

REACTIONS $S_{RN}1$ EN SERIE HETEROCYCLIQUE :
 II. REACTIVITE DU METHYL-1 CHLOROMETHYL-2 NITRO-5 IMIDAZOLE¹.

Michel P. CROZET* et Jean-Marie SURZUR

Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille
 Faculté des Sciences de St Jérôme. Laboratoire de Chimie Organique B, associé au CNRS
 LA 109, rue H. Poincaré, 13 397 Marseille Cedex 13, France.

Patrice VANELLE, Claude GHIGLIONE et José MALDONADO

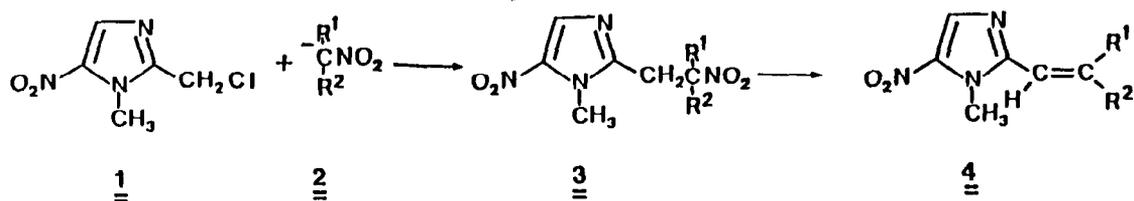
Université d'Aix-Marseille II, Faculté de Pharmacie, Laboratoire
 de Chimie Organique, 27 Boulevard J. Moulin, 13 885 Marseille Cedex 4, France.

SUMMARY : 1-Methyl-2-chloromethyl-5-nitroimidazole reacts with tertiary nitronate anions in excess to afford in high yields the previously unknown 1-methyl-5-nitro-imidazoles bearing a trisubstituted ethylenic double bond in the 2 position. These compounds are ascribed to a C-alkylation reaction according to the $S_{RN}1$ mechanism followed by base-promoted nitrous acid elimination.

Malgré l'intérêt évident des réactions $S_{RN}1$ en synthèse organique (conditions douces, sélectivité, rendements très élevés) les différentes revues² et la littérature récente³ n'indiquent que peu d'exemples de réactions mettant en jeu un groupement halométhyle primaire secondaire ou tertiaire de composés hétérocycliques. Parmi ces électrophiles intéressants à étudier du point de vue de la $S_{RN}1$, le méthyl-1 chlorométhyl-2 nitro-5 imidazole 1, préparé à partir de l'imidazole par nitration^{4a}, méthylation^{4b}, hydroxyméthylation^{4c} et chloration^{4d}, réagit avec divers nucléophiles (RS^- , RO^- , R^1R^2NH) pour conduire à des nitro-5 imidazoles diversement substitués en position 2. Ces réactions de substitution se font avec de bons rendements (80%)⁵ mais à notre connaissance ni la réactivité des anions nitronates ni la nature du mécanisme n'ont été étudiées.

Les nitro-5 imidazoles, outre leurs activités antiparasitaires (amibiase, trichomonase, lambliaze) possèdent de remarquables propriétés antimicrobiennes contre les germes anaérobies⁶. Ces médicaments appelés récemment "wunder drugs"^{6e} représentent une cible d'un grand attrait pour les études synthétiques, mécanistiques et biologiques^{6f}.

Les anions nitronates réagissent avec le chlorure de p-nitrobenzyle par O-alkylation (S_N2) et par C-alkylation ($S_{RN}1$)⁷. L'étude de ces réactions dans le cas de 1 pouvait permettre, par l'obtention de produits de C-alkylation 3, la généralisation de la $S_{RN}1$ à d'autres systèmes hétérocycliques et par élimination de HNO_2 sur ces composés, la synthèse de vinyl-2 nitro-5 imidazoles 4 nouveaux et inaccessibles par les méthodes de préparation connues^{8a} (schéma 1).



Les conditions expérimentales employées et les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1

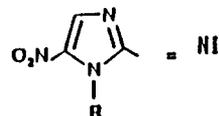
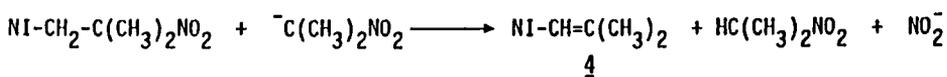
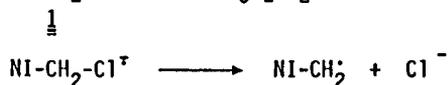
Essai	Substrat	$^+M^-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	Rdt en $\underline{4}$ ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) ^{a,8b}
1	$\underline{1}$	1 éq. (b)	43 %
2	$\underline{1}$	2 éq. (b)	88 %
3	$\underline{1}$	3 éq. (c)	75 %
4	$\underline{1}$, HCl	3 éq. (c)	71 %
5	$\underline{1}$, HCl	3 éq. (d)	46 %
6	$\underline{1}$, HCl	3 éq. (e)	34 %

(a) Toutes les réactions sont effectuées à température ambiante pendant 12 heures en présence de lumière (2 lampes au tungstène de 60 W). Les rendements en $\underline{4}$ sont calculés sur le produit isolé par chromatographie sur colonne et recristallisé par rapport à $\underline{1}$. (b) Conditions de N. Kornblum⁹ avec $\text{Li}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$ dans le DMF dégazé. (c) Conditions de R.K. Norris¹⁰ : réaction par transfert de phase avec solution aqueuse 40% de NBu_4OH et CH_2Cl_2 (3éq. de NBu_4OH). (d) NBu_4HSO_4 en présence de NaOH 10% et CH_2Cl_2 ¹¹. (e) Mêmes conditions qu'en (c) en présence d'un équivalent de p-dinitrobenzène.

Ainsi dans les conditions des essais 2 (Rdt 88%), 3 (réaction plus facile à mettre en oeuvre) ou 4 (directement sur le chlorhydrate de $\underline{1}$), le méthyl-1 isobutényl-2 nitro-5 imidazole $\underline{4}$ est obtenu avec de bons rendements.

Les observations suivantes s'accordent avec un mécanisme $S_{\text{RN}}1$: Le produit de C-alkylation est le produit très majoritaire, l'addition d'un équivalent de p-dinitrobenzène (essai 6 comparé à essai 4) abaisse fortement le rendement¹², la présence du groupement nitro est nécessaire. En effet, dans les conditions de l'essai 4, le chlorhydrate du méthyl-1 chlorométhyl-2 imidazole¹³ ne conduit pas au produit de C-alkylation¹².

Il semble donc raisonnable de proposer le schéma suivant pour rendre compte des résultats observés (schéma 2).



Les quatre premières étapes du schéma 2 sont les étapes maintenant classiques des réactions $S_{\text{RN}}1$. La dernière étape faisant intervenir l'élimination de HNO_2 à de rares exceptions^{14,15} n'est observée que lorsque le groupement méthylène est activé par un groupement attracteur (CO , $\text{CO}_2\text{R}\dots$)¹⁶ ou lorsque le groupement nitro tertiaire est situé sur un cycle^{15,17}. Dans le cas de $\underline{3}$, l'élimination aisée de HNO_2 s'explique également par l'activation du groupement méthylène par le nitro-5 imidazole¹⁸.

Le composé 4 ($R^1 = R^2 = CH_3$) ayant montré des activités biologiques intéressantes¹⁹, cette voie de synthèse a été étudiée avec d'autres anions nitronates. Les dérivés nitrés correspondants sont commerciaux ou préparés par oxydation des amines primaires par l'acide m-chloroperbenzoïque²⁰. Quelques exemples représentatifs sont présentés dans le tableau 2 en utilisant les conditions expérimentales de l'essai 4.

$R^1R^2CHNO_2$	Rdt % en <u>3</u>	F°C	Rdt % en <u>4</u>	F°C
Nitrocyclopentane			84	115
Nitrocyclohexane			76	95
Nitrocycloheptane	75	111	95 ^a	99
Nitro-2 adamantane			65	126
Nitro-2 norbornane	51	137	94 ^a	121
Nitro-2 phényl-2 éthane			61 ^b	137
Nitrocyclododécane			65	106
$CH_3CH(NO_2)CH_2OTHP^c$			46 ^b	huile

(a) Composé obtenu à partir de 3 par traitement avec 1,5 éq. de NBu_4OH dans H_2O 40% et au reflux du benzène pendant 4h. (b) Les 2 isomères Z et E sont sensiblement dans le rapport 1/1. (c) $CH_3CH(NO_2)CH_2OTHP$ contenait 30% d'alcool de départ.

L'obtention directe du produit 4 n'est pas totalement générale puisqu'à partir du nitrocycloheptane et du nitro-2 norbornane, 3 est le produit majoritaire. Par traitement de 3 dans le benzène au reflux par NBu_4OH 40% dans l'eau, on forme quantitativement les produits éthyléniques désirés 4.

En conclusion, le méthyl-1 chlorométhyl-2 nitro-5 imidazole 1 comme $p-NO_2C_6H_4CH_2Cl$ réagit avec les anions nitronates par $S_{RN}1$. Le produit de C-alkylation en présence d'un excès d'anion évolue in situ dans la majorité des cas par élimination de HNO_2 vers le dérivé éthylénique. Ces réactions permettent d'accéder avec de bons rendements à une nouvelle classe de nitro-5 imidazoles portant une double liaison éthylénique trisubstituée en position 2.

REMERCIEMENTS : Le Directeur du PIRMED, H.P. HUSSON et la Société RHONE-POULENC SANTE pour leur soutien scientifique et financier, ainsi que le Professeur P. TIMON DAVID pour certains tests biologiques, sont vivement remerciés par les auteurs.

REFERENCES ET NOTES

- 1) Cette recherche est soutenue par le Centre National de la Recherche Scientifique dans le cadre du Programme Interdisciplinaire sur les Bases Scientifiques des Médicaments PIRMED CNRS (ASP 325/83) et de l'Action Incitative Pays en Développement (AI/06943-8025).
- 2) a) N. KORNBLUM, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 734. b) J.F. BUNNETT, *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 413. c) M. CHANON et M.L. TOBE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 1. d) M. JULLIARD et M. CHANON, *Chem. Rev.* 1983, 83, 425. e) R.K. NORRIS, in "The Chemistry of Functional Groups" ; S. Patai, Z. Rappoport., Eds. ; Wiley : Chichester, 1983, Supplement D., Chapter 16, f) N. KORNBLUM, in "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their derivatives", S. Patai Ed., Supplément F, vol. 2, p. 362, 1982.
- 3) a) J. PROUSEK, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1982, 47, 1334. b) F.I. FLOWET, P.J. NEWCOMBE et R.K. NORRIS, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4202 et références citées.
- 4) a) R.G. FARGHER et F.L. PYMAN, *J. Chem. Soc.*, 1919, 115, 217. b) C.E. HAZELDINE, F.L. PYMAN

- et J. WINCHESTER, J. Chem. Soc., 1924, 125, 1431, c) MERCK & Co. Inc., Neth. Appl., 6, 413, 814, May 1965 (Chem. Abstr., 1965, 63, 18097). d) MERCK & Co. Inc., Neth. Appl. 6, 503, 901 Sept. 1965 (Chem. Abstr., 1966, 64, 12683).
- 5) a) E. WINKELMANN, W. RAETHER, U. GEBERT et A. SINHARAY, *Arzneim-Forsch. (Drug. Res.)* 1977, 27, 2251, b) E. WINKELMANN, W. RAETHER et A. SINHARAY, *ibid.* 1978, 28, 351. c) E. WINKELMANN, W. RAETHER et U. GEBERT, *ibid.*, 1978, 28, 1682. e) V.P. ARYA, K. NAGARAJAN et S.J. HENYO, *Indian J. Chem.*, 1982, 21B, 1078.
- 6) a) C. COSAR, C. CRISAN, R. HORCCOIS, R.M. JACOB, J. ROBERT, S. TCHELITCHEFF et R. VAUPRE, *Arzneim-Forsch.*, 1966, 16, 23. b) E.D. ERSLAGER dans "Medicinal Chemistry", A. Burger, Wiley-Interscience, New York, 3ème ed., 1970, vol. 1 p. 522. c) Nitroimidazoles : Chemistry, Pharmacology and Clinical Application. A. BRECCIA, B. CAVALLERI et G.E. ADAMS, Plenum Press, New York, 1982. d) M.D. NAIR et K. NAGARAJAN, Nitroimidazoles as chemotherapeutic agents dans "Progress in Drug Research", E. JUCKER, Ed., Birkhäuser Verlag, Basel, 1983, vol. 27, p. 163-252. e) T.A. ALSTON, D. J.T. PORTER et H.J. BRIGHT, *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 418. f) P. GOLDMAN, S.M. RAMOS et J.D. WUEST, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 932.
- 7) a) N. KORNBUM, R.E. MICHEL et R.C. KERBER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 5662. b) G.A. RUSSELL et W.C. DANEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 5663.
- 8) a) Pour les synthèses de vinyl-2 imidazoles voir par exemple : W. JOHN, *Ber.*, 1935, 68, 2283 ; W.E. ERNER et H.A. GREEN, U.S. 3, 050, 520 (Chem. Abstr., 1963, 57, 15120) ; P.B. BUDE et R.D. VATNE, U.S. 4, 087, 536 (Chem. Abstr., 1978, 89, 109491 z) ; W.J. ROSS, W.B. JAMIESON et M.C. Mc COWEN, *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 1035 ; J.D. ALBRIGHT et R.G. SHEPHERD, *J. Het. Chem.*, 1973, 10, 899 ; A.A. MACCO, E.F. GODEFROI et J.J.M. DROUEN, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 252. b) Tous les produits nouveaux mentionnés dans cette note ont été préparés sur plusieurs grammes pour les tests biologiques. Les caractéristiques spectrales (SM, RMN et IR) et les microanalyses sont en accord avec les structures proposées. A titre d'exemple : $\underline{4}$ ($R^1 = R^2 = CH_3$). Solide jaune clair $F = 83^\circ C$ (hexane). RMN ($CDCl_3$) δ 7,9 (s, 1H, H-4) 5,9 (m, 1H, H-éthylénique) 3,84 (s, 3H, NCH_3) 2,03 (s, 3H, CH_3) 2,16 (s, 3H, CH_3).
- 9) R.C. KERBER, G.W. URRY et N. KORNBUM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3904.
- 10) B.L. BURT, D.J. FREEMAN, P.G. GRAY, R.K. NORRIS et D. RANGLES, *Tetrahedron Letters*, 1977, 3063,
- 11) M.J. O'DONNELL, J.M. BONIECE et S.E. EARP, *Tetrahedron Letters*, 1978, 2641.
- 12) La présence d'aldehyde a été détectée par RMN du mélange réactionnel brut. Comme l'a souligné un des rapporteurs la mise au point de la réaction de O-alkylation pourrait être une alternative intéressante aux autres synthèses de formyl-2 imidazoles.
- 13) P.C. JOCELYN, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3305.
- 14) R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER et H. ROUSSEAU, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 1787.
- 15) M.P. CROZET et P. VANELLE, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 0000.
- 16) a) G.A. RUSSELL, B. MUDRYK et M. JANDOSINK, *Synthesis*, 1981, 62. b) G.A. RUSSELL et B. MUDRYK, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1879. c) N. ONO, H. MIYAKE, R. TANIKAGA et A. KAJI, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 5017 et références citées.
- 17) A. ŁYTKO-KRASUSKA, H. PIOTROWSKA et T. URBAŃSKI, *Tetrahedron Letters*, 1979, 1243.
- 18) M.R. GRIMMETT, *Ad. Heterocycl. Chem.*, 1980, 27, 318.
- 19) M.P. CROZET, P. VANELLE et RHONE-POULENC SANTE, *J. Medicin. Chem.*, en préparation.
- 20) K.E. GILBERT et W.I. BORDEN, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 659.