

Approche Théorique de la Réactivité Chimique des Azaindènes. 1. Indolizine.

J. Arriau (a), O. Chalvet (b), A. Dargelos (a), et G. Maury (c)

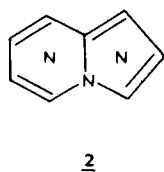
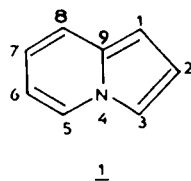
(a) Laboratoire de Chimie structurale de l'Institut Universitaire de Recherche Scientifique, Université de Pau, 64016 Pau, France

(b) Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée, CNRS, Rue du Maroc-Paris, France

(c) Laboratoire de Synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 34060 Montpellier, France

Reçu le 5 Mars, 1973

L'indolizine **1** est un azaindène isoélectronique de l'anion indényle et caractérisé par la présence d'un atome d'azote en tête de pont. Ce composé est l'hétérocycle fondamental de la série des aza-ou polyazaindolizines **2** comprenant 128 systèmes différents dont l'étude est largement engagée actuellement, tant en ce qui concerne la synthèse que la réactivité (1).

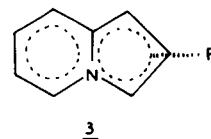


Les études expérimentales de la réactivité des indolizines, bien que nombreuses, restent diverses et fragmentaires. On note cependant la grande aptitude de ces composés à la substitution électrophile en positions 1 et/ou 3 lorsque ces positions sont libres. Les halogènes (brome et iode) conduisent à des dihalogéno-1,3 indolizines (2), tandis que la protonation (3), la nitrosation (4) et l'acylation (5) s'orientent en position 3. Au contraire, le site préférentiel de nitration est le sommet 1. Il apparaît ainsi que l'orientation de la substitution électrophile du système indolizine dépend de la nature du réactif électrophile. D'un autre côté, la conclusion générale qui se dégage des études, trop peu nombreuses, de la réactivité radicalaire ou la réactivité vis-à-vis de nucléophiles est qu'elles semblent moins marquées que la réactivité vis-à-vis d'électrophiles (6).

Plusieurs tentatives ont été réalisées dans le cadre des méthodes semi-empiriques de la chimie théorique pour rendre compte de la réactivité de l'indolizine (7-10). Elles sont basées sur l'examen des diagrammes électroniques statiques de la molécule (charge totale π (7) ou charges frontières (8)). Ces premiers résultats sont compatibles avec la réactivité marquée des positions 1 et 3 vis-à-vis d'électrophiles mais ils ne permettent pas d'expliquer l'ambivalence des sommets 1 et 3, c'est-à-dire la fixation

préférentielle du réactif en 1 ou 3 que l'on observe expérimentalement. Il semble toutefois que ceci tienne moins au degré d'élaboration de la méthode qu'au modèle utilisé pour représenter l'attaque, les deux techniques (examen de la répartition des charges π et des orbitales frontières) ne prenant pas en considération la nature de l'agent réagissant.

Nous avons voulu au cours de ce travail analyser de façon systématique, à l'aide de la chimie théorique, la réactivité de l'indolizine vis-à-vis de réactifs nucléophiles, électrophiles et radicalaires. Le modèle d'approche retenu, outre les techniques employées par les auteurs des études antérieures, est le modèle à délocalisation de l'état de transition déjà utilisé pour étudier la réactivité d'hétérocycles à cinq et six chaînons (11-18). Dans le cadre de cette approche, le système indolizine-réactif peut être représenté de la façon suivante (cf. **3**): le réactif R est introduit de façon explicite dans le système conjugué, la délocalisation étant étendue de l'hétérocycle jusqu'au système réagissant. Les structures moléculaires correspondant aux différentes possibilités de complexes dans le cas où R est un réactif de type électrophile, nucléophile ou radicalaire sont alors calculées; la possibilité d'attaque d'un sommet est d'autant plus marquée que la différence d'énergie $E_{\text{complexe}} - E_{\text{molécule}}$ est plus grande pour le sommet envisagé.



Dans le cadre de la méthode HMO et à partir de paramètres déduits à la convergence (Tableau I) d'une technique itérative de type ω (13-15), nous avons ainsi calculé la sensibilité relative de chacun des sommets de la molécule à l'attaque d'un réactif donné.

TABLEAU I

Paramètres atomiques $\alpha_r = \alpha_c + \delta_r \beta_{cc}$		Paramètres de liaison $\beta_{rs} = \eta_{rs} \beta_{cc}$	
Atome	δ_r	Liaison	η_{rs}
1	-0,1	1-2	0,82
2	-0,07	1-9	0,85
3	-0,06	2-3	0,87
4	1,2	3-4	0,99
5	0,01	4-5	0,84
6	-0,03	5-6	0,92
7	-0,02	6-7	0,80
8	-0,01	7-8	0,92
9	-0,03	8-9	0,79

Le réactif R a été caractérisé dans le cadre de ce modèle par une intégrale coulombienne:

$$\alpha_R = \alpha_c + \delta_R \beta_{cc}$$

la valeur de δ_R variant dans l'intervalle $-3 < \delta_R < +3$. L'intégrale β_{c-R} a été prise égale à $0,5 \beta_{cc}$.

Attaque Electrophile.

Dans le Tableau II sont rapportées les valeurs des charges π et des charges frontières des différents carbones de l'hétérocycle ainsi que les énergies de polarisation de Wheland.

Les techniques précédentes donnent ainsi les ordres de réactivité suivants:

Charges π	$1 > 2 \sim 3 > 6$
Charges frontières	$3 \sim 1 > 5 > 7$
Wheland	$1 > 3 > 5 > 7$

On retrouve la plus grande réactivité des positions 1 et 3 en accord avec les études théoriques antérieures et avec les résultats expérimentaux. On remarque cependant que le sommet 2 apparaît plus réactif que 3 dans le diagramme

de charge, et que les charges frontières sont en désaccord avec les charges π et les énergies du modèle de Wheland en ce qui concerne le classement des sommets. Ces résultats divergents rendent impossible l'interprétation des données expérimentales relatives à la fixation préférentielle en 1 ou 3 selon le réactif.

Dans le cadre du modèle à délocalisation, l'énergie du complexe de transition **3** relatif au sommet 6 a été choisie comme énergie de référence et nous avons porté dans la Figure 1 les grandeurs $E_\pi(6) - E_\pi(n)$ pour différentes valeurs de δ_n , paramètre caractérisant le réactif d'attaque sur le sommet n.

L'examen de la Figure 1 montre que les sommets 1 et 3 de la molécule d'indolizine présentent des réactivités nucléophiles très nettement supérieures à celles des autres atomes de carbone de ce cycle. Il résulte donc d'une réaction de substitution électrophile la formation privilégiée de molécules substituées sur l'une de ces deux positions. Ces résultats recourent ceux déduits de l'examen des indices statiques et dynamiques. Une information supplémentaire est en outre apportée par les courbes précédentes: on peut en effet constater que pour un réactif électrophile caractérisé par une intégrale coulombienne: $\delta_R > 0,4$, les différents sommets se classent dans l'ordre de réactivité suivant:

$$3 > 1 > 5 > 7$$

et que pour un réactif tel que: $\delta_R < 0,4$, le classement devient:

$$1 > 3 > 5 \sim 7$$

Selon la valeur de δ_R , c'est-à-dire selon la nature du réactif électrophile, l'attaque se fera ainsi soit sur le sommet 1, soit sur le sommet 3. L'expérience de calculs antérieurs a montré que les valeurs élevées de δ_R correspondent à des réactifs "durs" (16). Les diagrammes de la Figure 1 mettent donc en évidence qu'avec de tels réactifs, la substitution se fera de façon prépondérante en position 3, alors qu'un électrophile "mou" (valeur faible

TABLEAU II

Sommets	Charges π	Attaque électrophile		Attaque nucléophile	
		Charges frontières	Energie de Wheland	Charges frontières	Energie de Wheland
1	1,1679	0,2488	-1,6618	0,0485	-2,3775
2	1,1209	0,2060	-1,9328	0,0558	-2,4506
3	1,0969	0,2516	-1,7430	0,0004	-2,4667
5	0,9823	0,1406	-1,7885	0,3100	-2,0209
6	1,0416	0,0428	-2,0311	0,0694	-2,2914
7	1,0283	0,1228	-1,9175	0,0160	-2,1900
8	1,0175	0,0870	-1,9150	0,3034	-2,0831

FIGURE 1
 MODELE A DELOCALISATION : SUBSTITUTION ELECTROPHILE DE L'INDOLIZINE

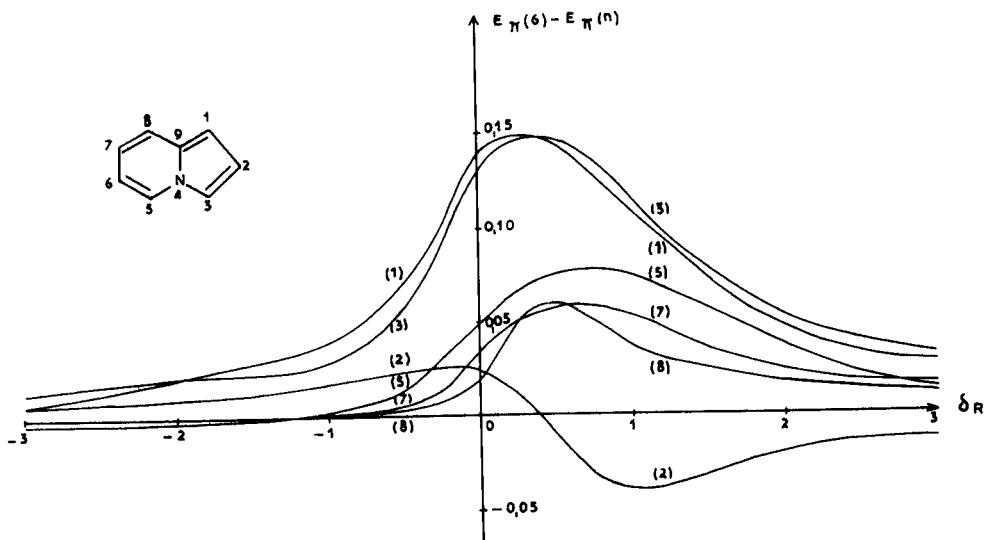
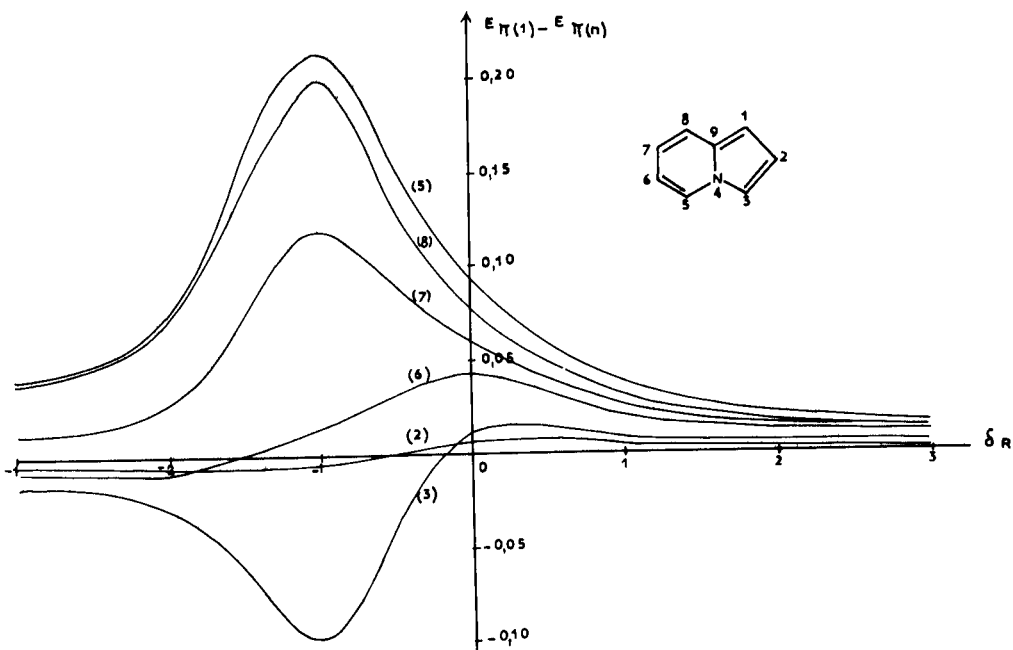


FIGURE 2
 MODELE A DELOCALISATION : ATTAQUE NUCLEOPHILE DE L'INDOLIZINE

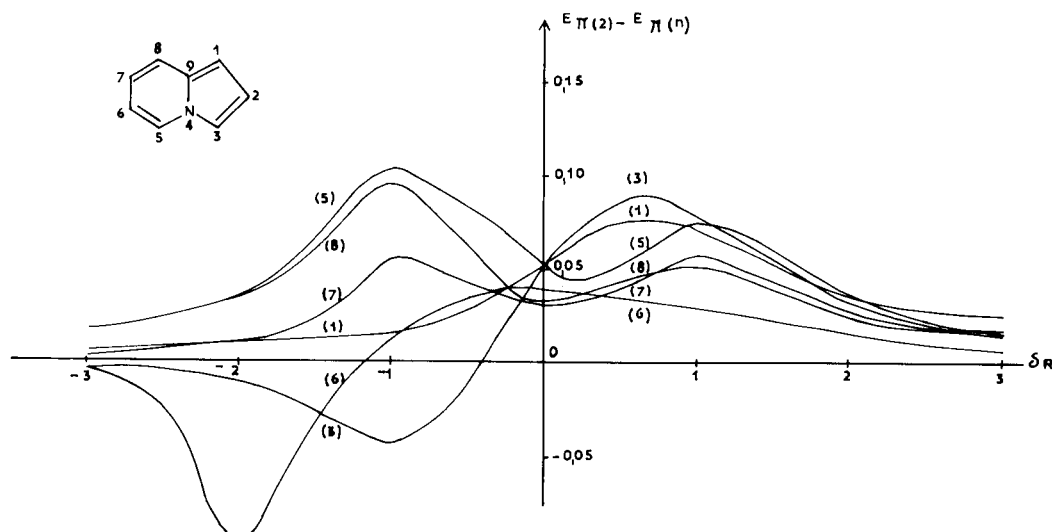


de δ_R) conduira préférentiellement à un dérivé substitué sur l'atome de carbone en 1. Notons cependant que l'intervention de la forme protonée de l'indolizine dans la nitration n'a pas été envisagée.

Comme nous l'avons déjà observé dans le cas de la quinoléine (12), la réactivité de la molécule d'indolizine vis-à-vis des électrophiles "durs" est contrôlée par la charge frontière alors que celle des électrophiles "mous"

FIGURE 3

MODELE A DELOCALISATION : ATTAQUE RADICALEIRE DE L'INDOLIZINE



est en relation avec la charge π totale. Au total, l'ensemble des résultats expérimentaux actuellement disponibles semble confirmer la validité du modèle utilisée pour interpréter la première et la deuxième substitution électrophile au niveau d'un carbone de l'indolizine.

Attaque Nucleophile.

Comme nous l'avons signalé auparavant, la littérature fournit peu de données expérimentales concernant l'attaque nucléophile de la molécule d'indolizine. Néanmoins, nous avons appliqué les mêmes techniques que précédemment à l'étude de sa réactivité vis-à-vis de nucléophiles afin de donner un caractère général, sinon prévisionnel, à notre étude.

Les conclusions déduites de l'examen des diagrammes de charges, des charges frontières et des énergies de polarisation selon Wheland (Tableau III) donnent le même ordre de réactivité pour les 8 atomes de carbone du cycle:

Charges π	$5 > 8 > 7 > 6$
Charges frontières	$5 > 8 > 7 > 6$
Wheland	$5 > 8 > 7 > 6$

Ainsi, pour les trois modèles envisagés, le sommet 5 est celui sur lequel la fixation du réactif nucléophile semble devoir se faire préférentiellement. Dans le cas d'une deuxième fixation, ou si le sommet 5 est déjà substitué, c'est sur le carbone 8 que se fixera le substituant.

La comparaison des énergies de polarisation calculées selon le modèle de Wheland pour les deux types d'attaque (nucléophile et électrophile) montre que les réactions de

type nucléophile sont certainement moins faciles que les réactions électrophiles, la différence d'énergie entre l'état initial et le complexe de Wheland étant en effet plus faible (Tableau III). Cette remarque est compatible avec les résultats expérimentaux disponibles.

TABLEAU III

Sommet	Attaque nucléophile		Attaque électrophile	
	E _W (a)	E _D (b)	E _W (a)	E _D (b)
1	-2,3775	13,9623	-1,6618	13,5594
2	-2,4506	13,9675	-1,9328	13,4091
3	-2,4667	13,9710	-1,7430	13,5660
5	-2,0209	14,0002	-1,7887	13,5264
6	-2,2914	13,9825	-2,0311	13,4513
7	-2,1900	13,9875	-1,9175	13,5046
8	-2,0831	13,9929	-1,9150	13,4887

(a) Energie du modèle de Wheland. (b) Energie du modèle délocalisé pour $\alpha_r = \alpha_c + \beta_{cc}$.

Les courbes reproduites dans la Figure 2 correspondent au modèle à liaison délocalisée, le sommet 1 ayant été choisi comme référence; elles montrent que l'ordre de réactivité des sommets de l'indolizine dans les conditions d'une attaque nucléophile, est le suivant:

$$5 > 8 > 7 > 6$$

Le classement obtenu est identique à celui déduit de l'examen des indices statiques. On peut noter en outre que les courbes E_5 et E_8 correspondant aux sommets les plus réactifs, ne donnent lieu à aucun croisement selon la nature de R (c'est-à-dire selon la valeur de δ_R), ce que laissait prévoir l'accord relevé entre les classements déduits des charges π et des charges frontières.

Il faut toutefois remarquer (cf. Tableau III) que les énergies du complexe indolizine-réactif **3** dans le cas où R est un substituant nucléophile, sont nettement plus faibles que dans le cas d'une substitution électrophile. Ceci traduit bien une affinité plus faible de la molécule pour premier type de réaction.

Attaque Radicalaire.

Nous avons enfin rassemblé dans la Figure 3 les données du modèle délocalisé concernant les réactions de type radicalaire (sommets 2 choisi comme référence). Les nombreux croisements dans les énergies des complexes indolizine-réactif montrent que plusieurs sommets de la molécule peuvent être envisagés comme site de fixation du réactif et que la position privilégiée dépend de façon très étroite de la nature de substituant radicalaire mis en jeu dans la réaction.

Conclusion.

Les réactivités de l'indolizine vis-à-vis de réactifs électrophiles, nucléophiles et radicalaires ont été examinées à l'aide de différents modèles d'approche de réactivité utilisée en chimie théorique.

L'ambivalence des sommets 1 et 3 de ce substrat dans le cas d'une attaque électrophile ne peut être expliquée que si on prend en considération de façon effective la nature du réactif. La fixation préférentielle soit en 1 soit en 3, dépend en effet de façon étroite de ce réactif.

La molécule d'indolizine paraît peu sensible aux réactions nucléophiles. Dans le cas où ce type de réaction aurait lieu, les méthodes théoriques utilisées prévoient que le premier et le deuxième site d'attaque sont respectivement les sommets 5 et 8.

Remerciements.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre trois laboratoires, engagée à l'occasion des rencontres organisées dans le cadre de la RCP 138 à Montpellier, Pau et Marseille. Les auteurs remercient vivement MM. les professeurs Daudel, Deschamps, et Jacquier pour leur aide et leurs encouragements à tous les stades de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Une revue des azaindolizines, entreprise par l'un de nous (G.M.), montre que 60 systèmes environ sur les 128 possibles sont actuellement connus, au moins par un seul dérivé.
- (2) M. Scholtz et W. Fraude, *Ber.*, **46**, 1069 (1913).
- (3a) W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, 4226 (1964); (b) W. L. F. Armarego, *ibid.*, 191 (1966).
- (4a) E. T. Borrows, D. O. Holland, et J. Kenyon, *ibid.*, 1075 (1966); (b) N. P. Buu-Hoi et N. Hoan, *Rec. Trav. Chim.*, **68**, 441 (1949); (c) N. P. Buu-Hoi, N. Hoan et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 489 (1950).
- (5a) A. E. Tschitschibabin et F. N. Stepanow, *Ber.*, **62**, 1068 (1929); (b) E. T. Borrows, D. O. Holland, et J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 1069 (1946); (c) D. E. Ames, T. F. Grey et W. A. Jones, *ibid.*, 620 (1959).
- (6) E. T. Borrows et D. O. Holland, *Chem. Rev.*, **42**, 611 (1948).
- (7) H. C. Longuet-Higgins et C. A. Coulson, *Trans. Faraday Soc.*, **43**, 87 (1947).
- (8) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, et H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1433 (1954).
- (9) P. J. Black, R. D. Brown, et M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.*, **19**, 1325 (1966).
- (10) R. J. Pugmire, M. J. Robins, D. M. Grant et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1887 (1971).
- (11) J. Bertran, O. Chalvet, R. Daudel, T. F. W. McKillop, et G. H. Schmid, *Tetrahedron*, **26**, 339 (1970).
- (12) O. Chalvet, R. Daudel, et T. F. W. McKillop, *ibid.*, **26**, 349 (1970).
- (13) A. Dargelos, J. Migliaccio, et M. Chaillet, *ibid.*, **27**, 5673 (1971).
- (14) J. Deschamps, J. Arriau, et P. Parmentier, *ibid.*, **27**, 5779 (1971).
- (15) J. Arriau, M. Chaillet, et J. Deschamps, *ibid.*, **27**, 5807 (1971).
- (16) O. Chalvet, R. Royer, et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).