



0040-4020(95)00539-0

Synthèse et Réactions $S_{RN}1$ en Série 3-Nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine

Christine ROUBAUD¹, Patrice VANELLE², José MALDONADO² et Michel P. CROZET^{1*}

¹Laboratoire de Chimie Moléculaire Organique, CNRS URA 1412 "Radicaux Libres et Synthèse", Université d'Aix-Marseille 3, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20, France

²Laboratoire de Chimie Organique, Université d'Aix-Marseille 2, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

Abstract: A new heterocyclic reductive alkylating agent, 2-chloromethyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine, is synthesized for the first time and shown to react under phase-transfer catalysis conditions with 2-nitropropane anion to give good yield of the C-alkylated derivative. Elimination of nitrous acid allows to obtain a new class of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives bearing a trisubstituted ethylenic bond in the 2 position. The $S_{RN}1$ mechanism of C-alkylation is confirmed by classical inhibition experiments by dioxygen, *p*-dinitrobenzene or TEMPO.

Résumé: Un nouvel agent alkylant réductible hétérocyclique, la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine, a été synthétisé pour la première fois et a été montré comme pouvant réagir dans des conditions de catalyse par transfert de phase avec l'anion du 2-nitropropane pour donner de bons rendements en produit de C-alkylation. L'élimination d'acide nitreux permet d'obtenir une nouvelle classe de dérivés de l'imidazo[1,2-*a*]pyrimidine portant une double liaison éthylénique trisubstituée en position 2. Le mécanisme $S_{RN}1$ de la C-alkylation est confirmé par des expériences classiques d'inhibition par le dioxygène, le *p*-dinitrobenzène ou le TEMPO.

INTRODUCTION

Les études de réactivité d'anions ambidents dans les réactions de substitution nucléophile, et en particulier l'étude de la réaction de C-alkylation des anions α -nitrés (anions nitronates), sont à l'origine de la découverte par Kornblum¹ et Russell² du mécanisme d'un nouveau type de réaction de substitution en chaîne faisant intervenir des radicaux anions et des radicaux libres. La généralisation de ce type de réaction à la substitution aromatique par Bunnett³ l'a conduit à proposer le sigle $S_{RN}1$ (Substitution Radical-Nucleophilic Unimolecular), qui est désormais universellement adopté pour ce type de mécanisme en chaîne. Depuis, de nombreuses études théoriques, mécanistiques et synthétiques ont été consacrées aux réactions faisant intervenir des transferts monoélectroniques⁴ montrant l'intérêt croissant de ces réactions pour des synthèses difficilement possibles par d'autres voies, en particulier lorsque les anions utilisés permettent des aménagements fonctionnels ultérieurs.⁵

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse de nouveaux agents alkylants réductibles hétérocycliques et l'étude de leur réactivité dans des réactions de transfert monoélectronique⁶ avec le but de préparer de nouvelles molécules d'intérêt biologique, nous avons envisagé d'étendre la réaction $S_{RN}1$ en série imidazo[1,2-*a*]pyrimidine. En effet, le squelette imidazo[1,2-*a*]pyrimidine est un support pharmacochimique très utilisé depuis quelques années du fait de ses multiples potentialités pharmacologiques: des activités antibactériennes,⁷ antifongiques,⁸ anti-inflammatoires, antipyrétiques et anticonvulsivantes⁹ ont été récemment démontrées, mais c'est surtout dans le domaine du système nerveux central que l'activité des imidazo[1,2-*a*]pyrimidines semble la plus prometteuse avec la mise au point de molécules spécifiquement anxiolytiques.¹⁰ L'analogie structurale avec les bases puriques renforce cet intérêt tout comme d'ailleurs la récente commercialisation du zolpidem comme hypnotique dans une série chimique isostère, celle des imidazo[1,2-*a*]pyridines.¹¹ L'utilisation de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **2**, qui à notre connaissance n'a pas été décrite, pourrait permettre par réaction de C-alkylation avec les anions nitronates, suivant un mécanisme $S_{RN}1$ (Schéma 1), l'accès à de nouveaux composés d'intérêt pharmacologique potentiel.

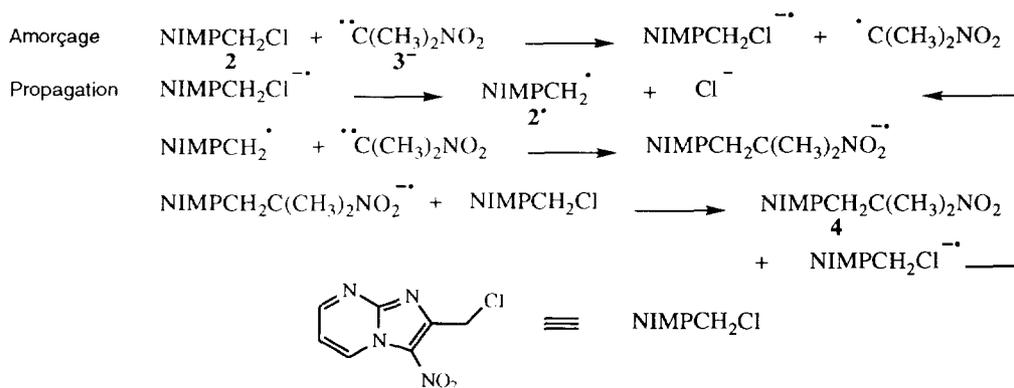


Schéma 1.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le chlorure **2** est préparé en 2 étapes (Schéma 2). La 2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **1** est obtenue par condensation, au reflux du 1,2-diméthoxyéthane, de la 1,3-dichloroacétone avec la 2-aminopyrimidine selon la technique décrite par Tschitschibabin.¹²

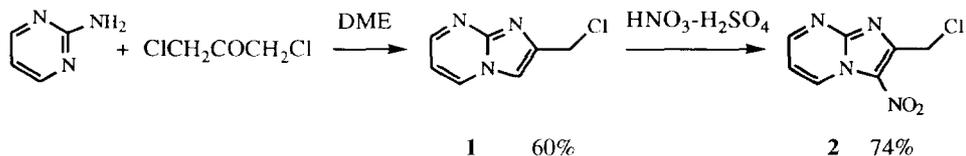


Schéma 2.

La nitration du chlorure **1** par un mélange $HNO_3-H_2SO_4$ nécessite l'isolement du produit attendu **2** par extraction au chloroforme du milieu réactionnel acide. Les essais de neutralisation du milieu réactionnel par une

solution aqueuse saturée de carbonate de sodium ou de bicarbonate de sodium ont conduit à la destruction du produit et à la formation de goudrons. Cette instabilité du chlorure **2** en milieu basique peut être liée à la possibilité de réarrangement de type Dimroth commun à de nombreuses azaindolizines.¹³ Le mécanisme invoqué pour ce réarrangement fait intervenir dans une première étape une attaque nucléophile d'une double liaison C=N du cycle pyrimidine par un ion ^-OH . Cette étape, associée à une prototropie, est suivie par un processus d'ouverture-fermeture de cycle (tautomérie cycle-chaîne). Ces réarrangements sont très sensibles à la proportion de base, des quantités importantes de produits de dégradation apparaissant avec des proportions de 5 à 10%. Le chlorure **2** pourrait se dégrader de la même façon, mais d'autres réactions de **2** en milieu basique sont envisageables.¹⁴

Pour étudier la réactivité de cet agent alkylant réductible avec un anion ambident typique, nous avons fait réagir la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **2** avec l'anion du 2-nitropropane 3^- (Schéma 3) et avons recherché l'influence des conditions expérimentales (nature du solvant, nature du cation M^+ , rapport donneur/accepteur n) sur les rendements du produit de C-alkylation **4** et de son dérivé **5** résultant de l'élimination de HNO_2 (essais 1 à 7 du Tableau 1).

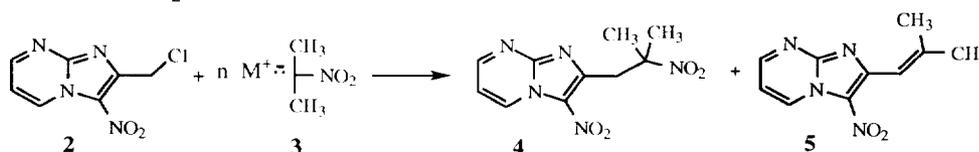


Schéma 3.

Les résultats du Tableau 1 montrent que l'anion 3^- réagit avec le chlorure **2** pour conduire à la 2-(2-méthyl 2-nitropropyl) 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **4** et à la 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **5** qui résulte de la perte d'une molécule de HNO_2 par le produit de C-alkylation **4**.

Tableau 1. Influence des conditions opératoires sur la réaction de **2** avec 3^- .^a

Essai	n	M	Solvant	Durée (h)	4 (%)	5 (%)
1	2	Li	DMF	3	traces	traces
2	2	Li	DMSO	6	-	traces
3	2	Li	MeOH	24	-	20
4	2	Li	EtOH	24	-	29
5	3	NBu ₄	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O ^b	17	-	14
6	2	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	24	63	traces
7	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	24	67	4

(a) Les réactions sont effectuées sous argon, en présence de lumière (1 lampe au tungstène de 150 W) et à température ambiante; elles sont suivies par CCM jusqu'à disparition du réactif initial **2**. Les rendements sont calculés sur les produits isolés par chromatographie sur colonne par rapport à **2**. (b) Conditions de transfert de phase, NBu₄C(CH₃)₂NO₂ est préparé par action d'une solution de NBu₄OH à 40% dans l'eau sur le 2-nitropropane. (c) Conditions de catalyse par transfert de phase, LiC(CH₃)₂NO₂ dissous dans l'eau et addition de NBu₄Br en quantité catalytique.

Les conditions expérimentales ont une influence considérable sur les rendements de **4** et **5**. Dans les conditions de Kornblum¹ avec 2 équivalents de **3** dans le DMF (essai 1) ou dans le DMSO (essai 2), le chlorure **2** est totalement consommé mais **4** et **5** ne sont isolés qu'à l'état de traces, à coté de goudrons. L'utilisation de solvants protiques comme le méthanol (essai 3) ou l'éthanol (essai 4) conduit à la formation de **5** en faible proportion. L'instabilité de **2** en présence d'un excès d'anion nitronate pourrait rendre compte de ces résultats décevants. Avec les conditions de Norris¹⁵ (conditions de transfert de phase en faisant réagir le sel de tétrabutylammonium du 2-nitropropane dans le chlorure de méthylène) (essai 5) que nous avons utilisées avec succès en série imidazo[1,2-*a*]pyridine,¹⁶ **5** est de nouveau isolé avec un faible rendement. Par contre, les conditions de catalyse par transfert de phase: sel dissous dans l'eau, ajout de l'agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium en quantité catalytique et réaction dans le toluène (essai 6) permettent d'obtenir les produits de C-alkylation **4** et **5** avec un bon rendement. Ce résultat peut s'expliquer par l'insolubilité de **4** et **5** à température ambiante dans le toluène; la précipitation de **4** et **5** au cours de la réaction empêchant leur dégradation ultérieure. L'agent de transfert de phase joue également un rôle important par sa faible solubilité dans le toluène car, dans ces conditions, l'anion nitronate passera plus lentement dans la phase organique et la base étant en faible concentration, l'élimination de HNO₂ sur le produit de C-alkylation devient peu importante.

L'influence du rapport donneur/accepteur est un facteur important dans le déroulement des réactions S_{RN}1.¹⁷ L'effet favorable d'un excès d'anion nitronate sur la réaction S_{RN}1, que nous avons mis en évidence en série hétérocyclique,¹⁸ ne se retrouve pas ici de façon aussi importante compte-tenu des conditions de catalyse par transfert de phase utilisées (essais 6 et 7).

L'étude du mécanisme de cette réaction de C-alkylation a été réalisée en recherchant à satisfaire quelques critères connus pour prouver un mécanisme S_{RN}1.¹⁹ Les essais effectués en présence d'inhibiteurs rassemblés dans le Tableau 2 sont à comparer à l'essai 7 pour les essais 8 à 14 et à l'essai 4 pour les essais 15 et 16.

Tableau 2. Réactions de **2** avec **3**^a en présence d'inhibiteurs.

Essai	n	M	Solvant	Conditions	4 (%)	5 (%)	2 (%)
8	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	O ₂	25	5	17
9	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	Obscurité	66	traces	traces
10	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	Obscurité, O ₂	17	-	55
11	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	TEMPO (0,1)	57	11	traces
12	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	TEMPO (1)	23	12	6
13	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	<i>p</i> -DNB ^d (1)	20	9	4
14	4	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^c	<i>p</i> -BQ ^e (1)	16	1	22
15	2	Li	EtOH	CuCl ₂ (0,1)	28	-	traces
16	2	Li	EtOH	CuCl ₂ (1)	-	-	27

(a)-(c) comme dans le Tableau I. (d) *p*-DNB = *p*-dinitrobenzène. (e) *p*-BQ = *p*-benzoquinone

La réaction de C-alkylation d'un anion nitronate par un agent alkylant réductible, portant le groupement partant sur un atome de carbone sp³, est un critère important de réaction S_{RN}1. En effet dans les réactions de

substitution intramoléculaire, les seules exceptions de C-alkylation d'anions nitronates qui ne sont pas des réactions $S_{RN}1$ sont relatives à des réactions photochimiques avec des cobaloximes,²⁰ à une réaction de substitution sur le 2-chlorométhyl 4-nitrothiophène appelée S_{NAEAE} (Substitution, Nucleophilic through Addition, Elimination, Addition, Elimination)²¹ et aux réactions de substitution de N-alkyl-triphénylpyridiniums.²²

Les effets des inhibiteurs de réactions $S_{RN}1$ (oxygène moléculaire, *m*- et *p*-dinitrobenzène, di-*tert*-butylnitroxyde) et l'effet de la lumière ont été précisés lors de la recherche du mécanisme par Kornblum.²³ Ils sont variables et dépendent des agents alkylants réductibles et des nucléophiles ainsi que des quantités d'inhibiteurs utilisés. Dans le cas des anions nitronates, l'inhibition de la réaction $S_{RN}1$ (C-alkylation) permet à la réaction $S_{N}2$ (O-alkylation) de devenir compétitive, mais entraîne aussi souvent la formation de produits secondaires et de goudrons.^{4a,19}

L'anion du 2-nitropropane ne réagit pas avec l'oxygène moléculaire, mais les radicaux anions de nitroaromatiques et les radicaux libres réagissent respectivement par transfert monoélectronique et par couplage avec le dioxygène qui est donc un inhibiteur de réactions de transfert monoélectronique et de réactions radicalaires.²⁴ Lorsque la réaction est réalisée en présence de dioxygène (essai 8), le rendement en C-alkylation est fortement abaissé, le rendement en **4** et **5** passant de 71% à 30% alors que le produit de départ n'est pas totalement consommé (17%).

La lumière, connue pour accélérer les réactions $S_{RN}1$ ²⁵ semble peu influencer la formation de **4** et **5**, mais comme la réaction est étudiée sur 24 h, cette durée est probablement suffisante pour compenser l'absence de lumière (essai 9). Pour l'agent alkylant **2**, il semble donc que l'illumination par une lampe de 150 W ne soit pas indispensable. L'action conjuguée du dioxygène et de l'obscurité (essai 10) semble cumulative dans l'inhibition de la réaction puisque **4** n'est isolé qu'avec un rendement de 17% et 55% de produit de départ **2** sont récupérés.

En présence de 2,2,6,6-tétraméthyl 1-pipéridine N-oxyle (TEMPO), en quantité catalytique (essai 11), le rendement global en C-alkylation est peu abaissé. Si le TEMPO est utilisé en quantité stoechiométrique (essai 12), le rendement en **4** et **5** est fortement abaissé passant de 71% à 35% et 6% de produit de départ sont retrouvés. L'obtention de la 3-nitro 2-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yloxy)méthylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **6** (respectivement avec des rendements de 3 et 6%) résultant du couplage entre le radical 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine 2-méthyle **2**[•] et le TEMPO apporte un argument supplémentaire en faveur du mécanisme $S_{RN}1$. La vitesse de piégeage d'un radical alkyle par le TEMPO avoisine la vitesse de diffusion²⁶ et le piégeage du radical intermédiaire **2**[•] dans l'hypothèse d'une réaction $S_{RN}1$ devrait être quantitatif alors que généralement ce type de produit n'est pas isolé dans les études de réactions $S_{RN}1$. Nous avons d'ailleurs été les premiers à décrire un produit de couplage avec le di-*tert*-butylnitroxyde dans une réaction $S_{RN}1$ en série 4-nitroimidazole.²⁷ Ces produits de couplage, qui sont des alkoxyamines, peuvent être dégradés dans les conditions de réactions $S_{RN}1$ lorsqu'elles portent un groupement nitro et ont généralement une stabilité thermique relativement faible qui est à l'origine de leur intérêt dans les processus de polymérisation vivante.²⁸

En présence de *p*-dinitrobenzène en quantité équimoléculaire avec **2** (essai 13), le rendement global en C-alkylation est fortement modifié puisqu'il passe de 71% à 29%, 4% de produit de départ **2** étant retrouvés inchangés. Cette inhibition peut s'expliquer par la plus forte affinité électronique du *p*-dinitrobenzène par rapport à **2** puisqu'il possède un potentiel de réduction égal à $-0,69$ V / ESC²⁹ beaucoup moins négatif que celui de **2** ($E_p = -1,00$ V / ESC). Dans ce cas, le *p*-dinitrobenzène peut jouer son rôle de meilleur accepteur d'électron et entraîner ainsi un ralentissement de la chaîne radicalaire et par conséquent, une chute du rendement en produit de

C-alkylation ($S_{RN}1$).

En remplaçant la *p*-dinitrobenzène par la *p*-benzoquinone (essai 14) dont le potentiel de réduction est encore moins négatif ($E_{1/2} = -0,54$ V / ESC),³⁰ la réaction de C-alkylation est plus inhibée et les dérivés **4** et **5** ne sont isolés qu'en faible quantité ou à l'état de traces à côté des goudrons.

L'absence d'inhibition observée par addition de chlorure cuivrique en quantité catalytique (essai 15 à comparer à l'essai 4) a déjà été notée en série imidazo[1,2-*a*]pyrimidine¹⁶ et proviendrait d'une grande aptitude des électrophiles azotés tels que **2** à se complexer avec le cuivre sachant que les dérivés imidazoliques sont connus pour complexer Cu^{++} .³¹ Par contre, en quantité stoechiométrique (essai 16) $CuCl_2$ inhibe totalement la réaction puisque les produits de C-alkylation ne se sont pas formés et que du produit de départ est récupéré (27%).

L'influence du groupement électroattracteur nitro a également été recherchée en faisant réagir la 2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **1** avec l'anion du 2-nitropropane **3**⁻ dans les conditions de l'essai 7 (Schéma 4). Au cours de cette réaction, il a été possible d'isoler deux produits résultant de la O-alkylation de l'anion nitronate, la 2-formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **7** avec un rendement de 7% et la 3-formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **8** provenant d'un réarrangement de type Dimroth¹³ de l'aldéhyde **7** avec un rendement de 27%. A côté de ces produits résultant de la réaction de O-alkylation, nous avons pu isoler la 2-(2-méthyl 2-nitropropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **9** (1%).

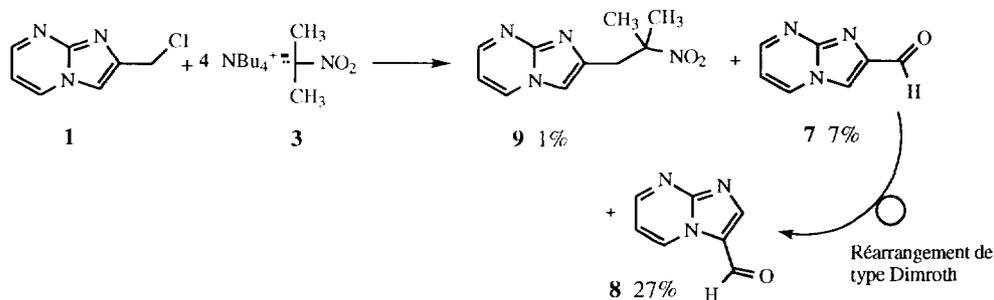


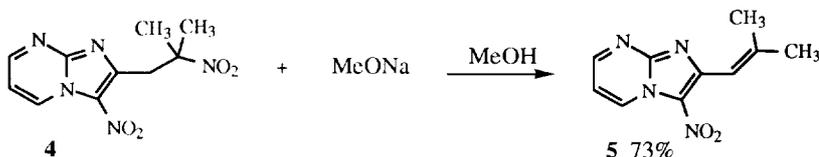
Schéma 4.

C'est la première fois que dans nos travaux un produit de C-alkylation de l'anion du 2-nitropropane est isolé avec un électrophile hétérocyclique dépourvu de groupement nitro. Le seul autre exemple a été décrit en série pyridinique lorsque le groupement libérable est un groupement nitro tertiaire.³² A la suite de cette observation, il pourrait être intéressant, du point de vue de l'étude des réactions de transfert monoélectronique en série hétérocyclique, d'étudier la réactivité d'agents alkylants pyrimidiniques et imidazo[1,2-*a*]pyrimidiniques portant un groupement moins électroattracteur que le groupement nitro comme cyano, ester ou trifluorométhyle pour déterminer si l'effet électroattracteur de tels groupements est suffisamment important dans ces hétérocycles azotés pour permettre la C-alkylation d'anions nitronates sur un atome de carbone sp^3 . En effet, les résultats en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine sont sensiblement différents de ceux observés en série *o*-nitrobenzyle où un mélange de produits de O et C-alkylation est obtenu.³³ Par ailleurs, en série benzylque le remplacement de NO_2 par CN ou CF_3 se traduit par une O-alkylation exclusive.³⁴

Les principaux critères reconnus pour la mise en évidence d'un mécanisme $S_{RN}1$ (effet du groupement nitro, C-alkylation, effets d'inhibiteurs) ont donc été satisfaits pour la réaction de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **2** avec l'anion du 2-nitropropane. Le mécanisme en chaîne de la $S_{RN}1$ pour la C-

alkylation de l'anion nitronate 3⁻ (Schéma 1) peut donc s'appliquer à ce nouvel agent alkylant réductible .

Pour compléter cette étude, nous avons étudié l'élimination de HNO₂ sur le produit de C-alkylation 4. L'élimination de HNO₂ en milieu basique a été étudiée par Norris³⁵ et montrée comme étant une élimination E₂. Par ailleurs, en raison de leur réductibilité due à la délocalisation du système π, les dérivés éthyléniques ont une activité biologique potentielle plus intéressante.^{6a,b} L'élimination de HNO₂ sur 4 en utilisant le méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante conduit à la 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine 5 avec un rendement de 73%, aucun réarrangement de type Dimroth n'étant observé en milieu méthanolique.



CONCLUSION

Nous avons pu synthétiser un nouvel agent alkylant réductible en série imidazo[1,2-a]pyrimidine et montré qu'il était possible d'étendre la réaction de C-alkylation de l'anion du 2-nitropropane à cette série hétérocyclique. Seules des conditions de catalyse par transfert de phase permettent d'obtenir le produit de C-alkylation et son dérivé éthylénique avec des rendements intéressants. Cette réaction de C-alkylation satisfait aux principaux critères de mise en évidence d'un mécanisme S_{RN}1. Son extension à d'autres anions nitronates plus complexes susceptibles d'aménagements fonctionnels ou à d'autres nucléophiles pourra permettre l'accès à des molécules d'intérêt biologique difficilement accessibles par d'autres voies. D'autres études sur ces réactions sont en cours dans nos laboratoires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés en tubes capillaires sur un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ¹H et de ¹³C 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 spectres de masse (SM) sont enregistrés sur appareil Ribermag R.10-10-C. Les analyses élémentaires sont effectuées au Service de Microanalyses de la Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme de Marseille. Les spectres Infra-rouge sont enregistrés sur spectrophotomètre Nicolet 20-SXB au Service de Spectrométrie Moléculaire de la Faculté de Saint Jérôme. Les nombres d'onde sont exprimés en cm⁻¹. 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-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyrimidine 1

Dans un ballon de 250 ml, on place la 2-aminopyrimidine (20 g, 0,21 mol) et du diméthoxyéthane (DME) anhydre (63 ml). Quand le mélange semble homogène, la 1,3-dichloroacétone (26,70 g, 0,21 mol) en solution dans du DME anhydre (42 ml) est additionnée et l'ensemble est chauffé au reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée; le précipité est dissous dans de l'eau (210 ml) et le milieu est alcalinisé jusqu'à pH = 8 avec du carbonate de sodium. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu, repris par de l'eau, est rajouté à la solution précédente. La phase aqueuse alcaline est extraite en continu à chaud par du chloroforme. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. On obtient, par chromatographie sur colonne de silice du brut réactionnel en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9/1), la 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyrimidine **1** avec un rendement de 60% (21,12 g) sous forme d'un solide jaune pâle.

F = 130 °C (CCl₄ ou hexane-éthanol: 1/1).⁸

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,80 (d, J = 0,7 Hz, 2H, CH₂); 6,90 (dd, J = 6,8, 4,2 Hz, 1H, H₆); 7,65 (s, 1H, H₃); 8,50 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H, H₅); 8,56 (dd, J = 4,2, 2,0 Hz, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 39,62 (CH₂); 109,07 (C₆); 109,22 (C₃); 133,59 (C₅); 145,02 (C₂); 150,56 (C₇); 158,28 (C_{8a}).

Anal. calc. pour C₇H₆N₃Cl: C, 50,17; H, 3,61; N, 25,07; Cl, 21,15. Tr.: C, 50,15; H, 3,58; N, 25,04; Cl, 21,10.

IR : 3340, 3100, 1645, 1580, 710.

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

Dans un ballon de 250 ml, la 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyrimidine **1** (4,5 g, 0,027 mol) est dissoute dans de l'acide sulfurique concentré (40,5 ml), préalablement refroidi à -10°C. L'acide nitrique (6,8 ml, 0,162 mol) est ajouté lentement (par petites fractions) sans dépasser 0°C. Quand la température du mélange est revenue à température ambiante, celui-ci est agité pendant 16 heures. La solution est versée sur de la glace et cette phase aqueuse acide est extraite avec du chloroforme. Après séchage de la phase organique sur du sulfate de magnésium et évaporation sous vide, le dérivé nitré attendu **2** est obtenu sous forme de cristaux jaunes avec 74% de rendement (4,27 g).

F = 120 °C (éthanol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,13 (s, 2H, CH₂); 7,45 (dd, J = 7,0, 4,3 Hz, 1H, H₆); 8,95 (dd, J = 4,3, 2,1 Hz, 1H, H₇); 9,73 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 38,18 (CH₂); 113,05 (C₆); 135,52 (C₅); 146,55 (C₂); 148,89 (C_{8a}); 155,16 (C₇). Le C₃ n'apparaît pas sur le spectre dans les conditions d'enregistrement.

Anal. calc. pour C₇H₅N₄O₂Cl: C, 39,55; H, 2,37; N, 26,35; Cl, 16,68. Tr.: C, 39,56; H, 2,36; N, 26,33; Cl, 16,5.

Préparation du sel de lithium du 2-nitropropane 3^{1,33}

Dans un ballon de 1 l, on additionne par petites fractions 0,1 atome-g (0,694 g) de lithium dans 100 ml d'éthanol absolu. Une fois la solution limpide, on ajoute 0,101 mole (9 g) de 2-nitropropane. On évapore sous vide et quand la solution devient visqueuse, on ajoute 700 ml d'éther. Le sel de lithium du 2-nitropropane **3** est récupéré par filtration, lavage à l'éther et séchage sous vide avec un rendement de 95% (9,1 g).

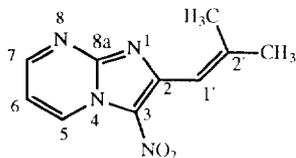
Réactions $S_{RN}1$ de la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **2** avec l'anion du 2-nitropropane **3** (Tableau 1)

Réaction dans le diméthylformamide (essai 1). La 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **2** (0,50 g, 2,35 mmol) solubilisée dans du DMF (8 ml) est additionnée à du sel de lithium du 2-nitropropane **3** (1,12 g, 12,0 mmol) dissous dans du DMF anhydre (15 ml). La solution est agitée pendant 3 heures, sous lumière et atmosphère inerte. Après évaporation sous vide du DMF, le résidu est repris à l'eau et extrait en continu par du chlorure de méthylène. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite conduit à des traces de produits de C-alkylation **4** et **5**.

Réaction dans le diméthylsulfoxyde (essai 2). La réaction est menée comme précédemment en remplaçant le diméthylformamide par le diméthylsulfoxyde et en laissant réagir pendant 6 heures. Le même traitement ne conduit qu'à des traces de **5**.

Réaction dans le méthanol (essai 3). A une solution de 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **2** (0,44 g, 2,07 mmol) dans du méthanol (12 ml) est ajouté le sel de lithium du 2-nitropropane **3** (0,39 g, 4,14 mmol). Le mélange est agité sous atmosphère inerte en présence de lumière pendant 24 heures. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu repris avec de l'eau. La solution est extraite plusieurs fois au dichlorométhane et la phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-acétone (8/2), on récupère la 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **5** avec un rendement de 20% (0,09 g).

2-(2-Méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **5**



Solide jaune. F = 163-165 °C (hexane-dichlorométhane: 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,43 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, CH_3); 7,14 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$); 7,30 (dd, $J = 7,0, 4,3$ Hz, 1H, H_6); 8,82 (dd, $J = 4,3, 2,0$ Hz, 1H, H_7); 9,70 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 21,61 (CH_3); 28,73 (CH_3); 111,64, 114,67 ($\text{C}_{1'}$, C_6); 135,66 (C_5); 147,13, 150,10, 154,10 (C_2 , C_{8a} , C_7); 154,61 (C_7). Le C_3 n'apparaît pas sur le spectre dans les conditions d'enregistrement.

Anal. calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 55,04; H, 4,62; N, 25,67. Tr.: C, 55,00; H, 4,60; N, 25,58.

Réaction dans l'éthanol (essai 4). La même réaction que précédemment, effectuée dans de l'éthanol à température ambiante, conduit cette fois au dérivé éthylénique avec 29% de rendement, avec des traces de 2-éthoxyméthyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine.

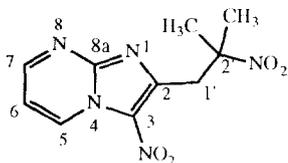
RMN ^1H partielle (CDCl_3) δ : 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H_4); 4,54 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H_3); 4,85 (s, 2H, H_1).

Conditions de catalyse par transfert de phase : eau-dichlorométhane (essai 5). Dans un ballon de 100 ml, le 2-nitropropane (0,63 g, 7,06 mmol) et une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau (4,63 ml, 7,06 mmol) sont additionnés et agités sous atmosphère inerte pendant 1 heure. On ajoute ensuite la 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-a]pyrimidine **2** (0,50 g, 2,35 mmol) en solution dans du chlorure de

méthylène (10 ml) et on laisse réagir avec agitation magnétique, en présence de lumière et sous atmosphère inerte pendant 17 heures. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au dichlorométhane. Après réunion des phases organiques, on évapore le solvant sous vide et on solubilise le résidu obtenu dans le benzène. La phase benzénique est alors lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après purification comme précédemment, on isole la 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **5** avec un rendement de 14% (0,07 g).

Conditions de catalyse par transfert de phase: eau-toluène (essai 7). A une solution de 2-chlorométhyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **2** (0,50 g, 2,35 mmol) en solution dans du toluène (15 ml), on ajoute le sel de lithium du 2-nitropropane **3** (0,89 g, 9,4 mmol) solubilisé dans de l'eau (15 ml) et le bromure de tétrabutylammonium (0,15 g, 0,47 mmol) également dans un peu d'eau. On opère avec agitation magnétique, sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 24 h. Après filtration, le solide obtenu est repris par du dichlorométhane et cette solution organique est de nouveau filtrée pour éliminer les résines formées, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. On récupère la phase organique et on extrait 5 fois la phase aqueuse de la première filtration avec du toluène. Après réunion des phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant sous pression réduite. Les 2 résidus recueillis sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-acétone (7/3). On recueille ainsi la 2-(2-méthyl 2-nitropropyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **4** avec un rendement de 67% (0,41 g) accompagnée de 4% (0,02 g) de 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **5** et de traces de 2-méthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine.

2-(2-Méthyl 2-nitropropyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **4**



RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,83 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$); 4,00 (s, 2H, CH_2); 7,36 (dd, $J = 7,0, 4,3$ Hz, 1H, H_6); 8,87 (dd, $J = 4,3, 2,0$ Hz, 1H, H_7); 9,68 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ : 25,81 (2 CH_3); 38,43 (CH_2); 86,80 (C_2); 112,97 (C_6); 136,81 (C_5); 146,41 (C_2); 148,63 (C_{8a}); 155,61 (C_7). Le C_3 n'apparaît pas sur le spectre dans les conditions d'enregistrement.

Solide jaune. $F = 178-179$ °C (méthanol-dichlorométhane: 1/1).

Anal. calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 45,29; H, 4,18; N, 26,40. Tr.: C, 45,27; H, 4,28; N, 26,39.

2-Méthyl 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine³⁶

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,92 (s, 3H, CH_3); 7,35 (dd, $J = 7,0, 4,3$ Hz, 1H, H_6); 8,85 (dd, $J = 4,3, 2,0$ Hz, 1H, H_7); 9,68 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 17,21 (CH_3); 112,16 (C_6); 135,40 (C_5); 149,70 (C_2); 152,59 (C_{8a}); 154,52 (C_7). Le C_3 n'apparaît pas sur le spectre dans les conditions d'enregistrement.

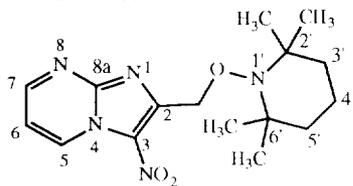
Réactions en présence d'inhibiteurs

On reproduit les conditions expérimentales des essais 4 et 7 mais en additionnant en même temps que le

sel de lithium du 2-nitropropane **3**, la quantité définie d'inhibiteur. La réaction effectuée sous obscurité est réalisée en entourant le ballon de papier aluminium. Lorsque la réaction est effectuée sous atmosphère de dioxygène, on fait buller du dioxygène dans la solution pendant 15 minutes, puis on surmonte le milieu réactionnel d'un ballon de dioxygène.

Dans les essais 11, 12 et 13, on isole respectivement à côté des produits de la réaction, la 3-nitro 2-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-yloxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **6** (rendement de 3%: essai 11, rendement de 6%: essai 12) et le *p*-dinitrobenzène avec un rendement quantitatif (essai 13).

3-Nitro 2-(2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-yloxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **6**



Solide blanc-jaunâtre. F = 171-173 °C (hexane-dichlorométhane: 1/1).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,15 (s, 6H, 2CH₃); 1,34 (s, 6H, 2CH₃); 1,52 (m, 6H, 3CH₂); 5,43 (s, 2H, CH₂O); 7,40 (dd, *J* = 7,0, 4,3 Hz, 1H, H₆); 8,89

(dd, *J* = 4,3, 2,0 Hz, 1H, H₇); 9,71 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H, H₅).

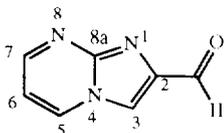
RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 17,01 (C₄); 20,12 (2 CH₃); 32,78 (2 CH₃); 39,80 (C₃, C₅); 60,27 (C₂, C₆); 72,71 (CH₂O); 112,42 (C₆); 135,35 (C₅); 146,95 (C₂); 150,22 (C_{8a}); 154,38 (C₇). Le C₃ n'apparaît pas sur le spectre dans les conditions d'enregistrement.

Anal. calc. pour C₁₆H₂₃N₅O₃: C, 57,64; H, 6,95; N, 21,01. Tr.: C, 57,77; H, 6,92; N, 21,01.

Réaction de la 2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **1** avec l'anion du 2-nitropropane

On utilise les conditions de l'essai 7 en utilisant la 2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **1**. La purification du résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice avec le mélange dichlorométhane/acétone (7/3) conduit à 3 produits: la 2-formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **7** (0,03 g, 7%), la 3-formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **8** (0,12 g, 27%) et la 2-(2-méthyl 2-nitropropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidine (7 mg, 1%) **9**.

2-Formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **7**.³⁷



Solide blanc jaunâtre. F = 225-227 °C (hexane-dichlorométhane: 1/1).³⁴

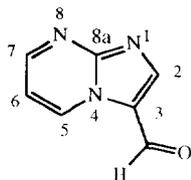
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (dd, *J* = 6,9, 4,0 Hz, 1H, H₆); 8,14 (s, 1 H, H₃); 8,55 (dd, *J* = 6,9, 2,0 Hz, 1H, H₅); 8,71 (dd, *J* = 4,0, 2,0 Hz, 1H, H₇);

10,22 (s, 1 H, CHO).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 7,18 (dd, *J* = 6,9, 4,0 Hz, 1H, H₆); 8,59 (s, 1 H, H₃); 8,71 (dd, *J* = 4,0, 2,1 Hz, 1H, H₇); 9,04 (dd, *J* = 6,9, 2,1 Hz, 1H, H₅); 10,07 (s, 1 H, CHO).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ: 110,48, 117,23 (C₃, C₆); 136,75 (C₅); 142,79 (C₂); 147,90 (C_{8a}); 153,82 (C₇); 187,92 (CHO).

SM *m/z* (%) 147 (100), 146 (24), 119 (31), 118 (15), 91 (15), 79 (64), 66 (17), 65 (14), 64 (18), 53 (22), 52 (18), 40 (29), 39 (39), 38 (33).

3-Formylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **8**

Solide blanc jaunâtre. F = 196-198 °C (hexane-dichlorométhane: 1/1).³⁷

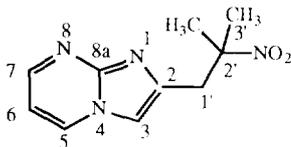
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,25 (dd, *J* = 6,8, 4,3 Hz, 1H, H₆); 8,54 (s, 1 H, H₂); 8,86 (dd, *J* = 4,3, 2,1

Hz, 1H, H₇); 9,76 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H, H₅); 10,00 (s, 1 H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 111,66 (C₆); 123,13 (C₃); 136,35 (C₅); 147,64 (C₂); 151,71 (C_{8a}); 154,43 (C₇); 178,80 (CHO).

SM *m/z* (%) 148 (11), 147 (100), 146 (51), 118 (51), 91 (18), 65 (12), 64 (21), 53 (18), 52 (14), 40 (35), 39 (34), 38 (27), 37 (10).

Anal. calc. pour C₇H₅N₃O: C, 57,14; H, 3,43; N, 28,56. Tr.: C, 57,11; H, 3,45; N, 28,58.

2-(2-Méthyl 2-nitropropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **9**

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,70 (s, 6H, (CH₃)₂); 3,44 (s, 2H, CH₂); 6,88 (dd, *J* = 6,7, 4,1 Hz, 1H, H₆); 7,35 (s, 1 H, H₃); 8,42 (dd, *J* = 6,7, 2,0 Hz, 1H, H₅); 8,52 (dd, *J* = 4,1, 2,0 Hz, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 26,07 (2 CH₃); 39,90 (CH₂); 88,88 (C₂); 108,83, 109,67 (C₃, C₆); 133,24 (C₅); 142,94 (C₂); 147,85 (C_{8a}); 149,99 (C₇).

SM *m/z* (%) 220 (M⁺, 13), 190 (M⁺-NO, 54), 175 (12), 174 (M⁺-NO₂, 72), 173 (M⁺-HNO₂, 18), 172 (32), 162 (56), 159 (30), 158 (33), 146 (11), 133 (62), 132 (41), 106 (48), 96 (100), 95 (17), 80 (55), 79 (95), 78 (11), 77 (21), 67 (15), 65 (14), 64 (11), 55 (17), 54 (13), 53 (59), 52 (30), 51 (14), 41 (41), 40 (19), 39 (69), 38 (21), 30 (19), 29 (12), 27 (20).

Etude de l'élimination de HNO₂ sur le produit de C-alkylation 4

Du sodium (0,017 g, 0,022 at.g) est dissous dans du méthanol anhydre (5 ml) auquel on additionne la 2-(2-méthyl 2-nitropropyl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **4** (0,20 g, 0,75 mmol). On agite la solution pendant 15 minutes. Après évaporation sous vide du méthanol, le résidu obtenu est repris à l'eau. On extrait la phase aqueuse plusieurs fois au chlorure de méthylène et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le produit d'élimination attendu, la 2-(2-méthylpropényl) 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine **5**, est recueilli avec un rendement de 73% (0,12 g).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) et Rhône-Poulenc Rorer (programme "Modélisation des Molécules et Synthèses Orientées": contrat 90T0541) pour les soutiens financiers, ainsi que Pascal George, Synthélabo Recherche, L. E. R. S. et Alain Gueiffier, Université de Montpellier I pour de fructueuses discussions.

C. Roubaud remercie le MESR pour une Allocation de Recherche (1991-1994).

RÉFÉRENCES

1. Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5660-5662 et 5662-5663.
2. Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5663-5665.
3. Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463-7464.
4. Pour des revues récentes sur les différents aspects des réactions $S_{RN}1$: (a) Bowman, W. R. Photoinduced Nucleophilic Substitution at sp^3 -Carbon. In *Photoinduced Electron Transfer*, Fox, M. A.; Chanon, M.; Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1988, Part C, chap. 4.8, pp. 421-486. (b) Kornblum, N. *Aldrichim. Acta*, **1990**, *23*, 71-78. (c) Savéant, J.-M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 2-130. (d) Savéant, J.-M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10117-10165.
5. (a) Crozet, M. P.; Archaimbault, G.; Vanelle, P.; Nougquier, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5133-5134. (b) Benhida, R.; Gharbaoui, T.; Lechevallier, A.; Beugelmans, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 200-209 et références citées.
6. (a) Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 167-178. (b) Jentzer, O.; Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 687-697. (c) Vanelle, P.; Madadi, N.; Roubaud, C.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5173-5184. (d) Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Donini, S.; Maldonado, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11253-11262. (e) Crozet, M. P.; Gellis, A.; Pasquier, C.; Vanelle, P.; Aune, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 525-528.
7. (a) Revankar, G. R.; Matthews, T. R.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1253-1255. (b) Rival, Y.; Grassy, G.; Michel, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1170-1176.
8. Rival, Y.; Grassy, G.; Taudou, A.; Ecalle, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 13-18.
9. Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Gamba, A.; Olivi, A.; Murmann, W. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 29-33.
10. (a) Tully, W. R.; Gardner, C. R.; Westwood, R. *Drug Dev. Res.* **1991**, *22*, 299-308. (b) Gardner, C. R.; Budhram, P.; Deacon, R. M. J.; Thomson, T. A. *ibid*, 309-320. (c) Deacon, R. M. J.; Guy, A. P.; Gardner, C. R. *ibid*, 321-329. (d) James, V.; Gardner, C. R. *ibid*, 331-337. (e) Gardner, C. R.; Budhram, P. *ibid*, 339-347. (f) Ager, I. R.; Doyle, A. B.; Hairsine, P. W.; McDonald, K. P.; Miller, P.; Parker, F. L. *ibid*, 349-361.
11. (a) Kaplan, J. P.; George, P. *Imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives and their therapeutic use*, *Eur. Patent* 0050563 (1982); *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 149531a. (b) George, P.; Rossey, G.; Depoortere, H.; Monpon, 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.
12. Tschitschibabin, A. E. *Ber.* **1925**, *58*, 1704-1706.
13. (a) Guerret, P.; Jacquier, R.; Maury, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 643-650. (b) Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Madesclaire, M.; Guiciffier, A.; Blache, Y.; Viols, H.; Chapat, J.-P.; Dauphin, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 691-697.
14. Un des rapporteurs, que nous remercions de sa suggestion, a proposé qu'une autre possibilité pouvant permettre d'expliquer la formation de résines à partir du chlorure **2** en milieu basique aurait son origine dans l'arrachement d'un proton en α de l'atome de chlore. Cet anion 2^- pourrait réagir comme nucléophile ou participer à la formation de résines. Nous n'avons pas de résultats avec le chlorure **2** permettant de

confirmer cette hypothèse. Par contre, la formation de *p,p'*-dinitrostilbène a été proposée à partir de ce type d'anion en série *p*-nitrobenzyle; voir par exemple: Russell, G. A.; Pecoraro, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3331-3334. Ce type de réaction a également été observé en série 5-nitrothiophène: référence 18b et en série 5-nitrothiazole: Gellis, A. Thèse de Doctorat en Sciences, 1994, Université d'Aix-Marseille 3. Le bon rendement obtenu lors de l'élimination d'acide nitreux de **4** pour préparer **5** avec le méthylate de sodium dans le méthanol conforte la suggestion relative à l'instabilité de **2** en milieu basique et semble indiquer que les mauvais rendements observés en milieu homogène proviennent de la dégradation de **2**.

15. Burt, B. L.; Freeman, D. J.; Gray, P. G.; Norris, R. K.; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3063-3066.
16. Vanelle, P.; Maldonado, J.; Madadi, N.; Gueiffier, A.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Crozet, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3013-3016.
17. Amatore, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébaud, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6930-6937.
18. (a) Vanelle, P. Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, 1987, Université d'Aix-Marseille III. (b) Vanelle, P.; Ghezali, S.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Delmas, F.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 41-44.
19. Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 1-23.
20. Branchaud, B. P.; Yu, G.-X. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6545-6548.
21. Flower, F. I.; Newcombe, P. J.; Norris, R. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4202-4205.
22. Katritzky, A. R.; Kashmiri, M. A.; De Ville, G. Z.; Patel, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 90-96.
23. Kornblum, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 734-745.
24. Russell, G. A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1987**, *23*, 271-322.
25. Julliard, M.; Chanon, M. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 425-506.
26. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Les Radicaux Libres en Chimie Organique*, Masson, Paris, 1993.
27. Crozet, M. P.; Vanelle, P.; Jentzer, O.; Maldonado, J. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1988**, *306*, 967-970.
28. Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11185-11186.
29. Maki, A. H.; Geske, D. H. *J. Chem. Phys.* **1960**, *33*, 825-832.
30. Bessard, J.; Cauquis, G.; Serve, D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3103-3106.
31. (a) Grimmett, M. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1970**, *12*, 103-183. (b) Massey, A. G. dans *The Chemistry of Copper, Silver and Gold*, Trotman-Dickenson, A. F. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1973, chap. 27, pp. 1-78.
32. Feuer, H.; Doty, J. K.; Kornblum, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1419-1423.
33. Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4520-4528.
34. Hass, H. B.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1767-1769.
35. Gray, P. G.; Norris, R. K.; Wright, T. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 259-260.
36. (a) Pentimalli, L.; Passalacqua, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1970**, *100*, 110-118. (b) Winkelmann, E.; Racker, W.; Hartung, H.; Wagner, W.-H. *Arzneim-Forsch.* **1977**, *27*, 82-89.
37. Chavignon, O. Thèse de Doctorat en Sciences, 1991, Université de Clermont-Ferrand I.