions d'imidazo[1,2-*a*]pyridines a été effectuée par dosage de la base par l'acide perchlorique.⁵ Les concentrations sont ainsi déterminées avec une précision de 0,5% environ. La stabilité des imidazo[1,2-*a*]pyridines et leurs iodométhylates dans le nitrobenzène à 50 C a été contrôlée pendant 24 heures. Par contre, les solutions d'iodure de méthyle se colorent lentement en rouge ce qui oblige à préparer fréquemment les solutions de ce réactif. Avant l'étude cinétique proprement dite, les iodométhylations de plusieurs bases ont été systématiquement suivies par rmn et ccm. Seuls les composés de départ et les iodométhylates sont mis en évidence par ces deux techniques. La préparation des iodométhylates avec des rendements avant purification supérieurs à 80% montre également l'absence de réaction secondaire importante. Pour chaque composé, entre 3 et 5 cinétiques ont été effectuées à la même température en faisant varier les concentrations initiales des réactants. Chaque cinétique est constituée d'une dizaine de mesures correspondant à un avancement de la réaction de 20 à 40% au maximum pour éviter l'effet de sel dû à la formation de l'iodométhylate. Les constantes de vitesse de second ordre et les paramètres d'activation ont été calculés par la méthode des moindres carrés.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Mémoire précédent.
- ² J. A. Zoltewicz et L. W. Deady, *Advances Heterocyclic Chem.* **22**, 71 (1978).
- ³ C. D. Johnson, I. Roberts et P. G. Taylor, *Chem. Commun.* 897 (1977).
- ⁴ B. R. T. Keene et G. L. Turner, *Tetrahedron* **27**, 3405 (1971).
- ⁵ H. C. Brown et A. Cahn, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1715 (1955).

- ⁶Paramètres d'activation à 36°C: $12,9 < \Delta H^\ddagger < 14,2$ kcal/mole, et $23,7 < \Delta S^\ddagger < 26,1$ cal. deg. ⁻¹.
- ⁷Un calcul de type CNDO-2 dans sa paramétrisation d'origine a été effectué pour déterminer les densités de charge et indices de liaison de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et ses dérivés monométhylés. On constate que les indices des liaisons 7-8 et 8a-1 de la méthyl-7 imidazo[1,2-*a*]pyridine sont nettement plus élevés que ceux des liaisons 6-7, 8-8a et 8a-4, ce qui suggère une analogie entre ce fragment de molécule et une α -énone *s-trans* fixée.
- ⁸F. G. Bordwell et H. E. Fried, *Tetrahedron Lett.* 1121 (1977).
- ⁹K. Clarke et K. Rothwell, *J. Chem. Soc.*, 1885 (1960).
- ¹⁰R. Gallo, M. Chanon, H. Lund et J. Metzger, *Tetrahedron Lett.* 3857 (1972).
- ¹¹W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.*, **31**, 1295 (1966).
- ¹²A. Albert et E. P. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants*, Chapman & Hall (1971).
- ¹³La géométrie choisie pour effectuer les calculs théoriques dérive d'une détermination de structure par rayons X effectuée par: N. W. Alcock, B. T. Golding, D. R. Hall et U. Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8610 (1972). La valeur de l'angle N₁C₂Me est approximativement de 125°.
- ¹⁴J. Packer, J. Vaughan et E. Wong, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 905 (1958).
- ¹⁵L. W. Deady, *Aust. J. Chem.* **26**, 1949 (1973).
- ¹⁶M. Davis, L. W. Deady et E. Homfeld, *Aust. J. Chem.* **27**, 1221 (1974).
- ¹⁷G. Roussel, R. Gallo, M. Chanon et J. Metzger, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1304 (1974).