

Synthèse par Réaction $S_{RN}1$ de Nouveaux Dérivés en Série Imidazo[1,2-*a*]pyridine à Potentialités Pharmacologiques

Patrice VANELLE^{a*}, Nacer MADADI^a, Christine ROUBAUD^a, José MALDONADO^a et Michel P. CROZET^{b*}

^aLaboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 Bd J. Moulin, 13885 Marseille Cedex 04, France

^bRadicaux Libres et Synthèse, URA CNRS N°1412, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille, BP 562, 13397 Marseille Cedex 13, France

(Received in Belgium 11 March 1991)

Key Words: Imidazo[1,2-*a*]pyridine; Nitro derivatives; Electron-Transfer; Nitronate; $S_{RN}1$

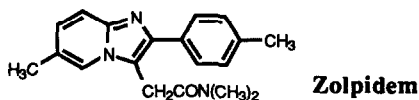
Abstract: *The study of $S_{RN}1$ reaction between 2-chloromethyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine and 2-nitropropane salts has been extended to various aliphatic, cyclic and heterocyclic nitronate anions. From C-alkylation products, base-promoted nitrous acid elimination afforded new potential pharmacological derivatives with a trisubstituted double bond at the 2 position.*

Résumé: *La 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine réagit par $S_{RN}1$ avec l'anion du 2-nitropropane et sa réactivité a été étudiée avec divers anions nitronate aliphatiques, cycliques et hétérocycliques. L'élimination de HNO_2 sur le produit de C-alkylation conduit à de nouveaux dérivés à potentialités pharmacologiques et portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée.*

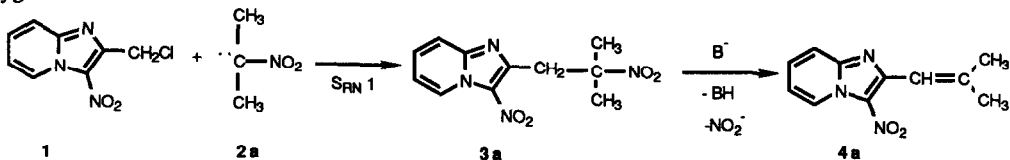
INTRODUCTION

Le développement de la recherche pharmacologique a permis de formuler un nouveau concept dans le mécanisme d'action des médicaments anxiolytiques et hypnotiques. La spécificité des effets de ces substances sur les fonctions cérébrales repose sur la découverte de sites de liaison spécifique pour les benzodiazépines^{1,2} qui ont été désignés comme récepteurs ω_1 et ω_2 localisés dans le système nerveux central et ω_3 préférentiellement présents à la périphérie³.

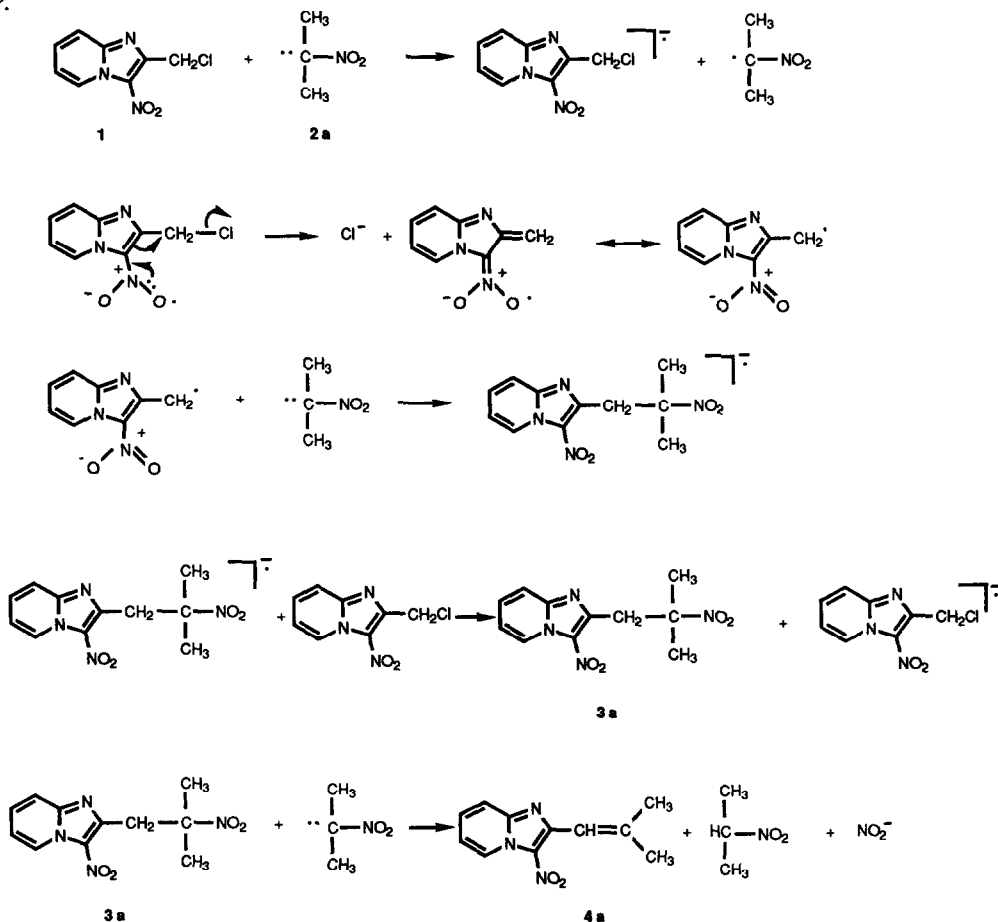
Dans la série chimique des imidazopyridines, ont pu être récemment identifiés des produits ayant une affinité préférentielle pour ces sous-types de récepteurs. Ainsi le zolpidem, agent hypnotosélectif, a une forte affinité pour le récepteur ω_1 et une faible affinité pour le récepteur ω_3 ⁴.



Nous avons récemment montré⁵ que la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo [1,2-*a*] pyridine **1** réagissait par $S_{RN}1$ avec d'excellents rendements avec l'anion du 2-nitropropane **2a** pour conduire à la 2-isopropylidèneméthyl 3-nitroimidazo [1,2-*a*] pyridine **4a** et que la réaction de C-alkylation était fortement inhibée par une quantité catalytique de di-*tert*-butylnitroxyde et à un degré moindre par le *p*-dinitrobenzène, le chlorure cuivrique et le dioxygène.



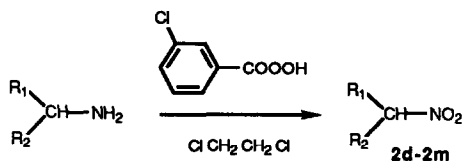
La formation de ce produit s'explique selon le schéma réactionnel présenté ci-dessous par une réaction de C-alkylation suivant le mécanisme $S_{RN}1$ suivie de l'élimination de HNO_2 sur le produit de C-alkylation **3a**; ce type d'élimination de HNO_2 en milieu basique se rencontrant avec de nombreux substrats a fait l'objet d'une revue récente⁶.



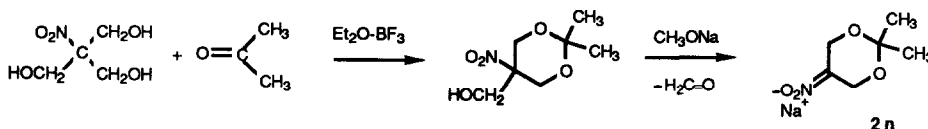
La spécificité structurale de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo [1,2-a] pyridine **1** nous a conduits à étudier la réactivité de ce composé avec d'autres anions nitronate de façon à montrer la généralité de la réaction découverte avec l'anion du 2-nitropropane. De plus, la généralisation de cette réaction aux anions nitronate aliphatiques, cycliques et hétérocycliques permettait de confirmer l'intérêt synthétique de la réaction $S_{RN}1$ et d'obtenir de nouveaux composés pharmacologiquement actifs.

RESULTATS ET DISCUSSION

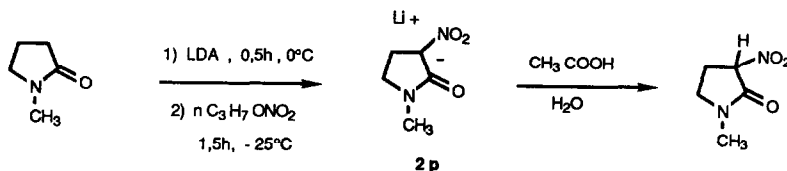
Les nitroalcanes secondaires sont des intermédiaires réactionnels très utilisés en synthèse organique. Les dérivés nitrés aliphatiques et cycliques utilisés sont soit commerciaux (2-nitropropane **2a**, nitrocyclopentane **2b**, nitrocyclohexane **2c**), soit obtenus en utilisant la méthode de GILBERT et BORDEN⁷ par oxydation directe des amines correspondantes par l'acide m-chloroperbenzoïque dans le 1,2-dichloroéthane au reflux pendant 3 heures. Le dérivé nitré est alors purifié soit par distillation (**2d**⁸, **2e**, **2g**, **2h**¹⁰, **2i**¹¹, **2j**, **2l**, **2m**) soit par recristallisation (**2f**⁹, **2k**¹²).



Parmi les anions nitronate hétérocycliques, nous nous sommes intéressés à celui du 2,2-diméthyl 5-nitro 1,3-dioxane. Cet anion nitronate **2n** est préparé par action de CH_3ONa dans le méthanol sur le 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane^{13b}, obtenu par condensation du 2-hydroxyméthyl 2-nitro propane-1,3-diol avec l'acétone en excès en présence de trifluoroboroéthérate^{13a}.



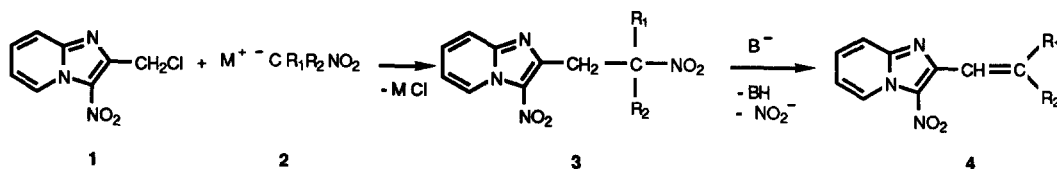
Dans la série des 5-nitroimidazoles, le 1-méthyl 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-ylidène) 5-nitroimidazole s'étant révélé 43 fois plus actif *in vivo* contre les bactéries anaérobies que le métronidazole, produit de référence¹⁴, nous avons voulu connaître l'influence du noyau lactame sur l'activité potentielle des imidazopyridines. La préparation de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one a été précédemment décrite par H. FEUER avec un rendement de 53%¹⁵.



Nous avons montré qu'il n'était pas nécessaire de synthétiser la nitrolactame pour préparer l'anion nitronate puisque celui-ci était formé avant acidification. Le sel de lithium **2p** est en effet un solide jaune stable à l'air que l'on isole avec un rendement de 70%.

Différentes conditions opératoires ont été utilisées pour étudier la réactivité de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo [1,2-a] pyridine **1** avec les anions nitronate synthétisés. Dans le cas des anions nitronate aliphatiques

et cycliques, les réactions ont lieu par transfert de phase, en faisant réagir les dérivés nitrés **2** (3 éq) avec une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau, puis avec **1** (1 éq) dans le chlorure de méthylène en présence de lumière et sous atmosphère inerte (conditions de R. K. NORRIS)¹⁶. Avec l'anion du 2,2-diméthyl 5-nitro 1,3-dioxane, la réaction a été étudiée en faisant réagir **1** avec 2 éq. de sel **2n** dans le méthanol à température ambiante, à la lumière du laboratoire et sous atmosphère inerte. Dans le cas de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one **2p**, d'autres conditions de transfert de phase ont été retenues : sel dissous dans l'eau, ajout de l'agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium, puis réaction dans le toluène.



Les résultats de ces réactions de substitution, rassemblés dans le tableau I, montrent que la réaction $S_{RN}1$ étudiée au départ entre la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine et l'anion du 2-nitropropane présente un caractère général, permettant la synthèse de nouveaux composés imidazopyridiniques portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée, avec de bons rendements (62 à 90%). Le plus faible rendement (39%) obtenu avec **2p** s'expliquerait par le fait que le produit d'élimination ne précipite pas dans le milieu réactionnel et se trouve soumis aux attaques de l'anion nitronate conduisant à des résines comme nous avons pu l'observer en série imidazolique avec les anions nitronate de nitrolactames¹⁷.

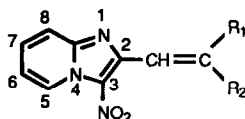
Il n'a cependant pas été possible d'isoler les produits de C-alkylation **3**. En effet, l'élimination aisée d'acide nitreux conduisant aux produits éthyléniques **4** peut s'expliquer par l'activation du groupement méthylène par le cycle imidazopyridine comme nous avons pu l'observer en série imidazolique¹⁸.

Lorsque le produit éthylénique est dissymétrique, l'obtention des stéréoisomères E et Z dans les mêmes proportions n'a été mise en évidence par la RMN que pour les composés **4i** et **4j**. Dans les autres cas, seul l'isomère E est obtenu. Cette sélectivité dans l'élimination peut s'expliquer par des conformations favorisées : ainsi, en prenant l'exemple du composé **4h**, la conformation dans laquelle le noyau phényle se trouve entre 2 atomes d'hydrogène (isomère E) est sûrement plus stable que la conformation dans laquelle apparaît une gêne stérique entre le noyau phényle et le groupement imidazopyridinique (isomère Z). Pour **4i** et **4j**, l'attribution des structures E et Z a été faite par référence à la littérature¹⁹ où l'isomère Z est celui dans lequel le CH_2 allylique est le plus déblindé et qui présente le CH_3 le plus blindé. Comme ces composés possèdent tous le groupement 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (IP) et ne se différencient que par leur partie éthylénique, leurs spectres de RMN présentent les mêmes pics correspondant aux atomes d'hydrogène du groupement IP, dont les valeurs des déplacements chimiques diffèrent très peu d'un composé à un autre.

CONCLUSION

Nous avons montré que la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine réagit avec différents anions nitronate par un mécanisme $S_{RN}1$ pour conduire à une nouvelle classe de 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée. Les dérivés obtenus sont en cours d'évaluation biologique et en fonction des résultats de ces tests, les molécules seront soumises à des études de modélisation moléculaire ce qui contribuera à mieux connaître le mécanisme d'action des médicaments hypnotiques.

Tableau 1

2-Alkylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4

N°	R ¹	R ²	Isomère	Rdt %	F°C	Formule brute
4a	CH ₃	CH ₃	-	95	167	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂
4b	-(CH ₂) ₄ -		-	90	166	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂
4c	-(CH ₂) ₅ -		-	90	110	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂
4d	-(CH ₂) ₆ -		-	94	99	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂
4e	-(CH ₂) ₇ -		-	82	92	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂
4f			-	70	80	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂
4g			-	84	150	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂
4h	CH ₃	C ₆ H ₅	E	68	200	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂
4i	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	E,Z(1:1)	77	88	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂
4j	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	E,Z(1:1)	90	90	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂
4k	-(CH ₂) ₁₁ -		-	62	146	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂
4l	-(CH ₂) ₃ -CH-	C ₆ H ₅	E	66	194	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂
4m			E	65	217	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂
4n			-	79	164	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄
4p			E	39	215	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés sur banc KOFLEK préalablement étalonné. Les distillations (boule à boule) sont effectuées sur l'appareil Kugelrohr Aldrich. Les températures d'ébullition (Eb) ne sont pas corrigées.

Les spectres ^1H RMN sont enregistrés sur spectromètre Bruker AC 200 (200 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet et (m) multiplet. Les analyses élémentaires sont effectuées au Laboratoire d'analyses de l'ENSSPICAM. Les solvants sont séchés et purifiés par les méthodes usuelles. Les séparations par chromatographie liquide (CPL) sont réalisées sur colonne de silice Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM). Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).

Préparation de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a] pyridine 1

Elle nécessite au préalable la synthèse de la 2-chlorométhylimidazo [1,2-a] pyridine obtenue en additionnant à 0,212 mole (27 g) de 1,3-dichloropropanone diluée dans 50 ml de 1,2-diméthoxyéthane, 0,204 mole (18,8 g) de 2-aminopyridine. Le mélange est agité 2 heures à 20°C et le précipité formé est collecté par filtration. Le précipité est repris par 500 ml d'éthanol anhydre et la suspension portée 2 heures au reflux. Après évaporation du solvant, on reprend par 50 ml d'eau. La solution est alcalinisée par NaHCO_3 puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur chlorure de calcium et le solide résiduel chromatographié sur alumine neutre éluee au dichlorométhane pour donner 22g de dérivé (66%) de point de fusion 91-93°C²⁰.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,77 (s, 2H, CH_2) ; 6,78 (td, J=6,8 et 1,0 Hz, 1H, H_7) ; 7,18 (ddd, J=9,0 et 6,8 et 1,0 Hz, 1H, H_6) ; 7,56 (dt, J= 9,0 et 1,0 Hz, 1H, H_5) ; 7,61 (s, 1H, H_3) ; 8,07 (dt, J=6,8 et 1,0 Hz, H_5).

0,033 mole (5,5 g) de dérivé chlorométhylé sont dissous dans 50 ml d'acide sulfurique concentré préalablement refroidi à - 10°C. On ajoute lentement 5,5 ml d'acide nitrique (d=1,38) sans dépasser 0°C. On laisse remonter la température à 20°C et on poursuit l'agitation 2 heures. La solution est versée sur de la glace et après alcalinisation, on extrait 3 fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. On obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange CHCl_3 -acétone (7/3) et recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 5,31 g de 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a] pyridine soit un rendement de 76%.

Solide jaune - F = 146-148°C²¹. RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,14 (s, 2H, CH_2) ; 7,34 (td, J=7,0 et 1,1 Hz, 1H, H_7) ; 7,70 (ddd, J=9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H_6) ; 7,88 (dt, J=9,0 et 1,1 Hz, 1H, H_8) ; 9,46 (dt, J=7,0 et 1,1 Hz, 1H, H_5).

Préparation des précurseurs des anions nitronate

* Nitroalcanes aliphatiques et cycliques

Dans un ballon bicol de 500 ml muni d'un septum, 0,20 mole (41 g titrés à 85%) d'acide m-chloroperbenzoïque sont dissous dans 600 ml de dichloro-1,2 éthane. Après avoir porté le milieu réactionnel au reflux, on ajoute goutte à goutte 0,05 mole d'amine que l'on a préalablement dissous dans 50 ml de dichloro-1,2 éthane. On laisse agiter 3 heures à 83°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, lavé 3 fois avec 500 ml de NaOH 1N et séché sur sulfate de magnésium. On évapore la phase organique et le produit est purifié par distillation sous pression réduite, ou par recristallisation.

Nitrocycloheptane **2d**⁸

Rdt= 71% - Eb_{20mmHg}= 112°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,24-1,67 [m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$] ; 1,80-2,11 (m, 4H, CH_2CHNO_2) ; 4,37 (septuplet, J=4,7 Hz,

1H,CHNO₂).

Nitrocyclooctane **2e**

Rdt= 70% - Eb₂₅mmHg= 110°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,65 [m, 6H, (CH₂)₃] ; 1,72-1,93 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 2,10-2,28 (m, 4H, CH₂CHNO₂) ; 4,64 (quintuplet, J = 6,7 Hz, 1H, CHNO₂).

2-Nitroadamantane **2f**⁹

Rdt= 96% - F= 160°C.(Lit.= 165-166°C).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,60-2,14 (m, 12H, CH+CH₂) ; 2,70 (s large, 2H, CHCHNO₂) ; 4,36 (t, J=5,0 Hz, 1H,CHNO₂).

2-exo-Nitronorbornane **2g**

Rdt= 73% - Eb₂₀mmHg= 108°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,96-1,18 (m, 3H, CH₂) ; 1,30-1,60 (m, 3H, CH₂) ; 1,70 (ddd, J = 13,5 et 8,3 et 2,5 Hz, CH exo) ; 2,08 (dq, J = 13,5 et 3,9 Hz, CH endo) ; 2,27 (s large, 1H, CH) ; 2,66 (s large, 1H, CHCHNO₂) ; 4,27 (dd, J = 8,3 et 3,9 Hz, 1H, CHNO₂).

1-Nitro 1-phényléthane **2h**¹⁰

Rdt= 52% - Eb_{0,7}mmHg= 74°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃) ; 5,55 (q, J = 7,0 Hz, 1H, CHNO₂) ; 7,29-7,44 (m, 5H, H aromatique)

2-Nitropentane **2i**¹¹

Rdt= 80% - Eb₁₀₀mmHg= 88-90°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃) ; 1,36 (sextuplet, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂CH₃) , 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃) ; 1,59-1,78 (m, 1H, CH₂CHNO₂) ; 1,90-2,09 (m, 1H, CH₂CHNO₂) ; 4,59 (sextuplet, J = 5,8 Hz, 1H, CHNO₂).

2-Méthyl 5-nitrohexane **2j**

Rdt= 59% - Eb₂₀mmHg= 90°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,83 [d, J = 6,6 Hz, 6H, (CH₃)₂] ; 1,07-1,23 [m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂] ; 1,40-1,75 (m, 2H, CH₂CHNO₂) ; 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃) ; 1,84-2,03 [m, 1H, CH(CH₃)₂] ; 4,49 (sextuplet, J = 6,7 Hz, 1H, CHNO₂).

Nitrocyclododécane **2k**¹²

Rdt= 96% - F= 29-30°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,34-1,41 [m, 18H, (CH₂)₉] ; 1,93-2,02 (m, 4H, CH₂CHNO₂) ; 4,62 (quintuplet, J = 6,4 Hz, 1H, CHNO₂).

1-Nitro 2-phényl cyclopentane **2l**

Rdt= 76% - Eb_{0,45}mmHg= 107°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,75-2,16 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 2,25-2,41 [m, 3H, CHCHNO₂+ CH₂CHNO₂] ; 4,90 (q, J = 7,7 Hz, 1H, CHNO₂) ; 7,19-7,38 (m, 5H, H aromatique).

1-Nitro 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène **2m**

Rdt= 76% - Eb_{0,1}mmHg= 93°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,80-2,29 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂) ; 2,45-2,78 (m, 2H, CH₂ benzylique) ; 2,80-3,00 (m, 2H, CH₂CHNO₂) ; 5,69 (t, J = 4,7 Hz, 1H, CHNO₂) ; 7,10-7,41 (m, 4H, H aromatique).

2,2-Diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane

Dans un ballon de 500 ml, on place 0,5 mole (75,5 g) de 2-hydroxyméthyl 2-nitro propanediol-1,3 et 1,5 mole (110 ml) d'acétone. Le mélange est chauffé environ 1 heure jusqu'à ce que le tris(hydroxyméthyl)nitrométhane soit dissous. On refroidit alors jusqu'à 15-20°C. Le triméthylol cristallise en fines aiguilles. On ajoute 0,5 mole (65 ml) de trifluoroboroéthérate sous une bonne agitation en 30 minutes. La température monte jusqu'à 55°C et les cristaux commencent à apparaître. Après 5 minutes, le milieu réactionnel est versé lentement dans 550 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite pendant 15 minutes, puis on récupère le produit formé par filtration. Après lavage à l'eau froide, recristallisation dans l'acétate d'éthyle et séchage sous vide, on obtient 68,5 g de 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane, soit un rendement de 72%. F = 133-134°C^{13a}.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 3H, CH₃) ; 1,41 (s, 3H, CH₃) ; 3,72 (s, 2H, CH₂OH) ; 4,05 (d, J = 12,9 Hz, 2H, CH₂O) ; 4,35 (d, J = 12,9 Hz, 2H, CH₂O) ; 5,51 (s, 1H, OH).

Préparation du sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one 2p

Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un thermomètre, d'un robinet surmonté d'un ballon d'argon et d'un septum, on place 0,1 mole (15 ml) de diisopropylamine dans 220 ml de tétrahydrofurane anhydre. On introduit l'argon et, à 0°C on additionne 0,104 mole de butyllithium (65 ml de n-BuLi 1,6 M dans l'hexane). On agite à température ambiante pendant 30 mn, puis on refroidit à 0°C et on ajoute 0,1 mole (10 ml) de 1-méthyl pyrrolidin-2-one. Après 30 mn d'agitation, le mélange réactionnel est refroidi à -30°C et on ajoute en 5 mn 0,114 mole (13,5 ml) de nitrate de propyle. L'agitation est maintenue 1h30 à -25°C. On évapore alors le THF sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans 200 ml d'eau puis extrait 4 fois au chlorure de méthylène pour éliminer la diisopropylamine et la 1-méthyl pyrrolidin-2-one n'ayant pas réagi. On évapore sous vide l'eau et l'on obtient le sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one qui est lavé au chlorure de méthylène. On récupère ainsi 10,60 g de cristaux jaunes après séchage sous vide, soit un rendement de 70%.

Réaction SRN1 avec les anions nitronate aliphatiques et cycliques

Dans un ballon bicol de 250 ml, 0,014 mole de nitroalcane et 10 ml d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau sont additionnés et agités sous atmosphère inerte pendant 1 heure.

On ajoute ensuite 4,73.10⁻³ mole (1 g) de 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine en solution dans 20 ml de chlorure de méthylène. On laisse sous agitation magnétique et en présence de lumière pendant 12 heures. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au chlorure de méthylène. Après réunion des phases organiques, on évapore sous vide et on solubilise le résidu obtenu dans le benzène. La phase benzénique dans laquelle le chlorure de tétrabutylammonium formé est moins soluble est alors lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. La purification se fait par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange chloroforme-acétone (7/3), puis recristallisation à chaud dans l'éthanol.

2-Isopropylidène méthyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine 4a

Anal. calc. pour C₁₁H₁₁N₃O₂ : C, 60,82 ; H, 5,10 ; N, 19,34.

Trouvé : C, 60,78 ; H, 5,14 ; N, 19,28.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,09 (d, J = 1 Hz, 3H, CH₃) ; 2,34 (d, J = 0,8Hz, 3H, CH₃) ; 7,08 (m, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,61 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,73 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Cyclopentylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine 4b

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₃N₃O₂ : C, 64,17 ; H, 5,39 ; N, 17,28.

Trouvé : C, 64,17 ; H, 5,40 ; N, 17,35.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,81 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H,

CH₂ allylique) ; 7,18 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,35 (t, J = 2,5 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7,61 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,72 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Cyclohexylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4c

Anal. Calc. pour C₁₄H₁₅N₃O₂ : C, 65,34 ; H, 5,88 ; N, 16,34.

Trouvé : C, 65,33 ; H, 5,86 ; N, 16,33.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,67 [m, 6H, (CH₂)₃] ; 2,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 3,02 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,00 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,60 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,73 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Cycloheptylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4d

Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇N₃O₂ : C, 66,39 ; H, 6,32 ; N, 15,49.

Trouvé : C, 66,33 ; H, 6,31 ; N, 15,43.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,60 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 1,76 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 2,61 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,17 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,21 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,61 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,73 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,49 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Cyclooctylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4e

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₉N₃O₂ : C, 67,33 ; H, 6,72 ; N, 14,73.

Trouvé : C, 67,29 ; H, 6,71 ; N, 14,76.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42-1,63 [m, 6H, (CH₂)₃] ; 1,86 [m, 4H, (CH₂)₂] ; 2,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 3,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,23 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,60 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,72 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,49 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Adamantylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4f

Anal. calc. pour C₁₈H₁₉N₃O₂ : C, 69,87 ; H, 6,19 ; N, 13,59.

Trouvé : C, 69,90 ; H, 6,17 ; N, 13,69.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,64-2,08 (m, 12H, CH + CH₂ adamantane) ; 2,75 (s large, 1H, CH allylique) ; 4,38 (s large, 1H, CH allylique) ; 7,02 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,71 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(2-Norborylidèneméthyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4g

Isomère E

Anal. calc. pour C₁₅H₁₅N₃O₂ : C, 66,89 ; H, 5,62 ; N, 15,61.

Trouvé : C, 66,88 ; H, 5,69 ; N, 15,59.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,2-1,9 (m, 6H, CH₂ norbornane) ; 2,62 (s large, 1H, CH) ; 2,73 (m, 2H, CH₂ allylique) ; 3,04 (s large, 1H, CH allylique) ; 7,15 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,34 (t, J = 2,5 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7,58 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, H₆) ; 7,69 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(2-Phényl propén-1-yl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4h

Isomère E

Anal. Calc. pour C₁₆H₁₃N₃O₂ : C, 68,79 ; H, 4,69 ; N, 15,05

Trouvé : C, 68,76 ; H, 4,67 ; N, 14,98.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,78 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CH₃) ; 7,23 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,26 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,35-7,70 (m, 6H, H aromatique + H₆) ; 7,81 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,52 (dt, J = 7,0

et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(2-Méthyl pentén-1-yl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **4i**

Mélange d'isomères E et Z en proportions 1:1.

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₅N₃O₂ : C, 63,64 ; H, 6,17 ; N, 17,14.

Trouvé : C, 63,71 ; H, 6,15 ; N, 17,06.

RMN ¹H (CDCl₃) *isomère E* δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃) ; 1,62 (sextuplet, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃) ; 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 2,33 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CCH₃) ; 7,10 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,60 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,49 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

isomère Z δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃) ; 1,62 (sextuplet, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃) ; 2,08 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CCH₃) ; 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,09 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,60 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,49 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(2,5-Diméthyl hexén-1-yl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **4j**

Mélange d'isomères E et Z en proportions 1:1

Anal. Calc. pour C₁₅H₁₉N₃O₂ : C, 65,90 ; H, 7,01 ; N, 15,38

Trouvé : C, 65,94 ; H, 7,07 ; N, 15,35.

RMN ¹H (CDCl₃) *isomère E* δ 0,95 [d, J = 6,5 Hz, 6H, (CH₃)₂] ; 1,37-1,78 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂) ; 2,34 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CCH₃) ; 2,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,11 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,15 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,48 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

isomère Z δ 0,94 [d, J = 6,5 Hz, 6H, (CH₃)₂] ; 1,37-1,78 [m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂] ; 2,08 (d, J = 1,2 Hz, 3H, CCH₃) ; 2,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,10 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,15 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,48 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-Cyclododécylidèneméthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **4k**

Anal. Calc. pour C₂₀H₂₇N₃O₂ : C, 70,34 ; H, 7,97 ; N, 12,31.

Trouvé : C, 70,29 ; H, 7,94 ; N, 12,32.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,20-1,80 [m, 18H, (CH₂)₉] ; 2,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,12 (s, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,60 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,73 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,48 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(2-Phényl cyclopentylidèneméthyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **4l**

Isomère E

Anal. Calc. pour C₁₉H₁₇N₃O₂ : C, 71,44 ; H, 5,37 ; N, 13,16.

Trouvé : C, 71,46 ; H, 5,39 ; N, 13,08.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,68-1,95 (m, 2H, CH₂) ; 2,00-2,36 (m, 2H, CH₂) ; 2,98-3,54 (m, 2H, CH₂ allylique) ; 3,82-3,96 (m, 1H, CHPh) ; 6,96 (q, J = 2,5 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7,19 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,24-7,50 (m, 5H, H aromatique) ; 7,59 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,75 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,44 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

2-(1,2,3,4-Tétrahydro 1-naphthalénylidèneméthyl) 3-nitroimidazo [1,2-*a*] pyridine 4m
Isomère E

Anal. calc. pour C₁₈H₁₅N₃O₂ : C, 70,79 ; H, 4,95 ; N, 13,77

Trouvé : C, 70,72 ; H, 4,97 ; N, 13,74.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,94 (quintuplet, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂) ; 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂ benzylique) ; 3,42 (td, J = 6,2 et 1,5 Hz, 2H, CH₂ allylique) ; 7,12-7,30 (m, 4H, H aromatique + CH éthylénique) ; 7,21 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,79 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 7,91 (dd, J = 8,8 et 1,8 Hz, 1H, H aromatique) ; 9,53 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

Réaction S_{RN}1 avec l'anion nitronate du 2,2-diméthyl 5-nitro 1,3-dioxane 2n

Dans un ballon tricol de 250 ml contenant 10 ml de méthanol, on introduit 9,46.10⁻³ at. g (0,22 g) de sodium par petites fractions. On agite jusqu'à dissolution du sodium. On ajoute ensuite 9,46.10⁻³ mole (1,81 g) de 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane et on chauffe une demi-heure à 45°C. Après refroidissement, 4,73.10⁻³ mole (1 g) de 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine en solution dans 20 ml de méthanol sont additionnés. On laisse réagir avec agitation magnétique, à la lumière du laboratoire et à température ambiante pendant 24 heures. On récupère le précipité formé par filtration et on évapore le méthanol sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange chloroforme-acétone (7/3) et recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,08 g de 2-(2,2-diméthyl 1,3-dioxane 5-ylidèneméthyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine soit un rendement de 79%.

2-(2,2-Diméthyl 1,3-dioxane 5-ylidèneméthyl)3-nitroimidazo[1,2-*a*] pyridine 4n

Anal. calc. pour C₁₄H₁₅N₃O₄ : C, 58,11 ; H, 5,23 ; N, 14,53.

Trouvé : C, 58,10 ; H, 5,13 ; N, 14,48.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 [s, 6H, (CH₃)₂] ; 4,49 (m, 2H, CH₂ allylique) ; 5,11 (m, 2H, CH₂ allylique) ; 7,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H, CH éthylénique) ; 7,23 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,74 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 9,47 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

Réaction S_{RN}1 avec le sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitropyrolidin-2-one 2p

Dans un ballon bicol de 100 ml, 0,01 mole (1,8 g titrés à 83%) de sel de lithium de nitrolactame et 5.10⁻⁴ mole (0,16 g) de bromure de tétrabutylammonium sont dissous dans 10 ml d'eau. Après dégazage aux ultrasons sous atmosphère inerte pendant 30mn, on ajoute 5.10⁻³ (1,06 g) de **1** dissous dans 30 ml de toluène. On opère avec agitation magnétique, sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 24 heures. On récupère la phase organique et on extrait 5 fois la phase aqueuse au toluène. Après réunion des phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore sous vide. Le filtrat est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme-acétone (7/3). Après recristallisation à chaud dans le toluène, on récupère 0,53 g de produit soit un rendement de 39%.

2-(1-Méthyl pyrrolidin-2-one 3-ylidèneméthyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine 4p

Anal. calc. pour C₁₃H₁₂N₄O₃ : C, 57,33 ; H, 4,44 ; N, 20,59.

Trouvé : C, 57,28 ; H, 4,43 ; N, 20,54.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,06 (s, 3H, NCH₃) ; 3,45 (m, 2H, CCH₂) ; 3,55 (t, J = 5,5 Hz, 2H, NCH₂) ; 7,24 (td, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₇) ; 7,63 (ddd, J = 9,0 et 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₆) ; 7,76 (dt, J = 9,0 et 1,1 Hz, 1H, H₈) ; 8,15 (t, J = 2,8 Hz, 2H, CH éthylénique) ; 9,46 (dt, J = 7,0 et 1,1 Hz, 1H, H₅).

REMERCIEMENTS:

Les auteurs remercient les Prof. J.-P. CHAPAT et J.-C. TEULADE et le Dr. A. GUEIFFIER pour leurs fructueuses discussions. Cette recherche a pu être réalisée grâce aux soutiens du CNRS, du Groupe RHONE-POULENC et du Ministère de la Recherche et de la Technologie (contrat 90 T 0541).

REFERENCES

1. Moehler, H. ; Okada, T. *Science*, **1977**, *198*, 849-851.
2. Squires, R. F. ; Braestrup, C. *Nature*, **1977**, *266*, 732-734.
3. Langer, S. Z. ; Arbilla, S. ; Scatton, B. ; Niddam, R. ; Dubois, A. dans *Imidazopyridines in Sleep Disorders*, Sauvanet, J. P. ; Langer, S. Z.; Morselli, P. L. ; Eds. ; Raven Press : New York, **1988**, pp. 55-70.
4. George, P. ; Rossey, G. ; Depoortere, H. ; Mompon, B. ; Allen, J. ; Wick, A. dans *Imidazopyridines in Sleep Disorders*, Sauvanet, J. P. ; Langer, S. Z.; Morselli, P. L. ; Eds. ; Raven Press : New York, **1988**, pp. 11-23.
5. Vanelle, P. ; Maldonado, J. ; Madadi, N. ; Gueiffier, A. ; Teulade, J.- C. ; Chapat, J.- P. ; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3013-3016.
6. Ono, N. The Nitro Function as a leaving group in Organic Synthesis. In *Nitro Compounds: Recent Advances in Synthesis and Chemistry*; Feuer, H.; Nielsen, A. T. Eds.; VCH Publishers, Inc.: New York, 1990; pp. 1-127.
7. Gilbert, K.E. ; Borden, W.T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 659-661.
8. Iffland, D. C. ; Criner, G. X. ; Koral, M. ; Lotspeich, F. J. ; Papanastassiou, Z. B. ; White, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4044-4046.
9. Archibald, T.G. ; Baum, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4645-4649.
10. Emmons, W. D. ; Pagano, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4557-4559.
11. Iffland, D. C. ; Yen, T.- F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4083-4085.
12. Komblum, N. ; Singh, H. K. ; Kelly, W. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 332-337.
13. (a) Linden, G. B. ; Gold, M. H. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1175-1176. (b) Piotrowska, T.; Urbanski, T.; Kmiotek, I. *Roczn. Chem.* **1973**, *47*, 409-413.
14. Crozet, M. P. ; Jentzer, O.; Vanelle, P. dans *Free Radical in Synthesis and Biology*; Minisci F. Ed.; Kluwer Academic Publishers : Dordrecht, **1989**, pp. 325-333.
15. Feuer, H. ; Panda, C.S. ; Hou, L. Bevinakatti, H.S. *Synthesis*, **1983**, 187-191.
16. Burt, B. L. ; Freeman, D. J. ; Gray, P. G. ; Norris, R. K. ; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3063-3066.
17. Jentzer, O. ; Vanelle, P. ; Crozet, M. P. ; Maldonado, J. ; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* soumis pour publication.
18. (a) Crozet, M. P. ; Vanelle, P. dans *Substituent Effects in Radical Chemistry*, Viehe, H.G. ; Janousek, Z. ; Merenyi, R. Eds. ; Nato Asi Series, D. Riedel Publishing Compagny : Dordrecht, **1986**, 189, pp. 335-338. (b) Crozet, M. P. ; Vanelle, P. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5477-5484.
19. Vanelle, P. ; Crozet, M. P. ; Maldonado, J. ; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, sous presse.
20. Rival, Y. Thèse de Doctorat ès-Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, **1987**.
21. Gueiffier, A. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Montpellier, **1989**.