

Approche théorique de la réactivité chimique des azaindènes: 2.Imidazo[1,2]azines

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

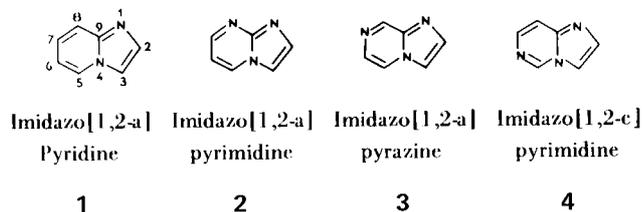
(b) Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée, CNRS, Rue du Maroc, Paris, France

(c) Laboratoire de Synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés, U.S.T.L., 34060 Montpellier, France
Actuellement: Département de Chimie, Faculté des Sciences de Rabat, Maroc

Reçu le 9 Avril 1974

Plusieurs modèles théoriques ont été appliqués à l'étude de la réactivité de quatre systèmes hétérocycliques du type imidazo[1,2]azine, et les résultats obtenus ont été comparés.

Nous avons précédemment montré que l'application de diverses méthodes théoriques (notamment le modèle à liaison délocalisée) permet de rendre compte de façon satisfaisante des propriétés chimiques de l'indolizine (1). Ceci nous a incité à examiner le cas des azaindolizines, **1** à **4** dérivant formellement de l'indolizine par remplacement des groupes CH de l'hétérocycle par des azotes.



Plus particulièrement, notre but a été de comparer les résultats théoriques et expérimentaux concernant l'attaque nucléophile des hétérocycles **1** à **4** par les anions OR^- dans le réarrangement de Dimroth en milieu basique (Schéma 1). Par extension, l'examen sur le plan théorique de la réactivité de ces systèmes a été également effectué.

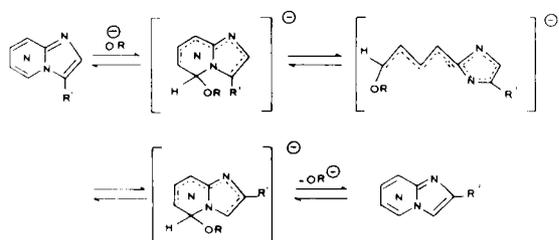


Schéma 1

Les données de la littérature montrent que la substitution électrophile des imidazo[1,2]azines s'effectue préférentiellement en position 3. C'est le cas de l'halo-

génation, la nitrosation et le couplage diazoïque (4-9). Le deuxième site de substitution préférentielle semble être la position 5, la bromation de la méthyl-3 imidazo[1,2-a]pyridine par exemple conduisant au dérivé bromo-5 (5). Les réactifs nucléophiles au contraire attaquent seulement le cycle à 6 chaînons, l'orientation et la facilité de la substitution dépendant de la nature du substrat et du réactif (2,3).

La simple analyse des diagrammes statiques déduits d'un calcul de type HMO, déjà effectué dans le cas des imidazo[1,2-a]pyridine et -pyrimidine (4,8), a été étendue à l'ensemble des systèmes **1** à **4**. De même, les indices de réactivité déduits des charges frontières et du modèle de Wheland ont été examinés (Tableau I). Chaque fois que les résultats déduits des modèles précédents sont en contradiction, l'examen de la réactivité a été complété en appliquant le modèle à liaison délocalisée dans lequel la facilité d'attaque d'une position donnée de l'hétérocycle est déduite du calcul de l'énergie du super système hétérocycle-réactif (1). Une méthode du type HMO a été utilisée et les paramètres du supersystème ont été obtenus par un calcul itératif de type ω appliqué à la molécule non substituée (1); la nature du réactif R est introduite dans les calculs par le biais des intégrales:

$$\alpha_R = \alpha_c + \delta_R \cdot \beta_{c-c} \text{ avec } -3 < \delta_R < +3$$

$$\beta_{c-R} = 0,5 \beta_{c-c}$$

Substitution électrophile.

Quel que soit le système hétérocyclique examiné ou le modèle théorique appliqué, la position 3 apparaît la plus réactive vis-à-vis des réactifs électrophiles (Tableau I). En ce qui concerne la position de réactivité immédiatement inférieure, on constate une contradiction entre les con-

TABLEAU 1

Indices de réactivité statiques et dynamiques des systèmes 1 à 4

Molécule	Positions	Charges π	Charges frontières		Modèle de Wheland	
			E	N	E	N
1	2	1,074	0,0310	0,0506	-2,0827	-2,5137
	3	1,095	0,2811	0,0008	-1,7128	-2,3482
	5	0,968	0,1498	0,3151	-1,8986	-1,9785
	6	1,042	0,0518	0,0502	-2,0213	-2,3257
	7	1,010	0,1119	0,1929	-2,0627	-2,1030
	8	1,020	0,1226	0,2832	-1,8889	-2,1203
Ordres de réactivité	$\begin{cases} \text{E} \\ \text{N} \end{cases}$	$3 > 2 > 6$ $5 > 7 \cong 8$	$3 > 5 > 8$	$5 > 8 > 7$	$3 > 8 \cong 5$	$5 > 7 > 8$
2	2	1,077	0,0682	0,0607	-2,0496	-2,4382
	3	1,081	0,3224	0,0019	-1,8081	-2,4915
	5	0,946	0,1279	0,3119	-1,9260	-1,9569
	6	1,037	0,0317	0,0433	-2,0958	-2,3115
	7	0,950	0,0994	0,2206	-2,1619	-2,1497
	Ordres de réactivité	$\begin{cases} \text{E} \\ \text{N} \end{cases}$	$3 > 2 > 6$ $5 > 7 > 6$	$3 > 5 > 7$	$5 > 7 > 2$	$3 > 5 > 2$
3	2	1,076	0,0360	0,0609	-2,0722	-2,4497
	3	1,081	0,2890	0,0027	-1,8275	-2,4232
	5	0,973	0,1820	0,2900	-1,8489	-1,9867
	6	1,020	0,0722	0,0354	-2,1223	-2,3504
	8	0,954	0,0719	0,3284	-2,1263	-2,0797
	Ordres de réactivité	$\begin{cases} \text{E} \\ \text{N} \end{cases}$	$3 > 2 > 6$ $8 > 5 > 6$	$3 > 5 > 6 \cong 8$	$8 > 5 > 2$	$3 > 5 > 2$
4	2	1,080	0,0605	0,0571	-2,0473	-2,4626
	3	1,077	0,2858	0,0012	-1,8299	-2,4115
	5	0,910	0,1297	0,3365	-1,9755	-1,9881
	7	0,997	0,1589	0,1513	-2,0258	-2,2036
	8	1,015	0,0970	0,2938	-1,9274	-2,0138
	Ordres de réactivité	$\begin{cases} \text{E} \\ \text{N} \end{cases}$	$2 \cong 3 > 8$ $5 > 7 > 8$	$3 > 7 > 5$	$5 > 8 > 7$	$3 > 8 > 5$

E: attaque par un électrophile; N: attaque par un nucléophile.

clusions tirées du calcul des charges totales et du calcul des charges frontières, notamment dans le cas de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, **1**. L'application du modèle à liaison délocalisée (Figure 1) montre qu'effectivement la position 3 est de loin la plus réactive. D'autre part, la deuxième orientation préférentielle est en position 5 (si $0 < \delta_R < +3$) ou en 8 (si $-3 < \delta_R < 0$), c'est-à-dire dans le cas d'un réactif électrophile "dur" ou d'un réactif électrophile "mou", respectivement (10). Ces conclusions sont en accord avec l'expérience (5), comme nous l'avons déjà rapporté.

Pentimalli et Passalacqua ont noté que la substitution électrophile de **2** est plus difficile que celle de **1** ou l'indolizine elle-même (9). Les conclusions tirées du calcul des énergies de polarisation déterminées en utilisant le modèle de Wheland, confirment cette observation. En

effet, l'introduction d'un groupe aza en position 1 de l'indolizine modifie peu la réactivité de la position 3; la réactivité de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **1** est, par contre, sensiblement diminuée par l'introduction d'un substituant aza en positions 8, 7 ou 6 dans le cycle à six chaînons (Tableau 1 et réf. 1).

L'étude quantitative de la deutériation en milieu acide des noyaux imidazo[1,2-*a*]pyridine **1**, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **2** et leurs formes *N*-alkylées cationiques montre qu'il s'agit d'une substitution électrophile intéressant exclusivement la position 3 (11). Les résultats cinétiques contenus dans ce travail (11) ont été comparés avec les énergies de polarisation électrophile (déduites de l'application du modèle de Wheland) des composés **1**, **2** et leurs formes *N*-protonées en **5** et **6**, respectivement) dont les structures électroniques sont analogues à celles des formes

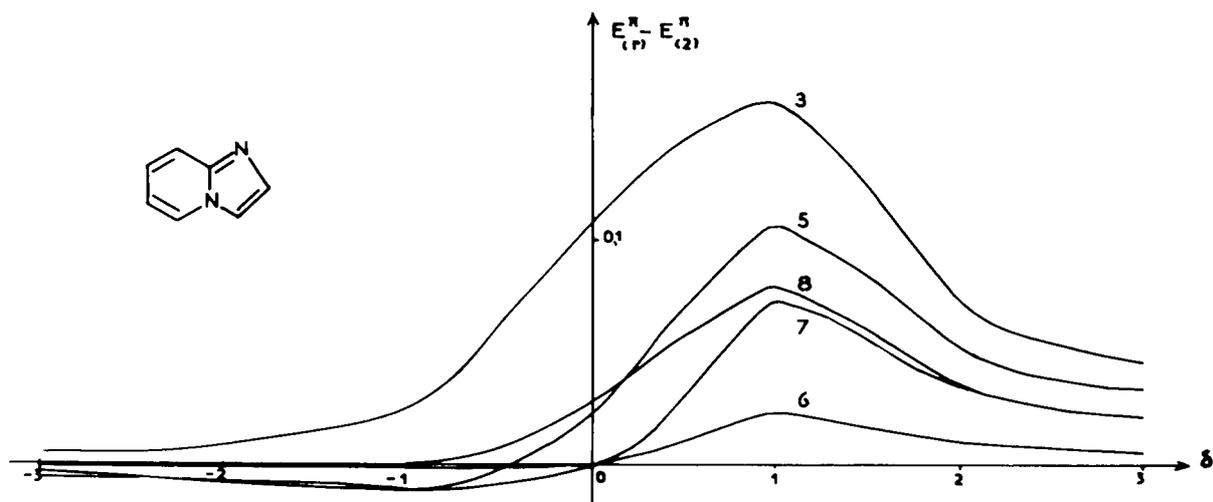


Figure 1: Substitution électrophile de l'imidazo[1,2-a]pyridine (Modèle à liaison délocalisée)

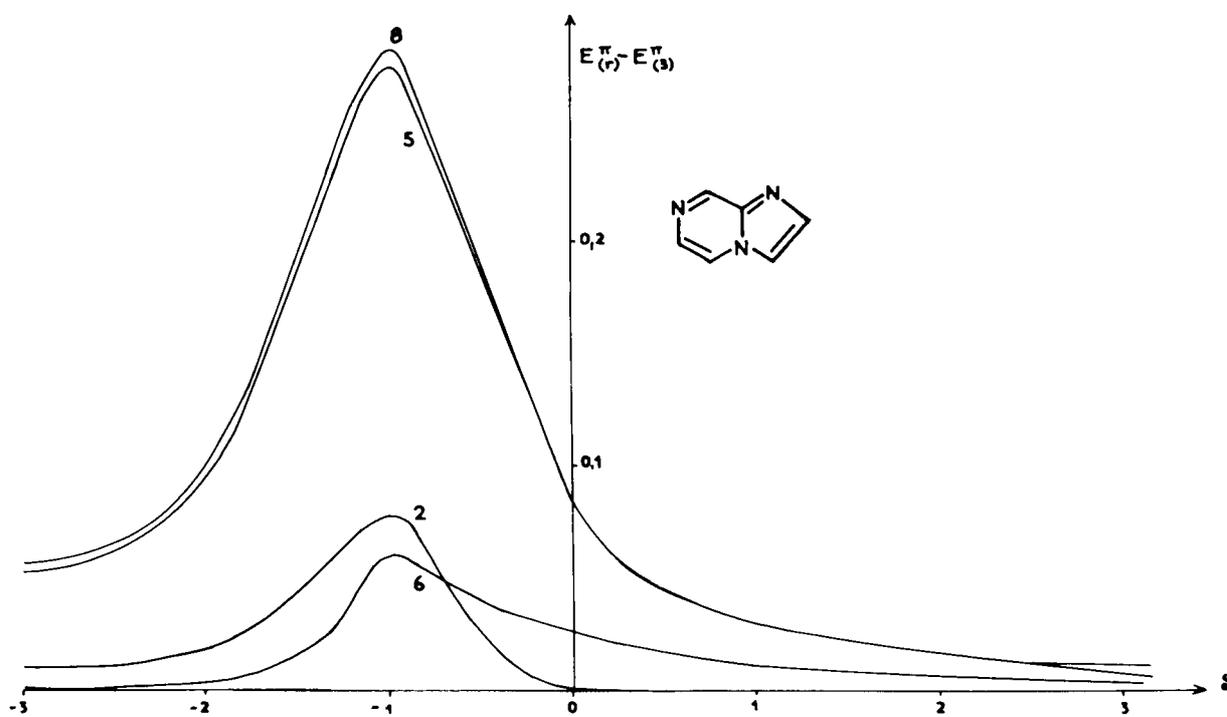


Figure 2: Attaque nucléophile de l'imidazo[1,2-a]pyrazine (Modèle à liaison délocalisée).

N-alkylées correspondantes (Tableau II). On constate un accord excellent entre résultats théoriques et résultats expérimentaux. On remarque, par ailleurs, que l'introduction d'un groupe aza en position 8 diminue bien la réactivité de la position 3 vis-à-vis des réactifs électrophiles. La même tendance se retrouve au niveau des cations *N*-substitués 5 et 6 beaucoup moins réactifs que les bases libres correspondantes, ce qui montre que l'échange H/D s'effectue au niveau des bases libres plutôt

TABLEAU II

Système	1	2	5	6
EP (a)	-1,7128	-1,8081	-1,9194	-2,7250
T (b)	4, 5	13	31	> 300

(a) Energie de polarisation (en unités β) au niveau de la position 3.
 (b) Temps de demi-réaction (en heures) dans la substitution H/D en position 3 en milieu acide (11).

que des acides conjugués (11).

Substitution nucléophile.

L'ensemble des méthodes théoriques appliquées montre que les systèmes **1**, **2** et **4** doivent être attaqués en position 5 par les agents nucléophiles. Ceci correspond effectivement aux données expérimentales puisque ces systèmes subissent le réarrangement de Dimroth en milieu basique, c'est-à-dire la fission de la liaison 4-5 provoquée par l'attaque nucléophile en 5 (2).

Au contraire, dans le cas de l'imidazo[1,2-*a*]pyrazine **3**, il apparaît une inversion de réactivité des sommets 5 et 8 en ce qui concerne les conclusions tirées des charges totales et des charges frontières. Expérimentalement, on sait que l'imidazo[1,2-*a*]pyrazine ne subit pas d'attaque nucléophile en milieu basique dans des conditions où les systèmes **2** et **4** sont attaqués (2). D'un autre côté, le cycle pyrazine d'un système homologue de **3**, les amino-3-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyrazines, est attaqué en position 8 et non 5 par l'eau en milieu acide (12). Les résultats obtenus par utilisation du modèle à liaison délocalisée (Figure 2) montrent que les positions 5 et 8 ont des réactivités nettement supérieures à celles des positions 6 ou 2, mais sont pratiquement identiques pour des nucléophiles tels que: $-3 < \delta_R < -3$, avec une légère prépondérance de la réactivité de la position 8 pour: $-3 < \delta_R < 0$.

Les vitesses globales des réarrangements de Dimroth des dérivés méthyl-3 des systèmes **1** à **4** en milieu alcalin sont décroissantes dans l'ordre $\mathbf{4} > \mathbf{2} \gg \mathbf{1}$ et **3** (2a). On déduit du Tableau I un classement analogue en ce qui concerne

les charges π de la position 5 attaquée, fait qui avait déjà été remarqué (2). Par contre, le classement relatif par réactivité décroissante de la position 5, basé sur l'énergie de polarisation nucléophile du modèle de Wheland, ne conduit pas à une séquence concordante (Tableau I): $\mathbf{2} \gg \mathbf{1} > \mathbf{3} > \mathbf{4} >$ Indolizine; on constate une différence très importante en ce qui concerne l'imidazo[1,2-*c*]pyrimidine, **4**. Il est possible que cela résulte de la seule considération, par les modèles théoriques précédents de la première étape du réarrangement qui peut être ou non cinétiquement déterminante (2b).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. Arriau, O. Chalvet, A. Dargelos et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 659 (1973).
- (2a) P. Guerret, R. Jacquier et G. Maury, *ibid.*, **8**, 693 (1971).
- (b) R. Jacquier, H. Lopez et G. Maury, *ibid.*, **10**, 755 (1973).
- (3) W. W. Paudler, C. I. P. Chao et L. S. Helmick, *ibid.*, **9**, 1157 (1972).
- (4) W. W. Paudler et H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.*, **30**, 4081 (1965).
- (5) J. P. Paolini et R. K. Robins, *ibid.*, **30**, 4085 (1965).
- (6) W. W. Paudler et H. G. Shin, *ibid.*, **33**, 1638 (1968).
- (7) T. Pyl et W. Baufeld, *Ann. Chem.*, **699**, 112 (1966).
- (8) W. W. Paudler et J. E. Kuder, *J. Org. Chem.*, **31**, 809 (1966).
- (9) L. Pentinalli et V. Passalacqua, *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 110 (1970).
- (10) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).
- (11) W. W. Paudler et L. S. Helmick, *Chem. Commun.*, 377 (1967); et *J. Org. Chem.*, **33**, 1087 (1968).
- (12) F. L. Rose, G. J. Stacey, P. J. Taylor et T. W. Thompson, *Chem. Commun.*, 1524 (1970).