

Intermediaires dans le rearrangement de Dimroth d'imidazo[1,2-a]pyridines

Robert Jacquier, Hélène Lopez, et Georges Maury

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés,
Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 34060, MONTPELLIER-CEDEX, FRANCE

Reçu le 20 avril 1973

Les imidazo[1,2-a]pyridines subissent le réarrangement de Dimroth en milieu aqueux basique si le noyau est active par des groupements nitro en position 6 ou 8. La réaction peut être limitée à la formation de composés intermédiaires de ce réarrangement qui ont été étudiés en RMN notamment.

Une publication récente de notre laboratoire a montré que l'existence du réarrangement de Dimroth des diaza-indolizines **1** en milieu basique dépend du nombre et de la position des substituants aza dans le cycle à six chaînons (1). Ainsi les méthyl-3 imidazo[1,2-a] et [1,2-c]pyrimidines se transposent en isomères méthyl-2 en milieu hydroalcoolique, au contraire des méthyl-2 ou -3 imidazo[1,2-a]pyridines (1). Nous montrons dans la présente publication que la transposition des imidazo[1,2-a]pyridines peut être cependant induite par des substituants attracteurs d'électrons convenablement situés sur l'hétéro-cycle.

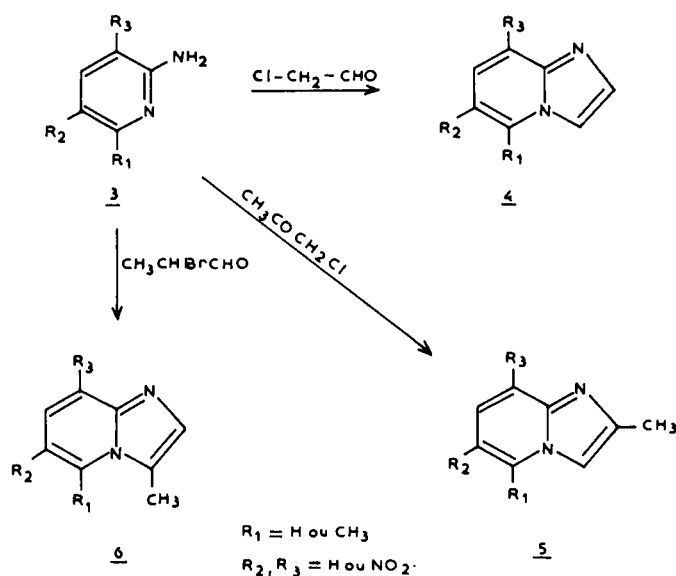


Schéma 1

Résultats.

Les nitro-6 et nitro-8 imidazo[1,2-a]pyridines utilisées dans ce travail ont été obtenues en appliquant la synthèse classique à partir d'une amino-2 pyridine et un composé carbonyle α -halogéné (2,3). Suivant que l'on utilise l' α -chloroacétaldéhyde, la chloroacétone ou l' α -bromopropionaldéhyde, il est possible d'accéder aux dérivés, non substitués en 2 ou 3, méthylés en 2 ou méthylés en 3 respectivement (Schéma 1) (1). Pour éviter un réarrangement prématuré, les condensations précédentes ont été réalisées en milieu *n*-butanolique neutre.

La préparation des amino-2 nitro-3 et -5 méthyl-6 pyridines (conduisant aux méthyl-5 nitro-8 et -6 imidazo[1,2-a]pyridines) par nitration de l'amino-2 méthyl-6 pyridine a été décrite précédemment (5). Contrairement aux conclusions de cette publication, nous avons surtout obtenu l'isomère amino-2 nitro-3 méthyl-6 pyridine dont la structure a été prouvée par RMN. La condensation de ce composé avec l' α -chloroacétaldéhyde et l' α -bromopropionaldéhyde conduit, respectivement, aux nitro-8 méthyl-5 imidazo[1,2-a]pyridine (**7**) ($R = H$, $R' = CH_3$) et nitro-8 diméthyl-3,5 imidazo[1,2-a]pyridine (**7**) ($R = R' = CH_3$) dont les structures sont également compatibles avec les spectres de RMN (Tableau I).

L'introduction directe de substituants en position 3 des composés **4** ($R_1 = H$, R_2 , ou $R_3 = NO_2$) par substitution électrophile (3,4) est une autre manière de différencier les positions 2 et 3 du noyau et de rendre possible l'observation du réarrangement de Dimroth. Ainsi, la bromation par le *N*-bromosuccinimide des nitro-6 ou -8 imidazo[1,2-*a*]pyridines conduit aux seuls dérivés mono-substitués en 3 comme le montre aisément la RMN. Il en est de même de la chloration par le *N*-chlorosuccinimide ou la nitration par l'acide nitrique en présence d'acide sulfurique.

Placées en milieu aqueux basique, les nitro-6 ou -8 imidazo[1,2-*a*]pyridines précédentes subissent le réarrangement de Dimroth (Schéma 2). Des conditions relativement douces ont été mises en œuvre puisque, dans l'ensemble, des vitesses de réarrangement convenables sont obtenues dans les mélanges eau-acétonitrile ou eau-diméthylsulfoxyde contenant des concentrations de soude comprises entre 10^{-1} et 10^{-4} mole/l à 65° (Tableau II). Comme dans le cas des diazaindolizines (1), nous avons vérifié que le réarrangement est équilibré puisque les mêmes proportions d'isomères sont obtenues à l'équilibre à partir des méthyl-3 et méthyl-2 nitro-6 imidazo[1,2-*a*]pyridines, ou à partir des méthyl-3 et méthyl-2 nitro-8 imidazo[1,2-*a*]pyridines. D'autre part, le réarrangement s'effectue préférentiellement vers l'isomère substitué en position 2 dans tous les cas étudiés. Le déplacement de l'équilibre vers cet isomère dépend de la nature du substituant en 2 ou 3 et il est plus accentué s'il s'agit d'un groupe nitro ou halogéno plutôt qu'un groupe méthyle. Sur le plan synthétique, l'étude de réarrangement nous a ainsi permis d'accéder à des imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 2 par des groupes nitro ou halogéno alors que leur préparation à partir d'un amino-hétérocycle ou par substitution directe du noyau apparaît difficilement réalisable.

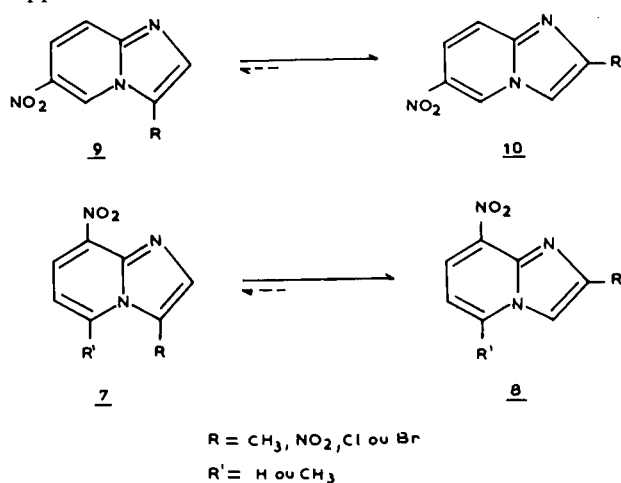


Schéma 2

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la caractérisation des structures des différentes nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines repose essentiellement sur la RMN (Tableau I) et utilise l'ensemble des remarques suivantes. Les couples d'isomères nitro-2 et nitro-3 sont aisément identifiés sur la base du déblindage exercé par le groupe nitro-3 sur le proton H-5 en position *peri*. Ceci permet de constater que la constante de couplage J_{67} est légèrement supérieure à J_{56} et, par analogie, d'attribuer les signaux H-5 et H-7 de l'ensemble des isomères nitro-8. L'attribution des signaux des isomères nitro-6 (dans lesquels H-5 est toujours le proton le plus déblindé) est basée, de manière analogue, sur l'existence d'un couplage entre H-5 et H-7 plus important qu'entre H-5 et H-8. La seule indétermination concerne les protons H-2 et H-3; cependant, dans le cas des isomères nitro-6, l'existence d'un couplage entre H-3 et H-8 permet de lever cette ambiguïté. En tenant compte des spectres d'imidazo[1,2-*a*]pyridines déjà publiés (6,7), il est possible d'apprécier l'effet des groupes nitro aux différentes positions du noyau (Tableau I).

Discussion.

On admet que le réarrangement de Dimroth est une suite d'équilibres faisant intervenir un ou plusieurs intermédiaires très rarement détectés (8). Pratiquement, aucun de ces intermédiaires n'a été directement mis en évidence dans les réarrangements d'azaindolizines décrits dans la littérature (1). Le mécanisme couramment accepté met en œuvre deux sortes d'intermédiaires: les hydrates covalents conservant l'intégrité du squelette de l'hétérocycle, ou bien les tautomères obtenus par ouverture de ces hydrates (1). Nous avons essayé de mettre en évidence les intermédiaires réactionnels du réarrangement des nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines afin d'en étudier la structure.

Chaque imidazo[1,2-*a*]pyridine étudiée se transpose dans l'acétonitrile aqueux ou le diméthylsulfoxyde aqueux si la concentration en soude est nettement inférieure à 10^{-1} mole/l. L'utilisation de concentrations comprises entre 10^{-1} et 1 mole/l environ entraîne dans chaque cas l'apparition quantitative d'un nouveau composé ayant tendance à se décomposer si on augmente encore la concentration en soude ou si on cherche à l'isoler. Ces composés sont des intermédiaires du réarrangement de Dimroth. En effet, le même composé se forme à partir des imidazo[1,2-*a*]pyridines isomères substituées en 2 ou 3; par neutralisation avec l'acide acétique, on récupère en bon rendement l'imidazo[1,2-*a*]pyridine transposée. Les spectres UV des intermédiaires sont très différents de ceux des nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines et présentent, en général, une absorption vers 250, 350, et 430 nm.

Les spectres de RMN des intermédiaires sont rapportés dans le Tableau III. Ces spectres sont de deux types. Ceux du type A présentent tous leurs signaux très blindés

par rapport aux signaux des composés de départ; ces spectres sont obtenus dans l'acétonitrile aqueux pour l'ensemble des composés étudiés et dans le diméthylsulfoxyde aqueux pour la plupart de ces composés. Les spectres du type B, obtenus dans le diméthylsulfoxyde aqueux à partir de **7** ($R = \text{NO}_2$, Cl ou Br, $R' = \text{H}$), présentent des blindages plus modérés et des couplages entièrement différents.

L'attribution des signaux des spectres du type A est basée sur les hypothèses suivantes:

a) L'attaque de l'hétérocycle par OH^- s'effectue en position 5, position la plus électrophile du noyau imidazo[1,2-a]pyridine (**9**).

b) Dans la série des intermédiaires issus de nitro-6 imidazo[1,2-a]pyridines, J_{57} est supérieure à J_{58} .

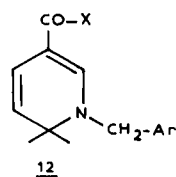
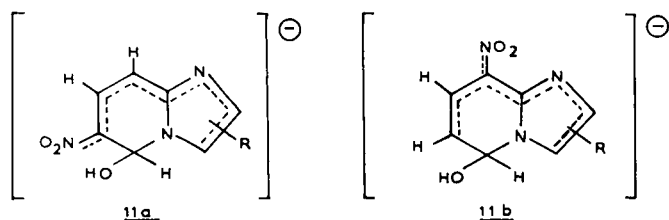
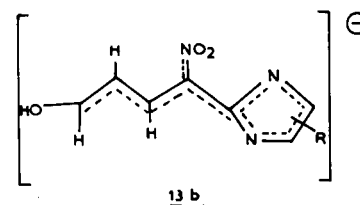
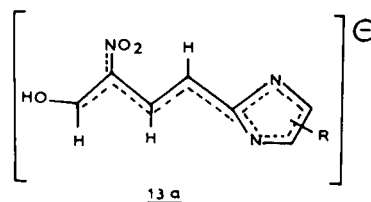
c) Dans la série des intermédiaires issus de nitro-8 imidazo[1,2-a]pyridines, H-7 est plus déblindé que H-5 par suite de la proximité du groupe nitro. Remarquons qu'une attribution analogue a été faite en ce qui concerne le sel de potassium du dinitro-4,6 benzofuroxanne (**10**).

Dans tous les spectres appartenant au type A, on constate un net blindage des protons des intermédiaires par rapport aux imidazo[1,2-a]pyridines correspondantes dans le même solvant. Cet effet traduit une perte partielle d'aromaticité mais aussi le caractère anionique des intermédiaires qui s'apparentent ainsi aux complexes de Meisenheimer (**11**,**12**). Indépendamment de la position du groupe nitro en 6 ou 8 et de la nature du solvant, le blindage de H-5 (2 à 3,5 ppm) apparaît plus prononcé que celui de H-7 (~ 1,5 ppm) ou H-6. Ceci découle de l'orientation en 5 de la substitution nucléophile entraînant une diminution du caractère *s* de C-5.

Les constantes de couplage des intermédiaires du type A ont des valeurs caractéristiques dépendant peu de la substitution du noyau (Tableau III). Ces valeurs et le blindage élevé des protons correspondants favorisent une structure bicyclique du type anion dérivé d'hydrate co-

valent **11a** ou **11b**. En particulier, les constantes de couplage J_{56} , J_{57} , et J_{67} des intermédiaires **11b** sont remarquablement semblables aux constantes J_{56} , J_{46} , et J_{45} des dihydro-1,6 pyridines **12** substituées en 3 par un groupe attracteur d'électrons (**13**).

Les spectres précédents dépendent de la température. Ainsi, une variation de température entre -30° et $+70^\circ$ entraîne l'évolution des signaux H-2 et H-3 des intermédiaires issus de **9** ($R = \text{H}$) et de **7** ($R = R' = \text{H}$) ou bien du signal H-2 ou -3 des intermédiaires issus de **9** ou **10** ($R = \text{CH}_3$) et **7** ou **8** ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$), la coalescence se situant à températures proches de la température ambiante. Ceci résulte de la permutation rapide des protons en 2 et 3 et montre que les spectres obtenus ne correspondent pas à une seule entité mais à la moyenne des spectres de plusieurs intermédiaires parmi lesquels **11a** et **11b** sont prépondérants et où interviennent également les tautomères **13a** et **13b** ou leurs stéréoisomères.



Des intermédiaires analogues ont été également obtenus à partir de **9** ($R = \text{CH}_3$) et **7** ($R = \text{CH}_3$ ou NO_2 , $R' = \text{H}$) en utilisant le méthanolate de sodium dans le diméthylsulfoxyde. Leurs spectres de RMN sont du type A, notamment par les constantes de couplage, et présentent en particulier un pic méthyle correspondant au groupe méthoxy-5.

Les spectres de RMN des intermédiaires du type B sont plus difficilement interprétables. Si on suppose que le groupe nitro-8 provoque un déblindage de H-7 par rapport à H-5, la constante J_{67} est alors inférieure à J_{56} au contraire des intermédiaires de type A. Ceci suggère une structure analogue à **13b** ou ses stéréoisomères (cf. Référence 14) bien qu'une attaque de l'hétérocycle en position 7 au lieu de 5 ne soit pas à exclure (**15**).

TABLEAU I
Spectres de RMN des imidazo[1,2-*a*]pyridines préparées

Substituants	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	J ₂₃	J ₃₈	J ₅₆	J ₅₈	J ₆₇	J ₅₇	J ₇₈
Nitro-6 (b)	7,73	8,17	9,83		7,87	7,71	1,3	0,8		0,8		2,2	9,8
Nitro-8 (a)	7,87	7,77	8,48	6,97	8,20		1,2		6,6	0,8	7,6	1,1	
Dinitro-2,6 (b)		9,00	9,84		8,13	7,84		0,7		0,9		2,2	10,1
Dinitro-2,8 (b)		9,18	9,03	7,40	8,58				6,6		7,6	1	
Dinitro-3,6 (b,c)	8,96		10,10		8,44	8,14				0,8		2,3	9,8
Dinitro-3,8 (b)	8,80		9,53	7,64	8,60				6,6		7,8	1,1	
Méthyl-2 nitro-6 (a)	2,50	7,57	9,20		7,93	7,57	0,9	0,7		0,8		2,2	10
Méthyl-2 nitro-8 (a)	2,55	7,58	8,40	6,90	8,14		0,9			0,7		2,1	9,8
Méthyl-3 nitro-6 (a)	7,58	2,57	9,00		7,87	7,60	0,9			0,7		2,1	9,8
Méthyl-3 nitro-8 (a)	7,64	2,53	8,22	7,00	8,17		0,9		6,7		7,5	1	
Méthyl-5 nitro-6 (a)	7,87	7,77	3,08		7,87	7,64	1,4	0,8		0,4			9,7
Méthyl-5 nitro-8 (a)	7,87	7,67	2,78	6,82	8,18		1,3		0,9		7,6		
Diméthyl-3,5 nitro-8 (b)	7,43	2,84	3,00	6,70	8,00		0,8		0,9		7,5	0,8	
Phényl-2 nitro-6 (b,d)	7,5-8,2	8,97	10,10		8,44	~8,10						2	10
Phényl-2 nitro-8 (b)	7,3-8,2	8,64	8,92	7,09	8,25				6,5		7,5	1	
Chloro-2 nitro-6 (a)		8,10	9,77		8,02	7,62		0,6		0,8		2,1	9,8
Chloro-2 nitro-8 (b)		8,33	8,92	7,21	8,36				6,7		7,7	1,1	
Chloro-3 nitro-6 (a)	7,74		9,20		7,99	7,68				0,8		2,2	10
Chloro-3 nitro-8 (a)	7,80		8,41	7,12	8,28				6,8		7,8	1,2	
Bromo-2 nitro-6 (b)		8,30	9,77		7,97	7,67		0,7		0,8		2,2	10
Bromo-2 nitro-8 (b)		8,44	8,96	7,25	8,38				6,6		7,8	1,1	
Bromo-3 nitro-6 (a)	7,80		9,21		8,02	7,70				0,8		2,1	9,8
Bromo-3 nitro-8 (a)	7,86		8,47	7,12	8,29				6,7		7,4	1,1	

(a) Solvant: deutérochloroforme. (b) Solvant: diméthylsulfoxyde-d₆. (c) On distingue également des couplages à longue distance, probablement: J₂₅ ≈ 0,5 et J₂₇ ≈ 0,6. (d) Composé très peu soluble.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur platine chauffante Leitz 350. Les spectres UV ont été obtenus avec un appareil Beckman DK-2A et les spectres de RMN avec le spectromètre Varian HA-100 et, accessoirement, Varian T-60 ou A-60. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz par rapport au TMS comme référence interne.

Synthèses des nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir d'amino-2 pyridines et de composés carbonylés α -halogénés.

Le mode opératoire utilisé a déjà été décrit dans une publication précédente (1). Les détails de chaque préparation sont rapportés dans le Tableau IV et les spectres de RMN des composés préparés dans le Tableau I.

Substitutions électrophiles de nitro-6 ou -8 imidazo[1,2-*a*]pyridines.

a. Nitration.

On ajoute par petites fractions 0,05 mole d'imidazo[1,2-*a*]pyridine à 20 ml d'acide sulfurique concentré agité et maintenu à 10°. Dans cette solution, on introduit goutte à goutte 6 ml d'acide nitrique concentré et on continue l'agitation pendant 1 heure à température ambiante. La solution est versée sur de la glace, le solide jaune qui précipite est filtré, dissous dans le chloroforme et la solution chloroformique lavée jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide est purifié: A partir de la nitro-6 imidazo[1,2-*a*]pyridine, on obtient ainsi **9** (R = NO₂), purifié par recristallisation (benzène-acétonitrile): F = 193°, Rdt = 45%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄N₄O₄: C, 40,39; H, 1,94; N, 26,92. Trouvé: C, 40,20; H, 1,80; N, 26,91.

A partir de la nitro-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine, on obtient **7** (R = NO₂, R' = H), purifié par recristallisation (benzène-acétonitrile): F = 174°, Rdt = 67%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄N₄O₄: C, 40,39; H, 1,94; N, 26,92; Trouvé: C, 39,85; H, 2,07; N, 26,85.

TABLEAU II
Rearrangements de Dimroth d'imidazo[1,2-a]pyridines (65°)

Réactants	Solvant	Conditions de l'équilibre	Constante de vitesse (k sec ⁻¹); concentration en soude (C mole/l.)
9 ⇌ 10 (R = CH ₃)	H ₂ O/CH ₃ CN = 50/50 (vol./vol.) [NaOH] = 10 ⁻⁴ à 10 ⁻² mole/l.	K _{equil} = 1,9	k = 2,7.10 ⁻⁶ , C = 5.10 ⁻⁴ = 3,4.10 ⁻⁶ , = 9,5.10 ⁻⁴ = 5.10 ⁻⁶ , = 3.10 ⁻³ = 6,4.10 ⁻⁶ , = 5.10 ⁻³
7 ⇌ 8 (R = CH ₃ , R' = H)	H ₂ O/CH ₃ CN = 50/50 [NaOH] = 10 ⁻⁴ à 10 ⁻² mole/l.	K _{equil} = 1,7	k = 1,3.10 ⁻⁶ , C = 5.10 ⁻⁴
9 ⇌ 10 (R = NO ₂)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 33/67 [NaOH] = 0,2 mole/l.	65% de réarrangement après 32 h.	
7 → 8 (R = NO ₂ , R' = H)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 10/90 [NaOH] = 0,1 mole/l.	Transformation totale après 12 h.	
9 → 10 (R = Br)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 10/90 [NaOH] = 0,1 mole/l.	Transformation totale après 35 h.	
7 ⇌ 8 (R = Br, R' = H)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 10/90 [NaOH] = 0,1 mole/l.	75% de réarrangement après 140 h.	
9 → 10 (R = Cl)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 10/90 [NaOH] = 0,1 mole/l.	Transformation totale après 8 h.	
7 → 8 (R = Cl, R' = H)	H ₂ O/(CH ₃) ₂ SO = 33/67 [NaOH] = 0,1 mole/l.	Transformation totale après 4 h.	

TABLEAU III
Spectres de RMN des intermédiaires des rearrangements de Dimroth d'imidazo[1,2-a]pyridines

Composé de départ	Solvant	R ₂	Déplacements chimiques (en ppm par rapport au TMS)				R ₈	Constantes de couplage (Hz)
			R ₃	R ₅	R ₆	R ₇		
9 (R = H)	a	6,98	7,20 (c)	6,62	6,87	6,22	J ₅₇ = 0,9, J ₇₈ = 10,2	
	b	6,97	7,24 (c)	6,67	6,88	6,19	J ₇₈ = 10,5, J ₅₇ < 1	
7 (R = R' = H)	a	7,19 (c)	6,14	5,76	7,03		J ₅₆ = 3,5, J ₅₇ = 0,7, J ₆₇ = 10,3	
	b	7,34 (c)	6,30	5,87	7,09		J ₅₆ = 3,8, J ₅₇ = 0,8, J ₆₇ = 10,5	
9 (R = CH ₃) ou	a	6,67	6,90 (c)	6,52	6,14	6,89	J ₅₇ = 2 à 3,2 (d), J ₇₈ = 10	
10 (R = CH ₃)	b	6,83	7,07 (c)	6,72	6,26	7,00	J ₅₇ < 0,8, J ₇₈ = 10,5	
7 (R = CH ₃ , R' = H) ou	a	6,94 (c)	6,06	5,78	7,04		J ₅₆ = 3,5, J ₆₇ = 10,4	
8 (R = CH ₃ , R' = H)	b	6,96 (c)	6,09	5,78	7,03		J ₅₆ = 3,8, J ₆₇ = 10,6	
9 (R = NO ₂) ou	a	8,19	6,82	6,09	7,08	6,21	J ₅₇ = 0,8, J ₇₈ = 10	
10 (R = NO ₂)	b	8,29	7,56	7,56	7,03	6,00	J ₅₇ < 1, J ₇₈ = 10	
7 (R = NO ₂ , R' = H)	b	7,94	8,08 ou 9,18	5,95	9,18 ou 8,08		J ₅₆ ou ₆₇ = 8,5, J ₆₇ ou ₅₆ = 14,8	
	a	6,63	6,07	6,07	6,37	5,67	J ₅₇ = 0,9, J ₇₈ = 10,1	
9 (R = Cl)	b	7,24	6,66	6,66	6,95	6,07	J ₅₇ < 0,5, J ₇₈ = 10,2	
	a	7,16	6,03	5,77	6,75		J ₅₆ = 3,5, J ₆₇ = 10,5	
7 (R = Cl, R' = H) ou	b	6,59	8,05 ou 9,13	5,80	9,13 ou 8,05		J ₅₆ ou ₆₇ = 8,5, J ₆₇ ou ₅₆ = 14,5	
8 (R = Cl, R' = H)	a	6,68	6,07	6,07	6,34	5,70	J ₅₇ = 0,9, J ₇₈ = 10,2	
9 (R = Br)	b	7,31	6,67	6,67	6,94	6,18		
	a	7,46	6,33	6,03	7,00		J ₅₆ = 3,3, J ₆₇ = 10,3	
7 (R = Br, R' = H)	b	6,64	8,04 ou 9,13	5,75	9,13 ou 8,04		J ₅₆ ou ₆₇ = 8,8, J ₆₇ ou ₅₆ = 14,8	

(a) Mélange eau/acétonitrile: 55/45 volume à volume sauf dans le cas de **7** (R = Cl, R' = H) où 15° de diméthylsulfoxyde est ajouté. Concentration en soude comprise entre 0,1 et 1 mole/l selon les cas. (b) Mélange eau/diméthylsulfoxyde: de 20/80 à 55/45 selon les cas. Concentration en soude comprise entre 0,1 et 1 mole/l. (c) Pics larges évoluant avec la température. (d) Valeur variant avec la proportion d'eau dans le solvant.

TABLEAU IV
Condensations d' α -aminopyridines et de composés carbonyles α -halogénés

Composés de départ	Imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	Solvant réactionnel	Purification	Rdt % après traitement	F°	Formule	C%	Analyse H%	N%
Amino-2 nitro-3 pyridine et chloracétaldéhyde	8 (R = R' = H)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + EtOH	41	191	C ₇ H ₅ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,09 3,10	25,76 25,66
Amino-2 nitro-5 pyridine et chloracétaldéhyde	10 (R = H)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + EtOH	46	235	C ₇ H ₅ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,09 3,10	25,76 25,78
Amino-2 nitro-3 pyridine et chloracétone	8 (R = CH ₃ , R' = H)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + AcOEt	20	179	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 3,81	23,72 23,54
Amino-2 nitro-5 pyridine et chloracétone	10 (R = CH ₃)	Ethanol	Chromato.: ϕ H; AcOEt = 9:1	24	199	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 3,95	23,72 23,86
Amino-2 nitro-3 pyridine et bromo-2 propional	7 (R = CH ₃)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + AcOEt	41	161	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 4,12	23,72 23,77
Amino-2 nitro-5 pyridine et bromo-2 propional	9 (R = CH ₃)	Ethanol	Recrist.: ϕ H + <i>n</i> -Hexane	22	157	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 4,03	23,72 23,73
Amino-2 nitro-3 pyridine et bromure de phénacyle	8 (R = ϕ , R' = H)(a)	<i>n</i> -Butanol	Chromato.: ϕ H; AcOEt = 9:1	25	140	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂ · ½2H ₂ O	Calc. Tr.	4,06 4,18	16,93 16,84
Amino-2 nitro-5 pyridine et bromure de phénacyle	10 (R = ϕ)(a)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: DMF	65	256	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,79 3,82	17,56 17,65
Amino-2 nitro-3 méthyl-6 pyridine et chloracétaldéhyde	8 (R = H, R' = CH ₃)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + EtOH	52	176	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 3,93	23,72 23,49
Amino-2 nitro-3 méthyl-6 pyridine et bromo-2 propanal	7 (R = R' = CH ₃)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + EtOH	21	182	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	4,75 4,88	21,98 21,86
Amino-2 nitro-5 méthyl-6 pyridine et chloracétaldéhyde	Méthyl-5 nitro-6 imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (b)	<i>n</i> -Butanol	Recrist.: ϕ H + EtOH	41	182	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	Calc. Tr.	3,95 4,04	23,72 23,57

(a) Ces composés ont déjà été décrits (2). (b) Composé obtenu, à côté de **8** (R = H, R' = CH₃), en traitant un mélange de nitro-3 et nitro-5 amino-2 méthyl-6 pyridine par le chloracétaldéhyde.

b. Halogénéation.

Une solution de 0,05 mole de nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine et 1,5 équivalents de *N*-bromosuccinimide (ou *N*-chlorosuccinimide) dans 20 ml de chloroforme, est portée à reflux jusqu'à ce que la CCM montre la disparition du composé de départ. On filtre le succinimide et évapore le solvant. Le solide est lavé à l'eau puis purifié: A partir de la nitro-6 imidazo[1,2-*a*]pyridine, on obtient: **9** (R = Br), purifié par recristallisation (benzène-acétate d'éthyle): F = 130°, Rdt = 43%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄N₃O₂Br: C, 34,71; H, 1,65; N, 17,64; Br, 33,05. Trouvé: C, 34,75; H, 1,81; N, 17,24; Br, 32,97.

A partir de **9** (R = Cl), purifié par chromatographie (benzène-éther de P. = 50-50): F = 112°, Rdt = 52%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄ClN₃O₂: C, 42,53; H, 2,02; N, 21,26; Cl, 17,97. Trouvé: C, 42,58; H, 2,23; N, 21,01; Cl, 17,95.

A partir de la nitro-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine, on obtient: **7** (R = Br, R' = H), purifié par recristallisation (benzène-acétate d'éthyle): F = 192°, Rdt = 65%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄BrN₃O₂: C, 34,71; H, 1,65; N, 17,64; Br, 33,05. Trouvé: C, 34,53; H, 1,65; N, 17,42; Br, 32,14.

7 (R = Cl, R' = H), purifié par chromatographie (benzène-acétate d'éthyle 80-20): F = 170°, Rdt = 42%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄ClN₃O₂: C, 42,53; H, 2,02; N, 21,26; Cl, 17,97. Trouvé: C, 41,99; H, 2,39; N, 19,67; Cl, 17,01.

Imidazo[1,2-*a*]pyridines préparées par réarrangement de Dimroth.

A une solution de 0,25 g d'imidazo[1,2-*a*]pyridine substituée en position 3 dans 2,5 ml de mélange eau/diméthylsulfoxyde (ou acétonitrile) = 1/3 (en volumes), on ajoute, en refroidissant, de la soude 6*N* jusqu'à obtention d'une concentration globale de 1 mole de soude par litre. On vérifie par RMN que l'intermédiaire réactionnel s'est entièrement formé. On verse alors la solution dans 10 ml d'eau et on neutralise par l'acide acétique. L'imidazo[1,2-*a*]pyridine isomère substituée en 2 précipite, est filtrée puis purifiée. A partir de **9** (R = NO₂), on obtient la dinitro-2,6 imidazo[1,2-*a*]pyridine, recristallisée dans le benzène-éthanol: F = 208°, Rdt 64%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄N₄O₄: C, 40,38; H, 1,94; N, 26,92. Trouvé: C, 40,38; H, 2,00; N, 26,89.

A partir de **7** (R = NO₂, R' = H), on obtient la dinitro 2,8 imidazo[1,2-*a*]pyridine, recristallisée dans le benzène-éthanol-acétonitrile: F = 234°, Rdt = 81%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄N₄O₄: C, 40,39; H, 1,94; N, 26,92. Trouvé: C, 40,38; H, 1,93; N, 26,87.

A partir de **9** (R = Br), on obtient la bromo-2 nitro-6 imidazo[1,2-*a*]pyridine, recristallisée dans le benzène-acétonitrile: F = 228°, Rdt = 63%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄BrN₃O₂: C, 34,71; H, 1,65; N, 17,64. Trouvé: C, 34,36; H, 1,61; N, 17,56.

A partir de **7** (R = Br, R' = H), on obtient la bromo-2 nitro-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine, recristallisée dans le benzène-acétonitrile: F = 218°, Rdt = 47%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄BrN₃O₂: C, 34,71; H, 1,65; N, 17,64. Trouvé: C, 34,71; H, 1,65; N, 17,66.

A partir de **9** (R = Cl), on a obtenu la chloro-2 nitro-6 imidazo[1,2-*a*]pyridine par chauffage dans le mélange benzène/acétate d'éthyle = 50/50. Le solide obtenu est purifié par chromatographie (éluant: éther de pétrole/benzène = 50/50): F = 218°, Rdt = 22% après traitement.

Analyse: Calc. pour C₇H₄ClN₃O₂: C, 42,53; H, 2,02; N, 21,26; Cl, 17,97. Trouvé: C, 42,65; H, 1,96; N, 21,41; Cl, 17,93.

Le même composé peut être obtenu à partir de l'intermédiaire réactionnel du réarrangement de Dimroth, selon le mode opératoire décrit précédemment: Rdt = 78%.

A partir de **7** (R = Cl, R' = H), on a obtenu la chloro-2 nitro-8 imidazo[1,2-*a*]pyridine lors d'une tentative de purification par chromatographie sur alumine neutre d'activité II-III: F = 198°, Rdt = 43%.

Analyse: Calc. pour C₇H₄ClN₃O₂: C, 42,53; H, 2,02; N, 21,26; Cl, 17,97. Trouvé: C, 42,05; H, 2,19; N, 20,90; Cl, 17,63.

REFERENCES

- (1) P. Guerret, R. Jacquier, et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 643 (1971).
- (2) L. M. Werbel et M. L. Zamora, *ibid.*, **2**, 287 (1965).
- (3) W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.*, **30**, 4081 (1965).
- (4) P. Paolini et K. Robins, *ibid.*, **30**, 4085 (1965).
- (5) L. N. Pino et W. S. Zehring, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3154 (1965).
- (6) P. J. Black, M. L. Heffernan, L. M. Jackman, Q. N. Porter, et G. R. Underwood, *Aust. J. Chem.*, **17**, 1128 (1964).
- (7) W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *Tetrahedron*, **21**, 353 (1965).
- (8) T. Fujii, T. Itaya, C. C. Wu, et F. Tanaka, *ibid.*, **27**, 2415 (1971).
- (9) J. Arriau, O. Chalvet, A. Dargelos, et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 659 (1973).
- (10) W. P. Norris et J. Osmundsen, *J. Org. Chem.*, **30**, 2407 (1965).
- (11) M. R. Crampton et V. Gold, *J. Chem. Soc.*, 4293 (1964).
- (12) K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5495 (1965).
- (13) H. Diekmann, G. Englert, et K. Wallenfels, *Tetrahedron*, **20**, 281 (1964).
- (14) B. Stanovnik et M. Tišler, *Chimia*, **25**, 272 (1971).
- (15) R. Schaal, F. Terrier, J.-C. Halle, et A.-P. Chatrousse, *Tetrahedron Letters*, 1393 (1970).

English Summary.

Imidazo[1,2-*a*]pyridines activated by a nitro group at position 6 or 8 undergo the Dimroth rearrangement in aqueous basic media. Intermediates of the rearrangement have been detected and their structures spectroscopically investigated.