

ETUDE DE L'ISOMERISATION CATALYSEE DE NITRO-5 EN NITRO-4 IMIDAZOLES

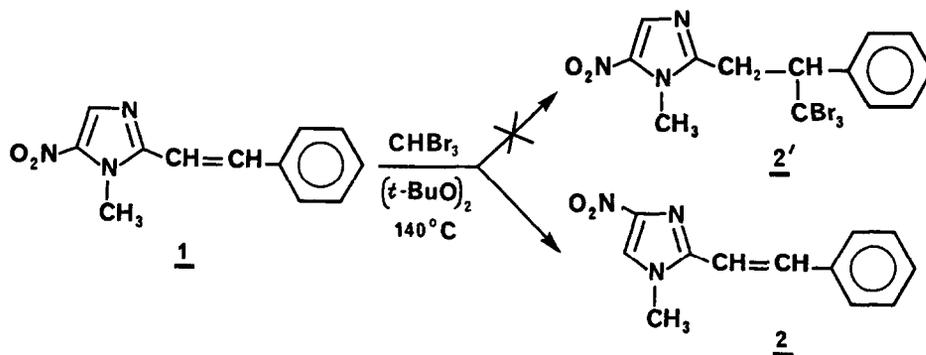
Patrice Vanelle\*<sup>ab</sup>, Olivier Jentzer<sup>b</sup>, Mebarek Bahnous<sup>b</sup> et Michel P. Crozet<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin  
13398 Marseille cedex 4 - France

<sup>b</sup>Laboratoire de Chimie Organique B, CNRS UA 109, av. Escadrille Normandie-Niemen  
13397 Marseille cedex 13 - France

**Abstract :** 1-Methyl-2-substituted-5-nitroimidazoles are easily rearranged in very good yields in presence of catalytic amount of  $\text{CH}_3\text{I}$  affording the corresponding 4-nitroimidazoles. The synthetic usefulness of this rearrangement and some mechanistic details are discussed.

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des nitroimidazoles d'intérêt biologique (1,2) dans des réactions monoélectroniques (réactions radicalaires et de transfert monoélectronique), nous avons cherché par référence aux travaux de Cadogan (3) sur le nitrostilbène, à additionner sur le méthyl-1 styryl-2 nitro-5 imidazole 1 le radical  $\cdot\text{CBr}_3$ . Or, le composé 1 dans le bromoforme au reflux en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de ditertiobutyle conduit à son isomère nitro-4 2 avec un rendement de 65% (4) et non à 2'.



Ce résultat inattendu nous a conduits à rechercher le mécanisme de cette réaction et à envisager une nouvelle méthode de synthèse de nitro-4 imidazoles.

En effet, la méthode classique de préparation des nitro-4 imidazoles par décomposition thermique d'iodures de méthyl imidazolium (5) est délicate à mettre en oeuvre : il faut former au préalable le sel quaternaire du dérivé imidazolé à transposer et associer vide et température élevée, ce qui s'avère parfois difficile (6) et conduit à des rendements décevants. De plus, un risque de polymérisation demeure avec les alkylidène

méthyl-2 nitro-5 imidazoles qu'il serait nécessaire de chauffer entre 260 et 300°C. Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette transposition du groupement nitro de la position 5 à la position 4 du noyau imidazole, nous avons soumis le diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole 3 à différents essais rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1

Réactions de transposition nitro-5-nitro-4 sur le diméthyl-1,2 nitro-5 imidazole 3<sup>a</sup>

Essai	Réactif/Solvant	T°C	Durée de la réaction	Rendement en <u>5</u>
1	10 éq. CHBr <sub>3</sub> + 0,2 éq. (tBuO) <sub>2</sub>	140	48 h	71%
2	0,2 éq. (tBuO) <sub>2</sub> / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	0%
3	10 éq. CHBr <sub>3</sub>	140	72 h	32%
4	0,1 éq. HBr / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	traces
5	0,5 éq. HBr / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	96 h	29%
6	1 éq. HBr / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	168 h	36%
7	0,1 éq. HBr + 0,1 éq. CH <sub>3</sub> I / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	72 h	60%
8	Amberlite A 15 / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	0%
9	Dowex 50 / méthanol	60	24 h	0%
10	0,1 éq. ac p-toluène sulfonique / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	0%
11	0,1 éq. ac trifluoroacétique / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	0%
12	0,1 éq. CH <sub>3</sub> I + 10 éq. CHBr <sub>3</sub>	140	48 h	73%
13	0,1 éq. CH <sub>3</sub> I / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	71%
14	0,1 éq. <u>4</u> / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	132	24 h	56%
15	0,1 éq. CH <sub>3</sub> I / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	160	24 h	95%
16	0,1 éq. <u>4</u> / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	160	24 h	97%
17	0,1 éq. CH <sub>3</sub> I / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	156	48 h	97%
18	0,1 éq. <u>4</u> / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	156	48 h	96%
19	0,1 éq. C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	156	48 h	91%
20	1,74 éq. NaI / DMF	153	72 h	0%
21	1,74 éq. KI / DMF	153	72 h	0%
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br <sup>b</sup>	156	48 h	97%

(a) Toutes les réactions sont effectuées avec 1 éq. de 3 (0,03 mole dans 15 ml de solvant). Les rendements en 5 sont calculés sur le produit isolé par chromatographie sur colonne et recristallisé.

(b) La réaction est effectuée sur 1 éq. d'iodure de triméthyl-1,2,3 nitro-5 imidazolium 4 (0,03 mole dans 15 ml de bromobenzène) (7).

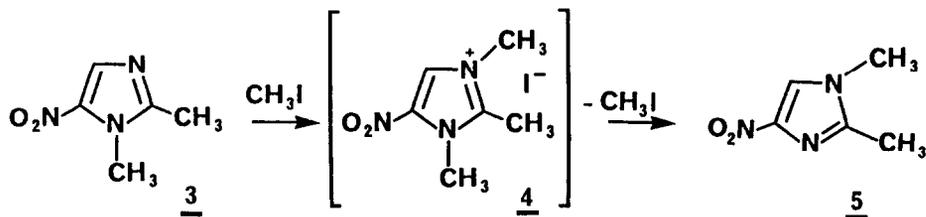
Les résultats du tableau 1 montrent que le diméthyl-1,2 nitro-4 imidazole 5 est obtenu avec d'excellents rendements en utilisant une quantité catalytique d'iodure de méthyle et en effectuant la réaction au reflux du bromobenzène (essai 17), ou en portant le nitrobenzène à

une température de 160° (essai 15). Il en est de même en utilisant une quantité catalytique d'iodure de triméthyl-1,2,3 nitro-5 imidazolium 4 (essais 18 et 16), d'iodure d'éthyle (essai 19) ou en réalisant la réaction directement sur 4 (essai 22).

Si la réaction de transposition est possible avec le bromoforme et une quantité catalytique de peroxyde de ditertiobutyle (essai 1), un mécanisme radicalaire faisant intervenir  $t\text{BuO}^{\cdot}$  ou  $\text{CH}_3^{\cdot}$  est à exclure, compte-tenu du rendement nul en 5 observé en utilisant  $(t\text{BuO})_2$  seul (essai 2). La formation de traces d'HBr à partir du bromoforme, facilitée en présence de  $(t\text{BuO})_2$ , permet l'obtention de 5.

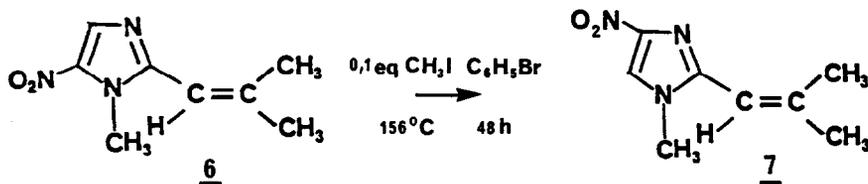
La catalyse acide par l'intermédiaire de résines sulfoniques (Amberlite A 15 : essai 8, Dowex 50 : essai 9) ou d'acides forts (ac. p-toluène sulfonique : essai 10, ac. trifluoroacétique : essai 11) ne conduit pas non plus à la formation de 5.

L'iodure de méthyle permet de quaterniser le noyau imidazole. L'intermédiaire 4 est ensuite déquaternisé par attaque de  $\text{I}^-$  et conduit à 5 :



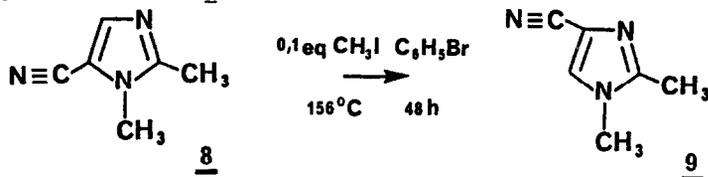
Le remplacement de  $\text{CH}_3\text{I}$  par HBr rend plus difficile la quaternisation de 3 par  $\text{CH}_3\text{Br}$  et comme  $\text{Br}^-$  est un moins bon nucléophile que  $\text{I}^-$ , les réactions sont moins efficaces (essais 4, 5, 6). La transposition de 1 en 2 s'interprète également par la formation de HBr à partir de  $\text{CHBr}_3$  catalysée par  $(t\text{BuO})_2$ , 1.HBr donnant in situ  $\text{CH}_3\text{Br}$  responsable de cette transposition. Dans les conditions de Nagarajan (8) qui décrit la synthèse de nitro-4 imidazoles portant un noyau imidazolidinone en position 2 à partir de ses isomères nitro-5, 3 est retrouvé inchangé (essais 20 et 21).

Certains nitro-4 imidazoles présentant des activités pharmacologiques intéressantes comme l'azathioprine dans la prévention du rejet des organes transplantés et le traitement de certaines maladies auto-immunes (9) ou le nitréfazole dans le traitement de l'alcoolisme chronique (10), cette voie de synthèse a été étudiée avec d'autres nitro-5 imidazoles plus complexes (2). Les nitro-4 imidazoles portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée sont facilement obtenus à partir de leurs isomères nitro-5, à l'image du méthyl-1 isopropylidèneméthyl-2 nitro-4 imidazole 7 préparé avec un rendement de 83% à partir de 6.



Enfin, nous avons montré que cette transposition n'est pas limitée aux nitro-5 imidazoles, puisqu'elle a été réalisée avec le diméthyl-1,2 cyano-5 imidazole 8. La vitesse de réarrangement est cependant beaucoup plus lente en raison probablement de la plus faible

décompression stérique dans le cas du groupement cyano, conduisant au bout de 48 h à 52% du diméthyl-1,2 cyano-4 imidazole 9 (11).



En conclusion, le chauffage au reflux du bromobenzène ou à une température de 160°C dans le nitrobenzène en présence d'une quantité catalytique d'iodure de méthyle, du dérivé nitro-5 imidazole que l'on veut transposer, constitue une méthode simple à mettre en oeuvre, générale et donnant des rendements presque quantitatifs de nitro-4 imidazoles. Dans le cas des alkylidèneméthyl-2 nitro-4 imidazoles, cette méthode permet une alternative à la réaction de C-alkylation du méthyl-1 chlorométhyl-2 nitro-4 imidazole avec les anions nitronates (12).

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique et le Groupe Rhône-Poulenc pour leur aide financière et scientifique.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1 - Cette recherche est soutenue par le Centre National de la Recherche Scientifique, Rhône-Poulenc Recherches et Rhône-Poulenc Santé dans le cadre d'une BDI cofinancée.
- 2 - (a) Crozet, M.P. ; Surzur, J.-M. ; Vanelle, P. ; Ghiglione, C. ; Maldonado, J. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1023. (b) Crozet, M.P. ; Archaimbault, G. ; Vanelle, P. ; Nouguier, R. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5133. (c) Crozet, M.P. ; Vanelle, P. dans "Substituent Effects in Radical Chemistry", Viehe, H.G. ; Janousek, Z. ; Merényi, R. ; Eds ; Nato Asi Series, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht, 1986, vol. 189, p. 335.
- 3 - (a) Cadogan, J.I.G. ; Duell, E.G. ; Inward, P.W. *J. Chem. Soc.* 1962, 4164. (b) Cadogan, J.I.G. ; Inward, P.W. *ibid.*, 4170.
- 4 - 2 solide jaune F = 177°C (Acétate d'éthyle)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,78 (s, 3H) ; 6,74 (d,  $J_{\text{trans}} = 16$  Hz, 1H) ; 7,20-7,54 (m, 5H) ; 7,62 (d,  $J = 16$  Hz, 1H) ; 7,88 (s, 1H).
- 5 - Hazeldine, C.E. ; Pyman, F.L. ; Winchester, J. *J. Chem. Soc.* 1924, 125, 1431.
- 6 - Hoffer, M. ; Mitrovic, M. ; Beaman, A. ; Brossi, A. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 993.
- 7 - 4 solide jaune. F = 185°C (EtOH absolu)  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  2,75 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,02 (s, 3H) ; 9,03 (s, 1H).
- 8 - Nagarajan, K. ; Arya, V.P. ; George, T. ; Sudarsanam, V. ; Shah, R.K. ; Nagana Goud, A. ; Shenoy, S.J. ; Honkan, V. ; Kulkarni, Y.S. ; Rao, M.K. *Indian J. Chem.* 1982, 21B, 928.
- 9 - Galanaud, P. dans "Pharmacologie Clinique. Bases de la thérapeutique", Giroud J.P. ; Mathé, G. ; Meyniel, G. ; Eds. ; Expansion Scientifique, Paris, 1978, pp. 1781-1795.
- 10 - Dusing, R. *Arzneim-Forsch.* 1982, 32, 903.
- 11 - 9 solide incolore. F = 137°C (Acétate d'éthyle)  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,39 (s, 3H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,33 (s, 1H).
- 12 - Crozet, M.P. ; Vanelle, P. ; Jentzèr, O. ; Maldonado, J. *C.R. Acad. Sci. Paris* 1988, 306, 967.

(Received in France 20 May 1988)