

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

## SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS SPECTRALES DE DIALKYLIMIDAZO [1,2-*a*]PYRIDINES *PÉRI* DISUBSTITUÉES

G. MAURY\*

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

et

C. PIGIÈRE

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc

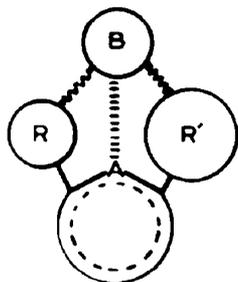
(Received in France 31 March 1980)

**Abstract** – The regioselectivity of the condensation of 2-amino-pyridines and  $\alpha$ -halo carbonyl compounds has been established and exists even in the occurrence of steric effects. Using this regioselectivity *peri* disubstituted imidazo[1,2-*a*]pyridines have been prepared.  $^{13}\text{C}$  and P NMR studies show profound differences between the spectra of *peri* disubstituted compounds and other disubstituted imidazo[1,2-*a*]pyridines. These differences have been interpreted in terms of *peri* steric effects; preferential conformations of the *peri* alkyl substituents are postulated.

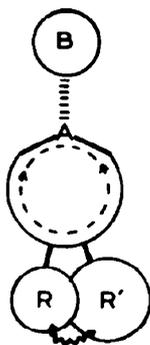
**Résumé** On établit que la condensation d'amino-2 pyridines et de composés carbonyles  $\alpha$ -halogénés est régiospécifique même en présence d'effets stériques importants. Les imidazo[1,2-*a*]pyridines *peri* disubstituées en 3 et 5 obtenues en utilisant cette régiospécificité ont été étudiées en rmn du carbone 13 et du proton. Les résultats mettent en évidence une modification profonde des règles d'additivité des effets valables pour les homologues non *peri* disubstitués. Les perturbations constatées s'atténuent à partir du C<sub>3</sub> ou du C<sub>5</sub>; elles sont vraisemblablement dues à de faibles modifications de la conformation des substituants et du noyau aromatique dans les hétérocycles les plus encombrés.

### INTRODUCTION

Deux sortes d'effets stériques dus aux substituants d'un système aromatique peuvent être distingués dans le cours d'une réaction: (a) effets directs s'il se produit une interaction de contact entre le réactif B et le substituant proche du site réactionnel A; (b) effets "indirects" résultant d'une interaction intramoléculaire entre deux substituants éloignés du site réactionnel.

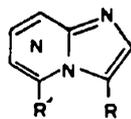


(a)

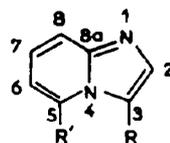


(b)

Le travail que nous présentons est une contribution à la connaissance des effets stériques indirects en série hétérocyclique. Il a été suggéré par la mise en évidence du rôle particulier des substituants en *peri* de noyaux azaindolizines 1 sur les vitesses des transpositions de Dimroth de ces hétérocycles.<sup>5,6</sup> Le choix du système imidazo [1,2-*a*]pyridine, 2 comme support de notre étude découle de l'existence d'un seul azote nucléophile N<sub>1</sub> éloigné des substituants en interaction, et d'un azote ponté N<sub>4</sub> dont les propriétés électroniques conditionnent l'aromaticité à 10 électrons  $\pi$  de l'hétérocycle.<sup>7</sup> Nos résultats sont présentés en deux parties, successivement la modification des propriétés spectrales des hétérocycles 2 par la disubstitution en *peri* avec des groupements alkyle de grosseur croissante, et l'influence de ces mêmes groupements sur les propriétés nucléophiles de N<sub>1</sub>.<sup>8</sup>



1



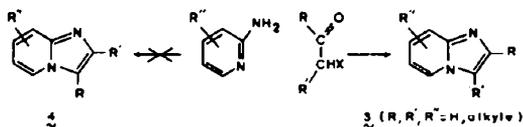
2  
imidazo [1,2-*a*] pyridine

Les effets stériques directs sont bien connus dans la série des hétérocycles aromatiques notamment azotés.<sup>1,2</sup> Au contraire, les effets de type (b) ont été rarement étudiés, excepté dans la série du naphthalène<sup>3</sup> et de la phénanthridine.<sup>4</sup>

### RESULTATS

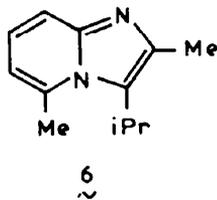
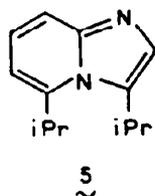
La synthèse des imidazo [1,2-*a*]pyridines peut être réalisée à partir d'un dérivé de l'imidazole<sup>9</sup> ou, plus

généralement, à partir d'un dérivé de la pyridine. Nous avons choisi cette deuxième voie qui consiste à condenser le  $\beta$ -dinucléophile amino-2 pyridine avec un  $\alpha$ -diélectrophile du type  $\alpha$ -haloaldéhyde ou  $\alpha$ -cétone.<sup>10</sup> Dans tous les exemples publiés de cette réaction, un seul régioisomère (3) est obtenu indépendamment des conditions réactionnelles.<sup>7,11</sup>



Toutefois, à notre connaissance, aucun homologue 2 *péri* disubstitué en positions 3 et 5 n'ayant été préparé, ou pouvait se demander si le caractère régiospécifique de la réaction se maintenait dans ce cas particulier. En fait, même dans le cas où les substituants en 3 et 5 sont volumineux (jusqu'à  $R_3=R_5$ =isopropyle), nous n'avons toujours obtenu que le seul régioisomère 3 *péri* disubstitué, malgré l'interaction stérique prévisible dans les diverses étapes de la réaction.<sup>11</sup> Il semble ainsi que cette condensation entre nucléophile ambident et électrophile ambident soit très étroitement contrôlée par une correspondance plus favorable des duretés de l'azote  $N_1$  de l'amino-2 pyridine et du carbone halogéné du composé  $\alpha$ -halocarbonylé plutôt que des duretés de  $N_1$  et du carbone du carbonyle.<sup>11</sup> En l'absence de données quantitatives, il est difficile de choisir entre un contrôle par les charges totales des centres concernés ou un contrôle par les charges frontières.

Les structures des isomères 3 et 4 ( $R=H$ ;  $R'$  et  $R''$ =alkyle) ont été différenciées par analyse des spectres de rmn du  $^{13}C$  qui montre sans ambiguïté que  $C_3$ , ou  $C_2$  respectivement, est substitué. De même, l'étude cinétique de la iodométhylation de l'atome  $N_1$  permet de distinguer nettement les dérivés substitués en 3 de ceux substitués en 2 qui sont moins réactifs à cause d'interactions stériques directes entre  $R_3$  et le réactif électrophile dans l'état de transition.<sup>8</sup> Les imidazo[1,2-*a*]pyridines les plus encombrées que nous ayons pu préparer en explorant le domaine d'application de la réaction précédente sont 5 et 6, suivant le degré de substitution. Aucun essai d'introduction d'un groupement tertio-butyle en position 3 n'a abouti, quelles que soient les modifications apportées aux conditions expérimentales. Que le groupe *t*Bu marque la limite d'application de la réaction s'explique par l'existence inévitable d'un important encombrement entre  $R_3$  et un méthyle du groupement tertio-butyle en 3 dans chaque étape de la réaction.<sup>12</sup>

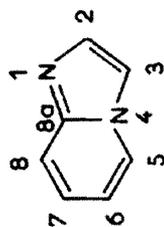


L'incidence importante du terme de compression stérique sur les déplacements chimiques de noyaux stériquement encombrés est bien connue en résonance magnétique nucléaire.<sup>13,14</sup> Dans le but de mettre en évidence la transmission vers le cycle hétéroaromatique de l'interaction stérique entre les substituants en positions *péri*, nous avons examiné les spectres de rmn du carbone 13 et du proton des imidazo[1,2-*a*]pyridines 2 (Tableaux 1 et 2). L'attribution des signaux en rmn du proton n'offre pas de difficulté car les caractères généraux de ces types de spectres sont bien connus.<sup>7,15</sup> Les signaux des spectres de rmn du carbone 13 ont été attribués par référence au spectre de rmn de l'homologue non substitué déterminé par Grant et ses collaborateurs.<sup>16</sup> Une assignation complète des spectres de toutes les alkylimidazo[1,2-*a*]pyridines étudiées a pu être effectuée en utilisant la faible intensité des signaux des carbones nucléaires non protonés,<sup>17,18</sup> l'accroissement de la constante  $^1J_{CH}$  lorsque le carbone nucléaire correspondant est adjacent à un atome d'azote ainsi que d'autres couplages à longue distance, notamment entre  $C_8$  et  $H_7$  ou entre  $C_7$  et  $H_3$ . L'ensemble des valeurs obtenues est cohérent (Tableau 1).

#### DISCUSSION

L'influence de la disubstitution en *péri* du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine sur les spectres de rmn du carbone 13 a été mise en évidence de la manière suivante. Les paramètres de monosubstitution ont été calculés pour chaque position sur l'hétérocycle par différence entre les déplacements chimiques d'un dérivé monosubstitué et de l'homologue non substitué. Le spectre réel de chaque dérivé *péri* disubstitué est comparé au spectre "calculé" obtenu par addition des deux séries de paramètres de monosubstitution aux valeurs des déplacements chimiques de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine non substituée.

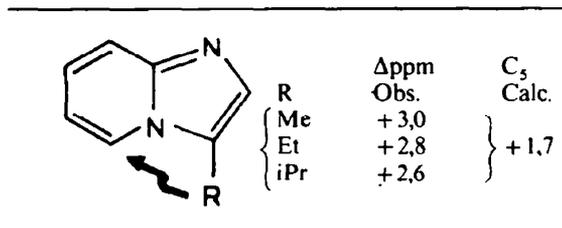
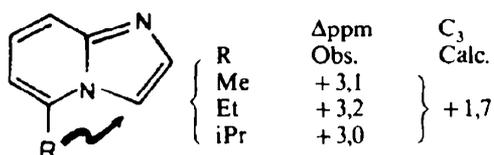
Les paramètres de monosubstitution sont rassemblés dans le Tableau 1. Ils traduisent plusieurs effets suivant les situations respectives du substituant et du carbone nucléaire considéré. Un blindage de 2 à 3 ppm est observé en *para* de la substitution dans les spectres des alkyl-5 ou -8 imidazo[1,2-*a*]pyridines comme dans les séries isoélectroniques de l'indazole,<sup>17</sup> du benzofuranne<sup>18</sup> et du benzothiophène.<sup>19</sup> Un carbone nucléaire substitué par un alkyle est d'autant plus déblindé que le nombre de carbones du substituant est plus élevé. Les variations des charges obtenues par un calcul de type CNDO<sup>20</sup> vont dans le même sens que les variations des déplacements chimiques précédents montrant qu'il s'agit d'effets principalement électroniques. Par contre, la charge  $\pi$  calculée des carbones 3 et 5 ne varie pratiquement pas lorsque la position *péri* adjacente est substituée, et le blindage de  $C_3$  ou  $C_5$  que l'on observe correspond plutôt à un effet stérique.<sup>21</sup> La constance de cet effet *péri* lorsque la taille du substituant augmente peut s'expliquer par l'existence d'une conformation préférentielle dans laquelle les méthyles substituant le carbone lié à  $C_3$  ou à  $C_5$  sont du côté opposé au carbone stériquement perturbé. Un calcul effectué en appliquant la formule de Grant et Cheney<sup>22</sup> permet, en utilisant ces conformations, de trouver l'ordre de

Tableau 1. Déplacements chimiques<sup>a</sup> en rnm du <sup>13</sup>C des alkylimidazo [1,2-*a*]pyridines:  $\delta_{\text{COC}(\text{I})}$ , ppm 145

Composés	$\delta_{\text{C}_2}$	$\delta_{\text{C}_3}$	$\delta_{\text{C}_4}$	$\delta_{\text{C}_5}$	$\delta_{\text{C}_6}$	$\delta_{\text{C}_7}$	$\delta_{\text{C}_8}$	$\delta_{\text{C}_{\text{Me}}}$	Substituants
Non substitué	133,4	112,4	125,8	124,3	117,7	145,4	145,4		
Me-2	143,3 (-9,9) <sup>b</sup>	109,5 (+2,9)	125,2 (+0,6)	123,8 (+0,5)	116,6 (+1,1)	145,0 (+0,4)	145,0 (+0,4)		14,3
Me-3	131,2 (+2,2)	119,7 (-7,3)	122,7 (+3,1)	122,9 (+1,4)	117,5 (+0,2)	145,1 (+0,3)	145,1 (+0,3)		8,9
Me-5	133,4 (0,0)	109,3 (+3,1)	134,4 (-8,6)	124,3 (0,0)	112,2 (+1,0)	145,8 (-0,4)	145,8 (-0,4)		18,6
Me-6	133,1 (+0,3)	112,1 (+0,3)	123,5 (+2,3)	127,6 (-3,3)	121,9 (-9,7)	144,6 (+0,7)	144,6 (+0,7)		17,9
Me-7	133,1 (+0,3)	111,8 (+0,6)	125,1 (+0,7)	135,3 (-11,0)	115,0 (-2,8)	146,0 (-0,6)	146,0 (-0,6)		21,2
Me-8	132,7 (0,7)	112,8 (-0,4)	123,7 (+2,1)	123,1 (-0,1)	112,3 (-0,1)	146,0 (-0,6)	146,0 (-0,6)		16,9
Et-3	130,0 (+3,4)	125,9 (-13,5)	122,9 (+2,8)	123,2 (+1,1)	111,9 (+0,3)	145,4 (0,0)	145,4 (0,0)		17,4 (CH <sub>2</sub> ), 11,3 (CH <sub>3</sub> )
Et-5	133,5 (-0,1)	109,2 (+3,2)	139,9 (-14,1)	124,6 (-0,3)	109,3 (+2,9)	146,1 (-0,7)	146,1 (-0,7)		25,2 (CH <sub>2</sub> ), 10,4 (CH <sub>3</sub> )
iPr-3	128,6 (+4,8)	130,5 (-18,1)	123,1 (+2,7)	123,1 (+1,2)	111,8 (+0,4)	145,3 (+0,1)	145,3 (+0,1)		24,1 (CH), 20,8 (CH <sub>3</sub> )
iPr-5	133,5 (-0,1)	109,4 (+3,0)	144,3 (-18,5)	124,6 (-0,3)	107,2 (+5,0)	146,2 (-0,8)	146,2 (-0,8)		30,2 (CH), 20,1 (CH <sub>3</sub> )
di Me-2,3	143,6	115,4	122,5	122,8	111,6	147,2	147,2		13,2 (Me-2), 8,19 (Me-3)
di Me-2,5	143,3	106,6	133,9	124,1	110,8	145,5	145,5		14,4 (Me-2), 19,6 (Me-5)
di Me-3,5	133,1	121,5	136,0	123,6	112,7	147,3	147,3		13,5 (Me-3), 20,2 (Me-5)
di Me-3,6	133,1	119,4	120,5	126,2	121,5	144,3	144,3		8,9 (Me-3), 18,2 (Me-6)
di Me-3,7	130,9	119,2	122,1	133,9	114,6	145,7	145,7		8,9 (Me-3), 21,1 (Me-7)
Me-2 iPr-3	143,6	Non vis.	123,1	122,5	111,5	147,6	147,6		14,7 (Me-2), 24,6 (CH), 20,4 (Me, iPr)
Et-3 Me-5	131,3	128,1	136,0	123,5	112,9	147,3	147,3		20,8 (CH <sub>2</sub> ), 14,0 (Me, Et), 20,4 (Me-5)
iPr-3 Me-5	130,1	133,4	135,6	123,4	113,6	147,1	147,1		25,9 (CH), 24,4 (Me, iPr), 20,7 (Me-5)
iPr-3 Me-7	128,3	130,0	122,4	134,0	114,6	145,9	145,9		24,2 (CH), 20,9 (Me, iPr), 21,1 (Me-7)
iPr-3 Et-5	130,3	133,0	141,5	123,5	111,2	147,3	147,3		28,8 (CH <sub>2</sub> ), 13,4 (Me, Et), 26,3 (CH), 24,2 (Me, iPr)
di iPr-3,5	130,6	132,7	146,6	123,6	108,6	147,6	147,6		26,8 (CH, iPr-3), 23,9 (Me, iPr-3), 28,6 (CH, iPr-5), 22,3 (Me, iPr-5)

<sup>a</sup> Les constantes de couplage <sup>13</sup>C,H varient peu avec la substitution: C<sub>2</sub> (184,5-188 Hz), C<sub>3</sub> (190-193 Hz), C<sub>5</sub> (178-182 Hz), C<sub>6</sub> (161-167 Hz), C<sub>7</sub> (162-169 Hz), C<sub>8</sub> (165-169 Hz).<sup>b</sup> Les valeurs entre parenthèses sont les paramètres de monosubstitution, le signe + indiquant un blindage le signe - un déblindage.

grandeur des blindages observés au niveau de  $C_3$  et  $C_5$  (le signe + correspond à un blindage):



Les déplacements chimiques observés et calculés des imidazo [1,2-*a*]pyridines disubstituées sont rassemblés dans le Tableau 3. Le calcul a été effectué en supposant l'additivité des effets de chaque substituant. Les substituants des quatre premiers composés du tableau sont trop éloignés pour interagir stériquement. Dans ce cas, la méthode de calcul a une bonne valeur prédictive puisque les écarts entre les déplacements chimiques calculés et observés ne dépassent pas 0,3 ppm.<sup>23</sup> L'observation de déviations plus importantes entre valeurs observées et calculées est donc attribuable, en première approximation, aux effets stériques susceptibles d'exister entre substituants proches.

Le Tableau 3 montre ensuite une rupture complète de la règle d'additivité en ce qui concerne les imidazo [1,2-*a*]pyridines *péri* disubstituées en 3 et 5. Le déblindage général des carbones nucléaires par rapport aux valeurs calculées est illustré par la Figure 1. La valeur du déblindage est maximum pour  $C_3$ , nettement prononcée pour  $C_5$  et dans une moindre mesure, pour  $C_6$  et  $C_{8a}$ ; elle est minimum pour  $C_7$ . Ces variations prouvent l'origine stérique du déblindage observé puisqu'elles vont en s'atténuant si on s'éloigne des foyers de l'interaction:  $C_3$  et  $C_5$ . Elles sont vraisemblablement provoquées par les modifications discrètes de géométrie (donc de charge et d'indice de liaison) entraînées par l'interaction entre  $R_3$  et  $R_5$ . Le déblindage de  $C_{8a}$ , en particulier, reflète probablement la variation de densité de charge  $\pi$  de  $N_4$  et, par conséquent, une certaine modification de l'aromaticité de l'hétérocycle. Au total, les données du Tableau 3 fournissent une véritable image des perturbations géométriques ou électroniques provoquées à travers le noyau aromatique par la disubstitution en *péri*.

Les résultats du Tableau 3 montrent également la faible dépendance du déblindage des carbones nucléaires (particulièrement  $C_3$  et  $C_5$ ) vis à vis de la taille des radicaux  $R_3$  et  $R_4$ . C'est le cas dans les séries des alkyl-3 méthyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridines et isopropyl-3 alkyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridines:

Ces valeurs sont compatibles avec l'existence de conformations préférentielles de  $R=\text{Et}$  ou  $\text{iPr}$  telles que les méthyles du substituant soient éloignés le plus possibles du siège de l'interaction stérique. L'examen des déplacements chimiques des carbones ou des protons des substituants en 3 et en 5 confirme cette hypothèse.

L'introduction d'un groupement alkyle en position 3 de la méthyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridine entraîne un net déblindage du méthyle en 5, en rmn du carbone 13 comme en rmn du proton. Ici également, la variation du déblindage est en accord avec la prépondérance du terme de Van der Waals sur le terme d'anisotropie magnétique<sup>14</sup> et elle est en faveur d'une conformation du type 8.

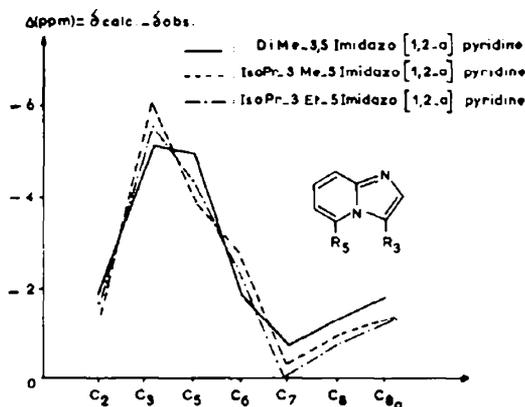
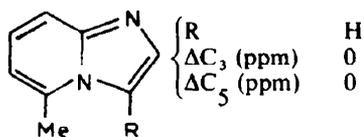


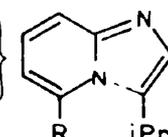
Fig. 1. Effets de la disubstitution en *péri* sur les déplacements chimiques des carbones nucléaires



	Me	Et	iPr
	-4,9	-5,3	-6
	-4,7	-4,4	-3,9

R	H
$\Delta C_3$ (ppm)	0
$\Delta C_5$ (ppm)	0

	Me	Et	iPr
	-6	-5,7	-5,2
	-3,9	-4,3	-5





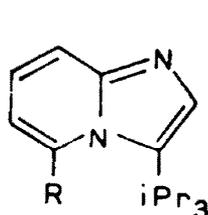
$$\left\{ \Delta Me_s(\text{ppm}) \right\} \begin{cases} R \\ {}^{13}\text{C} \\ {}^1\text{H} \end{cases}$$

	Me	Et	iPr
${}^{13}\text{C}$	-1,66	-1,90	-2,15
${}^1\text{H}$	-0,51	-0,42	-0,48



L'examen des spectres de rmn du proton des méthyl-3 alkyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridines et des alkyl-3 éthyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridines conduit à des conclusions analogues (Tableau 2). Dans le cas des isopropyl-3 alkyl-5 imidazo [1,2-*a*]pyridines, on observe en rmn du carbone 13 non seulement un déblindage du carbone tertiaire de  $iPr_3$  mais aussi un déblindage des méthyles de ce même substituant :

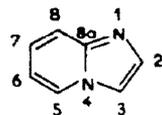
Le déblindage des méthyles de  $iPr_3$  quel que soit R constitue un effet se transmettant à travers cinq liaisons; cet effet a été également observé dans la littérature dans les spectres de composés très encombrés comme le ditertiobutyl-1,2 benzène<sup>24</sup> ou les diméthyl-1,9 dibenzofurannes.<sup>25</sup> A cause de la proximité des substituants, l'analyse conformationnelle doit concerner non seulement les



$$\Delta iPr_3 \begin{cases} R \\ {}^{13}\text{C} \begin{cases} \text{CH} \\ \text{Me} \end{cases} \\ {}^1\text{H} \begin{cases} \text{CH} \\ \text{Me} \end{cases} \end{cases}$$

	Me	Et	iPr
${}^{13}\text{C}$ CH	-1,86	-2,20	-2,73
${}^{13}\text{C}$ Me	-3,56	-3,42	-3,13
${}^1\text{H}$ CH	-0,51	-0,43	-0,43 (ou -0,54)
${}^1\text{H}$ Me	-0,02	-0,02	-0,02 (ou -0,12)

Tableau 2. Déplacements chimiques en rmn du proton des alkylimidazo[1,2-*a*]pyridines:  $\delta_{\text{ppm TMS}}^{\text{CDCl}_3}$



Composés	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
Non substitué <sup>a</sup>	7,67	7,60	8,05	6,55	6,97	7,69
Me-3	7,32	2,29	7,66	6,61	6,95	7,50
Et-3	7,32	$\alpha$ : 2,63 $\beta$ : 1,20	7,79	6,60	6,93	7,50
Et-5	7,69	7,52	$\alpha$ : 2,86 $\beta$ : 1,39	6,62	7,19	7,61
iPr-3	7,37	$\alpha$ : 3,07 $\beta$ : 1,28	7,85	6,66	6,99	7,48
iPr-5	7,70	7,61	$\alpha$ : 3,16 $\beta$ : 1,38	6,62	7,19	7,61
di Me-2,5	2,32	6,98	2,27	6,31	6,86	7,28
di Me-3,5	7,22	2,68	2,74	6,31	6,88	7,35
di Me-3,6	7,37	2,40	7,65	2,32	6,98	7,53
Me-2 Et-3	2,43	$\alpha$ : 2,98 $\beta$ : 1,25	7,79	6,59	6,94	7,41
Me-2 Et-5	7,29	2,73	$\alpha$ : 3,19 $\beta$ : 1,34	6,49	7,02	7,46
Me-2 iPr-3	2,46	$\alpha$ : 3,32 $\beta$ : 1,38	7,91	6,64	6,96	7,48
Et-3 Me-5	7,24	$\alpha$ : 3,05 $\beta$ : 1,27	2,65	6,25	6,84	7,33
iPr-3 Me-5	7,44	$\alpha$ : 3,58 $\beta$ : 1,30	2,71	6,32	6,86	7,38
iPr-3 Me-7	7,40	$\alpha$ : 3,12 $\beta$ : 1,32	7,88	6,67	2,35	7,39
iPr-3 Et-5	7,52	$\alpha$ : 3,50 $\beta$ : 1,30	$\alpha$ : 3,10 $\beta$ : 1,20	6,53	7,00	7,52
di-iPr-3,5	7,52	$\alpha$ : 3,50 $\beta$ : 1,30	ou 3,61 ou 1,40	6,66	7,07	7,49

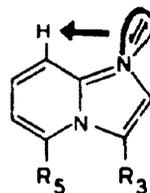
<sup>a</sup>Le spectre de ce composé ainsi que ceux des homologues monométhylés (excepté Me-3) ont été publiés précédemment.<sup>15</sup> Nous utilisons dans la discussion ces données.

substituants mais aussi le cycle aromatique dont la déformation a été récemment démontrée dans le cas de di-tert-butyl-1,8 naphthalènes.<sup>26</sup> Dans le cas des imidazo[1,2-*a*]pyridines *péri* disubstituées, les spectres uv montrent que la déformation de l'hétérocycle a une très faible amplitude sauf dans le cas de la diisopropyl-3,5 imidazo[1,2-*a*]pyridine, seul exemple où l'on note un effet bathochrome et une importante diminution d'intensité du maximum à hautes longueurs d'onde traduisant vraisemblablement un début de torsion du noyau aromatique.<sup>27</sup>

"La formule de Grant et Cheney donnant" les déplacements chimiques de carbones stériquement encombrés ne s'applique qu'aux interactions faiblement ou moyennement intenses.<sup>22</sup> Rendre compte des déblindages précédents ou des cas analogues de la littérature<sup>1,2,4,28,29</sup> nécessiterait l'adjonction à la formule de Grant et Cheney d'un terme déblindant devenant prépondérant lorsque la distance entre les atomes en interaction est faible. Cette modification permettrait l'interprétation des spectres des imidazo[1,2-*a*]pyridines *ortho* disubstituées en position 2 et 3. En effet, les carbones nucléaires substitués par des méthyles apparaissent nettement blindés par comparaisons avec les dérivés monosubstitués correspondants, alors que l'accroissement de l'interaction stérique par introduction d'un isopropyle en 3 diminue le blindage (Tableau 3). De manière analogue, l'absence d'effet sur le déplacement chimique du groupe Me<sub>3</sub> constatée dans la littérature entre le méthyl-3 benzofuranne et le diméthyl-2,3 benzofuranne peut s'interpréter par le passage d'un seuil.<sup>18</sup>

Pour conclure cette étude, nous avons examiné la perturbation du signal H<sub>8</sub> en rmn du proton lorsque la

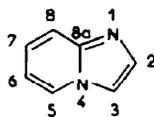
taille de R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> augmente. En effet, l'influence du doublet de N<sub>1</sub> sur H<sub>8</sub> par anisotropie magnétique entraîne un important déblindage de ce proton, par rapport à H<sub>7</sub>, par exemple (Tableau 2), comme dans les séries voisines des naphthyridines ou des aza-2 cycl[3,2,2]azines.<sup>30</sup> La variation du déplacement chimique de H<sub>8</sub> a été calculée pour chaque couple de substituants R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> en supposant l'additivité des effets de ces substituants par rapport à l'imidazo[1,2-*a*]pyridine non substituée:



R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	ΔH <sub>8</sub> (ppm)		Différence
		Calc.	Obs.	
Me	Me	+0,40	+0,34	-0,06
Me	Et	+0,27	+0,23	-0,04
Et	Me	+0,40	+0,36	-0,04
iPr	Me	+0,42	+0,31	-0,11
iPr	Et	+0,29	+0,17	-0,12
iPr	iPr	+0,29	+0,20	-0,09

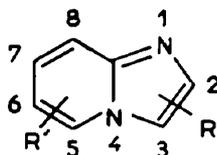
L'effet normal de l'introduction des substituants R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> est un blindage de H<sub>8</sub>. Ce blindage est toutefois toujours inférieur à ce qu'il serait en l'absence d'interaction entre R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub>. La différence est faible et

Tableau 3. Comparaison des déplacements chimiques calculés et observés dans les spectres de rmn du <sup>13</sup>C des imidazo[1,2-*a*]pyridines disubstituées: δ<sub>ppm</sub><sup>CDCl<sub>3</sub></sup>/TMS



Composés		δ <sub>2</sub>	δ <sub>3</sub>	δ <sub>5</sub>	δ <sub>6</sub>	δ <sub>7</sub>	δ <sub>8</sub>	δ <sub>8a</sub>
di Me-2,5	Calc.	143,3	106,4	133,8	110,6	123,8	113,9	145,4
	Obs.	143,3	106,6	133,9	110,8	124,1	114,0	145,5
di Me-3,6	Calc.	131,0	119,4	120,4	121,5	126,2	116,8	144,3
	Obs.	131,1	119,4	120,5	121,5	126,0	117,0	144,3
di Me-3,7	Calc.	130,9	119,1	121,9	114,6	133,9	115,9	145,7
	Obs.	130,9	119,2	122,1	114,6	133,9	116,1	145,7
iPr-3 Me-7	Calc.	128,3	129,9	122,4	114,6	134,1	116,3	145,9
	Obs.	128,3	130,0	122,4	114,5	134,0	116,4	145,9
di Me-2,3	Calc.	141,1	116,8	122,1	111,2	122,4	116,4	144,5
	Obs.	139,2	115,4	122,5	111,6	122,8	116,6	143,6
Me-2 iPr-3	Calc.	138,5	127,6	122,5	111,2	122,6	116,8	144,7
	Obs.	138,3	Non vis.	123,1	111,5	122,5	117,1	143,7
di Me-3,5	Calc.	131,2	116,6	131,3	110,8	122,9	114,8	145,5
	Obs.	133,1	121,5	136,0	112,7	123,6	116,0	147,3
Et-3 Me-5	Calc.	130,0	122,8	131,6	110,9	123,2	115,1	145,8
	Obs.	131,3	128,1	136,0	112,9	123,5	116,0	147,3
iPr-3 Me-5	Calc.	128,6	127,4	131,7	110,8	123,1	115,2	145,7
	Obs.	130,1	133,4	135,6	113,6	123,4	116,2	147,1
iPr-3 Et-5	Calc.	128,7	127,3	137,2	108,9	123,4	115,4	146,0
	Obs.	130,3	133,0	141,5	111,2	123,5	116,2	147,3
di-iPr-3,5	Calc.	128,7	127,5	141,6	106,8	123,4	115,5	146,1
	Obs.	130,6	132,7	146,6	108,3	123,6	116,2	147,6

Tableau 4.



R	R'	Rdt. (".)	Const. physiques	Caractérisation
Et <sub>3</sub>	H	42	Eb <sub>1</sub> = 85-91	Iodométhylate (F = 225): C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> I.
Et <sub>3</sub>	H	68	Eb <sub>2</sub> = 126-128	Iodométhylate (F = 216): C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> I.
iPr <sub>3</sub>	H	36	Eb <sub>1</sub> = 92-94	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> Iodométhylate (F = 195): C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> I.
iPr <sub>3</sub>	H	55	Eb <sub>1</sub> = 96-99	Iodométhylate (F = 192): C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> I.
Me <sub>3</sub>	Me <sub>3</sub>	46	F = 105	Iodométhylate (F = 222): C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> I.
Me <sub>2</sub>	Me <sub>4</sub>	55	Eb <sub>1</sub> = 113-115	---
Me <sub>3</sub>	Me <sub>6</sub>	66	Chromat.: nhex/alum.	Iodométhylate (F = 247): C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> I.
Me <sub>3</sub>	Me <sub>7</sub>	72	F = 52	Iodométhylate (F = 255): C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> I.
Et <sub>3</sub>	Me <sub>3</sub>	43	F = 66	Iodométhylate (F = 245): C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> I.
Me <sub>2</sub>	iPr <sub>3</sub>	12	Eb <sub>1</sub> = 140-142	---
iPr <sub>3</sub>	Me <sub>3</sub>	32	Eb <sub>1</sub> = 97-99	Iodométhylate (F = 218): C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> I.
iPr <sub>3</sub>	Me <sub>7</sub>	68	Eb <sub>1</sub> = 116-118	Iodométhylate (F = 146): C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> I.
iPr <sub>3</sub>	Et <sub>4</sub>	29	Eb <sub>2</sub> = 155-157	Iodométhylate (F = 218): C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> I.
iPr <sub>3</sub>	iPr <sub>3</sub>	22	Eb <sub>1,5</sub> = 126-129	Iodométhylate (F = 178): C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> I.

peu significative; elle correspond à un déblindage qui tend à augmenter avec la taille de R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub>. Ces observations vont dans le même sens que les conclusions tirées de l'étude de la réactivité de N<sub>1</sub> vis à vis de l'iodure de méthyle.<sup>8</sup>

Le bilan de notre étude en rmn d'une série cohérente d'imidazo[1,2-a]pyridines, notamment disubstituées en *péri* s'établit de la manière suivante. L'analyse systématique des effets des substituants alkyle et le calcul des paramètres de monosubstitution dans les spectres de rmn du <sup>13</sup>C permettent d'obtenir avec une bonne précision les déplacements chimiques des imidazo[1,2-a]pyridines portant deux substituants éloignés. Dans le cas des dérivés disubstitués en *ortho* ou en *péri*, on observe un blindage lorsque les substituants sont à distance moyenne et un déblindage lorsque les substituants sont plus proches (disubstitution en *péri*). La diminution de l'écart entre déplacements chimiques observés et calculés à partir des carbones nucléaires en position *péri* illustre l'atténuation progressive de l'effet *péri* à travers le système hétéroaromatique. Enfin, l'évolution des déplacements chimiques en fonction de la taille des substituants en positions 3 et 5 permet de proposer des conformations préférentielles possibles pour les molécules étudiées. En rmn du proton, les effets observés sont comparativement plus faibles, par exemple en ce qui concerne l'influence de l'interaction stérique entre substituants en *péri* sur l'effet d'anisotropie magnétique dû au doublet de l'azote N<sub>1</sub>,

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn du proton ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R-12B et sur Varian HA-100; ceux du carbone 13 sur appareil Bruker WP-80. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés dans le deutériochloroforme par rapport au TMS interne pour des concentrations en solution de 10% en poids environ. Les spectres uv ont été déterminés au moyen d'un appareil Hitachi-Perkin Elmer 124. La chromatographie sur couche mince d'alumine ou de silice a

été systématiquement utilisée pour vérifier la pureté des échantillons préparés. Les rendements sont donnés après purification. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à  $\pm 0,3\%$  de la théorie pour C, H et N (Tableau 4).

#### Procédure générale de préparation des imidazo[1,2-a]pyridines

Les  $\alpha$ -halogénoaldéhydes et -cétone ont été préparés suivant la méthode de Riehl.<sup>31</sup> Les éthyl-2 ou isopropyl-2 pyridines ont été obtenues par la méthode de Brown et Murphey.<sup>32</sup> La synthèse des amino-2 alkyl-6 pyridines a été réalisée par action de l'amidure de sodium sur une alkyl-2 pyridine.<sup>33</sup>

A une solution d'amino-2 alkylpyridine (0.1 mole) dans 50 ml d'éthanol ou n-butanol, on ajoute entre 0.2 et 0.6 mole de composé carbonyle  $\alpha$ -halogéné. Après addition d'un équivalent de bicarbonate de sodium, on porte la solution à reflux pendant 18 à 48 h. On filtre, évapore le solvant et on dissout le résidu dans 50 ml d'eau. On ajuste le pH de la solution à 13-14 par addition de soude, et l'extraction du produit est effectuée par le chloroforme. Les imidazo[1,2-a]pyridines ont été purifiées par distillation sous vide ou par chromatographie sur colonne d'alumine neutre. Les caractéristiques des nouvelles imidazo[1,2-a]pyridines préparées sont rassemblées dans le Tableau 4.<sup>34</sup>

#### BIBLIOGRAPHIE

- J. A. Zoltewicz et L. W. Deady, *Adv. Heterocyclic Chem.* **22**, 11 (1978).
- R. Gallo, M. Chanon, H. Lund et J. Metzger, *Tetrahedron Lett.* 3857 (1972).
- V. Balasubramanian, *Chem. Rev.* **66**, 567 (1966).
- B. R. T. Keene et G. L. Turner, *Tetrahedron* **27**, 3405 (1971).
- P. Guerret, R. Jacquier et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.* **8**, 643 (1971).
- R. Jacquier, H. Lopez et G. Maury, *Ibid.* **10**, 755 (1973).
- H. L. Blewitt et G. Maury, dans *Special Topics in Heterocyclic Chemistry* (Edité par A. Weissberger et E. C. Taylor). Vol. 30, pp. 117 et 179. Wiley, New York.
- Voir l'article suivant.
- A. M. Roe, *J. Chem. Soc.* 2195 (1963).
- A. E. Tschitschibabin, *Ber.* **58**, 1704 (1925).

- <sup>11</sup>D. E. Kuhla et H. A. Watson, *J. Heterocyclic Chem.* **15**, 1149 (1978). Cette étude montre la régiospécificité de la condensation en l'absence de substituant en position 6 du noyau hétéroaromatique à six chaînons. D'autres études du même type dans des séries homologues sont mentionnées dans la Réf. 7.
- <sup>12</sup>H. Pearson, *Chem. Commun* 912 (1975).
- <sup>13</sup>C. Roussel, R. Gallo, M. Chanon et J. Metzger, *Org. Magn. Resonance* **8**, 453 (1976).
- <sup>14</sup>F. W. Wehrli et T. Wirthlin, *Interpretation of Carbon 13 NMR Spectra*. Heyden (1976).
- <sup>15</sup>W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *Tetrahedron* **21**, 353 (1965).
- <sup>16</sup>R. J. Pugmire, M. J. Robins, D. M. Grant et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1887 (1971). Dans une autre publication du même laboratoire [*J. Heterocyclic Chem.* **13**, 1057 (1976)], on constate une inversion concernant des signaux de C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub>.
- <sup>17</sup>R. G. Parker et J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **35**, 996 (1970).
- <sup>18</sup>N. Platzer, J. J. Basselier et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 905 (1974).
- <sup>19</sup>P. D. Clark, D. F. Ewing et R. M. Srowston, *Org. Magn. Resonance* **8**, 252 (1976).
- <sup>20</sup>Les calculs de type CNDO-2 dans la paramétrisation d'origine ont été effectués en utilisant la géométrie déterminée par rayons X d'un dérivé simple de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine [N. W. Alcock *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8610 (1972)].
- <sup>21</sup>J. A. Su, E. Siew, E. W. Brown et S. L. Smith, *Org. Magn. Resonance* **10**, 122 (1977).
- <sup>22</sup>D. M. Grant et B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5315 (1967).
- <sup>23</sup>L'additivité des effets des substituants se retrouve dans les spectres de rmn du <sup>13</sup>C d'autres séries hétéroaromatiques isoélectroniques de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine.<sup>17,19,21</sup>
- <sup>24</sup>E. L. Motell, D. Lauer et G. A. Maciel, *J. Phys. Chem.* **77**, 1865 (1973).
- <sup>25</sup>K. P. Zeller et S. Berger, *J.C.S., Perkin Trans. II* 54 (1977).
- <sup>26</sup>J. E. Anderson, R. W. Franck et W. L. Mandella, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4608 (1972).
- <sup>27</sup>A titre de comparaison, en solution méthanolique, l'isopropyl-3 éthyl-5 imidazo[1,2-*a*]pyridine absorbe à 300 nm (log ε = 3,5) tandis que la diisopropyl-3,5 imidazo[1,2-*a*]pyridine absorbe à 315 nm (log ε = 2,4).
- <sup>28</sup>D. Doddrell et P. R. Wells, *J.C.S. Perkin Trans II* 1333 (1973).
- <sup>29</sup>N. K. Wilson et J. B. Stothers, *J. Magn. Resonance* **15**, 31 (1974).
- <sup>30</sup>O. Fuentes et W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **40**, 1210 (1975).
- <sup>31</sup>J. J. Riehl, *Compt. Rend. Acad. Sciences* **245**, 1321 (1957).
- <sup>32</sup>H. C. Brown et W. A. Murphey, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3308 (1951).
- <sup>33</sup>M. M. Robison et B. L. Robison, *Ibid.* **77**, 457 (1955).
- <sup>34</sup>W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.* **30**, 4081 (1965).