

N° d'ordre : 1

50376
1985
45

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Organique et Macromoléculaire

par

Richard RYDZKOWSKI

**SYNTHÈSE ET REACTIVITE
DE NOUVEAUX PHENOLS :
HYDROXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE**



Soutenu le 29 Mars 1985 devant la Commission d'Examen

MM.	A. LABLACHE-COMBIER	Président et Rapporteur
	R. CARRIE	Rapporteur
	H. SLIWA	Examineurs
	D. BLONDEAU	
	R. ARNAUD	
	C. CAZE	

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Organique et Macromoléculaire

par

Richard RYDZKOWSKI

SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX PHENOLS : HYDROXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE

Soutenance le 28 Mars 1988 devant la Commission d'Examen

MM.	A. LABLACHE-COMTEY	Président et Rapporteur
	R. GARRIE	Rapporteur
	H. SLYWA	Examinateurs
	D. BLONDEAU	
	R. ARNAUD	
	C. GAZE	

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT
ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACET, GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A. LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET
TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD, M. MIGEON.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE

M. J. CORTOIS.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. TRIDOT Gabriel	Chimie appliquée
M. VIVIER Emile	Biologie cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique atomique et moléculaire

PROFESSEURS - 1ère CLASSE

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean Pierre	Chimie physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BILLARD Jean	Physique du solide
M. BOILLY Bénoni	Biologie

M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie végétale
M. BREZINSKI Claude	Analyse numérique
M. CELET Paul	Géologie générale
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOCT Jacques	Métallurgie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences économiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie organique
M. LACOSTE Louis	Biologie végétale
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique atomique et moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie organique biologique
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie physique
M. MAILLET Pierre	Sciences économiques
M. PAQUET Jacques	Géologie générale
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie animale
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences économiques
M. TILLIEU Jacques	Physique théorique
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ALLAMANDO Etienne	Electronique et électrotechnique
M. ANCIAN Bernard	Spectrochimie
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique atomique et moléculaire
M. BERZIN Robert	Analyse
M. BKUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie végétale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
M. BOSCO Denis	Probabilités
M. BOUQUELET Stéphane	Biochimie structurale
M. BRASSELET Jean-Paul	Géométrie et topologie

M. BRIDOUX Michel	Chimie physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Paléontologie
M. CORTOIS Jean	Physique nucléaire et corpusculaire
M. COUTURIER Daniel	Chimie organique
M. CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et environnement
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DAUCHET Max	Informatique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie animale
M. DE MASSON D'AUTUME Antoine	Sciences économiques
M. DEMUNTER Paul	Sociologie
M. DENEL JACQUES	Informatique
M. DE PARIS Jean-Claude	Analyse
M. DEPREZ Gilbert	Physique du solide et cristallographie
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mlle DESSAUX Odile	Spectroscopie de la réactivité chimique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie minérale
M. DHAINAUT André	Biologie animale
Mme DHAINAUT Nicole	Biologie animale
M. DORMARD Serge	Sciences économiques
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du solide
M. DUBOIS Henri	Spectroscopie hertzienne
M. DUBRULLE Alain	Spectroscopie hertzienne
M. DUBUS Jean-Paul	Spectrométrie des solides
M. DUPONT Christophe	Vie de la firme (I.P.A.)
Mme EVRARD Micheline	Chimie appliquée
M. FONTAINE Hubert	Dynamique des cristaux
M. FOUQUART Yves	Optique atmosphérique
M. FOURNET Bernard	Biochimie structurale
M. FRONTIER Serge	Ecologie numérique
M. GAMBLIN André	Géographie urbaine, industrielle et démographie
M. GLORIEUX Pierre	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREMY Jean-Paul	Sociologie
M. GREVET Patrick	Sciences économiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie animale
M. HENRY Jean-Pierre	Génie mécanique
M. HERMAN Maurice	Physique spatiale
M. HOUDART René	Physique atomique et moléculaire
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JACOB Pierre	Probabilités et statistiques
M. JACQUILLAT Bertrand	Gestion
M. JEAN Raymond	Biologie des populations végétales
M. JOFFRE Patrick	Vie de la firme (I.P.A.)
M. JOURNAL Gérard	Spectroscopie hertzienne
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LANGRAND Claude	Probabilités et statistiques

Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
M. LEFEVRE Christian	Pétrologie
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LEMAIRE Jean	Spectroscopie hertzienne
M. LE MAROIS Henri	Vie de la firme (I.P.A.)
M. LEROY Jean Marie	Chimie appliquée
M. LEROY Yves	Electronique, électrotechnique, automatique
M. LESENNE Jacques	Electrotechnique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique atomique et moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESMACQUE Gérard	Génie mécanique
M. MESSELYN Jean	Physique atomique et moléculaire
M. MESSERLIN Patrick	Sciences économiques
M. MIGNOT Fulbert	Analyse numérique
M. MONTEL Marc	Physique du solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et biochimie appliquées
Mme MOUNIER Yvonne	Physiologie des structures contractiles
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NICOLE Jacques	Chimie analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, électrotechnique, automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PASZKOWSKI Stéphan	Analyse numérique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie physiologie végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie organique
M. PERROT Pierre	Chimie appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie animale
M. PETIT Francis	Chimie organique, minérale et analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie physique
M. PORCHET Maurice	Biologie animale
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. RAOULT Jean-François	Géologie structurale
M. RICHARD Alain	Biologie animale
M. RIETSCH François	Physique des polymères
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SCHAMPS Joël	Spectroscopie moléculaire
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Génie alimentaire
M. THERY Pierre	Electronique, électrotechnique, automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TURREL Georges	Spectrochimie Infrarouge et Raman
M. VANDORPE Bernard	Chimie minérale
M. VAST Pierre	Chimie Inorganique
M. VERBERT André	Biochimie
M. VERNET Philippe	Génétique
M. VILETTE Michel	Résistance des matériaux

M. WALLART Francis
M. WARTEL Michel
M. WATERLOT Michel
M. WERNER Georges
M. WOSNIAK Michel
Mme ZINN Justin Nicole

Spectrochimie Infrarouge et Raman
Chimie inorganique
Géologie générale
Informatique fondamentale appliquée
Hydrométallurgie
Algèbre

A mes parents,

A Sandrine,

A ma famille,

Ce travail a été effectué au laboratoire de CHIMIE ORGANIQUE de l'UNIVERSITE DES SCIENCES et TECHNIQUES DE LILLE.

Je remercie vivement Mr. le Professeur SLIWA, Directeur de ce laboratoire, de l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.

Je suis très reconnaissant à Mr. le Professeur LABLACHE-COMBIER de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Mr. le Professeur CARRIE de l'UNIVERSITE DE RENNES I a bien voulu accepter de siéger dans ce jury ; je l'en remercie vivement.

Je remercie Mr. BLONDEAU d'avoir bien voulu juger ce travail et de l'aide qu'il m'a apportée au cours de sa réalisation.

Je remercie également Mr. ARNAUD de L'UNIVERSITE DE GRENOBLE pour sa participation à ce jury.

Mr. CAZE m'a toujours accordé son amical soutien, qu'il en soit remercié.

J'adresse également mes remerciements à Mesdames RICART et SAINLEGER qui ont participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

S O M M A I R E

INTRODUCTION	5
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Rappels bibliographiques . Méthode de synthèse envisagée.	
I. <u>Rappels bibliographiques</u>	13
1. Rappel de synthèses d'imidazo(1,2-a)pyridines	13
2. Conclusion.	16
II. <u>Méthode de synthèse envisagée</u>	17
 <u>DEUXIEME PARTIE</u> : Synthèse et étude structurale de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.	
I. <u>Synthèse</u>	21
II. <u>Etude structurale</u>	22
1. Infra-Rouge.	23
2. Résonance Magnétique Nucléaire	25
a) Proton :	
α) en solution dans $CDCl_3$.	
β) en solution dans D_2O .	
b) Carbone 13.	
3. Ultra-violet.....	38
4. Spectrométrie de masse.....	43
5. Etude acido-basique.	
Détermination de la constante de tautomérie..	44

III. Conclusion..... 50

TROISIEME PARTIE : Synthèse d'alcoxy-8 imidazo(1,2-a)pyridines

I. Introduction..... 53

II. Alkylation de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine..... 54

1. Synthèse des éthers..... 54

a) Méthode de NEDENSKOV

b) Catalyse à transfert de phase

2. Etude structurale..... 57

III. Préparation d'alcoxy-8 imidazo(1,2-a)pyridines..... 61

1. Synthèse..... 61

2. Etude structurale..... 62

QUATRIEME PARTIE : Réactivité de la benzyloxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.

I. Introduction..... 71

II. Substitutions électrophiles 72

1. Bromation..... 72

2. Nitrosation..... 72

3. Réaction de WILSMEIER-HAACK..... 73

4. Formation des bases de MANNICH..... 75

a) Préparation des sels de dialkylméthylène immonium.	
a) Principe	
β) Synthèse	
b) Condensation des sels d'immonium avec la benzyloxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.	
c) Structure des produits obtenus.	
5. Conclusion.....	82
III. <u>Hydrogénolyse</u>	82

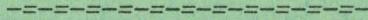
CINQUIEME PARTIE : Réactivité de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.

I. <u>Introduction</u>	87
II. <u>Substitutions électrophiles réalisées</u>	88
1. Condensation avec l'acrylate d'éthyle.....	88
2. Nitrosation.....	90
3. Nitration.....	94
III. <u>Conclusion</u>	100

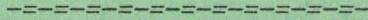
SIXIEME PARTIE : Etude théorique de la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine et de ses éthers par la méthode MNDO.

I.	<u>Introduction</u>	103
II.	<u>Application de la méthode MNDO</u>	103
	1. A l'imidazo(1-2-a)pyridine	103
	2. A l'hydroxy-8 et à la méthoxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.....	107
III.	<u>Interprétation de la réactivité expérimentale à l'aide des résultats obtenus par la méthode MNDO</u>	115
	1. Interprétation de la réactivité de la benzyloxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.....	116
	2. Interprétation de la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.....	117
IV.	<u>Conclusion</u>	122
	CONCLUSION.....	123
	PARTIE EXPERIMENTALE.....	127
	BIBLIOGRAPHIE.....	153
	TABLEAU SYNOPTIQUE.....	161

I N T R O D U C T I O N

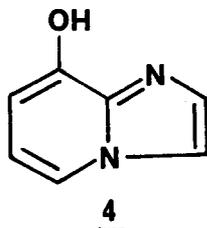


I N T R O D U C T I O N



tant sur le plan structural que sur celui de leur réactivité. En effet, ils peuvent donner lieu à des tautoméries du fait des interactions possibles entre l'hydroxyle et les hétéroatomes du cycle (3); par ailleurs, l'activation par le groupe hydroxyle mésomère donneur accroît considérablement la réactivité de l'hétérocycle qui est alors susceptible de donner lieu à des réactions nouvelles.

Il était donc intéressant dans le cadre de nos recherches sur de nouveaux phénols hétérocycliques d'effectuer la synthèse et d'étudier la réactivité d'hydroxy imidazo (1,2-a) pyridines dans lequel sont accolés les motifs imidazole et pyridine. En effet, on ne connaît pas de phénol simple dérivé de l'imidazo (1,2-a) pyridine (4). Plus particulièrement, si on s'intéresse aux dérivés dans lesquels la fonction phénol est portée par le cycle pyridinique, seule la méthyl-2 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine a été signalée par un brevet récent (5). Toutefois, son étude structurale et celle de sa réactivité n'ont pas été effectuées.

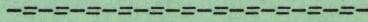


Après les recherches effectuées antérieurement au laboratoire dans la série de l'hydroxy-8 et l'hydroxy-6 indolizine (6, 7), il nous a paru intéressant de réaliser la synthèse de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 et d'étudier la chimie de ce nouveau phénol hétérocyclique, d'autant plus qu'au cours des dernières années, les diazaindènes ont fait l'objet de nombreuses investigations en vue d'obtenir des molécules biologiquement actives (4, 8), analogues structuraux de purines.

Notre exposé comprendra les parties suivantes :

- I. Rappels bibliographiques.
- II. Synthèse et étude structurale de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.
- III. Synthèse d'alcoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridines.
- IV. Réactivité de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.
- V. Réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.
- VI. Etude théorique de la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine et de ses éthers par la méthode MNDO.

P R E M I E R E P A R T I E

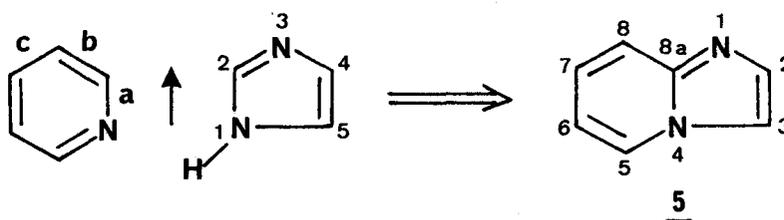


RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

L'imidazo (1,2-a) pyridine 5 est ainsi appelée car la fusion des cycles imidazole et pyridine est assurée par la mise en commun du côté 1-2 de l'imidazole avec le côté a de la pyridine, comme l'indique le schéma ci-dessous.

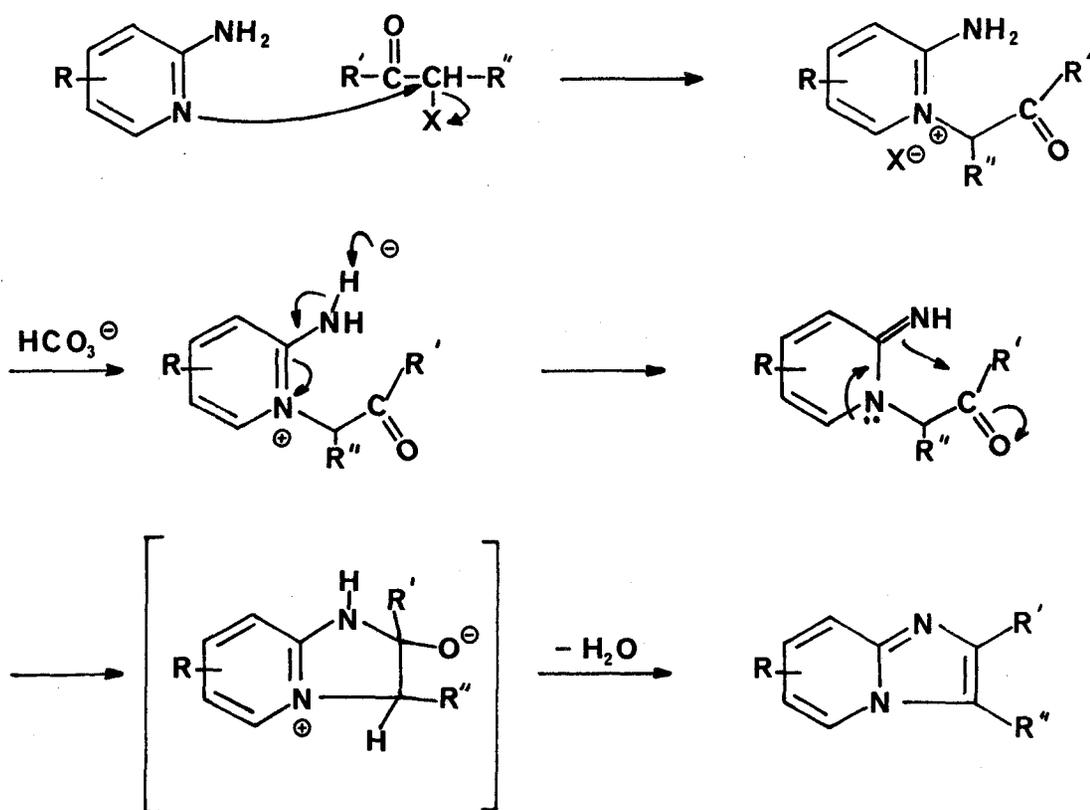


Cet hétérocycle est particulièrement intéressant du fait de son analogie avec l'indole. En effet, comme ce dernier, il possède dix électrons p ou π délocalisés qui lui confèrent son aromaticité. Étant donné l'isostérie que présentent les deux composés, il a paru intéressant notamment en vue d'obtenir des analogues structuraux de molécules biologiquement actives, d'étudier les dérivés de ce dernier système hétérocyclique condensé. C'est ainsi que depuis 1965, l'hétérocycle a fait l'objet d'une attention particulière.

1. Rappel des synthèses d'imidazo (1,2-a) pyridines :

L'imidazo (1,2-a) pyridine a été préparée pour la première fois par TSCHITSCHIBABIN (9) par condensation de l'amino-2 pyridine avec le bromoacétaldéhyde en tube scellé à température élevée (150-200°C). Mais ces conditions très sévères ne sont plus guère employées, on préfère utiliser la condensation en milieu aqueux ou hydroalcoolique ou encore dans le dioxanne, d'amino-2 pyridines avec un composé carbonyle α -halogéné. Les rendements sont élevés.

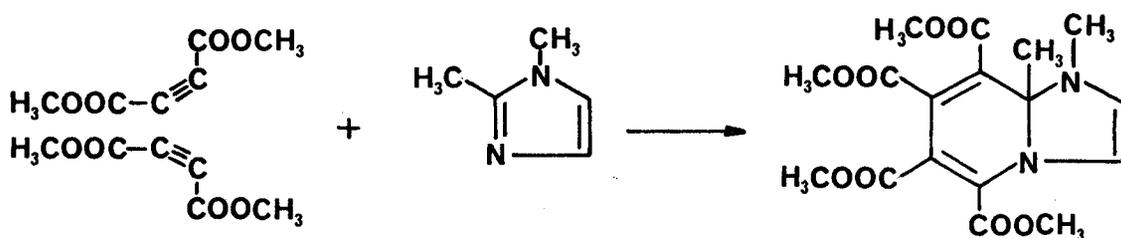
Cette méthode de synthèse développée par PAUDLER (10) est la plus utilisée car elle permet d'obtenir des imidazo (1,2-a) pyridines très diversement substituées. Elle comporte la quaternarisation d'une pyridine-2 substituée au moyen d'une cétone α -halogénée, suivie d'une cyclisation intramoléculaire par action d'une base faible. L'imine intermédiaire se cyclise par l'attaque intramoléculaire du carbonyle. L'alcool résultant se réaromatise par perte d'une molécule d'eau.



Le mécanisme précédent a été préféré à celui qui, dans une première étape, ferait réagir le groupe amino en -2 sur l'halogène ou sur la fonction carbonyle. De même, l'interaction directe de l'azote du cycle pyridinique sur la fonction carbonyle a été écartée au vu des résultats de RMN à température variable et d'études cinétiques (11). Nous retiendrons donc le mécanisme présenté ci-dessus comme étant le plus probable. On remarquera que cette condensation est régiospécifique. On obtient un seul régioisomère, celui où le substi-

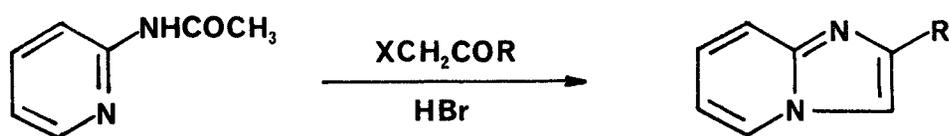
tuant non halogéné du carbonyle (soit R') se retrouve en position -2 du cycle imidazo (1,2-a) pyridine.

Cette méthode générale n'exclut pas pour autant quelques synthèses particulières. Ainsi, il existe quelques méthodes de formation du cycle imidazo (1,2-a) pyridine au départ de l'imidazole; on peut citer celle décrite par DIELS et ALDER en 1932 (12) selon le schéma suivant :

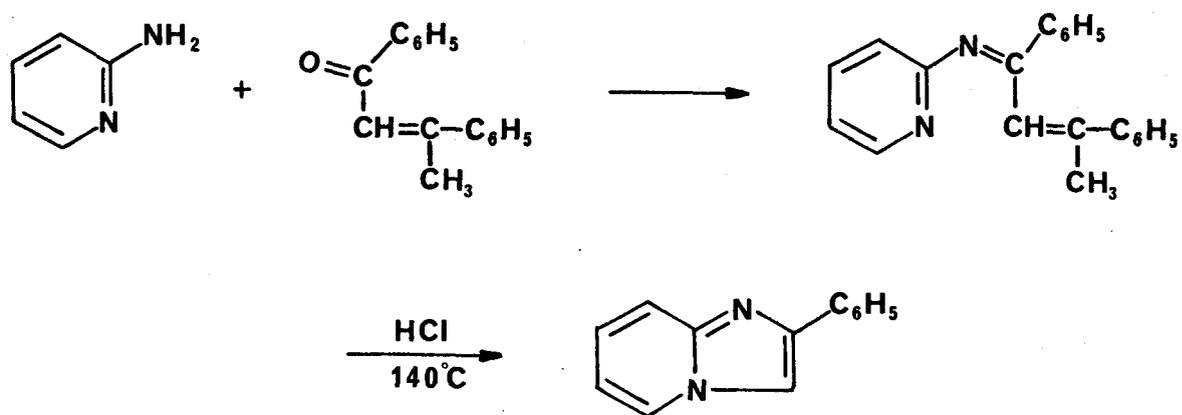


On notera que l'on obtient alors une dihydro imidazo-pyridine.

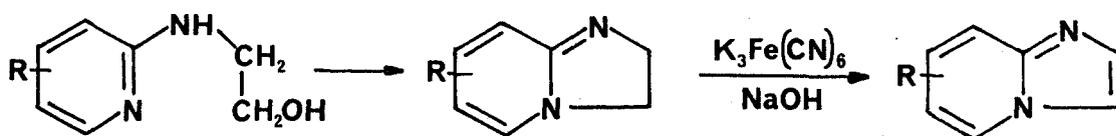
On peut citer également les travaux de KROHNKE (13) qui réalise la condensation de l'acétamino-2 pyridine avec une cétone α -halogénée.



L'amino-2 pyridine peut même être condensée avec la dypnone ; par traitement à l'acide chlorhydrique à chaud on obtient la phényl-2 imidazo (1,2-a) pyridine (14). On remarque alors qu'il s'agit d'une cétone α,β -éthylénique et non d'une cétone α -halogénée.



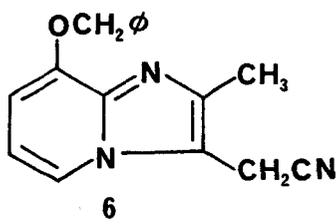
Citons également une dernière synthèse à partir de l'hydroxyéthylaminopyridine ; celle-ci, obtenue par traitement de l' α -chloropyridine avec l'éthanolamine, est déshydratée thermiquement en dihydro-2,3 imidazo (1,2-a) pyridine (15). L'aromatisation est effectuée par oxydation au ferricyanure de potassium en milieu basique (16).



2. Conclusion :

On notera que les méthodes de synthèse envisagées conduisent à des imidazo (1,2-a) pyridines diversement substituées. Toutefois parmi celles-ci, on ne dénombre pas d'exemples d'hydroxy imidazo (1,2-a) pyridines dans lesquelles la fonction phénol apparaît

au niveau du cycle imidazole. Quant aux imidazo (1,2-a) pyridines fonctionnalisées au niveau du cycle pyridinique, elles sont pratiquement inconnues. C'est ainsi que parmi les dérivés les plus simples possédant une fonction en position -8, on peut citer, outre la méthyl-2 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine déjà signalée, le composé 6 qui présente des propriétés anti-ulcéreuses (17).



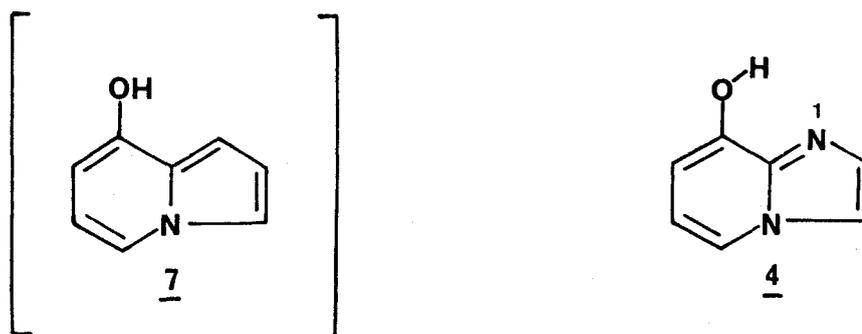
Mais, comme nous l'avions remarqué auparavant, si la synthèse de la méthyl-2 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine a été décrite par un brevet récent (1982) (5), nous n'avons pas de renseignements sur les propriétés physicochimiques de ce composé. De plus, le phénol hétérocyclique simple reste inconnu.

II. METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE :

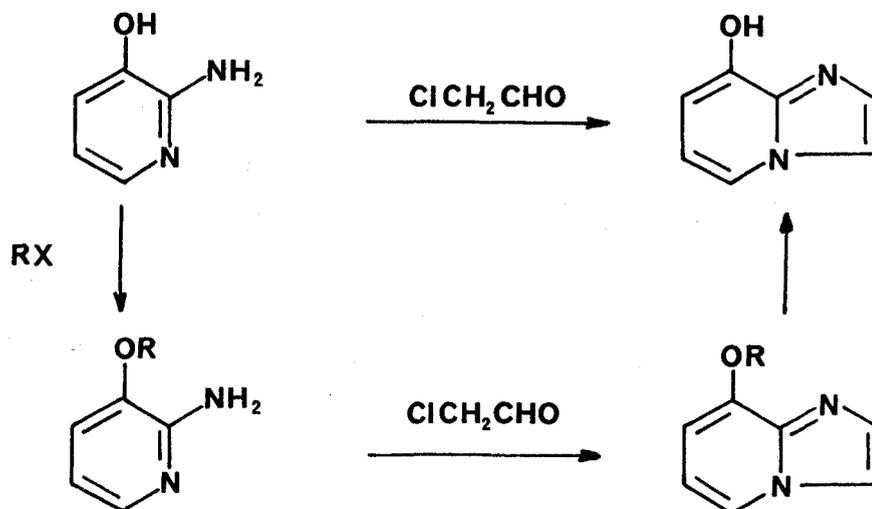
Pour accéder à des hydroxy imidazo (1,2-a) pyridines, on ne peut envisager une substitution au niveau de l'hétérocycle imidazo-pyridine. En effet, les réactions de substitutions sur ces composés sont toutes de type électrophile ; la substitution de type nucléophile ne se produit qu'exceptionnellement, en particulier par suite de la présence d'un groupe fortement attracteur comme dans le cas de la chloro-2 nitro-3 imidazo (1,2-a) pyridine (18).

PAOLINI et ROBINS (19) ainsi que PAUDLER et GOOD (20) ont également étudié la substitution d'un atome de chlore porté par le cycle pyridinique ; cette étude montre que seule la position -5 peut être substituée par un nucléophile. L'introduction de la fonction phénol en -8 par cette méthode est donc impossible.

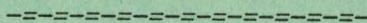
Pour obtenir une hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4, il est donc nécessaire d'effectuer la synthèse du système bicyclique au départ d'une amino-2 pyridine dans laquelle la fonction phénol préexiste en position -3, soit à l'état libre, soit sous forme protégée comme celle d'un éther par exemple. En effet, le problème de la stabilité du nouveau phénol escompté peut se poser puisque la structure d'indolizino-8 7, isostère, s'est révélée non isolable à l'état de phénol libre. Mais on remarquera que la présence d'un atome d'azote supplémentaire dans l'analogue aza-indolizique peut apporter une stabilisation de la fonction phénol par établissement d'une liaison hydrogène, entre l'hydroxyle et l'azote en -1, soit sous forme intramoléculaire, soit sous forme intermoléculaire.



Toutefois, si cette structure s'avérait être instable dans les conditions de la condensation, la protection de la fonction phénol, par exemple sous forme d'éther benzylique, serait nécessaire. Une hydrogénolyse ultérieure devrait nous permettre de libérer la fonction phénol dans des conditions relativement douces. Le schéma ci-dessous résume le principe de la synthèse que nous avons retenu.



D E U X I E M E P A R T I E



SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE

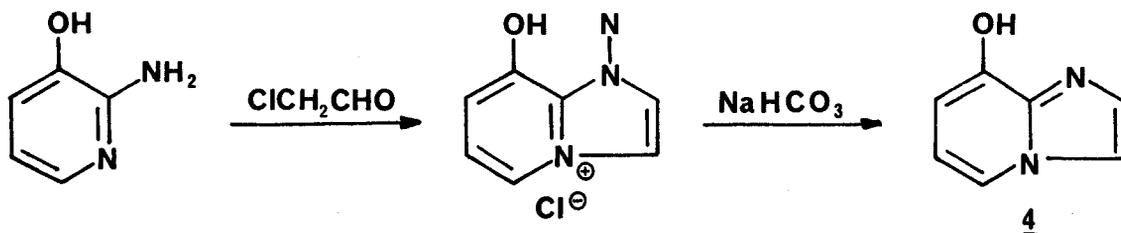
DE

L'HYDROXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE

I. SYNTHESE :

Il nous est apparu que la méthode de PAUDLER (10) pouvait s'adapter à la synthèse de notre composé. Toutefois à la différence de la méthode générale qui utilise une base faible comme agent de condensation, nous n'avons pas opéré en présence de bicarbonate de sodium qui est la base la plus souvent employée.

L'hétérocycle est donc préparé par condensation en solution alcoolique à 50 % de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine avec le chloroacétaldéhyde en léger excès (5 %). Le sel obtenu avec un rendement quantitatif est ensuite neutralisé en solution aqueuse par le bicarbonate de sodium.

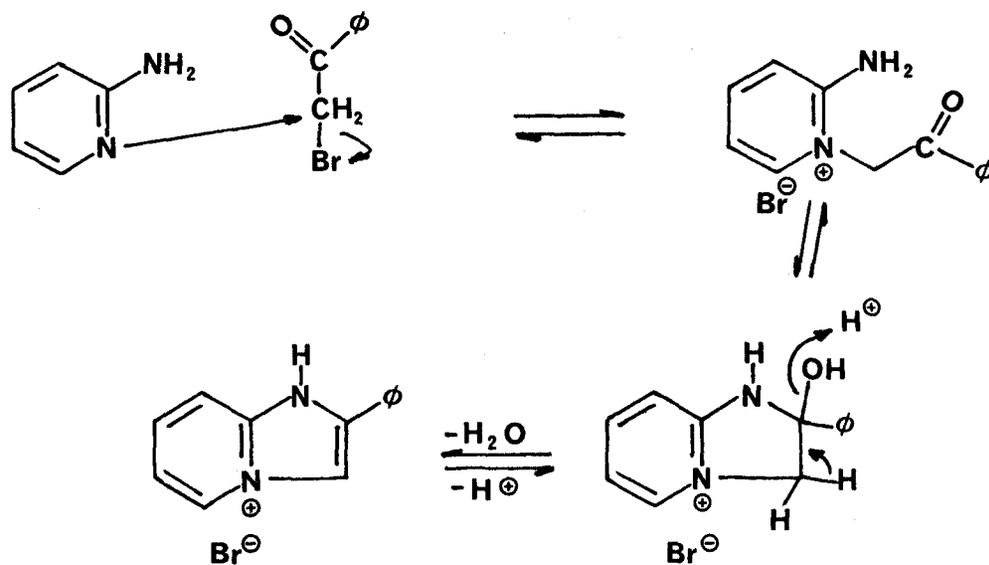


Nous obtenons ainsi l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 avec un rendement de 80 % après recristallisation dans l'éthanol absolu.

Par contre, si l'on opère la condensation en présence de bicarbonate de sodium, on n'obtient pas le composé attendu. Les seuls produits observés sont des goudrons vraisemblablement de nature polymérique. On pourrait attribuer ce résultat à une instabilité présentée par ce nouveau phénol dans les conditions de la réaction de condensation. Mais le fait qu'on puisse l'isoler et le recristalliser à ébullition dans l'éthanol nous conduit à rejeter cette hypothèse qui avait été avancée dans le cas de l'indolizinol-8, phénol non isolable. Ici, c'est vraisemblablement la réactivité de l'anion phénate dérivé de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine qui doit être mise en cause: ce phénate donnerait lieu à des condensations avec le chloroacétaldéhyde

en excès conduisant à des produits de nature polymérique.

On peut alors se demander si l'utilisation d'une base faible dans la méthode de PAUDLER (10) est bien justifiée. A priori, elle est employée pour restaurer la nucléophilie des fonctions azotées intervenant dans cette condensation, nucléophilie qui disparaîtrait si ces fonctions étaient protonées par l'acide chlorhydrique libéré. Toutefois des études récentes (11) du mécanisme de condensation du bromure de phénacyle avec l'amino-2 pyridine, ont conduit PAUDLER à proposer la suppression de cet agent basique car une des étapes de la réaction fait intervenir une déshydratation acido-catalysée comme l'indique le schéma suivant :



Cette proposition semblerait contredire les résultats d'études antérieures ; mais on remarquera que, suivant la réactivité des dérivés carbonylés α -halogénés mis en jeu, l'étape cinétiquement déterminante puisse être différente.

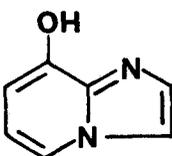
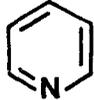
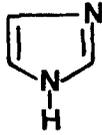
II. ETUDE STRUCTURALE :

La structure de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 est confirmée par son étude spectroscopique.

1. Infra-Rouge :

L'insolubilité du produit dans les solvants usuels a limité notre étude à celle réalisée en pastille de KBr. Celui-ci montre un ensemble de bandes d'absorption situé entre 1325 et 1625 cm^{-1} correspondant aux vibrations $\nu\text{C=C}$ et $\nu\text{C=N}$ de l'ensemble hétérocyclique. A titre comparatif nous avons fait figurer dans le tableau ci-dessous (I) les bandes caractéristiques de la pyridine (21,a) et de l'imidazole (21,b) dans cette région.

Tableau I.

Composés	Vibrations $\nu\text{C=C}$ et $\nu\text{C=N}$ cm^{-1}			
(KBr) 	1625	1550	1480	1325
(Vapeur) 	1580	1572	1482	1439
(KBr) 	1550	1492	1451	1324

L'apparition des bandes à 1550 et 1325 cm^{-1} confirme la création du cycle imidazole. Le déplacement à 1625 cm^{-1} de la bande située à 1580 cm^{-1} dans la pyridine peut-être attribuée à l'établissement d'une structure α -pyridone imine (21,c), différente de celle de la pyridine.

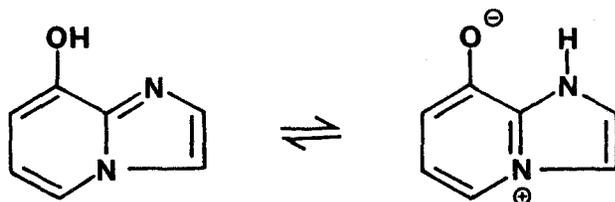
Au delà de 3000 cm^{-1} , on observe un pic d'absorption à 3140 cm^{-1} , valeur relativement élevée pour une vibration de type

ν C-H aromatique ; mais si celle-ci se produit entre 3036 et 3083cm^{-1} pour la pyridine, on notera que dans le cas de l'imidazole, on relève une bande à 3125cm^{-1} qui doit être attribuée à une vibration C-H, puisque la raie correspondante, en spectroscopie RAMAN, n'est pas perturbée par N-deutériation (22). On aurait pu envisager d'attribuer cette absorption à une vibration ν O-H ou ν N-H associée par liaison hydrogène. Mais cette interprétation n'est pas valable puisqu'on rencontre également cette bande dans les éthers dérivés de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine, comme nous le verrons par la suite. C'est donc bien à une vibration ν C-H aromatique qu'il convient de l'attribuer.

Une large bande s'étalant de 2800 à 2200cm^{-1} traduit l'existence de liaisons hydrogène lesquelles peuvent être attribuées à l'interaction intra ou intermoléculaire de l'hydroxyle phénolique en -8 avec l'azote en -1. Bien que ces groupements présentent la géométrie requise pour l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire, on ne peut conclure à l'existence du chélate résultant faute d'avoir pu réaliser des études à dilution variable, par suite de l'insolubilité du produit dans les solvants usuels utilisés en IR dans ce domaine.

L'hypothèse d'une association intermoléculaire ne peut être rejetée a priori ; en effet on observe dans le spectre de l'hydroxy-3 pyridine à l'état solide une large bande d'absorption centrée sur 2500cm^{-1} que les auteurs attribuent à une liaison hydrogène intermoléculaire (23).

De plus, notre étude ne nous permet pas non plus de distinguer entre une liaison hydrogène de type $-\text{OH}\dots\text{N}-$ et une liaison hydrogène de type $-\text{O}^-\dots\text{H}-\overset{+}{\text{N}}-$ que l'on peut envisager dans une forme tautomère amphi-ionique résultant du transfert total de proton entre la fonction phénol acide et l'atome d'azote basique en position -1 tel que l'indique le schéma suivant :



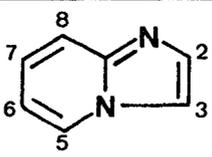
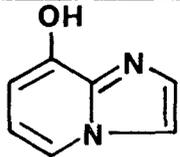
2. Résonance Magnétique Nucléaire :

a) Proton :

α) En solution dans $CDCl_3$.

La faible solubilité du produit dans ce solvant rend nécessaire un nombre élevé d'accumulations ; de plus on obtient un spectre difficilement exploitable notamment au niveau de sa structure fine. On observe deux massifs complexes : le premier situé à 6,5-7,0ppm que l'on peut attribuer aux protons H_6 et H_7 , le second à 7,4-8,0ppm correspondant à l'ensemble H_2 , H_3 et H_5 plus déblindé du fait de leur position en α des atomes d'azote de l'hétérocycle. Le proton de la fonction phénol donne lieu à un singulet élargi situé à 9,0ppm disparaissant par addition d'eau lourde (Tableau II).

Tableau II.

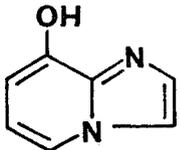
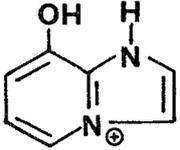
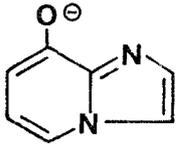
Composés		
Protons		
BRUKER WP60	δ $CDCl_3$ ppm TMS	
H_2	7,68 <u>d</u> $J_{2-3}=1\text{Hz}$	} 7,4 à 8,0 <u>m</u>
H_3	7,59 <u>d</u>	
H_5	8,10 <u>dd</u> $J_{5-7}=1\text{Hz} ; J_{5-6}=6,5\text{Hz}$	
H_6	6,78 <u>m</u> $J_{6-7}=6,5\text{Hz}$	} 6,5 à 7,0 <u>m</u>
H_7	7,17 <u>m</u>	
H_8	7,74 Masqué	-
-OH	-	9,0 Echangeable avec D_2O

La comparaison avec le spectre de l'imidazo (1,2-a) pyridine (24) montre que l'introduction de l'hydroxyle en -8 se traduit par un blindage des signaux des protons H₅ et H₇ situés en para et ortho. Rappelons que dans le cas du phénol (25) le blindage observé est respectivement de 0,4 et 0,5ppm ; ce sont des valeurs du même ordre que nous observons pour l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

β) En solution dans D₂O.

Le spectre enregistré dans D₂O permet de différencier les protons H₆ et H₇, mais l'ensemble des protons H₂, H₃ et H₅ se présente là encore sous forme d'un massif complexe. Aussi avons nous réalisé des spectres en milieu acide et en milieu basique espérant introduire des différenciations dans le déplacement des protons ce qui permettrait une analyse au 1^{er} ordre. Effectivement, comme le montre les résultats consignés dans le tableau suivant (III), les structures fines peuvent être alors résolues tout au moins en milieu acide : les valeurs des couplages obtenus permettent alors d'attribuer sans ambiguïté les signaux observés.

Tableau III.

Composés Protons			
	BRUKER WP60 D ₂ O δ ppm DSS	DCl δ ppm DSS	NaOD δ ppm DSS
H ₂	} 7,6-7,9 <u>m</u>	7,88 d J ₂₋₃ =1,5Hz	} 7,4-7,7 <u>m</u>
H ₃		8,06 <u>d</u>	
H ₅		8,16 4 raies Hx (partie X du sp.ABX) J _{BX} =0,72Hz ; J _{AX} = 6Hz	
H ₆	7,00 <u>m</u>	7,19 Ha (partie AB du sp.ABX) J _{AB} =7,2Hz	6,70 <u>m</u>
H ₇	6,70 <u>m</u>	7,27 Hb (partie AB du sp.ABX)	6,26 <u>m</u>

Par comparaison avec le spectre obtenu en milieu neutre, on observe, pour l'ensemble des signaux, un déblindage lorsqu'on passe en milieu acide et un blindage lorsqu'on passe en milieu basique. Ces résultats traduisent la diminution générale de la densité électronique dans la forme cationique suite à la protonation de l'hétérocycle, et inversement l'accroissement de la densité électronique dans l'anion provenant de l'ionisation de la fonction phénol.

Le blindage général observé en milieu acide atteste également du maintien de l'aromaticité dans la forme cationique et permet de rejeter l'hypothèse d'une C-protonation comme dans le cas des indolizines où elle se produit alors préférentiellement en position -3 (68). Il est du reste établi que les imidazo (1,2-a) pyridines se protonent au niveau de l'atome d'azote N-1 (34) ce qui préserve l'aromaticité du cycle imidazole. On peut remarquer que l'essentiel de la charge positive dans le cation est alors porté par l'atome d'azote N-4, comme le confirme l'amplitude des variations du déplacement chimique du proton H_7 dans les différents milieux étudiés.

En milieu acide la fonction phénol n'est pas ionisée et H_7 présente alors le déplacement chimique le plus élevé ; en milieu basique la fonction phénol est totalement ionisée et le blindage de H_7 est alors maximum ($\Delta\delta \approx 1\text{ppm}$). Mais ce blindage ne résulte pas uniquement de l'ionisation $\text{ArOH} \rightarrow \text{ArO}^-$, laquelle entraîne un blindage de 0,16 à 0,28ppm pour le proton en ortho dans le cas des phénols simples en solution aqueuse (26) ; il provient également du passage de la structure pyridinium à celle de la pyridine ; il est en effet connu que la protonation de la pyridine s'accompagne d'un déblindage du proton en α et du proton en γ de l'azote, ce dernier étant le plus affecté ($\Delta\delta H_\gamma = +0,5\text{ppm}$) (27). La contribution de ces deux effets rend compte alors du blindage relativement élevé que subit le proton H_7 lorsque l'on passe du milieu acide au milieu basique.

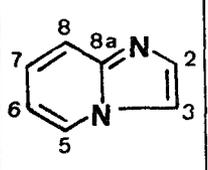
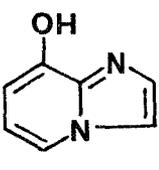
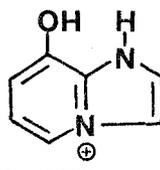
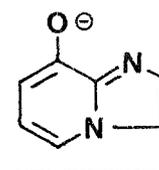
De plus, le glissement observé pour le déplacement de H_7 lorsqu'on passe du milieu neutre au milieu basique ($\Delta\delta = -0,44\text{ppm}$) montre que la forme zwitterionique doit être présente en milieu neutre. En effet, si la forme moléculaire était la seule à intervenir en milieu neutre, la protonation de l'anion phénate au niveau de l'oxygène n'entraînerait pas un blindage aussi important du proton H_7 lorsque l'on passe du milieu basique au milieu neutre.

b) Carbone 13 :

Nous avons enregistré le spectre en solution dans l'eau, en milieu neutre, acide et basique.

L'attribution des différents signaux a été faite en se basant sur le spectre connu de l'imidazo (1,2-a) pyridine (28), figurant également dans le tableau ci-dessous (IV) et pour lequel l'ordre décroissant des déplacements observés est le suivant : C_{8a} , C_2 , C_5 , C_7 , C_8 , C_3 , C_6 .

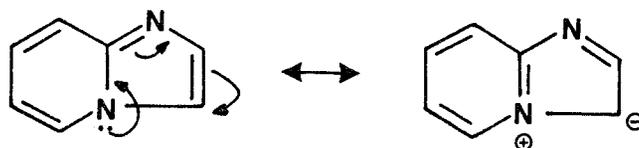
Tableau IV :

Composés Carbones				
BRUKER WP80	δ $CDCl_3$ ppm TMS	δ D_2O ppm DSS	δ DCI ppm DSS	δ NaOD ppm DSS
C_2	133,3	123,9	124,6	132,4
C_3	113,2	116,7	118,3	115,6
C_5	125,9	117,5	122,5	116,3
C_6	112,0	115,7	115,8	108,4
C_7	124,2	121,2	120,4	117,6
C_8	117,4	154,0	144,6	158,3
C_{8a}	145,2	141,1	136,1	147,8

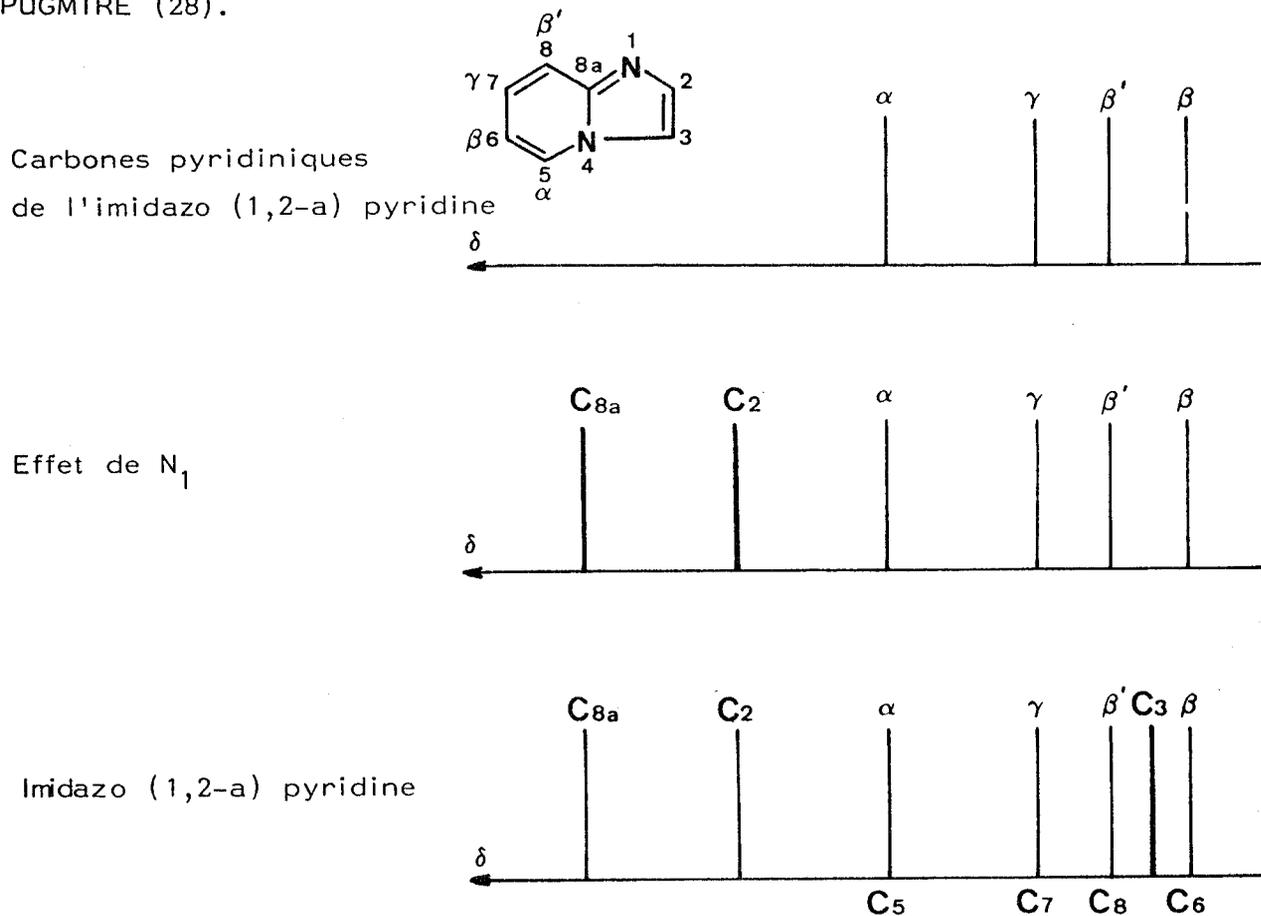
Cet ordre est basé en particulier sur le fait que pour la pyridine les atomes de carbone en position α et γ par rapport à l'azote sont davantage déblindés de sorte que les déplacements s'observent selon la séquence $\delta C_\alpha > \delta C_\gamma > \delta C_\beta$ où α , β et γ sont relatifs à la position du carbone vis-à-vis de l'hétéroatome.

Cet ordre peut être relié à la combinaison des effets mésomères et inductifs du fait de la présence de l'hétéroatome qui contribue à diminuer la densité électronique sur les sommets α et γ .

Cet ordre est respecté pour les carbones $\delta C_5 > \delta C_7 > \delta C_6$ ou δC_8 ; parmi ces deux derniers C_8 est plus déblindé que C_6 , du fait de la présence de l'atome N_1 en position péri, qui déblindé également C_2 et C_{8a} qui sont les deux signaux situés aux champs les plus faibles (C_{8a} lié à N_1 et N_4 étant le plus déblindé). Quant à C_3 , bien qu'en α de N_4 , il est relativement blindé du fait de l'importance de la forme mésomère suivante :

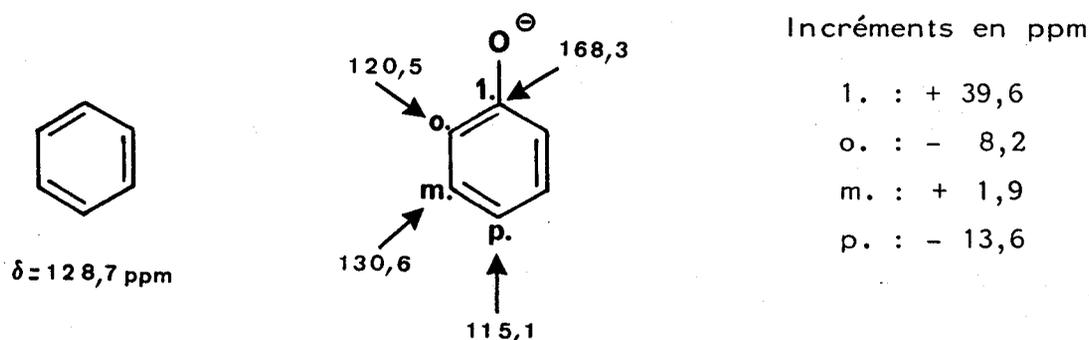


Le schéma suivant résume l'intervention de ces différents effets et indique l'ordre des déplacements observés dans le spectre RMN du ^{13}C de l'imidazo (1,2-a) pyridine tel qu'il a été décrit par PUGMIRE (28).

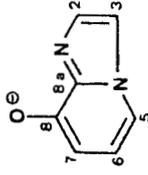


En vue d'effectuer les attributions des différents signaux du spectre de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine, nous avons eu recours à la méthode des incréments ; celle-ci nous permet d'évaluer l'effet perturbateur d'un groupe -OH par comparaison des spectres du benzène et du phénol. Toutefois, étant donné que nous ignorons a priori l'importance de la forme zwitterionique en milieu neutre, nous avons jugé préférable d'effectuer d'abord les attributions en milieu basique en considérant les incréments résultant de l'introduction d'un groupe O⁻ sur un cycle aromatique.

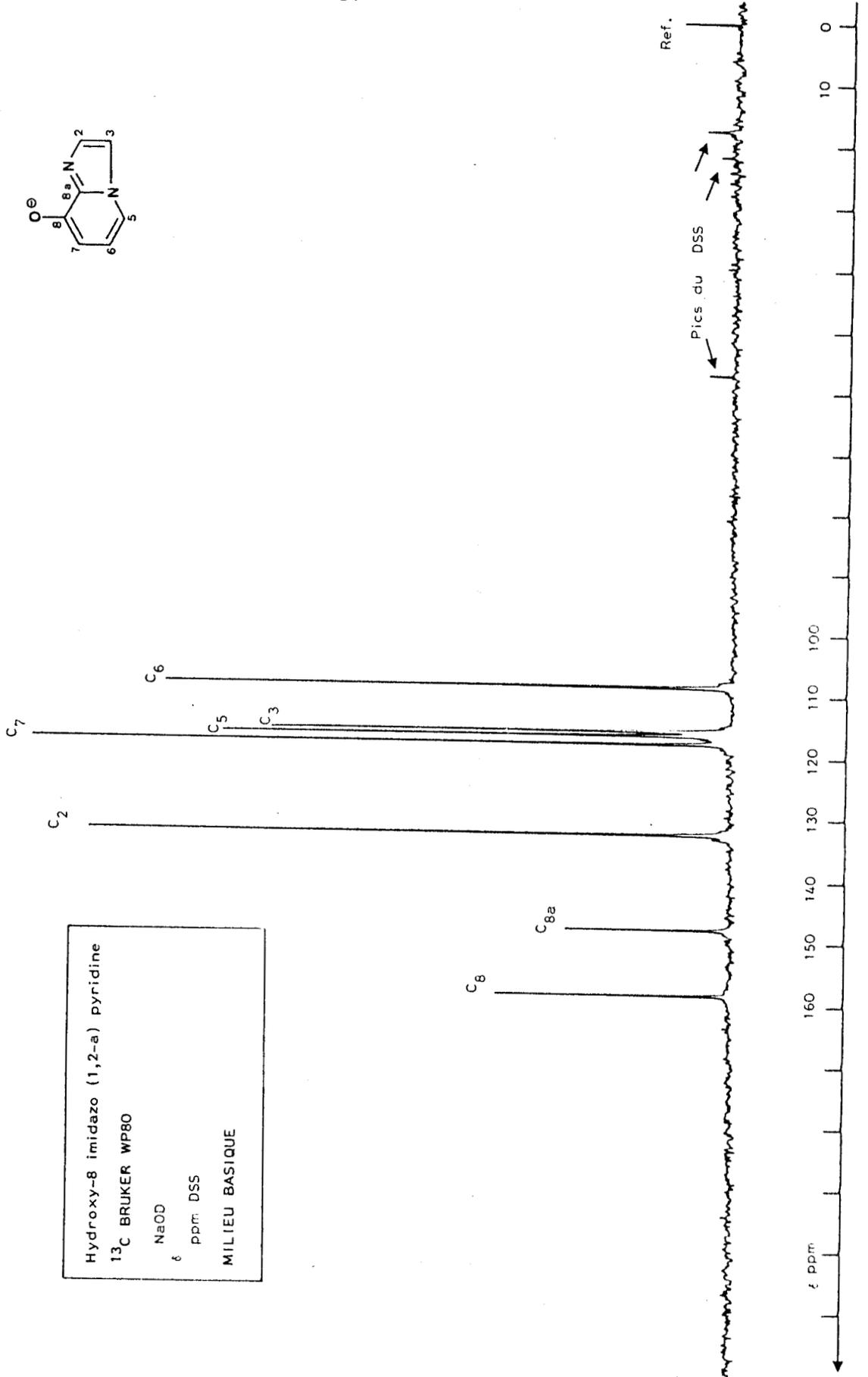
Dans le cas du benzène les incréments relatifs aux différentes positions sont déterminés en comparant le spectre du benzène à celui de l'anion phénate (29,a) comme l'indique le schéma suivant :



Par ailleurs, nous avons tenu compte également des intensités relatives des signaux ; on doit en effet s'attendre à ce que les atomes de carbone C₈ et C_{8a}, non liés à un atome d'hydrogène donnent lieu aux signaux les moins intenses du spectre. De plus l'analyse du spectre de l'imidazo (1,2-a) pyridine montre que parmi les signaux restants, ceux qui correspondent à des atomes de carbone en α d'un azote sont d'intensité plus faible que les autres, l'ordre relatif des intensités étant IC₃ < IC₅ < IC₂. Nous nous sommes éventuellement servi de cette constatation en cas d'ambiguïté d'attribution.

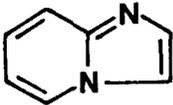
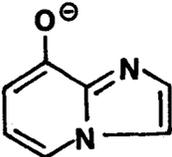


Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine
13C BRUKER WP80
NaOD
ppm: DSS
MILIEU BASIQUE



Le tableau (V), ci-dessous, illustre la manière dont ont été effectuées les attributions des signaux relevés dans le spectre RMN du ^{13}C de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en milieu basique.

Tableau V.

Composés Carbones				
	δ CDCl_3 ppm TMS	δ NaOD ppm DSS		
		estimé par les incréments	attribué	Confirmation par l'intensité relative
C_2	133,3		132,4	
C_3	113,2		115,6] $\text{IC}_3 < \text{IC}_5$ - Et non 115,6 ou 116,3 d'intensité plus faible.
C_5	125,9	112,3	116,3	
C_6	112	113,9	108,4	
C_7	124,2	116	117,6	- Et non le signal à 116,3 d'intensité trop faible.
C_8	117,4	157	158,3] Les deux signaux les moins intenses
C_{8a}	145,2	137	147,8	

L'ordre relatif des déplacements observés en milieu basique est donc le suivant : $\delta\text{C}_8 > \delta\text{C}_{8a} > \delta\text{C}_2 > \delta\text{C}_7 > \delta\text{C}_5 > \delta\text{C}_3 > \delta\text{C}_6$. C'est le même ordre que celui présenté par le spectre de l'imidazo (1,2-a) pyridine à l'exception d'une inversion concernant les carbones C_7 et C_5 . Ces deux signaux avaient des déplacements très voisins dans l'hétérocycle fondamental ; on comprend alors que l'introduction d'un substituant O^- qui est connu en série benzénique pour blinder davantage la position para que la position ortho entraîne l'inversion constatée.

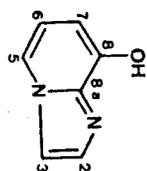
En ce qui concerne la RMN du ^{13}C en milieu neutre, nous avons procédé d'une manière analogue, mais en tenant compte du fait que la molécule est susceptible d'exister sous sa forme zwitterionique. De ce fait, en vue d'effectuer des attributions par comparaison avec le spectre en milieu basique, il convient de prendre en considération les incréments relatifs au passage anion phénate \rightarrow phénol (29,a) ainsi que ceux résultant du passage pyridine \rightarrow ion pyridinium (29,b) tel que l'indique le tableau (VI) ci-dessous.

Tableau VI :

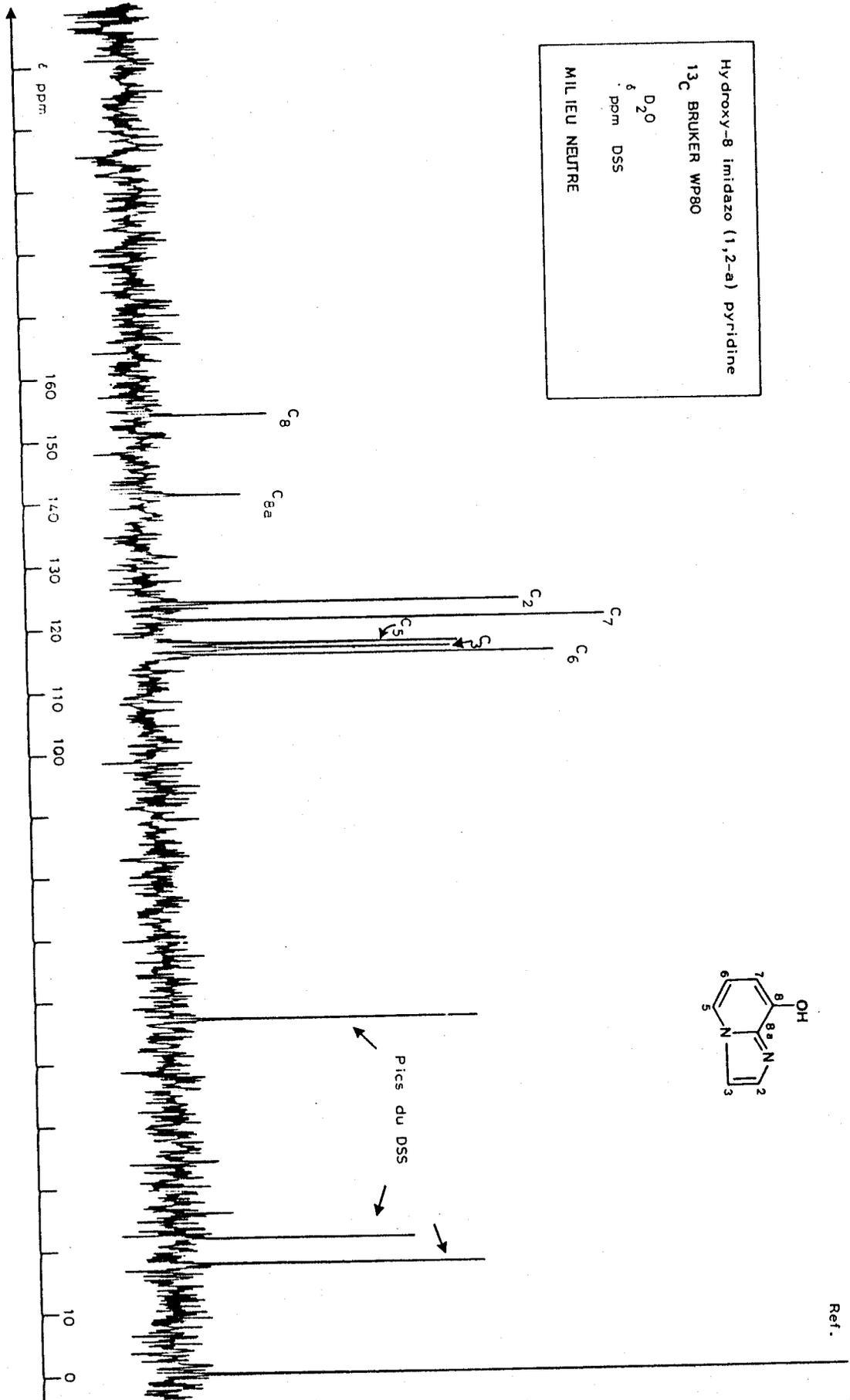
Déplacements en ppm		Incréments en ppm
	$\xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}$	
		1. : -12,7 o. : -4,4 m. : -0,1 p. : +5,7
	$\xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}$	
		C_α : -8 C_β : +4,6 C_γ : +12,1

Tout d'abord on peut attribuer les deux signaux nettement moins intenses du spectre respectivement situés à 141,1 et 154,0ppm aux carbones C_{8a} et C_8 non liés à un atome d'hydrogène, le signal le plus déblindé correspondant au carbone porteur du groupe -OH. Par comparaison avec l'hétérocycle fondamental on observe donc un déblindage du carbone porteur de l'hydroxyle ($\Delta\delta = +36,6\text{ppm}$) et un blindage du carbone C_{8a} en ortho ($\Delta\delta = -4,1\text{ppm}$) (signalons que l'on observe des effets semblables aussi bien dans le cas du phénol que dans le cas de l'anion phénate comparativement au benzène (29,a)). On peut s'attendre à un blindage du même ordre pour le carbone C_7 situé également en ortho de la fonction phénol, ce qui conduit à lui attribuer le signal situé à 121,2ppm et non le signal à 123,9ppm qui,

Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine
 ^{13}C BRUKER WP80
 δ D $_2$ O
 ppm DSS
 MILIEU NEUTRE



Ref.

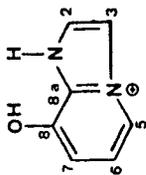


d'intensité plus réduite, doit être affecté au carbone C_2 . Comparativement au spectre en milieu basique, on observe alors pour C_7 un déblindage de 3,6ppm, ce qui n'est pas incompatible avec les incréments du tableau précédent (VI) qui laisse prévoir un blindage de 4,4ppm pour une forme neutre et un déblindage de 12,1ppm pour une forme zwitterionique. Quant à C_2 il demeure le signal le plus déblindé du spectre, exception faite des carbones C_8 et C_{8a} . Le signal à 116,7ppm peut être attribué sans ambiguïté au carbone C_3 en tenant compte du fait que la protonation de l'imidazole (qui intervient dans la forme amphionique) modifie peu les carbones de son cycle (29,c) et que, par ailleurs, il s'agit du pic d'intensité le plus faible (après C_8 et C_{8a}). La comparaison des intensités relatives permet également de discerner C_5 et C_6 parmi les deux signaux restants : le signal d'intensité le plus faible à 117,5ppm devant être attribué à C_5 , le signal à 115,7ppm revenant à C_6 . On peut vérifier que ces attributions ne sont pas en contradiction avec les déplacements prévisibles par la méthode des incréments ; on remarquera que l'on retrouve, en milieu neutre, le même ordre pour les déplacements des différents carbones de l'hétérocycle que celui observé en milieu basique.

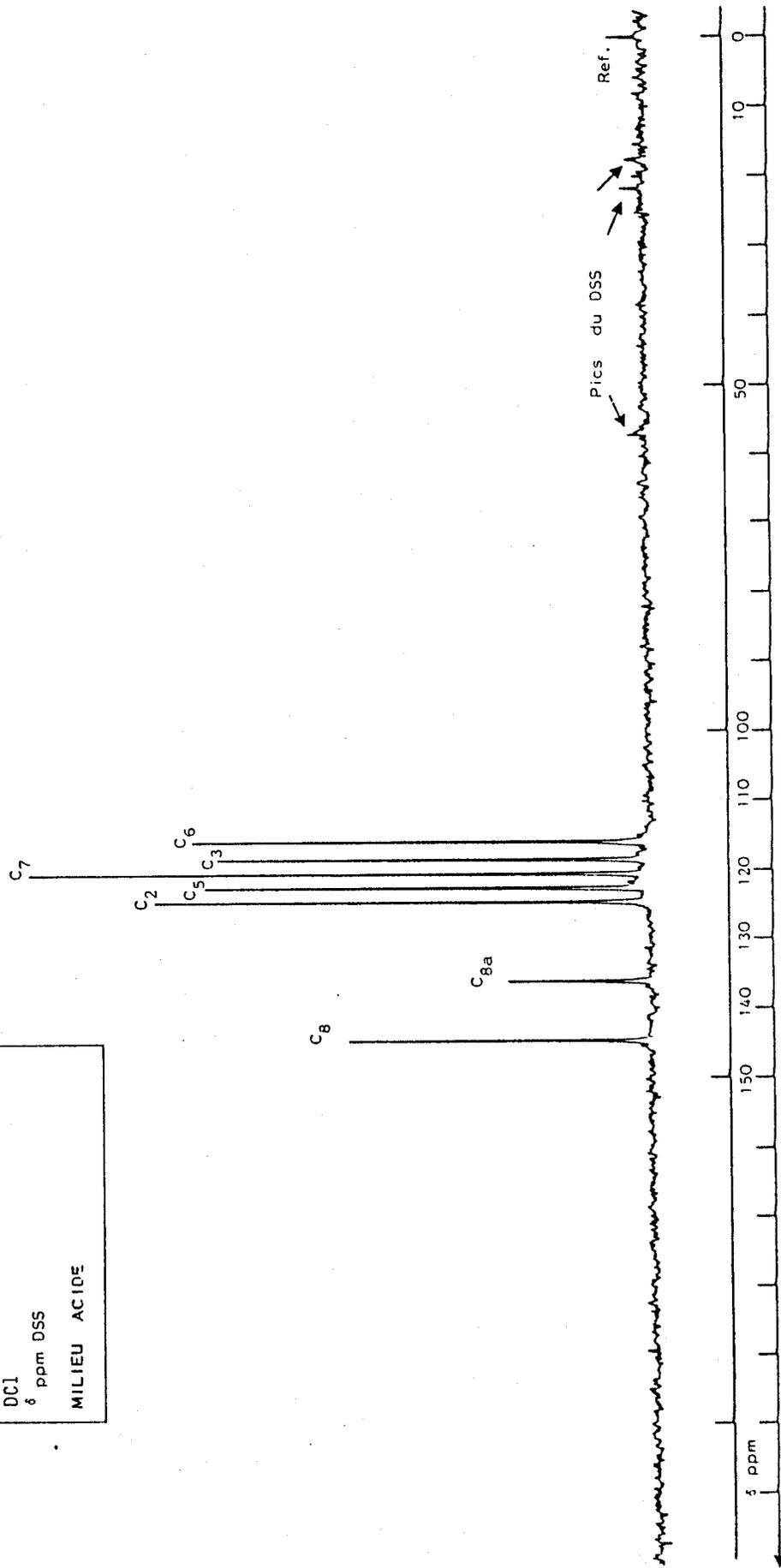
Par contre, cet ordre va être modifié en milieu acide où l'on constate une inversion entre C_5 et C_7 . Les attributions ont là encore été effectuées de manière analogue : les signaux de loin les moins intenses correspondent à C_8 et C_{8a} , le plus déblindé étant le carbone fonctionnel ; par ailleurs, la méthode des incréments permet d'estimer les déplacements de la forme acide en considérant que celle-ci résulte de la protonation de l'oxygène de la forme zwitterionique supposée largement prépondérante en milieu neutre (Tableau VII).

Tableau VII :

Carbones	Incréments pour $O^- \rightarrow OH$ en ppm	Déplacements estimés en ppm	Déplacements observés en ppm
C_5	+5,7	123,2	122,5
C_6	-0,1	115,6	115,8
C_7	-4,4	116,8	120,4



Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine
¹³C BRUKER WP80
DCI
6 ppm DSS
MILIEU ACIDE



On remarquera un très bon accord pour les déplacements relatifs de C_5 et C_6 . Pour C_7 , l'écart observé peut se justifier par le fait que la forme zwitterionique n'est pas la seule à intervenir en milieu neutre et qu'il conviendrait également de prendre en considération la forme neutre. On constate alors (Tableau VI) que c'est effectivement au niveau du carbone C_7 situé en γ de l'azote qu'intervient l'incrément le plus élevé lors du passage d'une pyridine à un ion pyridinium et qu'il s'agit bien d'un incrément de déblindage. Quand aux signaux restants, le plus déblindé correspond à C_2 et le plus blindé à C_3 ; leurs déplacements étant très voisins de ceux observés en milieu neutre. L'inversion des déplacements relatifs de C_5 et C_7 par rapport au milieu neutre ou basique s'interprète aisément en se rapportant au tableau des incréments relatifs aux substituants O^- et OH ; alors qu'un anion O^- blinde davantage la position para que la position ortho (d'où $\delta C_5 < \delta C_7$ en milieu basique) par contre le groupe OH blinde davantage la position ortho relativement à la position para (d'où $\delta C_7 < \delta C_5$ en milieu acide).

En conclusion de cette étude RMN, on notera que les comparaisons précédentes ne permettent pas de réaliser une étude vraiment quantitative de la tautomérie affectant l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine. Pour cela, il conviendrait de disposer de données relatives à des molécules modèles plus appropriées : par exemple, les variations de déplacement accompagnant l'ionisation de l'hydroxy-3 pyridine seraient préférables à celles concernant le phénol que nous avons utilisées. On parvient néanmoins à rendre compte des glissements observés en faisant intervenir une forme tautomère zwitterionique en équilibre avec la forme neutre. L'étude ultérieure des équilibres acido-basiques que nous détaillerons par la suite montrera que cette forme zwitterionique est effectivement majoritaire.

3. Ultra-Violet :

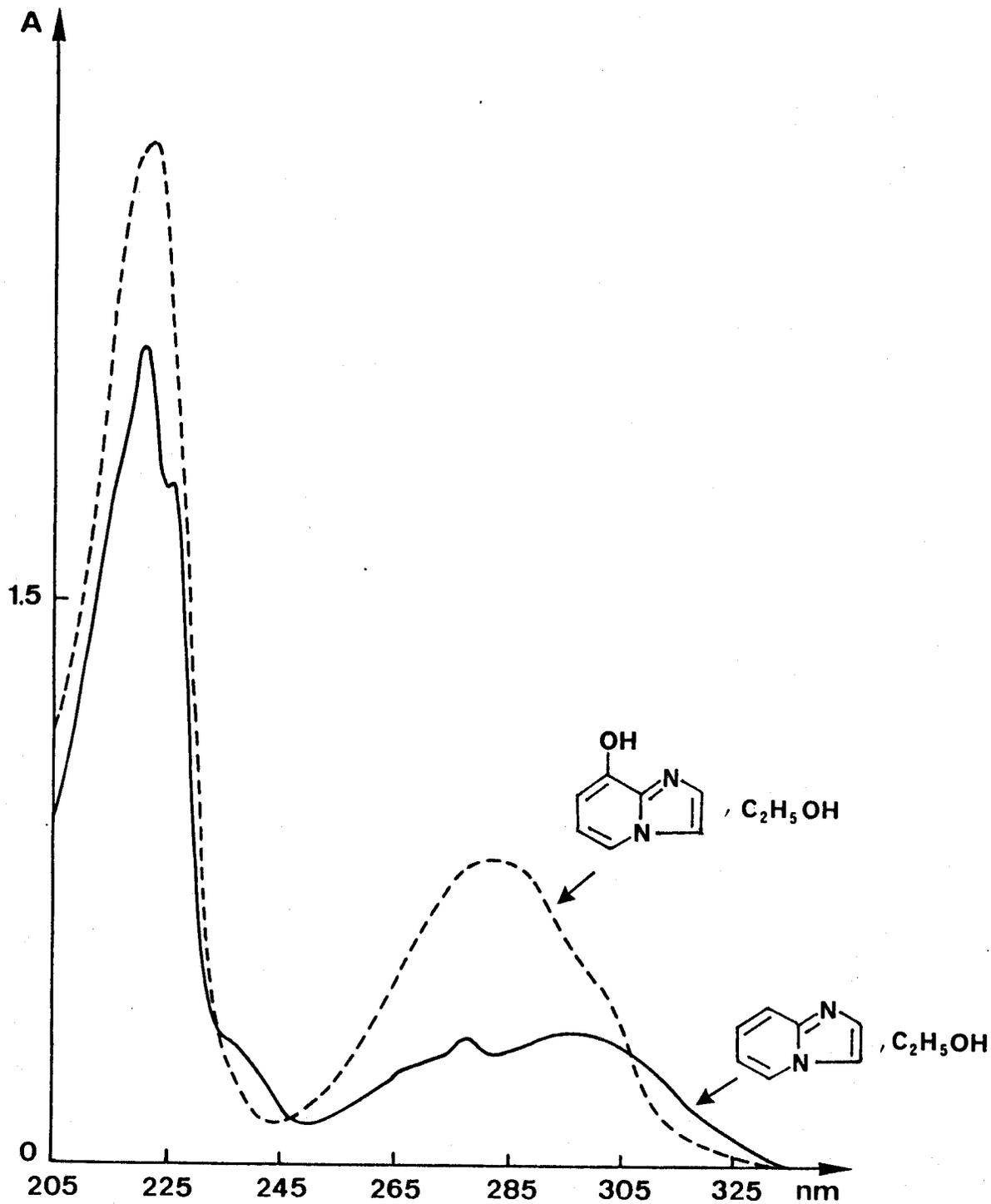
Nous avons réalisé les spectres UV pour l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en solution dans l'éthanol et dans l'eau (Courbes I et II), nous avons également effectué une étude en milieu acide et basique (Courbe III). A titre de comparaison, nous avons fait apparaître les spectres obtenus pour des composés de référence: l'imidazo (1,2-a) pyridine (milieu neutre et acide) et la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en solution aqueuse à pH = 7 (Courbe II). Les résultats sont consignés dans le tableau VIII.

On note deux grandes zones d'absorption dans le spectre UV : la région située vers 222 nm attribuée à la bande K de la transition $\Pi \rightarrow \Pi^*$ et celle située de 270 à 300nm, région dans laquelle se superposent la bande B de la transition $\Pi \rightarrow \Pi^*$ et les bandes R de la transition $n \rightarrow \Pi^*$.

Par comparaison avec le spectre de l'hétérocycle fondamental (4, 30), celui de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine montre bien l'effet bathochrome et hyperchrome que l'on attend d'un substituant auxochrome comme le groupe hydroxyle au niveau des bandes K et B ; cette observation que l'on peut faire aussi bien en solution dans l'éthanol que dans l'eau en milieu neutre confirme donc la structure du produit que nous avons synthétisé (Courbes I, II). Une preuve supplémentaire de l'existence de la fonction phénol est donnée par l'effet bathochrome et hyperchrome que l'on observe en solution aqueuse lors du passage en milieu basique toujours au niveau des bandes K et B (Courbe III).

En ce qui concerne la bande R de la transition $n \rightarrow \Pi^*$ qui s'observe dans le domaine des plus grandes longueurs d'onde, on constate, qu'en solution éthanolique elle n'est pas sensiblement modifiée lorsque l'on introduit le substituant hydroxyle sur l'hétérocycle. Par contre, on observe des variations importantes en solution aqueuse en fonction du pH (Courbe III). Il est toutefois difficile de dissocier cette bande R de la bande B, ces deux bandes présentant un recouvrement plus ou moins accusé dans cette région du spectre. Aussi, nous poursuivrons l'étude des spectres sur l'ensemble de ces deux bandes dont les valeurs sont encadrées dans le tableau VIII et qui reproduit l'évolution en solution aqueuse en fonction du pH.

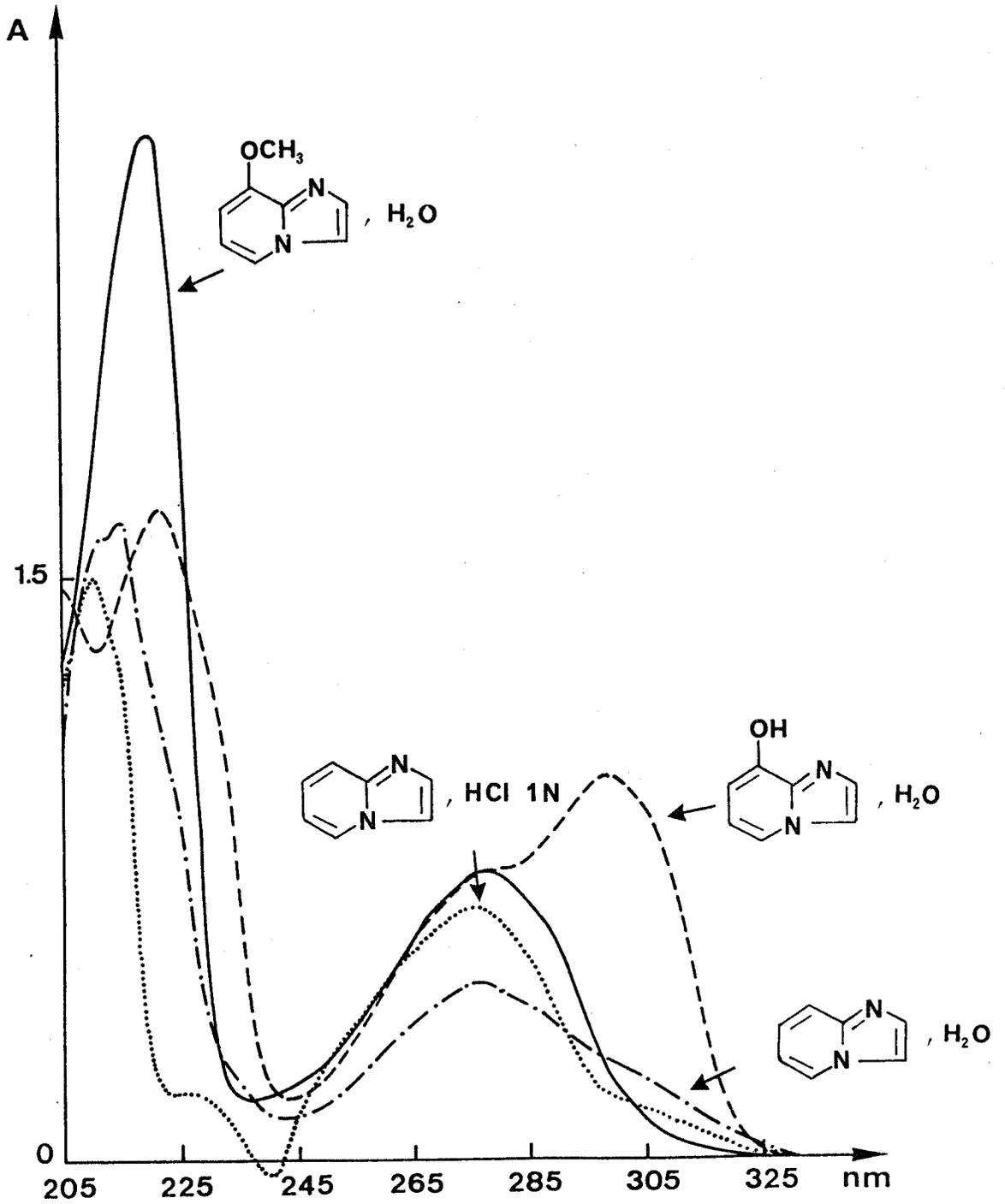
Courbe 1



Légende : A(=D.O.)= Absorbance

C = 10⁻⁴M

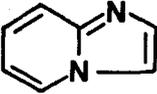
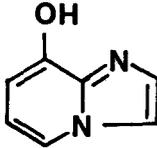
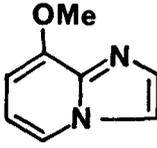
Courbe 11



Légende : A(=D.O.) = Absorbance

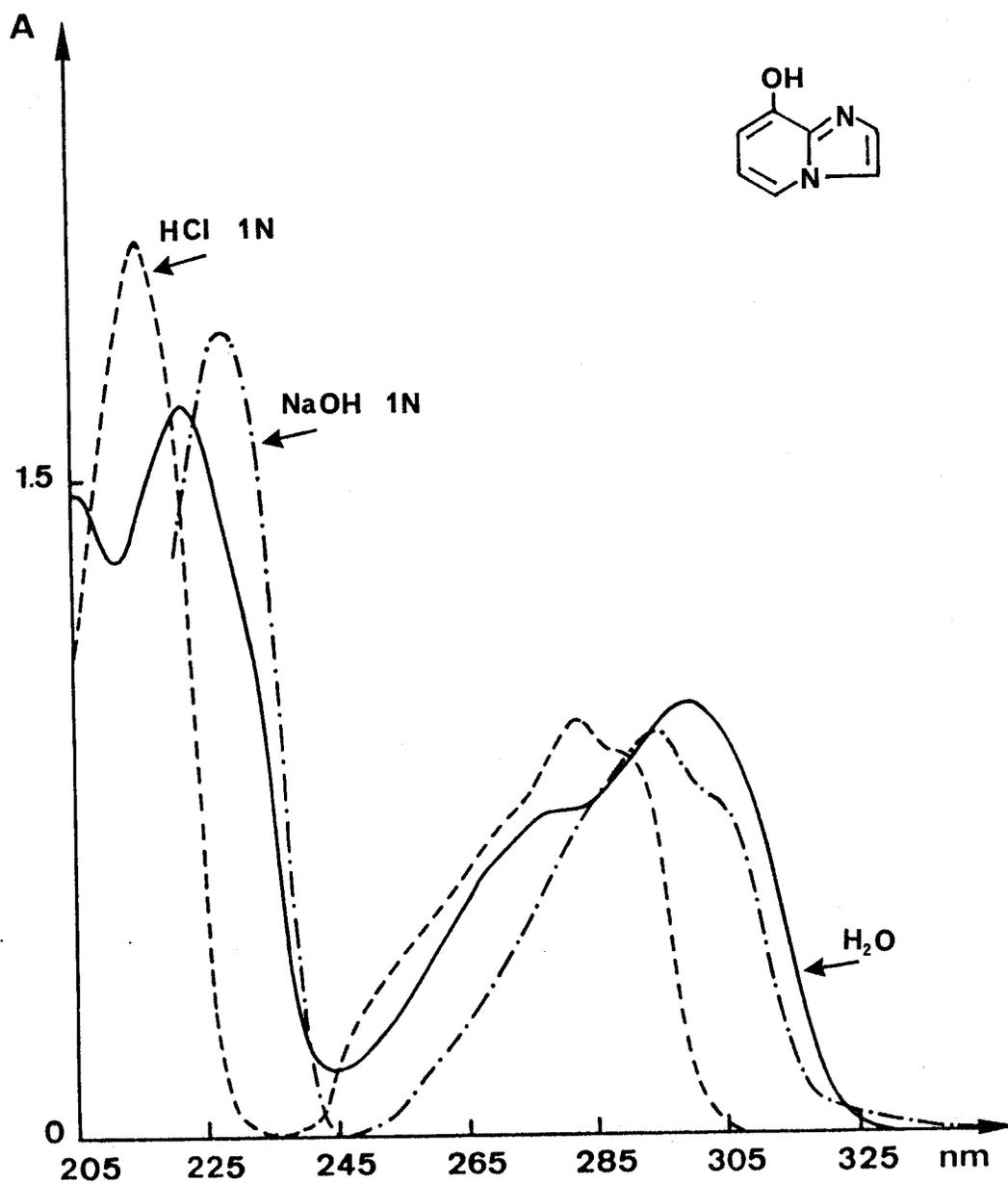
$C = 10^{-4} M$

Tableau VIII :

Composés	Bandes d'absorption						Solvants
	K		B		R		
	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)	λ_{\max} (nm)	(log ϵ)	
	221	4,34	277	3,52	296	3,54	Ethanol
	215	4,22	277	3,65			Eau
	211	4,18	277	3,81			HCl(1N)
	223	4,43	282	3,91	303	3,62	Ethanol
	222	4,23	277	3,88	298	4,00	Eau
	216	4,31	282	3,98	290	3,94	HCl(1N)
	229	4,27	293	3,96	304	3,88	NaOH(1N)
	221	4,42	277	3,88			Eau

On observe un effet bathochrome très net lorsqu'on passe du milieu acide au milieu basique. Quant au spectre en milieu neutre, on constate que sa courbe d'absorption dans la région 245-325nm ne présente pas l'allure de celle de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine, que l'on pourrait attendre pour une forme neutre. Par contre, et ceci apparaît nettement sur le tracé des spectres (Courbe III), la bande d'absorption présente des caractéristiques communes avec le spectre obtenu en milieu acide et celui réalisé en milieu basique. Cette constatation s'accorderait avec l'existence de la molécule sous une forme zwitterionique. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'ensemble de la bande d'absorption B + R se déplace vers les grandes longueurs d'onde lorsque l'on passe du milieu acide au

Courbe III



Légende : A(= D.O.) = Absorbance
C = 10⁻⁴M

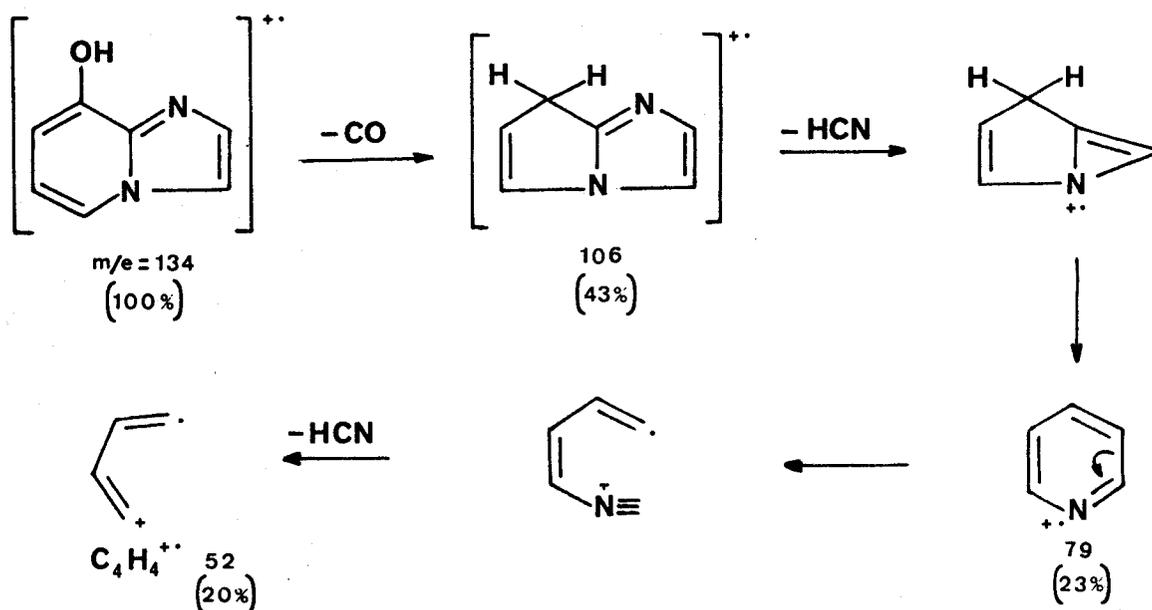
milieu basique puis au milieu neutre. Il a été montré que les absorptions des différentes espèces dérivées de l'hydroxy-3 pyridine (31) à laquelle l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine est apparentée sont dans l'ordre :

Zwitterion > Anion > Cation

Un autre élément en faveur de l'existence de la forme zwitterionique en solution aqueuse est l'évolution constatée lorsqu'on passe à un solvant moins polaire comme l'éthanol. Le spectre observé dans ce dernier solvant se rapproche alors beaucoup plus de celui de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine , l'éthanol favorisant moins que l'eau la structure zwitterionique fortement polaire.

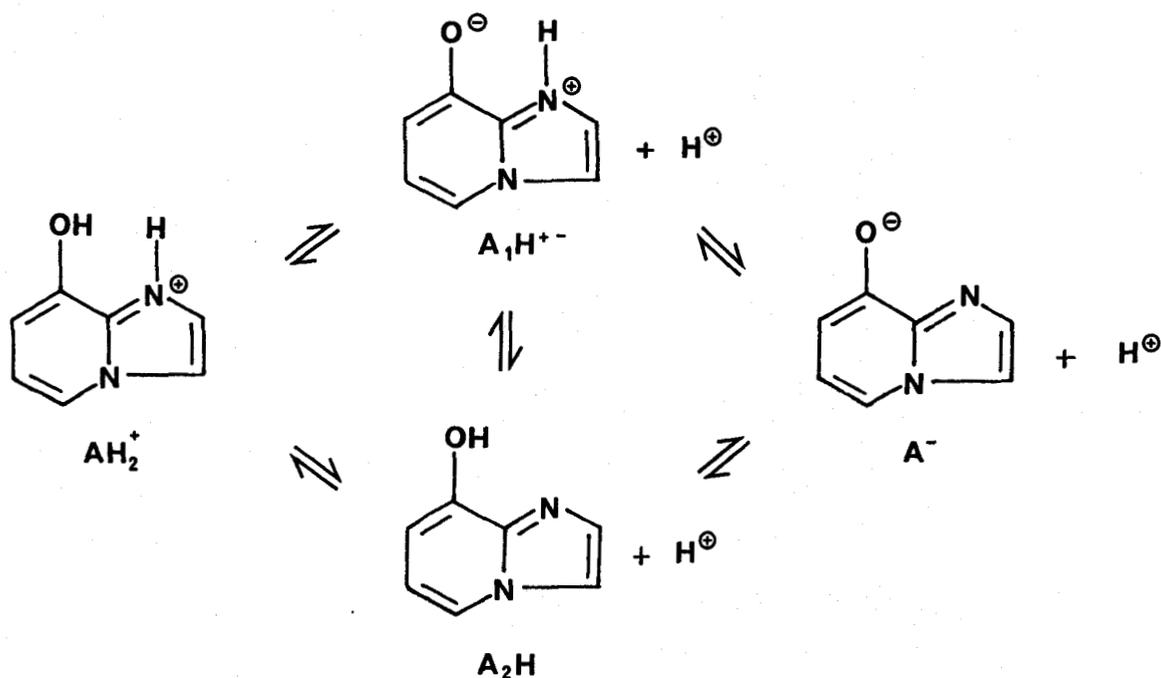
4. Spectrométrie de Masse :

En spectrométrie de masse, on constate que l'ion moléculaire est le pic principal du spectre. Les fragmentations observées figurant dans le schéma suivant sont caractéristiques à la fois d'un phénol (perte de CO) et d'une imidazo (1,2-a) pyridine (4, 32) (perte successive de 2 fois HCN).

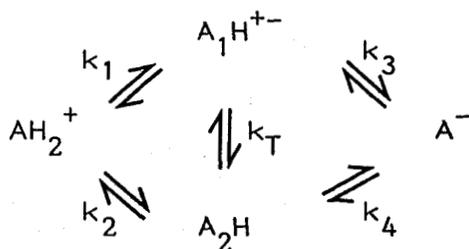


5. Etude Acido-Basique - Détermination de la Constante de Tautomérie :

En solution aqueuse, les formes suivantes sont en équilibre selon le pH considéré.



En milieu acide, une seule forme est possible, AH_2^+ , de même en milieu basique, A^- . Par contre, en milieu neutre, nous avons un équilibre de tautomérie entre la forme neutre et la forme amphionique. Pour plus de compréhension nous adopterons le schéma simplifié suivant :



Les différentes constantes d'équilibre sont explicitées ci-dessous :

$$k_1 = \frac{(A_1H^+) (H^+)}{(AH_2^+)} \qquad k_2 = \frac{(A_2H) (H^+)}{(AH_2^+)}$$

$$k_3 = \frac{(A^-) (H^+)}{(A_1H^{+-})} \qquad k_4 = \frac{(A^-) (H^+)}{(A_2H)}$$

On détermine grâce aux dosages les constantes d'acidité suivantes :

$$- K_A = \frac{(AH) (H^+)}{(AH_2^+)} \quad \text{comme} \quad (AH) = (A_1H^{+-}) + (A_2H)$$

$$\text{On en déduit} \quad K_A = k_1 + k_2$$

$$- K_B = \frac{(A^-) (H^+)}{(AH)}$$

$$\text{On peut établir la relation} \quad \frac{1}{K_B} = \frac{1}{k_3} + \frac{1}{k_4}$$

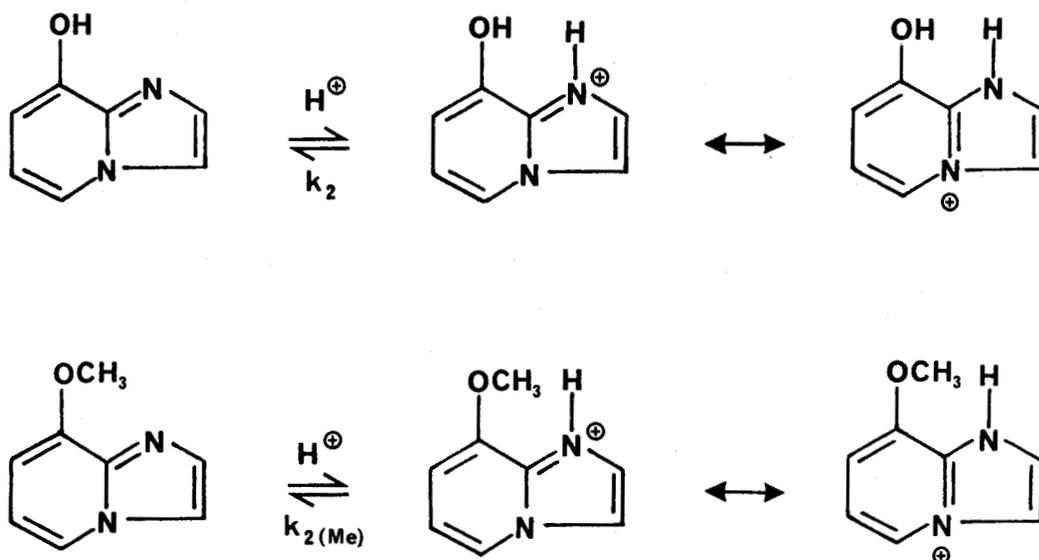
$$\text{car} \quad \frac{1}{k_3} + \frac{1}{k_4} = \frac{(A_1H^{+-})}{(A^-) (H^+)} + \frac{(A_2H)}{(A^-) (H^+)} = \frac{(A_1H^{+-}) + (A_2H)}{(A^-) (H^+)} = \frac{1}{K_B}$$

la constante de tautomérie est définie par le rapport des concentrations de la forme zwitterionique (x_Z) et de la forme neutre (x_N) soit :

$$k_T = \frac{(A_1H^{+-})}{(A_2H)} = \frac{x_Z}{x_N}$$

$$\text{On vérifie que} \quad k_T = \frac{k_1}{k_2} = \frac{k_4}{k_3}$$

Pour accéder à cette constante de tautomérie, il convient de disposer d'un composé modèle présentant les propriétés d'un des tautomères mis en jeu mais ne donnant pas lui-même lieu à tautomérie (33). Nous avons choisi la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dont les propriétés basiques peuvent être considérées comme identiques à celles de la forme neutre de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine ; en effet, les équilibres de protonation suivants,



ne paraissent pas devoir être affectés par le remplacement du groupe hydroxy par le groupe méthoxy, ceux-ci étant en position β des atomes d'azote qui se répartissent la charge positive résultante (en fait c'est l'azote pyridinique (N_4) qui porte l'essentiel de la charge comme l'ont montré les études en RMN effectuées par PAUDLER (34) et confirmé par des calculs de densité électronique (24)).

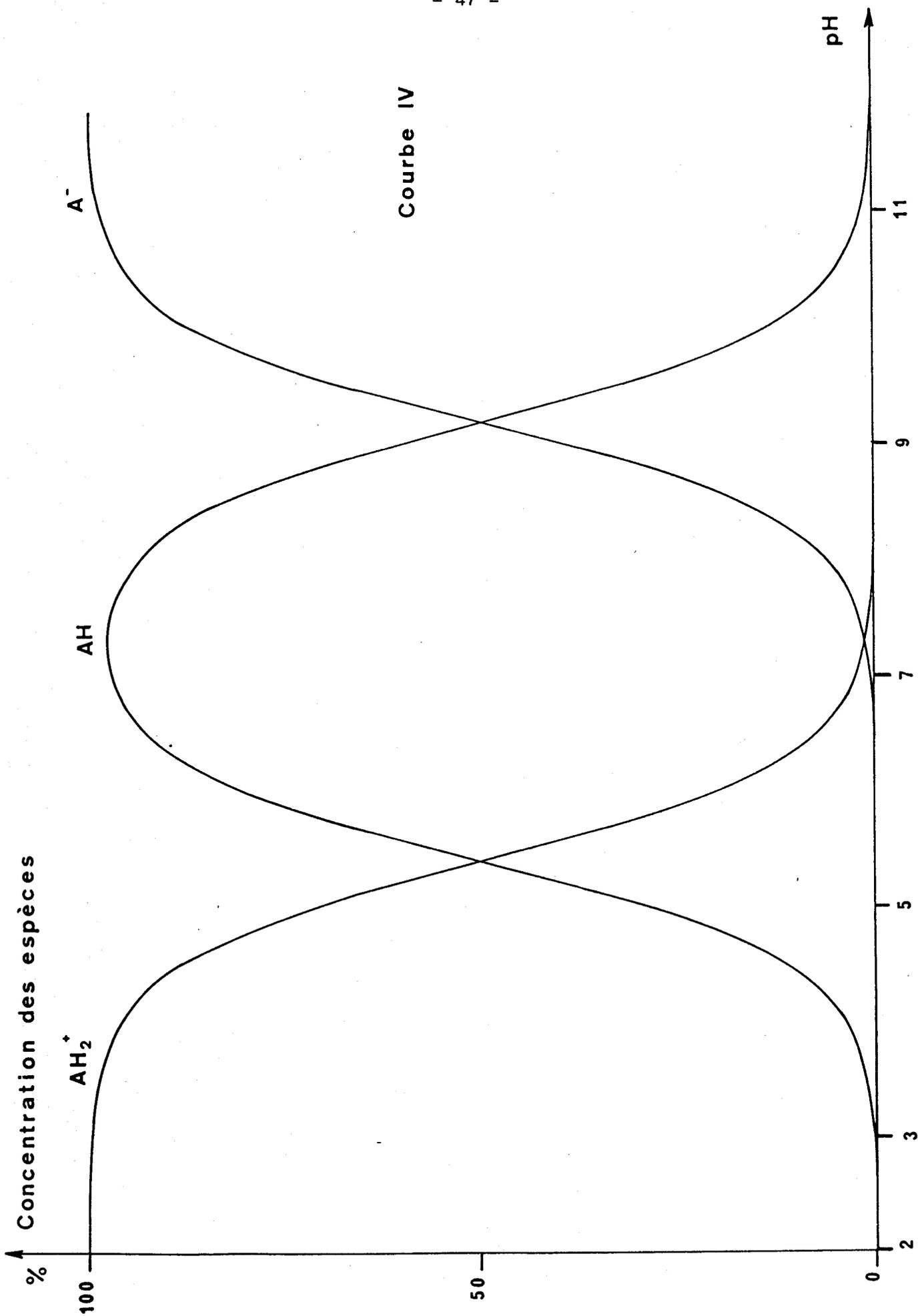
En toute rigueur, le recours à un composé modèle nécessite l'introduction d'un coefficient de corrélation (33) ; ici on doit écrire :

$$k_2 = f k_{2(Me)}$$

En fait, compte tenu des remarques précédentes, nous prendrons comme cela se fait très souvent dans ce genre d'étude ce coefficient de corrélation égal à l'unité.

Les constantes d'acidité ont été déterminées par analyse potentiométrique automatisée (35) à partir des perchlorates dosés au moyen d'une solution de soude (voir Partie Expérimentale).

Courbe IV



Ces résultats conduisent après traitement mathématique sur ordinateur aux courbes (Courbe IV) qui font apparaître les concentrations des espèces en fonction du pH du milieu et conduisent aux constantes d'acidité suivantes :

$$K_A = k_1 + k_2 = 10^{-5,4}$$

$$K_B = 10^{-9,2}$$

Par ailleurs, le dosage du perchlorate de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine conduit à la valeur :

$$k_{2(\text{Me})} = 10^{-6,3}$$

Comme $k_2 = k_{2(\text{Me})}$, on en déduit :

$$k_1 = K_A - k_2 = 10^{-5,4} - 10^{-6,3} = 3,48 \times 10^{-6}$$

d'où la valeur de la constante de tautomérie :

$$k_T = \frac{k_1}{k_2} = 6,94 = \frac{(A_1H^{+-})}{(A_2H)}$$

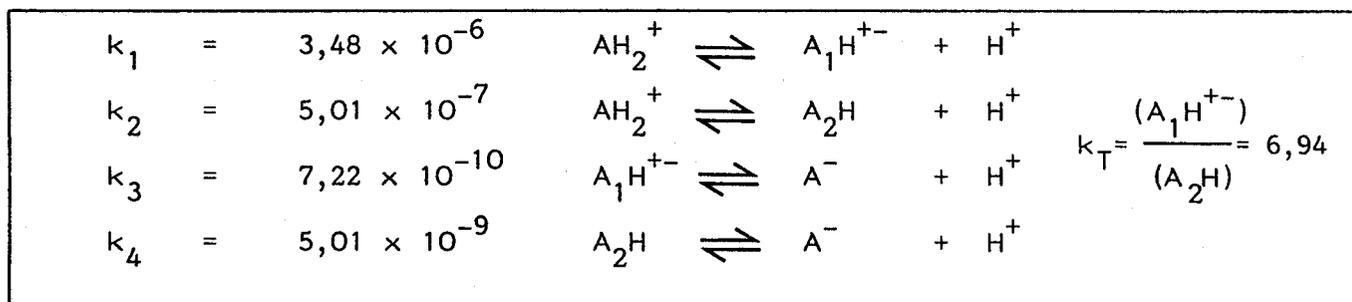
ce qui conduit aux fractions molaires de chacun des tautomères :

$$\text{Forme zwitterionique : } (A_1H^{+-}) = 87 \%$$

$$\text{Forme neutre : } (A_2H) = 13 \%$$

La connaissance de la constante de tautomérie et de la constante d'ionisation relative à la seconde acidité permet de calculer les valeurs des constantes d'équilibre k_3 et k_4 .

L'ensemble des résultats est consigné ci-après :



Il apparaît donc que la forme zwitterionique est très largement prépondérante, comme le laissaient supposer les résultats précédents de l'étude en RMN et en UV. On pouvait escompter du reste une telle conclusion en se basant sur des études antérieures relatives à la tautomérie de l'hydroxy-3 pyridine. En particulier, une étude en UV avait conduit par extrapolation à une estimation de la constante de la tautomérie voisine de l'unité (36), résultat confirmé par une étude acido-basique (37).

On peut attribuer la nette prépondérance de la forme zwitterionique observée dans notre cas à l'accroissement de basicité de l'hétérocycle qui incorpore un motif imidazole plus basique que la pyridine comme l'indiquent les valeurs suivantes de pK relevées dans la littérature (en solution aqueuse).

Pyridine (38)	Imidazole (38)	Imidazo (1,2-a) Pyridine (4)	Hydroxy-8 Imidazo (1,2-a) Pyridine
5,17	6,95	6,79*	5,4
			9,2

* Valeur déterminée en solution dans un mélange eau-éthanol (40-60)

III. CONCLUSION :

Nous avons pu accéder de façon simple et avec un bon rendement à l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en condensant l' amino-2 pyridine avec le chloroacétaldéhyde.

Ce nouveau phénol hétérocyclique s'avère stable et isolable, contrairement à son analogue indolizinique. Son étude structurale montre qu'il existe préférentiellement à l'état de zwitterion en solution aqueuse. On notera qu'à l'encontre de ce qui a été observé en série indolizine (6), cette structure zwitterionique ne constitue pas pour cet hétérocycle un facteur d'instabilité car son aromaticité y est conservée.

T R O I S I E M E P A R T I E

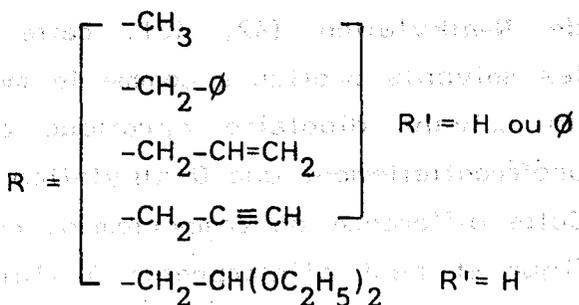
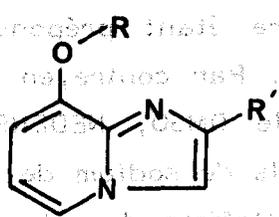


SYNTHESE D'ALCOXY-8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES

1. INTRODUCTION :

Au cours de l'étude structurale précédente, nous avons été amené à effectuer des comparaisons de certaines caractéristiques spectrales de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine avec celles d'éthers dérivés, comme la benzyloxy-8 ou la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine. Par ailleurs, il nous a paru intéressant de comparer la réactivité de ce nouveau phénol à celle d'éthers dérivés dans le but de mettre en évidence des régiosélectivités différentes susceptibles d'être exploitées lors de synthèses ultérieures.

Aussi avons-nous effectué la synthèse de quelques alcoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridines que nous décrivons dans ce chapitre.



Les substituants $R = \text{CH}_2\emptyset$ et $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ont été choisis plus particulièrement car ils constituent des groupements protecteurs de la fonction phénol, qui sont réputés aisément clivables (39, 40).

Outre les éthers dérivés de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine, nous avons également préparé une série d'éthers analogues portant un substituant phényle en -2. Ce substituant constitue alors un paramètre supplémentaire sur lequel nous pourrions jouer si une régiosélectivité différente ne se manifestait pas lors des substitutions réalisées soit sur le phénol libre, soit sur les éthers.

Bien que l'on puisse envisager d'alkyler l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine au moyen d'un halogénure d'alkyle, nous avons préféré transformer l'amino-2 hydroxy-3 pyridine en éther avant d'effectuer la condensation soit avec le chloroacétaldéhyde,

soit avec le bromure de phénacyle de manière à obtenir ainsi les deux séries d'éthers.

II. ALKYLATION DE L'AMINO-2 HYDROXY-3 PYRIDINE :

1. Synthèse des Ethers :

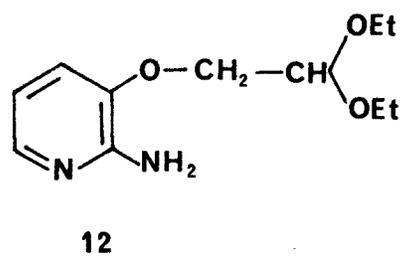
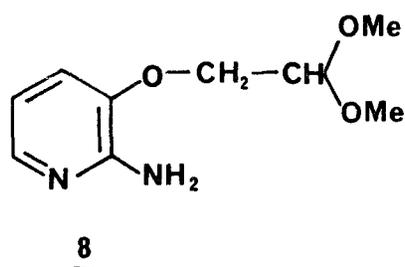
La préparation des éthers de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine peut être réalisée en faisant appel à deux méthodes différentes.

a) Méthode de NEDENSKOV (41) :

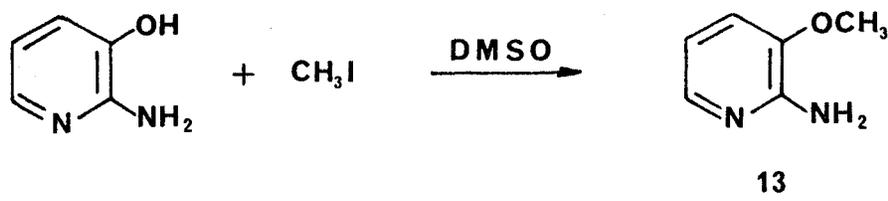
La plupart des alkylations de pyridinols-3 citées dans la littérature ne conduisent aux produits de O-alkylation qu'avec de faibles rendements, du fait d'une réaction concurrente de N-alkylation (42, 43), cette dernière étant prépondérante dans les solvants protiques comme le méthanol. Par contre, en opérant dans un solvant dipolaire aprotique comme le DMSO, NEDENSKOV observe préférentiellement une O-alkylation des sels de sodium de pyridinols-3. Cette différence de comportement résulte d'effets de solvation spécifique et peut s'interpréter à l'aide de la théorie HSAB de PEARSON (44). Alors que le DMSO accroît la nucléophilie de l'anion phénate, du fait de la solvation spécifique du cation sodium, favorisant ainsi l'O-alkylation, par contre le méthanol, acide dur, solvate davantage l'oxygène qui constitue une base plus dure que l'azote pyridinique ou le groupe amino en -2, de sorte que la N-alkylation devient prépondérante dans ce cas.

NEDENSKOV a décrit la préparation selon ce procédé d'un certain nombre d'éthers dérivés d'hydroxy-3 pyridines diversement substituées; en particulier dans le cas de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine, il a obtenu l'éther 8 avec un rendement de 59 %.

Bien que l'on puisse envisager d'alkyler l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine au moyen d'un halogène d'alkyle, nous avons préféré transformer l'amino-2 hydroxy-3 pyridine en éther avant d'effectuer la condensation soit avec le chloroacétaldéhyde,



Nous avons repris sa méthode pour préparer un éther similaire 12 que nous avons obtenu avec le même rendement. Par contre, l'éther méthylique 13 non décrit par NEDENSKOV (41) ne s'obtient qu'avec un rendement de 30 % par action de l'iodure de méthyle sur le sel de sodium de l'hydroxy-2-amino-3-pyridine en solution dans le DMSO.



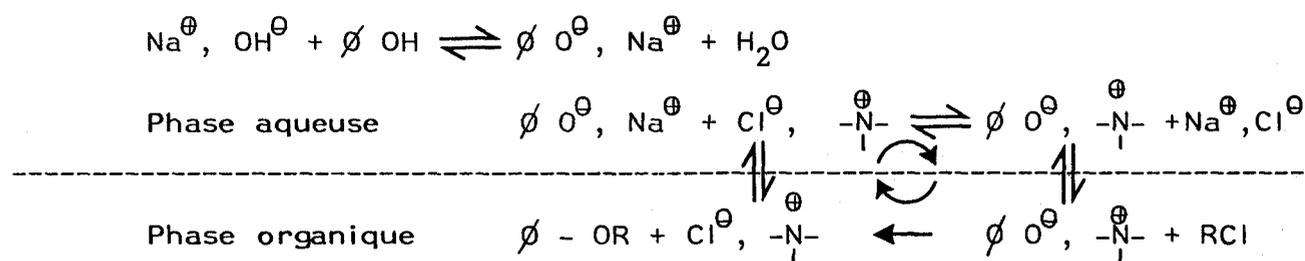
Devant le rendement limité de cette réaction et pour éviter la préparation préalable du sel de sodium de l'hydroxy-2-amino-3-pyridine en milieu anhydre que nécessite la méthode de NEDENSKOV, nous avons eu recours à un procédé plus performant et plus rapide en utilisant la Catalyse à Transfert de Phase.

b) Catalyse à Transfert de Phase (45, 46) :

Le principe de cette méthode consiste à opérer en milieu biphasique : une phase aqueuse contenant la base nécessaire à la formation de l'anion phénate (généralement la soude) et une phase organique (CH_2Cl_2) comportant l'agent alkylant (chlorure ou bromure d'alkyle). Le phénol se répartit entre les deux phases, mais en

l'absence d'agent de transfert on n'observe pas d'alkylation : la soude fournit bien l'anion phénate, mais le phénate de sodium reste en solution aqueuse alors que le dérivé halogéné demeure dans la phase organique.

En ajoutant une quantité catalytique d'un chlorure de tétraalkylammonium* (qui possède la propriété d'être soluble dans les deux phases), on observe un échange de cation au sein de la paire d'ions que constitue le phénate de sodium. On obtient alors un phénate de tétraalkylammonium qui passe dans la phase organique où il subit l'alkylation. L'ion chlorure libéré dans la substitution forme alors une paire d'ions avec l'ion tétraalkylammonium, régénérant le catalyseur initial qui retourne en solution aqueuse, où de nouveau le processus se répète.

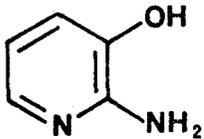
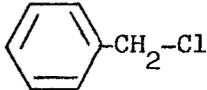
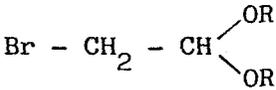


Comment rendre compte d'une O-alkylation préférentielle dans ce cas ? On peut avancer les deux raisons suivantes :

- La réaction se déroule dans la phase organique où l'anion phénate n'est plus solvate au niveau de l'oxygène par un solvant protique comme l'eau.
- De même que le DMSO, dans la méthode NEDENSKOV, solvate spécifiquement le cation sodium, ici le chlorure de méthylène solvate le contre-ion ammonium quaternaire fortement lipophile par ses chaînes alkyles, lesquelles contribuent également à masquer la charge positive de l'azote rendant la paire d'ions plus lâche.

* Nous avons utilisé l'Adogen 464 qui est un chlorure de méthyltrialkyl (C₈-C₁₀) ammonium.

Cette méthode facile à mettre en oeuvre donne généralement de bons rendements. BRISTOL et ses Collaborateurs (47) l'ont précisément utilisé pour préparer un certain nombre d'éthers dérivés de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine, en particulier l'éther benzylique. Nous l'avons étendu aux éthers allyliques et propargyliques pour lesquels nous avons obtenus des rendements supérieurs à ceux de la méthode de NEDENSKOV (41) comme le montre le tableau suivant.

Composé de départ : Amino-2 Hydroxy-3 Pyridine	Agent alkylant utilisé R-X	RENDEMENTS %	
		Méthode de NEDENSKOV (41)	Catalyse à Transfert de Phase (47)
		61	77 ; 75* <u>9</u>
	$H_2C = CH - CH_2 - Cl$	34	84* <u>10</u>
	$HC \equiv C - CH_2 - Br$	45	76* <u>11</u>
		59 avec R=CH ₃	-
	CH_3I	59* avec R=C ₂ H ₅ <u>12</u>	-
		30* <u>13</u>	-

* Présent travail.

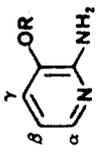
Toutefois on remarquera que la catalyse à transfert de phase ne peut s'appliquer de manière satisfaisante à l'alkylation au moyen de l'iodure de méthyle ; il est en effet connu que l'ion iodure constitue alors un poison du catalyseur (45).

2. Etude structurale :

La structure de ces éthers est confirmée par l'étude spectrographique IR et RMN ainsi que par la Spectrométrie de masse.

En Infra-Rouge, on note la disparition de la large bande

Tableau IX :

	R = H	CH ₃ 13	CH ₂ Ø 9	CH ₂ -CH=CH ₂ 10	CH ₂ -C≡CH 11	CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂ 12	
¹ H PROTONS BRUKER WP60	δ DMSO ppm TMS	Pour tous ces composés δ CDCl ₃ ppm TMS					
α	7,50 <u>dd</u>	7,70 <u>dd</u>	7,72 <u>dd</u>	7,75 <u>dd</u>	7,75 <u>dd</u>	7,77 <u>dd</u>	
β	6,47 <u>dd</u>	6,62 <u>dd</u>	6,57 <u>dd</u>	6,59 <u>dd</u>	6,65 <u>dd</u>	6,60 <u>dd</u>	
γ	6,93 <u>dd</u>	6,93 <u>dd</u>	7,00 <u>dd</u>	6,95 <u>dd</u>	7,12 <u>dd</u>	7,03 <u>dd</u>	
-OH] 5,47 <u>s</u> élargi	4,87 <u>s</u> élargi	4,85 <u>s</u> élargi	4,90 <u>s</u> élargi	4,75 <u>masqué</u>	5,10 <u>s</u> élargi	
-NH ₂		3,83 <u>s</u>	5,07 <u>s</u>	5,15-5,60 <u>m</u>	4,75 <u>d</u>	4,07 <u>d</u>	
-OCH ₃					$J_{CH_2C\equiv CH} = 2,4\text{Hz}$	$J_{CH_2-CH} = 5,0\text{Hz}$	
-OCH ₂ -							
Ø			7,42 <u>s</u>				
-CH=				5,8-6,5 <u>m</u>			
=CH ₂				4,55 <u>m</u>			
≡CH					2,57 <u>t</u>		
-CH<						4,90 <u>t</u>	
-CH ₂ -						3,73 <u>m</u>	
-CH ₃						$J_{CH_2-CH_3} = 6,75\text{Hz}$ 1,23 <u>t</u>	
Couplages	$J_{\alpha\beta} = 5,1\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,35\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,5\text{Hz}$	$J_{\alpha\beta} = 5,0\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,5\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,8\text{Hz}$	$J_{\alpha\beta} = 5,0\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,5\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,8\text{Hz}$	$J_{\alpha\beta} = 5,0\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,5\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,8\text{Hz}$	$J_{\alpha\beta} = 5,1\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,5\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,8\text{Hz}$	$J_{\alpha\beta} = 5,1\text{Hz}$ $J_{\alpha\gamma} = 1,35\text{Hz}$ $J_{\beta\gamma} = 7,8\text{Hz}$	

d'absorption centrée sur 2500 cm^{-1} due à la fonction phénol chélatée de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine. La présence des vibrations $\nu\text{N-H}$ à 3460 et 3280 cm^{-1} confirme le maintien de la fonction amine primaire. Les vibrations de liaisons C-H aromatique donnent une série de bandes de 3100 à 3200 cm^{-1} . Les vibrations $\nu\text{C=O}$ et $\nu\text{C=N}$ du cycle aromatique donnent naissance à plusieurs bandes d'absorption situées à 1630 , 1580 et 1490 cm^{-1} . Quant à la fonction éther, elle se caractérise par les absorptions à 1220 et 1025 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation $\nu\text{C-O}$, respectivement antisymétrique et symétrique des éthers arylaliphatiques.

Plus particulièrement, on note pour le composé allylique 10 une bande d'absorption intense à 985 cm^{-1} caractéristique du groupe-ment allylique.

Le dérivé propargylique 11 se caractérise par plusieurs bandes d'absorption: une bande intense située à 3290 cm^{-1} et une bande plus faible à 2110 cm^{-1} .

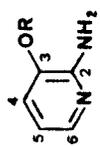
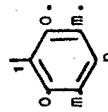
Dans le cas du composé acétalique 12, on note les bandes d'absorption suivantes: νCH_3 antisymétrique = 2955 cm^{-1} , νCH_2 antisymétrique = 2930 cm^{-1} , νCH_3 symétrique = 2880 cm^{-1} .

En RMN du proton, les données spectrales reproduites dans le tableau (IX) sont en accord avec les structures proposées et n'appellent pas de commentaires particuliers.

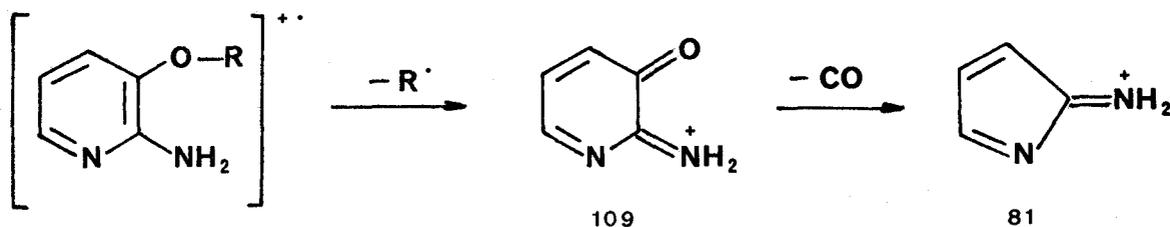
Les données spectroscopiques de la RMN du ^{13}C figurent dans le tableau (X). Les attributions ont été faites en se basant, d'une part sur le spectre connu de l'amino-2 pyridine, d'autre part en tenant compte des incréments d'un groupe $-\text{OCH}_3$ en série benzénique (48) (faute de disposer de ces valeurs pour la méthoxy-3 pyridine elle-même). Les cas d'ambiguïté ont pu être levés en tenant compte des intensités plus faibles des signaux des atomes de carbone C_2 et C_3 non liés à un hydrogène.

En Spectrométrie de masse (voir Partie Expérimentale), tous ces éthers, exception faite de l'éther acétalique, se caractérisent par un pic principal situé soit à $m/e = 81$, correspondant à la perte de la chaîne alkyle suivie de celle de CO, soit à $m/e = 109$ résultant uniquement de la perte de la chaîne alkyle.

Tableau X :

	R = H	CH ₃	CH ₂ Ø	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -C ≡ CH	CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂
	13	9	10	11	12	
¹³ C CARBONES BRUKER WP80	DMSO ppm TMS	Pour tous ces composés CDCl ₃ δ ppm TMS				
C ₂	152,8	150,4	150,5	150,6	150,6	150,7
C ₃	141,3	142,4	141,4	141,2	140,2	141,3
C ₄	120,3	115,1	116,7	116,6	117,4	117,4
C ₅	114,1	113,3	113,3	113,2	113,1	113,4
C ₆	139,1	138,6	138,9	138,9	139,8	139,4
-OCH ₃		55,1				
-OCH ₂ -		70,1		68,9	55,9	68,8
						
-CH=				132,8		
=CH ₂				117,8	78,0	
-C≡					76,2	
≡CH						100,3
-CH<						62,6
-CH ₂ -						15,3
-CH ₃						

Le schéma ci-dessous précise ces fragmentations qui sont pratiquement les seules observées pour l'éther propargylique 11.



Signalons une exception notable dans le cas de l'éther benzylique où la charge cationique demeure sur le fragment benzylique, conduisant à l'ion tropylium $m/e = 91$ qui est alors le pic principal du spectre.

Quant au dérivé 12, il manifeste essentiellement son caractère acétalique comme le montre le pic principal situé à $m/e = 47$ $(C_2H_5OH_2)^+$; le second pic du spectre $m/e = 103$ (95 %) est relatif au fragment $(HC(OC_2H_5)_2)^+$. On retrouve, néanmoins, les pics $m/e=81$ et 109 correspondant aux fragmentations précédemment signalées.

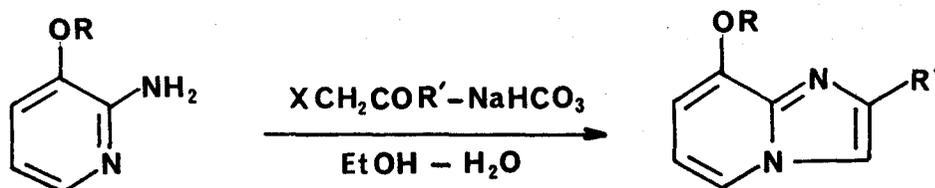
L'ion moléculaire est, dans la plupart de ces composés, accompagné du pic M-1, relativement intense, caractéristique des arylamines primaires.

III. PREPARATION D'ALCOXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINES :

1. Synthèse :

Nous avons utilisé la méthode de PAUDLER et MOSBY (8,10) qui est la plus classique et la plus largement utilisée pour obtenir avec de bons rendements des imidazo (1,2-a) pyridines substituées en position -2 ou non.

La synthèse se fait par condensation à chaud en milieu hydroalcoolique des amino-2 alcoxy-3 pyridines avec le chloroacétaldéhyde ou le bromure de phénacyle en présence de bicarbonate de sodium. On remarquera que l'utilisation de cette base est ici bénéfique, contrairement à ce que nous avons observé lors de la condensation avec l'amino-2 hydroxy-3 pyridine ; le fait que la fonction phénol soit ici protégée sous forme d'éther évite les réactions parasites que nous avons précédemment signalées dans ce dernier cas. On obtient respectivement les alcoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridines et les dérivés phénylés en -2 avec des rendements satisfaisants. En ce qui concerne la condensation avec le bromure de phénacyle, rappelons que celle-ci est régiospécifique ; on obtient uniquement le dérivé portant le substituant phényle en position -2.

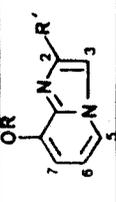


2. Etude structurale :

La structure de nos composés est confirmée par l'étude IR, RMN et de Spectrométrie de masse.

En Infra-Rouge, le cycle imidazo (1,2-a) pyridine est caractérisé par les vibrations ν C-H aromatique vers $3100-3140\text{ cm}^{-1}$ ainsi que par les vibrations ν C=N et ν C=C donnant naissance à plusieurs bandes d'absorption situées à 1630 , 1500 et 1440 cm^{-1} auxquelles se superposent les bandes d'absorption du cycle benzénique des composés portant un substituant phényle en -2. On retrouve les bandes relatives aux vibrations d'élongation des liaisons C-O d'éthers aryliques situées à 1220 et à 1050 cm^{-1} .

Tableau XI :

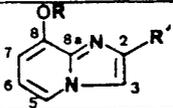
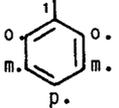
	R = CH ₃		CH ₂ Ø		CH ₂ -CH=CH ₂		CH ₂ -C≡CH		CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂	
	R' ¹ =H 14	R' ¹ =Ø 19	H 15	Ø 20	H 16	Ø 21	H 17	Ø 22	H 18	H 18
Pour tous ces composés δ CDCl₃ ppm TMS										
H ₂	7,67 s	7,90 s	7,61 s	7,88 s	7,67 s	7,87 s	7,68 s	7,93 s	7,67 s	
H ₃	7,87 dd	7,87 dd	7,69 s	7,80 dd	7,87 s	7,78 dd	7,93 dd	7,93 s	7,90 dd	
H ₅	6,72 m	6,70 m	7,87 dd	6,57 m	7,87 dd	6,58 m	6,80 m	6,77 m	6,70 m	
H ₆	6,50 dd	6,52 dd	6,65 m	5,45 s	6,63 m	6,58 m	6,80 m	6,77 m	6,70 m	
H ₇	4,05 s	4,08 s	5,50 s	5,45 s	6,63 m	6,58 m	6,80 m	6,77 m	6,70 m	
-OCH ₃										
-OCH ₂ -										
Ø	7,35-7,70 m	8,0 -8,25 m	7,2-7,5 m	7,2-7,70 m	7,35-7,70 m	8,0 -8,25 m	7,35-7,70 m	8,0 -8,25 m	7,35-7,70 m	8,0 -8,25 m
-CH=										
=CH ₂										
≡CH										
-CH<										
-CH ₂										
-CH ₃										

J_{CH₂-CH} = 5,0Hz

J_{CH₂C≡CH} = 2,4Hz

J_{CH₂-CH₃} = 7,0Hz

Tableau XII

	R = CH ₃		CH ₂ Ø		CH ₂ -CH=CH ₂		CH ₂ -C ≡ CH		CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂
	R'=H 14	R'=Ø 19	H 15	Ø 20	H 16	Ø 21	H 17	Ø 22	H 18
¹³ C CARBONES BRUKER WP80	Pour tous ces composés δ CDCl ₃ ppm ³ TMS								
C ₂	132,5	145,0	132,8	145,1	132,6	144,9	132,6	145,1	132,7
C ₃	113,3	109,0	113,3	109,2	113,3	109,1	113,3	109,0	113,2
C ₅	118,7	118,4	118,9	118,8	118,8	118,6	119,6	119,4	118,9
C ₆	100,3	100,6	102,5	103,3	101,9	102,4	103,3	103,5	102,3
C ₇	112,1	112,2	112,1	112,1	112,0	112,1	111,8	111,9	112,1
C ₈	149,3	149,1	148,3	148,0	148,0	147,9	146,8	146,7	148,4
C _{8a}	138,7	139,0	138,5	139,0	138,8	140,2	139,8	140,0	140,1
-OCH ₃	55,7	55,8							
-OCH ₂			70,7	70,9	69,5	69,8	56,6		70,1
		1 :133,7 o.:126,1 p.:127,8 m.:128,5	1 :136,2 o.:127,5 p.:128,1 m.:128,6	1 :136,5* 1 :133,8** 126,3 ä 128,5 (les 2 phényles)		1 :133,8 o.:126,2 p.:127,7 m.:128,5		1 :133,6 o.:126,1 p.:127,8 m.:128,5	
-CH=					132,6 (avec C ₂)	132,7			
=CH ₂					118,1	118,3			
-C≡							77,8		
≡CH							76,4		
-CH<									101,0
-CH ₂ -									63,3
-CH ₃									15,4

* Carbone du phényle attaché au -CH₂O-

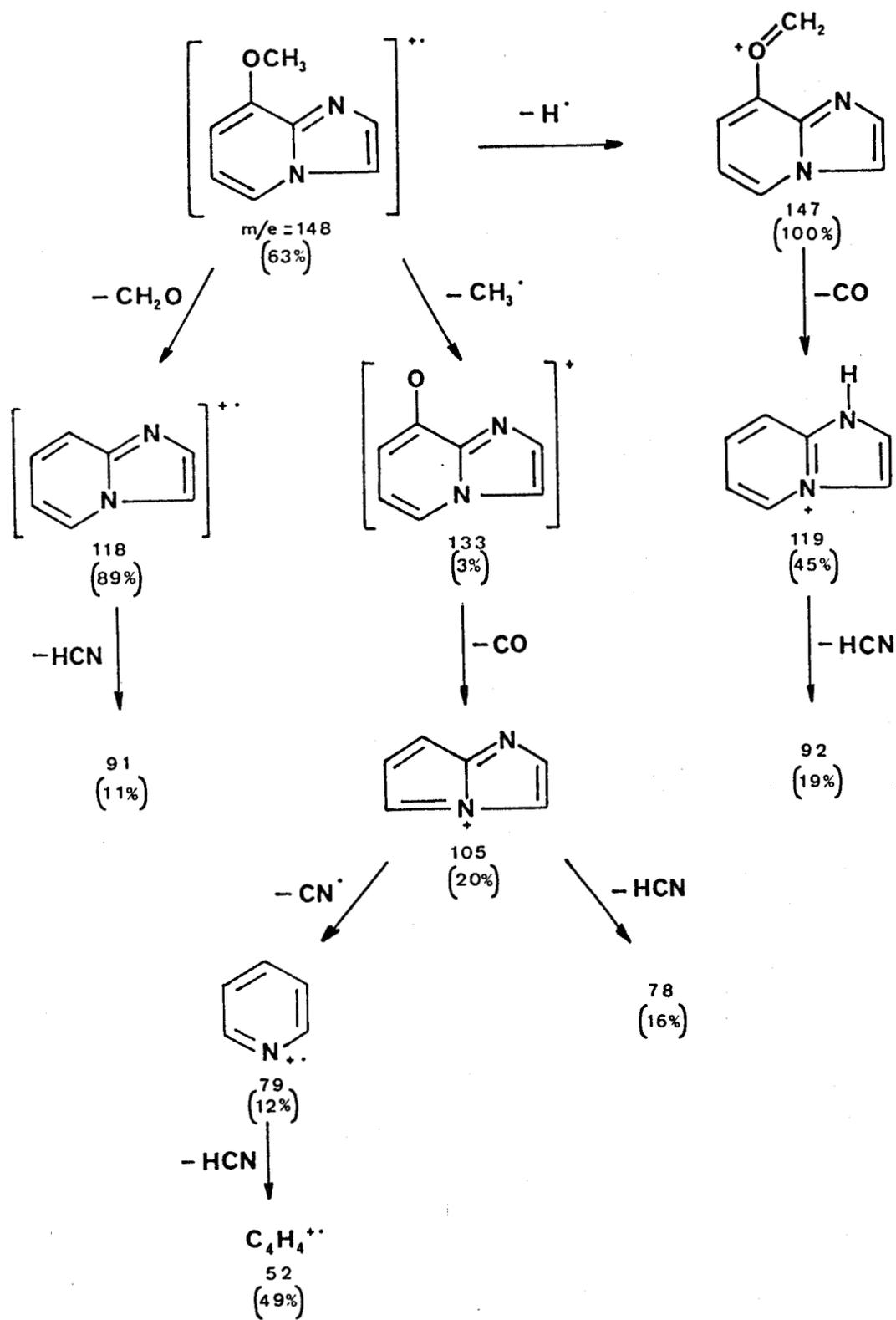
** Carbone du phényle attaché au cycle.

En ce qui concerne la RMN du proton, nous nous sommes limités à une analyse du 1er ordre ; les données correspondantes sont rassemblées dans le tableau (XI). Ces résultats montrent que le substituant phényle est bien porté par le carbone -2 du cycle imidazo pyridinique ; en effet, s'il substituait le cycle en position -3, on pourrait s'attendre à une interaction importante avec le proton H₅ en position péri qui se traduirait par une perturbation de son signal. Or le tableau (XI) montre que H₅ conserve sensiblement le même déplacement dans les deux séries d'éthers.

Les spectres de RMN du ¹³C, rapportés dans le tableau (XII), confirment également la structure de ces composés. Les attributions ont été effectuées par comparaison avec le spectre connu de l'imidazo (1,2-a) pyridine en considérant que le substituant alcoxy introduisait un déblindage du carbone C₈ et un blindage des carbones C₇ et C_{8a} situés en ortho ; à titre comparatif dans le cas de l'anisole ces effets sont respectivement de +31,4ppm et de -14,4ppm par rapport au benzène (48). On notera que l'introduction du substituant phényle en -2 se traduit par un déblindage sensiblement constant de l'ordre de 13ppm au niveau du carbone C₂ et par un blindage de 4ppm du carbone C₃ (ce qui constitue une confirmation complémentaire des attributions effectuées, puisque dans le cas du diphenyle on observe respectivement des effets de +13 et de -1,1ppm pour les positions correspondantes (48)).

En Spectrométrie de masse, il est délicat de présenter ici une étude générale compte tenu des particularités des spectres de chacun de ces éthers (voir Partie Expérimentale).

A titre d'exemple, nous présentons à la page suivante les fragmentations observées dans le cas de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 14.



On retrouve les mêmes fragmentations dans le cas de la phényl-2 méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine (les fragments correspondants conservent le substituant phényle en -2) ; s'y ajoute le fragment $C_6H_5^+$ de masse 77. On notera que le pic principal de ces différents éthers est très variable.

C'est ainsi qu'il s'agit du pic moléculaire pour l'éther propargylique et du pic M-1 pour son dérivé phénylé en -2 ainsi que pour les deux éthers méthyliques précédents. Dans le cas des éthers benzyliques, c'est bien l'ion tropylium qui devient le pic principal alors que pour l'acétal c'est l'ion correspondant à l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine. Quant aux fragmentations données par ces différents éthers, elles sont plus ou moins abondantes et on retrouve généralement les coupures signalées précédemment dans le cas de l'éther méthylique.

QUATRIEME PARTIE



REACTIVITE DE LA BENZYLOXY-8

IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE

I. INTRODUCTION :

Après avoir réalisé la synthèse et l'étude structurale de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 ainsi que celles de quelques éthers dérivés, nous avons entrepris une étude de la réactivité de ces composés, portant essentiellement sur leur comportement vis-à-vis de quelques réactifs électrophiles afin de préciser l'effet activant de la fonction phénol. Il nous a paru intéressant de comparer la réactivité du phénol libre à celle d'un de ses éthers, comme la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 dans la mesure où l'on pouvait escompter des régiosélectivités différentes susceptibles de présenter des applications en synthèse. Le présent chapitre est consacré à l'étude de la réactivité de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15, celle du phénol libre 4 étant traité au chapitre suivant.

Nous décrivons successivement les réactions de bromation, de nitrosation et de formylation selon VILSMEIER-HAACK, ainsi que la préparation des bases de MANNICH.

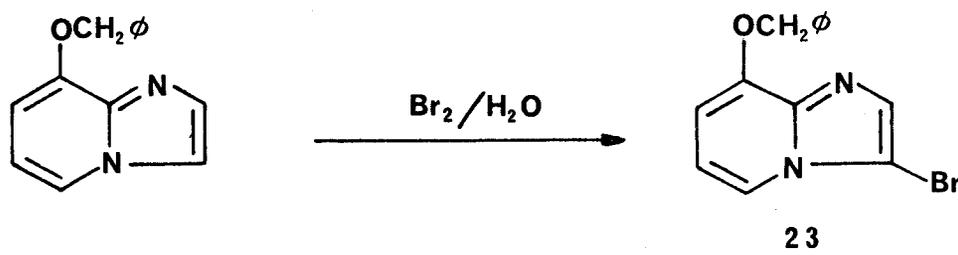
Si l'on excepte la réaction de VILSMEIER-HAACK, ces réactions ont déjà été décrites dans le cas de l'hétérocycle fondamental (4), ainsi que la réaction de nitration ; elles conduisent alors à une substitution préférentielle du sommet -3 ; si celui-ci est occupé par un substituant méthyle par exemple, c'est la position -5 qui est affectée par la substitution (18). Nous avons également tenté de réaliser la réaction de nitration dans des conditions où nous avons observé la nitration du phénol libre (voir le chapitre suivant) ; mais nous n'avons pu isoler alors de produits définis. Quant aux réactions d'acylation, nous ne les avons pas étudiées car il ne semble pas qu'elles aient été décrites dans le cas des imidazo (1,2-a) pyridines, vraisemblablement du fait de l'obtention de mélanges complexes résultant d'une compétition entre C et N-acylation (4).

Indépendamment des substitutions électrophiles que nous avons étudiées et qui concernent la réactivité de l'hétérocycle, nous avons exploré également la réactivité de la fonction éther vis-à-vis de la réaction d'hydrogénolyse.

II. SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES :

1. Bromation :

Celle-ci est effectuée par action du brome dans l'eau selon la méthode utilisée par PAUDLER (10) dans le cas de l'imidazo (1,2-a) pyridine.



Nous obtenons ainsi la bromo-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 23 avec un rendement de 68 % après recristallisation dans un mélange benzène-éther ou après purification par filtration sur colonne d'alumine neutre.

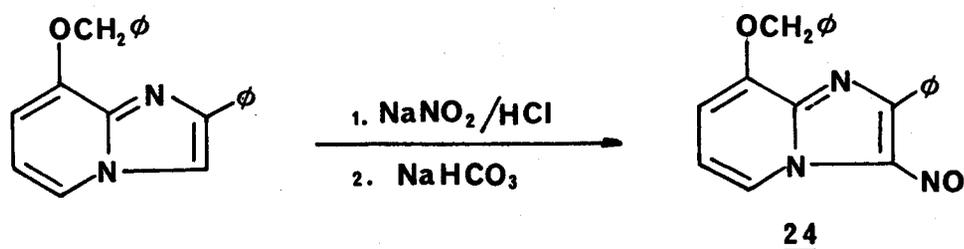
L'analyse du spectre de RMN du proton nous permet de conclure que la substitution s'est bien effectuée en position -3. On note, en effet, la disparition du signal de H₃ et l'apparition de H₂ sous la forme d'un singulet.

La RMN du ¹³C se caractérise (comme dans le cas du bromobenzène (48)) par un blindage prononcé du carbone C₃ (-17,7ppm) par rapport au déplacement présenté dans la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15.

2. Nitrosation :

Les imidazo (1,2-a) pyridines sont facilement nitrosées de façon directe par action de l'acide nitreux formé in situ par action du nitrite de sodium et de l'acide chlorhydrique à froid. On obtient ainsi la nitroso-3 imidazo (1,2-a) pyridine avec un rendement quantitatif (4).

Dans notre cas, tous les essais de nitrosation de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 se sont révélés infructueux. On récupère, dans tous les cas, le composé de départ et des composés de nature indéfinie. Toutefois la réaction effectuée sur la phényl-2 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 20 nous a permis d'isoler la phényl-2 nitroso-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 24 avec un rendement de 80 %.



L'Infra-Rouge ne permet pas de caractériser le groupe nitrosyle par l'apparition d'une bande supplémentaire généralement située vers 1500 cm^{-1} (49,a) celle-ci étant masquée par les bandes d'absorption des groupes phényles et de l'hétérocycle.

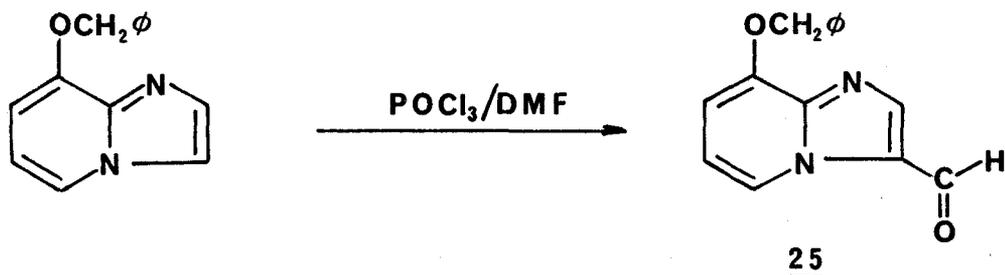
L'étude en RMN du proton montre que le groupe nitrosyle s'est bien introduit en position -3 puisque l'on observe la disparition du signal de H_3 , avec de plus un déblindage marqué du signal de H_5 situé en position péri (9,10ppm au lieu de 7,80ppm). Un tel effet a été observé également pour les nitroso-3 indolizines (7).

Le spectre de masse confirme la présence d'un groupe nitrosyle par deux fragmentations observées à partir du pic moléculaire (dont l'intensité est réduite car le pic principal est constitué par l'ion tropylium $m/e=91$) : l'une résulte de la perte du groupe OH, l'autre du groupe NO.

3. Réaction de VILSMEIER-HAACK :

La benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15, par action du complexe diméthylformamide-oxychlorure de phosphore, conduit

au sel de VILSMEIER qui par hydrolyse à la soude diluée fournit, avec un rendement de 80 % après recristallisation dans l'éthanol, le dérivé formylé en -3 correspondant 25.



L'Infra-Rouge permet de caractériser le groupe formyle par l'apparition d'une bande d'absorption supplémentaire à 1640 cm^{-1} correspondant à la vibration $\nu\text{C=O}$ fortement abaissée ici du fait de la conjugaison avec l'hétérocycle.

La RMN du proton montre l'apparition de l'hydrogène lié au groupement carbonyle à 10,13ppm. La disparition du proton H₃ et l'apparition de H₂ sous la forme d'un singulet permet de conclure que la substitution s'est bien effectuée sur la position -3. De plus, on constate, comme dans le cas du dérivé nitrosé précédent, un déblindage accusé (9,09 ppm au lieu de 7,80 ppm), du proton H₅, en position péri, qui subit alors l'effet d'anisotropie du groupe carbonyle.

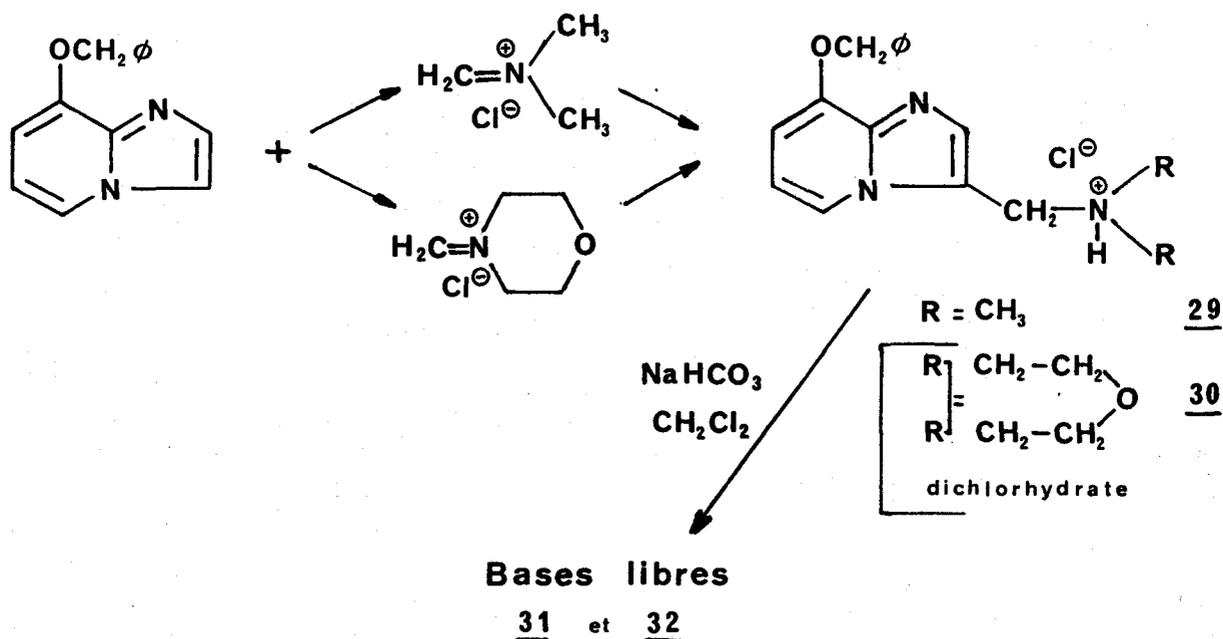
En RMN du ¹³C, on note l'apparition du groupe formyle à 177,9 ppm et un déblindage de 8,1 ppm du carbone porteur C₃ par rapport à la structure benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15.

L'analyse en Spectrographie de masse nous confirme l'existence d'une fonction aldéhyde aromatique par la présence d'un fragment de masse $m/e = 224$, correspondant à la perte de CHO à partir du pic moléculaire qui est là encore d'importance réduite, l'ion tropylium ($m/e = 91$) étant le pic principal du spectre.

4. Formation des bases de MANNICH :

Les bases de MANNICH s'obtiennent dans les conditions classiques par action du formaldéhyde et de la diméthylamine en solution aqueuse à froid ou à reflux.

Pour notre part, nous lui avons préféré la méthode qui consiste à faire réagir l'hétérocycle avec le sel d'immonium et que nous avons déjà utilisée au laboratoire pour la préparation des bases de MANNICH de l'acétoxy-8 indolizine (6) ; cette méthode avait été précédemment employée par SCHAEFFER (50) pour préparer des bases de MANNICH très instables par action de chlorures de N,N-dialkylméthylène immonium sur des hétérocycloalkanones. On retiendra que les sels d'immonium, outre leur très grande réactivité, donnent des réactions très sélectives. Cette méthode nous a paru idéale pour l'obtention des base de MANNICH de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 ; plus particulièrement, nous avons préparé la N,N-diméthylaminométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 31 ainsi que la morpholinométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 32 selon le schéma suivant :

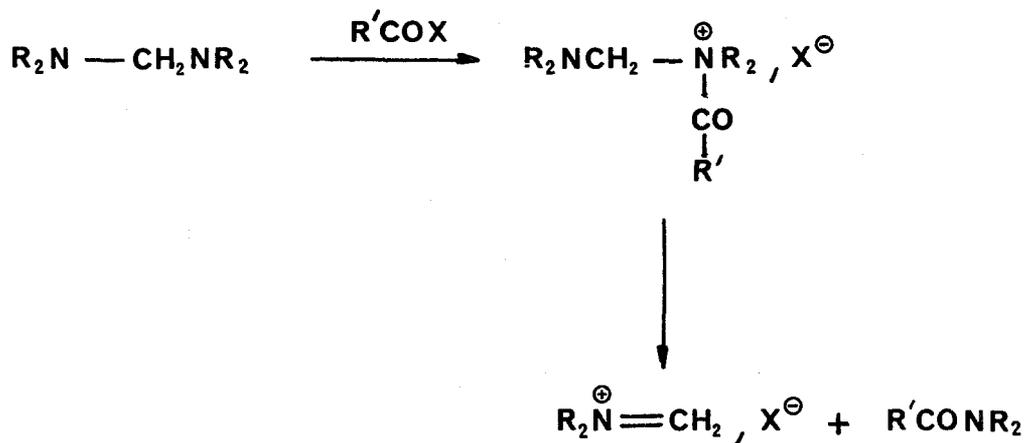


a) Préparation de sels de dialkylméthylène immonium

α) Principe :

L'attaque par le chlorure d'acétyle d'aminals constitue la meilleure méthode de préparation (51) de sels d'immonium; ils s'obtiennent alors quantitativement et présentent une pureté analytique. Du fait de leur insolubilité dans les solvants peu polaires comme l'éther, ces sels précipitent tandis que le sous produit de la réaction, un amide ou un dialkyluréthane, reste en solution.

On peut décrire cette réaction comme une addition de chlorure d'acétyle à l'ainal suivie d'une décomposition du produit intermédiaire conduisant au sel d'immonium et à l'amide conformément au schéma suivant :



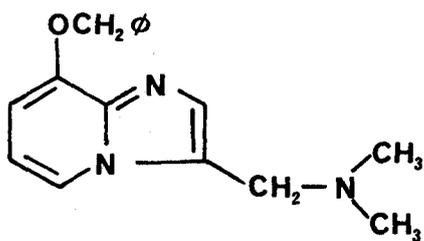
β) Synthèse du chlorhydrate de N,N-diméthylméthylène immonium 26 et de morpholino méthylène immonium 27 :

Le bis-N,N-diméthylamino méthane est commercial ; l'ainal bis-morpholino méthane 28 a été préparé avec un rendement de 66 % selon SCHAEFFER (50) par condensation de la morpholine et du trioxyméthylène en solution benzénique avec entraînement azéotropique de l'eau formée.

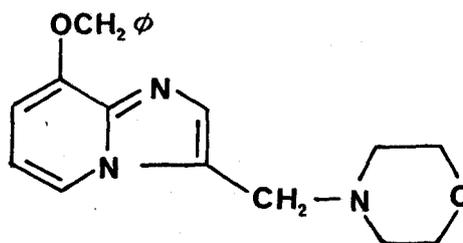
La réaction de formation de l'immonium a été réalisée par action du chlorure d'acétyle en solution étherée à froid. Il précipite un solide blanc, très hygroscopique mais qui se conserve très bien sous azote sec. Ces deux composés ont été utilisés sans purification préalable. Le rendement est quantitatif.

b) Condensation des sels d'immonium avec la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine :

Nous avons fait réagir la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 avec les deux sels d'immonium précédents. Nous avons pu isoler les bases de MANNICH à l'état cristallisé dans les deux cas. On retiendra simplement que les chlorhydrates des bases de MANNICH précipitent du milieu réactionnel et présentent un degré de pureté suffisant pour leurs caractérisations analytiques. Les rendements sont quantitatifs. Les bases libres s'obtiennent alors par addition de bicarbonate à partir d'une suspension des chlorhydrates dans le chlorure de méthylène sec. Les rendements sont quantitatifs.



31



32

c) Structure des produits obtenus :

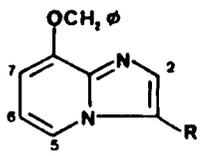
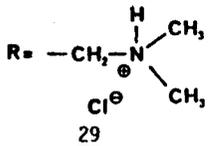
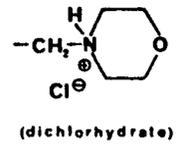
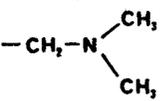
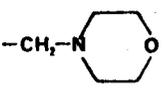
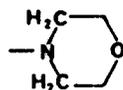
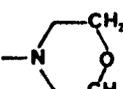
L'étude Infra-Rouge ne présente guère d'intérêt ici puisqu'il est reconnu que les amines tertiaires sont difficilement identifiables en IR (49,b). La seule particularité qui mérite d'être signalée est la présence dans le spectre des chlorhydrates d'une large bande d'absorption centrée sur $2500-2600\text{ cm}^{-1}$ que l'on peut attribuer à la vibration d'élongation de la liaison N-H quaternarisée.

En RMN du proton (Tableau XIII), l'analyse des spectres obtenus permet de tirer les conclusions suivantes : les bases de MANNICH dérivées de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 résultent d'une substitution en -3. En effet, on note dans les spectres la disparition du signal du proton H_3 et l'apparition de H_2 sous la forme d'un singulet (D_2O).

Dans le chlorhydrate 29, le site de protonation est l'atome d'azote de la fonction amine introduite par cette substitution. Ceci apparaît nettement en comparant les spectres de la base libre et de son chlorhydrate ; on observe pour ce dernier un déblindage de 0,77 à 1,06 ppm des groupes liés à l'azote. Par contre, le sel 30 correspond à un dichlorhydrate (comme le confirme par ailleurs le résultat de sa microanalyse), de sorte que la protonation affecte non seulement l'azote de la chaîne introduite mais également l'hétérocycle ; on observe effectivement un déblindage supplémentaire de l'ensemble des protons hétérocycliques lorsque l'on passe du dérivé 29 au dérivé 30.

En RMN du ^{13}C , les divers déplacements observés sont récapitulés dans le tableau (XIV). Leur examen corrobore les conclusions de l'étude en RMN du proton à savoir que la substitution s'est bien effectuée en position-3. En effet, alors que le signal du carbone -2 n'est pratiquement pas affecté, la substitution au niveau du carbone C_3 se traduit par un déblindage et une intensité moindre pour le signal correspondant, comme nous l'avons déjà signalé pour les autres dérivés étudiés dans ce chapitre. De plus, la présence des chaînes dialkylamino se traduit par l'apparition de signaux à champ fort.

Tableau XIII :

	 <p style="text-align: center;">29</p>	 <p style="text-align: center;">(dichlorhydrate) 30</p>	 <p style="text-align: center;">31</p>	 <p style="text-align: center;">32</p>
¹ H PROTONS BRUKER WP60	^δ D ₂ O ppm DSS		^δ CDCl ₃ ppm ³ TMS	
H ₂	8,08 <u>s</u>	8,50 <u>s</u>	Masqué par le phényle	
H ₅	8,27 <u>m</u>	8,67 <u>m</u>	8,17 <u>dd</u>	8,13 <u>dd</u>
H ₆ H ₇] 7,10 <u>m</u>] 7,68 <u>m</u>] 6,72 <u>m</u>] 6,70 <u>m</u>
-OCH ₂ -	5,38 <u>s</u>	5,62 <u>s</u>	5,40 <u>s</u>	5,43 <u>s</u>
-Ø	7,63 <u>s</u>] 7,68 <u>m</u>	7,40 - 7,70 <u>m</u>	
-CH ₂ -N<	4,93 <u>s</u>	5,10 <u>s</u>	3,87 <u>s</u>	3,83 <u>s</u>
	3,10 <u>s</u>		2,33 <u>s</u>	
		3,60 <u>m</u>		2,47 <u>m</u>
		4,08 <u>m</u>		3,73 <u>m</u>

En spectrométrie de masse, on constate l'identité des spectres des bases libres et des chlorhydrates à l'exception des pics de masse 36 et 38 traduisant la perte d'acide chlorhydrique. La dégradation des bases libres commence par la perte du fragment dialkylamine, conduisant à un ion de type benzylique de masse 237 qui est susceptible de subir un agrandissement de cycle. Ce fragment est accompagné d'un pic de masse 238 qui, par perte d'un radical benzyle, conduit au fragment de masse 147. Celui-ci constitue le pic le plus intense du spectre après le pic principal correspondant à l'ion tropylium ($m/e=91$). La dégradation se poursuit par la perte du motif (CO+H) ce qui fournit un fragment de masse 118.

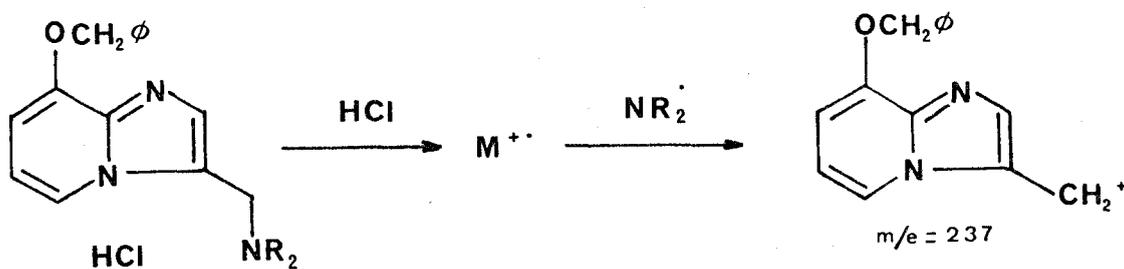
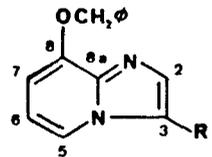
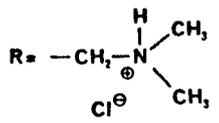
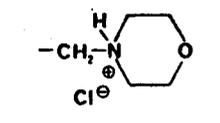
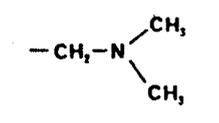
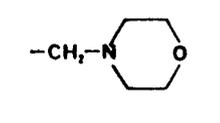
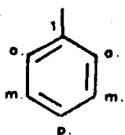
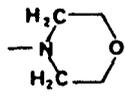
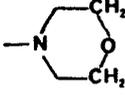


Tableau XIV :

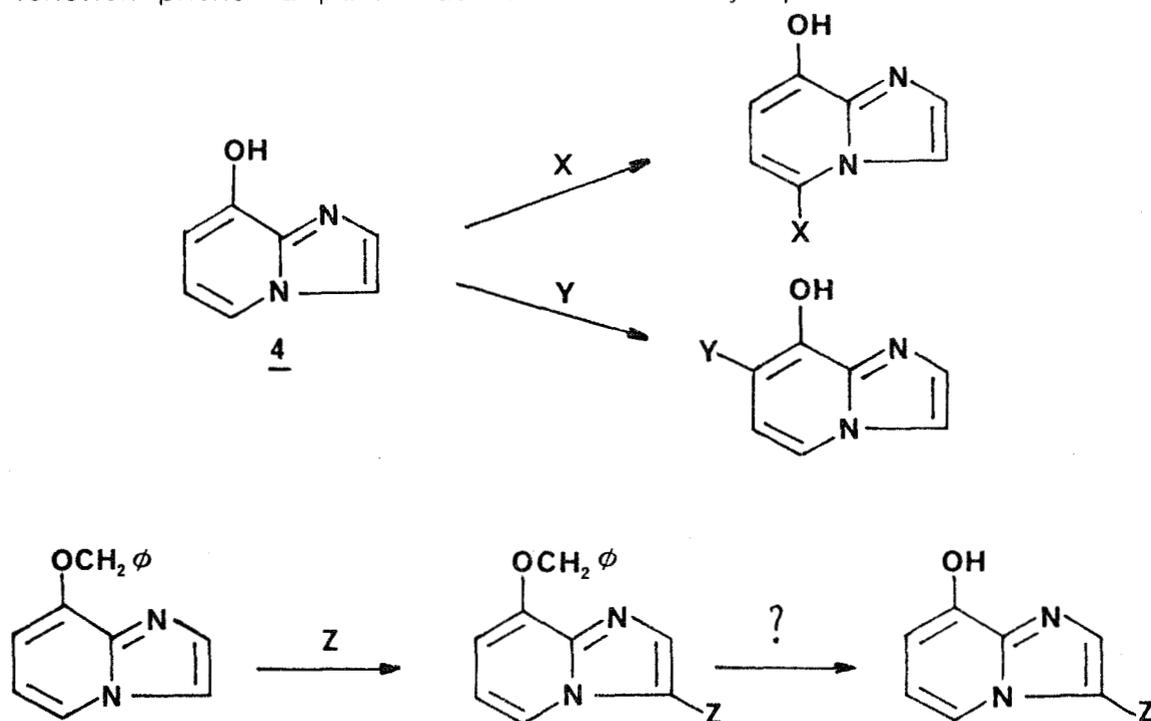
	 <p style="text-align: center;"><u>29</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>30</u> (dichlorhydrate)</p>	 <p style="text-align: center;"><u>31</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>32</u></p>
¹³ C CARBONES BRUKER WP80	⁶ D ₂ O ppm DSS		⁶ CDCl ₃ ppm TMS	
C ₂ C ₃ C ₅ C ₆ C ₇ C ₈ C _{8a} -OCH ₂ -	137,8 119,4 117,3 107,5 116,5 148,7 142,5 72,5	133,1 122,5 123,1 117,5 120,0 148,8 139,7 75,3	132,6 121,8 118,1 102,7 111,8 147,9 140,7 70,6	132,8 120,8 118,1 102,7 111,7 147,9 140,8 70,6
	i : 137,5 129,8 à 130,8 (pics non discernables)	i : 139,3 131,3 à 131,9 (pics non discernables)	i : 136,2 o. : 127,4 p. : 128,0 m. : 128,5	i : 136,2 o. : 127,3 p. : 128,0 m. : 128,5
 	51,3 44,3	51,3	53,0 44,8	52,5
		55,0		53,2
		67,5		66,8

5. Conclusion :

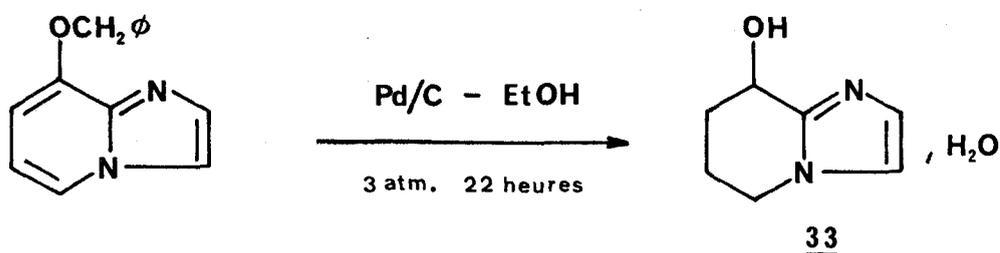
Cette étude a porté sur quelques réactions de substitution électrophile réalisées sur la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15. On notera que cet éther se comporte comme l'hétérocycle fondamental dont il dérive, à savoir qu'il subit ces substitutions au niveau du sommet -3 sans paraître bénéficier d'une activation particulière.

III. HYDROGENOLYSE :

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 va présenter une régiosélectivité différente dans les réactions de substitution électrophile qui affecteront les positions -5 et -7. Dès lors, en choisissant le substrat approprié (phénol libre ou éther benzylique) et le réactif électrophile, on pourra à volonté obtenir une hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine substituée soit en -3, soit en -5, soit en -7, à condition de pouvoir libérer la fonction phénol à partir de son éther benzylique.



Aussi avons nous tenté un essai dans ce sens en vue d'explorer cette possibilité. Celui-ci a consisté à soumettre la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 à une réaction de clivage dans des conditions relativement douces de manière à ce que celles-ci n'affectent pas un éventuel substituant introduit préalablement en -3. Nous avons choisi l'hydrogénolyse qui généralement se pratique en présence de palladium sur charbon sous une pression d'hydrogène de l'ordre de 3 atmosphères (52). Dans ces conditions nous avons effectivement obtenu l'hydrogénolyse de la fonction éther, mais nous observons simultanément la réduction du cycle pyridinique ce qui conduit à l'hydroxy-8 tétrahydro - 5,6,7,8 imidazo (1,2-a) pyridine 33 (isolée en fait sous forme d'un monohydrate).



L'Infra-Rouge se caractérise par la présence d'une bande large à 3250-3400 cm^{-1} due aux vibrations νOH . Les méthylènes du cycle saturé apparaissent à 2990 cm^{-1} tandis que les vibrations $\nu\text{C-H}$ aromatique se situent à 3090 cm^{-1} . On note également la présence à 1005 cm^{-1} de la vibration $\nu\text{C-O}$ caractérisant les alcools secondaires.

En RMN du proton, la perte de l'aromaticité de la structure pyridinique se traduit par l'apparition de protons à champ fort ; seuls H₂ et H₃ ($\delta=6,87\text{ppm}$) demeurent dans la zone des protons aromatiques.

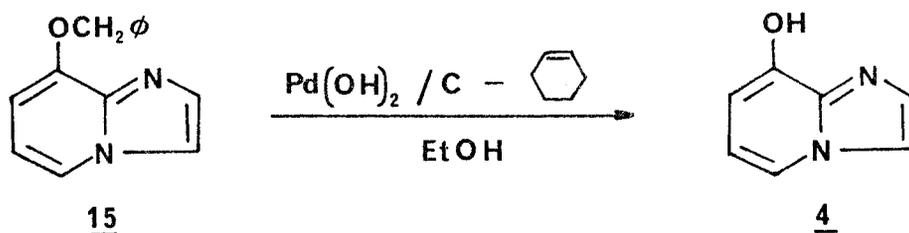
En RMN du ¹³C, cette perte d'aromaticité se traduit par un blindage accusé des atomes de carbone correspondants (C₅, C₆, C₇ et C₈) dont les déplacements se situent entre 15,6 et 50,8ppm ; le plus déblindé étant attribué au carbone C₈ portant l'hydroxyle.

Les autres signaux sont affectés sans ambiguïté par comparaison avec les spectres précédents.

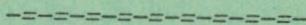
On notera que si l'on a bien réussi à cliver la fonction éther, la réduction concomitante du cycle pyridinique ne nous a pas conduit à la fonction phénol escomptée. Bien que l'on puisse également envisager de recourir à des méthodes de clivage de la fonction éther en milieu acide (53), nous avons préféré reprendre l'étude de l'hydrolyse dans des conditions plus douces permettant d'éviter la réduction partielle de hétérocycle.

On pouvait escompter un tel résultat en opérant non plus sous pression d'hydrogène, mais en faisant appel à un donneur d'hydrogène comme le cyclohexène en présence d'hydroxyde de Palladium. Il a été montré récemment (39) que dans ces conditions on obtient une coupure facile et particulièrement sélective des éthers benzyliques.

Effectivement le traitement de l'éther benzylique 15 à ébullition du cyclohexène en présence de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sur support de carbone nous a conduit quantitativement à l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 dont les caractéristiques sont en tout point identiques à celles que nous avons décrites lors de la synthèse de cette dernière.



C I N Q U I E M E P A R T I E



REACTIVITE DE L'HYDROXY-8
IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE

I. INTRODUCTION :

L'étude de la réactivité de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 nous a permis de constater qu'elle était identique à celle de l'hétérocycle fondamental 5 puisque dans les deux cas on observe une régiosélectivité des substitutions qui porte uniquement sur le sommet -3. Ce résultat traduit la plus grande réactivité du cycle imidazole envers les substitutions électrophiles comparativement à celle du cycle pyridinique. On pouvait escompter que l'activation du cycle pyridinique, non plus par une fonction éther, mais par une fonction phénol libre en -8 allait accroître la réactivité de cet hétérocycle au point de la rendre concurrentielle à celle du cycle imidazole.

Trois possibilités peuvent alors être envisagées :

- Ou bien l'exaltation de la réactivité du cycle pyridinique est suffisamment importante pour masquer celle de l'imidazole ; les positions les plus réactives sont alors les sommets -5 et -7 situés respectivement en para et ortho de l'hydroxyle.
- Ou bien l'activation n'est pas suffisante pour inverser les réactivités relatives des deux cycles ; c'est le sommet -3 qui demeure le plus réactif.
- Ou bien l'activation est telle que les deux cycles présentent une réactivité comparable : les positions -3, -5 et -7 sont alors en compétition pour subir les substitutions électrophiles.

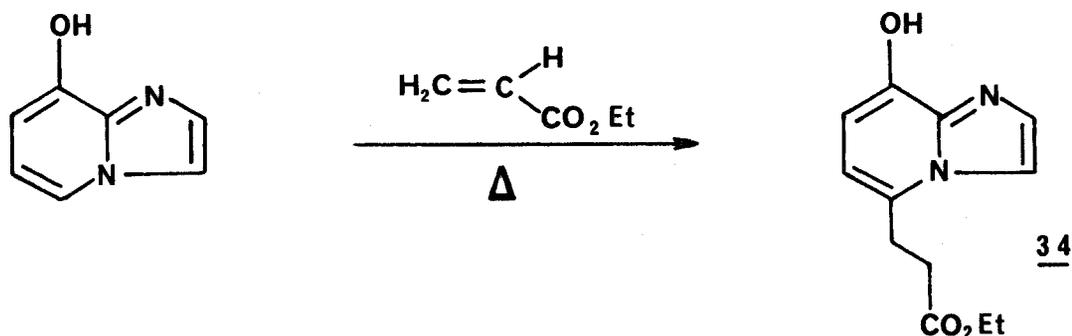
Pour déterminer l'importance de l'activation de l'hétérocycle par l'hydroxyle phénolique, nous avons soumis l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 à l'action de divers réactifs électrophiles en nous limitant plus particulièrement aux réactions qui nous ont donné des

résultats immédiatement exploitables ; cela a été le cas des réactions de nitration, de nitrosation et de la réaction d'addition aux oléfines électrophiles. Les réactions de bromation et de formylation nous ont conduit à des résultats plus complexes que nous n'avons pas analysés de manière plus détaillée dans le cadre de ce travail.

II. SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES REALISEES :

1. Condensation avec l'acrylate d'éthyle :

Si la réaction des oléfines électrophiles avec les indolizines, qui sont alors substituées en -3, a été largement décrite (6, 54), nous n'avons pas d'exemples de réaction de celles-ci avec l'imidazo (1,2-a) pyridine (4). Dans notre cas, la présence de la fonction phénol pouvait activer suffisamment l'hétérocycle pour permettre la condensation. Effectivement, l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 se condense avec l'acrylate d'éthyle. On obtient ainsi l'(éthoxy carbonyl-2') éthyl-5 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 34 avec un rendement de 40 % après recristallisation dans l'éthanol.



La structure de ce composé est confirmée par l'analyse spectrale suivante.

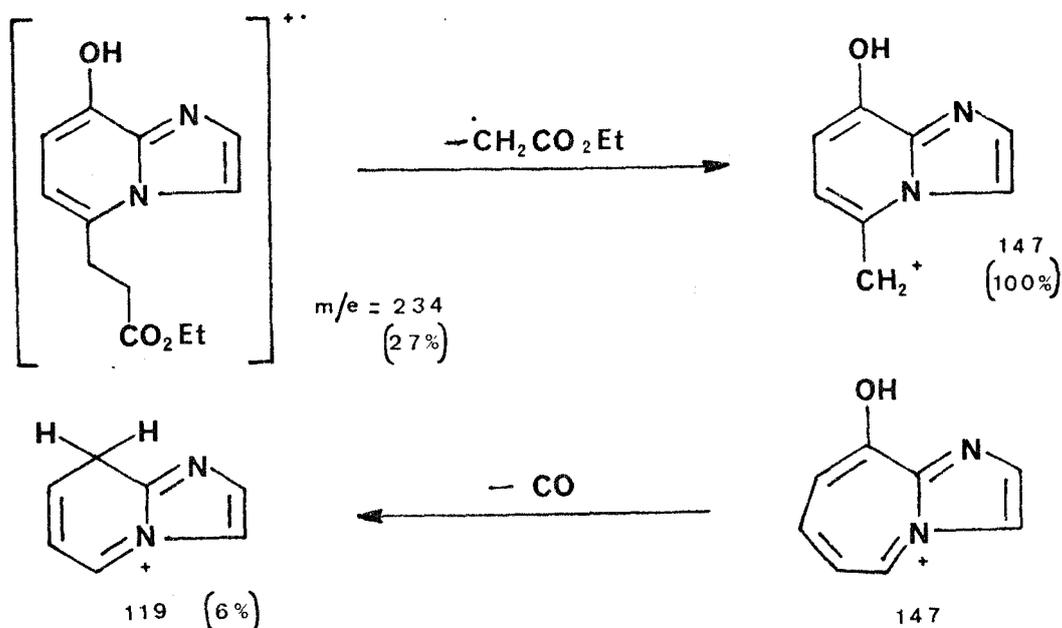
En Infra-Rouge, la présence de la fonction ester de type aliphatique se manifeste par l'apparition d'une bande supplémentaire

à 1730 cm^{-1} relative à la vibration $\nu\text{C=O}$, ainsi que par deux bandes d'absorption situées à 1010 cm^{-1} et 1060 cm^{-1} caractéristiques des vibrations $\nu\text{C-O}$ du groupe ester.

L'étude en spectrographie de RMN permet de préciser le site de la substitution. Celui-ci n'est plus le sommet -3 comme dans le cas précédent puisqu'en RMN du proton H_2 et H_3 se présentent chacun sous forme d'un doublet. Par contre, on observe la disparition du proton H_5 et l'apparition sous forme de doublets des signaux H_6 et H_7 . On note, d'autre part, un système A_2B_2 pour les protons $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ en α du cycle.

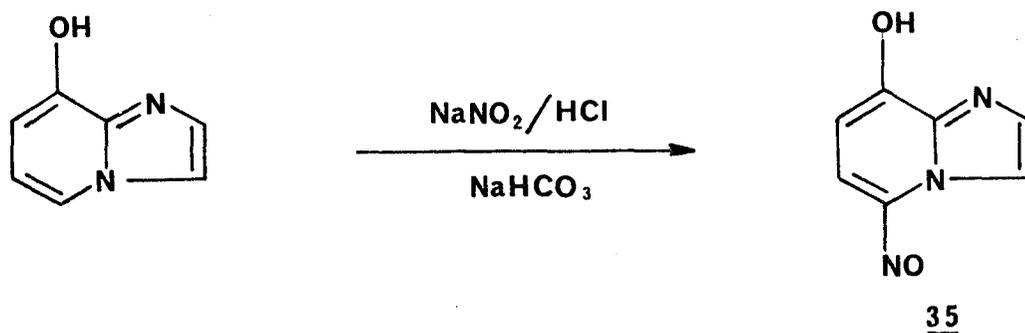
En RMN du ^{13}C , on note deux groupes de signaux, les uns correspondants aux atomes de l'hétérocycle, les autres à la chaîne aliphatique. En ce qui concerne cette dernière, son attribution a été effectuée par comparaison avec des valeurs de la littérature (48). On note la présence du carbone de C=O à $171,9\text{ ppm}$. L'ordre de déplacement des carbones de l'hétérocycle est identique à celui attribué pour le composé non substitué 4, malgré un déblindage important du carbone C_5 substitué par la chaîne aliphatique ($+13,4\text{ ppm}$).

En Spectrométrie de masse, on note la présence du pic moléculaire à 234. Le pic principal de masse 147 résulte d'une fragmentation en β de la fonction ester. L'ion résultant, après réarrangement par agrandissement de cycle, perd à son tour le fragment CO pour conduire au pic de masse 119 selon le schéma suivant :

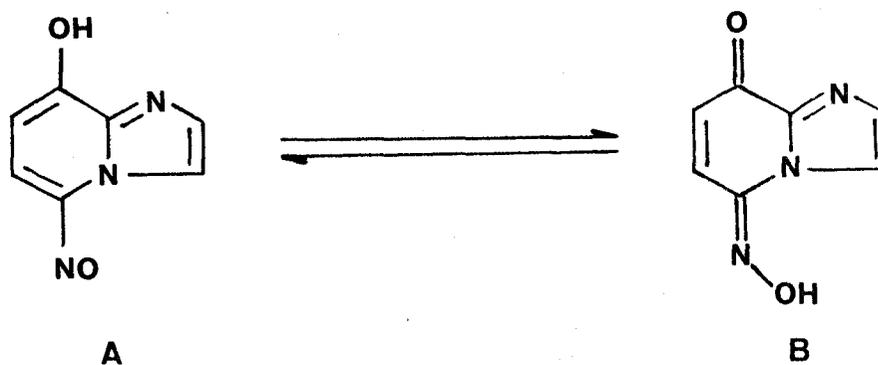


2. Nitrosation :

Cette réaction est effectuée dans des conditions identiques à celles utilisées pour la phényl-2 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 20. Nous obtenons la nitroso-5 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 35 avec un rendement quantitatif.



L'étude spectrographique, notamment en RMN, confirme bien la substitution en position -5 de l'hétérocycle et montre par ailleurs l'existence de la tautomérie suivante :



Cette tautomérie est bien connue dans le cas du paranitrosophénol, lequel est en équilibre avec la monoxime de la paraquinone et a été tout particulièrement étudiée en RMN du proton (25, 55).

Dans notre cas, nous observons un phénomène semblable : l'analyse en RMN du proton montre l'existence de deux tautomères (A et B) en équilibre d'échange lent par suite d'un dédoublement de tous les signaux du spectre. Les intensités relatives des signaux attribués à chaque forme tautomère sont sensiblement dans le rapport

1/6 à température ambiante (par chauffage modéré de la solution dans le DMSO, on peut observer l'accroissement de ce rapport).

On peut alors extraire les spectres individuels de chaque tautomère et attribuer le spectre majoritaire à la forme oxime du fait du déblindage particulièrement accusé du signal =N-O-H correspondant, situé à 13,6 ppm (l'hydroxyle phénolique de la forme nitroso apparaissant vers 9,15 ppm).

L'analyse de chaque spectre individuel permet de confirmer que la substitution s'est bien effectuée sur le sommet -5 de l'hétérocycle. En effet, celle-ci ne s'est pas faite sur le cycle imidazole puisqu'on n'observe pas de signaux sous forme de singulet ; par contre, H₂ et H₃ donne lieu chacun à un doublet au couplage caractéristique de 1,25 Hz. Quant aux deux protons restant sur le cycle pyridinique, ils se présentent sous forme de doublets au couplage de 10,5 Hz. Ceci exclut une substitution (peu vraisemblable, il est vrai) en position -6.

La différence importante entre les déplacements que présente le proton H₃ dans chacun des tautomères, montre que le substituant siège de la tautomérie est alors en position péri, c'est-à-dire en -5 et non en -7 où son effet sur H₃ serait très limité.

Les attributions ainsi effectuées figurent dans le tableau (XV) et conduisent aux commentaires suivants :

On constate tout d'abord que les déplacements des protons H₂ et H₇ sont peu affectés par la tautomérie du fait de leur éloignement du groupe nitrosyle ou oxime. Par contre, les protons H₃ et H₆, qui sont les plus proches du groupe fonctionnel, siège de la tautomérie, subissent des effets importants et de sens contraire. Il est connu que les groupes nitrosyles et oximes exercent des effets antagonistes sur les atomes d'hydrogène situés dans leur voisinage immédiat. Cet effet qui, lorsqu'on passe de la position syn à la position anti est un effet blindant dans l'oxime, devient déblindant dans le dérivé nitrosé (25). Toutefois, dans le cas de la tautomérie para nitrosophénol \rightleftharpoons monoxime de la paraquinone, les atomes d'hydrogène en ortho ne sont pas différenciés dans la forme nitroso, et donnent lieu à un signal un peu plus déblindé (7,86 ppm) que le signal de l'hydrogène en syn de la fonction oxime (7,75 ppm), lui-même nettement plus déblindé que l'hydrogène en anti (7,22 ppm) (55).

Nitroso-5 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en équilibre avec sa forme oxime

¹H BRUKER WP60
DMSO
δ ppm TMS
Bande élargie

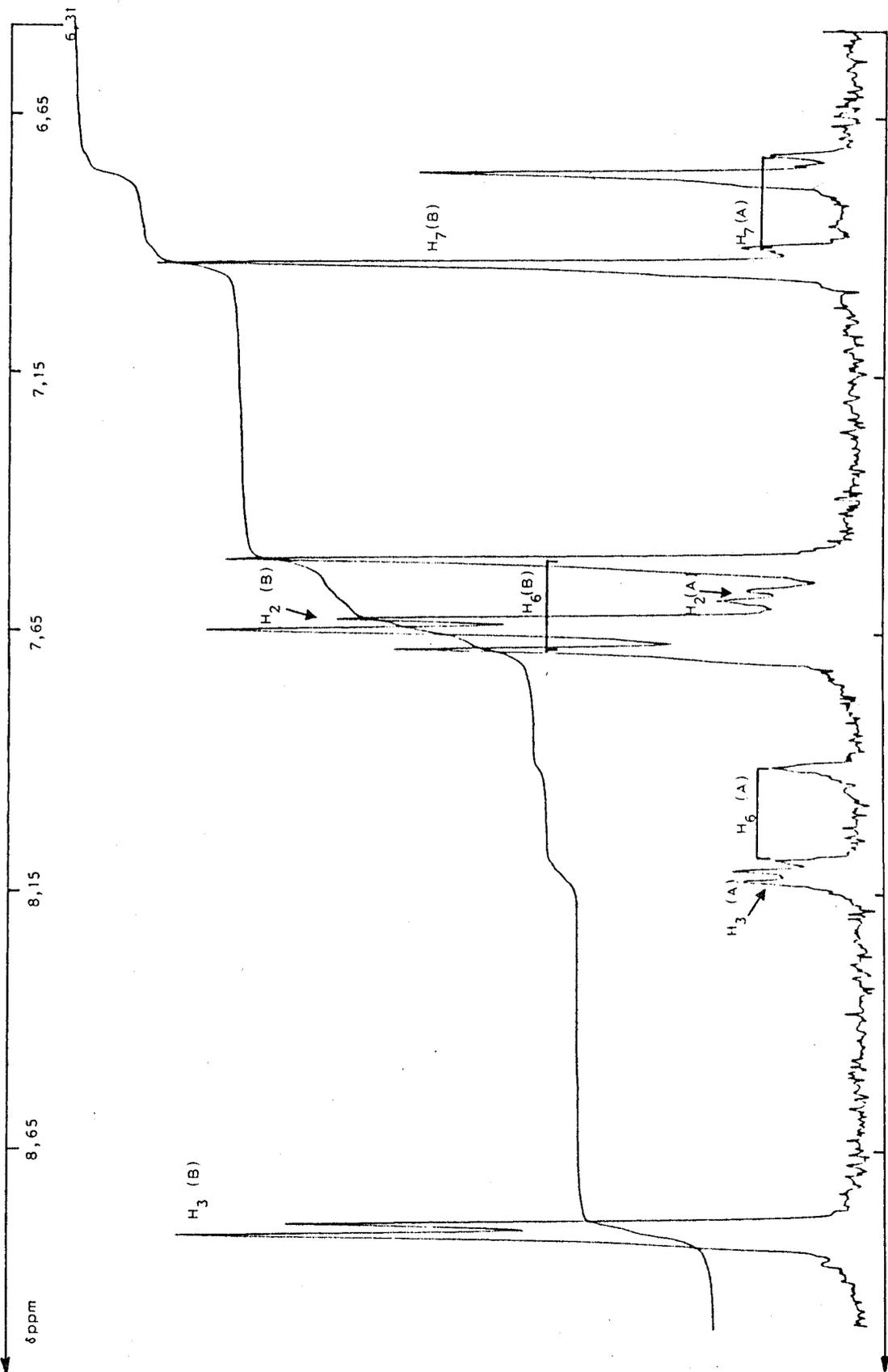
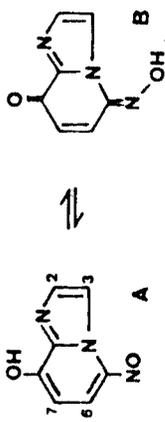


Tableau XV.

Formes tautomères		
Protons	A Forme nitroso	B Forme oxime
BRUKER WP60	δ DMSO ppm TMS	
H ₂	7,57 <u>d</u>	7,63 <u>d</u>
	$J_{2-3}=1,25\text{Hz}$	
H ₃	8,10 <u>d</u>	8,80 <u>d</u>
	déblindage	→
H ₆	7,97 <u>d</u>	7,57 <u>d</u>
	blindage	→
	$J_{6-7}=10,5\text{Hz}$	
H ₇	6,80 <u>d</u>	6,83 <u>d</u>
OH	9,10 <u>s</u>	13,60 <u>s</u>

Dans notre dérivé, on constate effectivement pour H₆ un signal plus déblindé dans la forme nitroso que dans la forme oxime. Par comparaison avec les déplacements rapportés ci-dessus, la différence observée (0,40 ppm) conduirait à attribuer ce signal plutôt à un hydrogène en position anti qu'à un hydrogène en syn. On peut donc conclure que nous sommes en présence, soit d'une forme oxime unique dont le groupe OH est anti par rapport à H₆, soit d'un équilibre rapide entre les deux formes syn et anti de l'oxime avec prépondérance de la forme précédente.

Cette conclusion est compatible avec le déblindage particulièrement accusé que présente le proton H₃ en position péri, aussi bien dans le dérivé nitrosé que dans l'oxime. Si, dans le dérivé nitrosé, le blindage doit être attribué à l'anisotropie du groupement nitrosyle qui peut être comparée à celle que nous avons signalée

précédemment à propos du dérivé formylé, dans la forme oxime le déblindage encore plus marqué peut trouver son origine dans la proximité spatiale du groupe OH supposé anti par rapport à H₆.

En RMN du ¹³C, la multiplicité des pics observés confirme l'existence de la tautomérie dérivé nitrosé \rightleftharpoons oxime, mais ne permet pas de procéder à une attribution précise des différents signaux. On note, en particulier, un signal peu intense fortement déblindé à 173,1 ppm qui ne peut être attribué qu'à la forme oxime, sans que l'on puisse préciser s'il s'agit du carbone en -5 ou en -8.

En Infra-Rouge, le dérivé nitrosé ne peut être caractérisé du fait du recouvrement de la bande de vibration ν N=O, située habituellement entre 1600 et 1500 cm⁻¹, avec les bandes d'absorption de l'hétérocycle aromatique ; par contre, la forme oxime se manifeste par la présence d'une bande supplémentaire à 1660 cm⁻¹ caractéristique de la vibration d'élongation ν C=NOH (49,c) ici particulièrement intense du fait de la conjugaison avec l'hétérocycle.

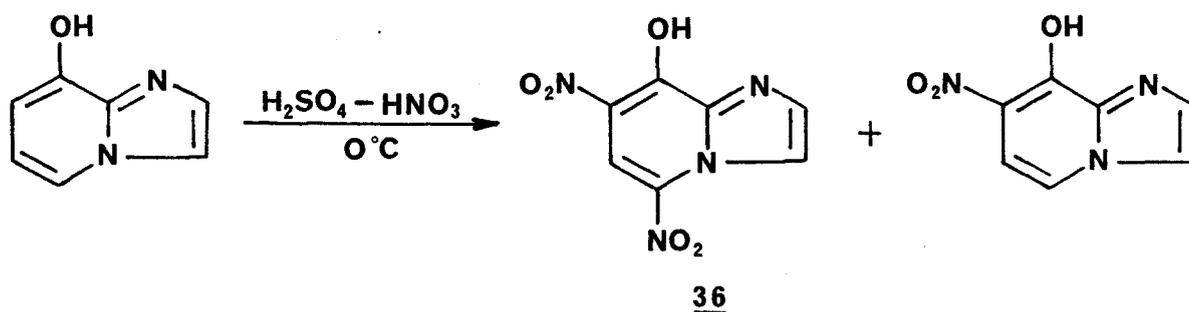
En Spectrométrie de masse, le pic principal est le pic moléculaire (m/e=163) ce qui confirme la monosubstitution de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 par un groupement nitrosyle. Les deux premières fragmentations concernent respectivement la perte d'un oxygène puis d'un groupe NO. Le pic le plus important après l'ion moléculaire est le pic de masse 105 correspondant à la perte de CO + NO.

3. Nitration :

Nous avons repris les conditions généralement utilisées pour effectuer la nitration des imidazo (1,2-a) pyridines (18, 56, 57),

c'est-à-dire l'action à froid d'un mélange sulfo-nitrique.

La réaction a été faite successivement en présence de 1,2 et 4 équivalents d'acide nitrique.

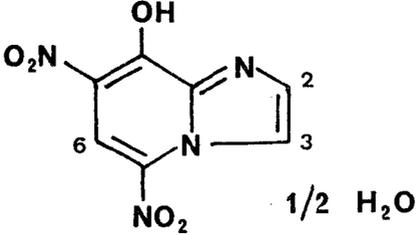
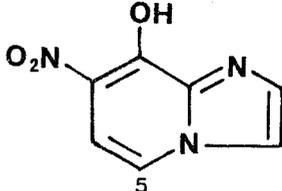


En utilisant un seul équivalent, la réaction conduit à un mélange de dérivés mononitré et dinitré, tandis que par action de 2 ou 4 équivalents nous n'obtenons dans tous les cas que le dérivé dinitré. Les rendements sont quantitatifs.

C'est l'étude en RMN du proton qui nous a permis d'établir ces résultats et de préciser les positions respectives des substituants ainsi que les proportions des dérivés mono et dinitré dans le mélange obtenu (à savoir respectivement 66 % et 33 %).

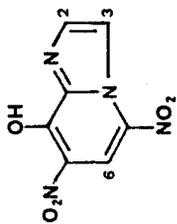
Les résultats figurent dans le tableau (XVI).

Tableau XVI :

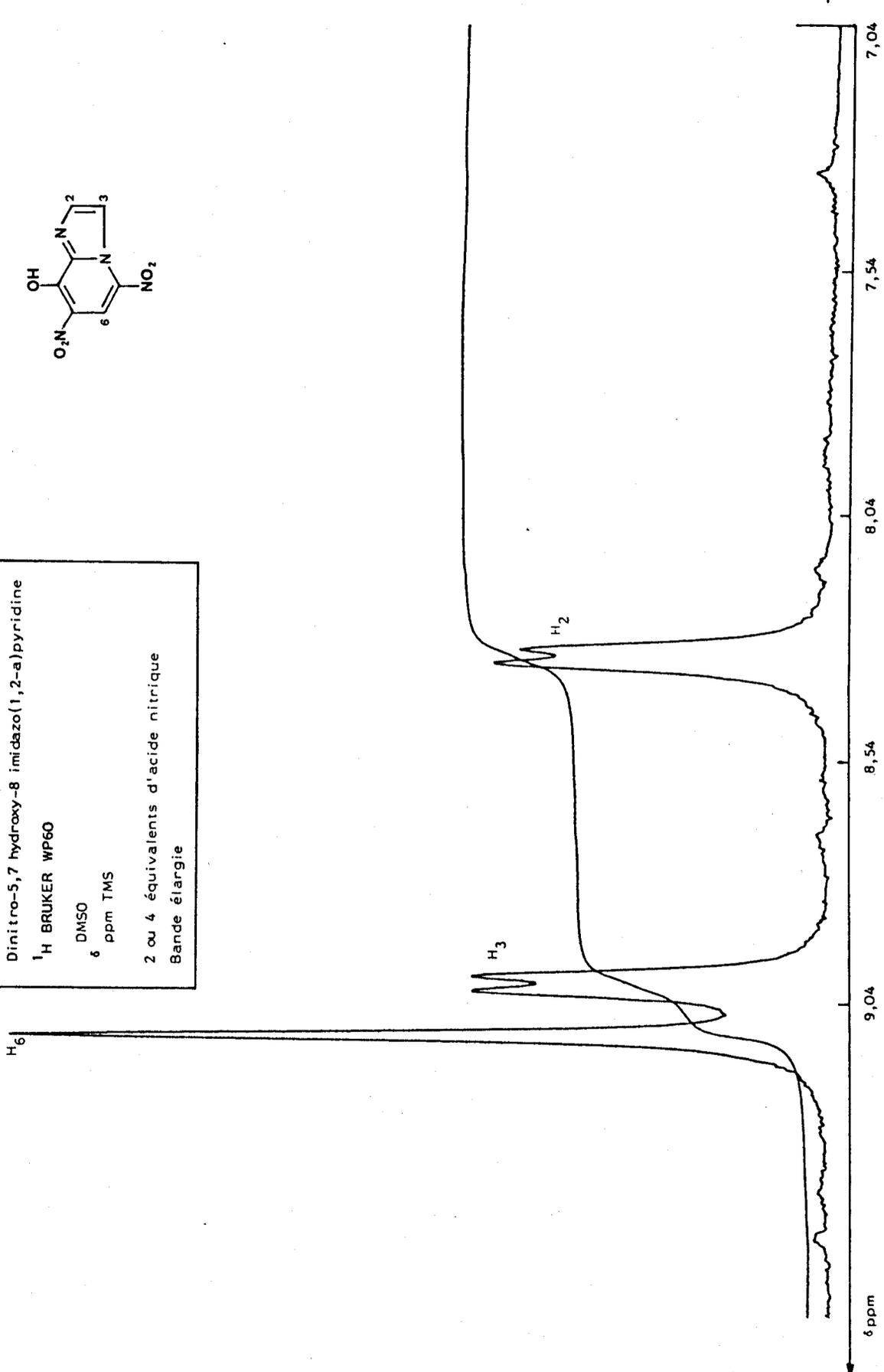
Composés			
Protons			
BRUKER WP60	δ DMSO ppm TMS		
	2 ou 4 équivalents d'HNO ₃	1 équivalent d'HNO ₃	
H ₂	8,28 <u>d</u> J ₂₋₃ =2Hz	8,30	8,30 <u>d</u> J ₂₋₃ =2Hz
H ₃	9,02 <u>d</u>	9,02	8,08 <u>d</u>
H ₆	9,12 <u>s</u>	9,12 <u>s</u>	7,75 <u>d</u> J ₅₋₆ =7,5Hz
H ₅			7,45 <u>d</u>
		Proportions obtenues :	
		33 %	66 %

Les attributions ont été effectuées en partant du dérivé dini-
tré dont le spectre est relativement simple puisqu'il consiste en deux
doublets et d'un singulet (le signal du OH phénolique étant confondu
avec celui de l'eau car le dérivé cristallise à l'état d'hémihydrate).

L'existence d'un petit couplage de valeur 2Hz entre les
deux doublets montre que ceux-ci doivent être attribués aux protons
H₂ et H₃. Le singulet restant doit alors nécessairement être attribué à H₆
si l'on tient compte du fait que la position en méta d'une fonction
phénol est la moins réactive dans une substitution électrophile. Cette
attribution est corroborée par le fait que le groupement nitro en -5
entraîne un déblindage accusé pour H₃ (9,02 ppm situé en position
péri).



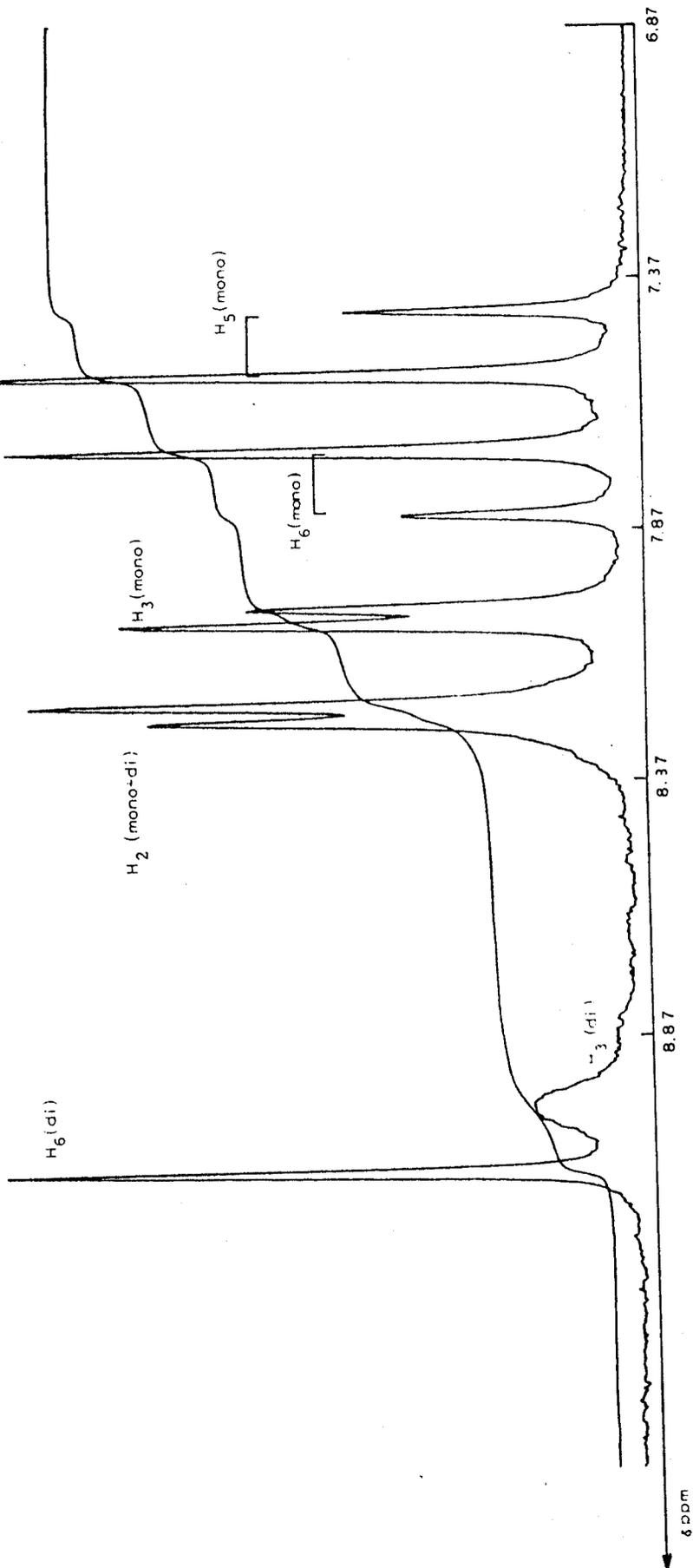
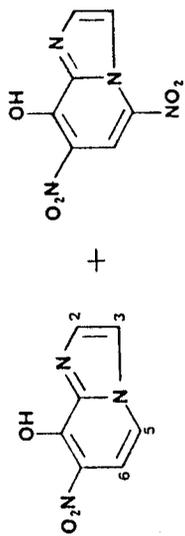
Dinitro-5,7 hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine
¹H BRUKER WP60
DMSO
6 ppm TMS
2 ou 4 équivalents d'acide nitrique
Bande élargie



Mononitro-7 et dinitro-5,7 hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine
en mélange

¹H BRUKER WP60

DMSO 1 équivalent d'acide nitrique
δ ppm TMS Bande élargie



L'analyse du spectre du mélange obtenu dans l'action d'un seul équivalent d'acide nitrique montre qu'au spectre du dérivé dinitré précédent se superpose le spectre d'un dérivé mononitré en -7 comme l'indiquent les observations suivantes. Si H_2 donne un signal identique pour les deux dérivés, par contre, H_3 conduit à deux signaux nettement distincts ; l'un à 9,02 ppm s'intégrant pour 1/3 de proton correspond au dérivé dinitré, l'autre à 8,08 ppm s'intégrant pour 2/3 de proton est relatif au dérivé mononitré : la comparaison de ces deux déplacements montre que dans le dérivé mononitré, H_3 ne subit plus le déblindage d'un substituant nitro en position péri, ce qui établit sans ambiguïté que la position -5 n'est pas substituée dans le dérivé mononitré.

S'intégrant toujours pour 2/3 de proton chacun, on rencontre en outre deux signaux sous forme de doublets présentant entre eux un couplage de 7,5Hz. Cette valeur montre qu'il s'agit d'un couplage entre 2 protons du cycle pyridinique situé en ortho l'un par rapport à l'autre. Compte tenu de ce qui précède, ils ne peuvent être attribués qu'à H_5 et H_6 . Le dérivé mononitré est donc substitué en position -7.

En RMN du ^{13}C , le spectre du dérivé dinitré se caractérise par l'existence de deux zones ; l'une située entre 118,7 et 122,7ppm aux signaux plus intenses concerne les carbones C_3 , C_2 et C_6 ; la seconde, située entre 123 et 155,9ppm, correspond à des signaux moins intenses qui doivent être attribués aux atomes de carbone non liés à un hydrogène C_8 , C_{8a} , C_5 et C_7 . En attribuant à C_8 et C_{8a} des déplacements voisins de ceux qu'ils présentent dans l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4, on serait conduit à attribuer les signaux à 127,9ppm et 123,3ppm respectivement à C_7 et C_5 ce qui reviendrait à les déblinder de 6 à 7ppm par rapport au phénol non substitué. Ce déblindage atteint en fait 20ppm dans le cas du nitro benzène (48), mais faute de disposer de données semblables pour les nitro pyridines, nous avons renoncé à effectuer des attributions plus précises en nous bornant à constater que le spectre RMN du ^{13}C confirme bien une disubstitution.

Il en est de même en Spectrométrie de masse où le pic moléculaire ($m/e = 224$) est le pic principal du spectre. Il correspond bien à une disubstitution par le groupe nitro. Les premières fragmentations observées correspondent à la perte de NO ($m/e=194$) puis à celle de CO ($m/e=166$) selon un processus classique pour les dérivés nitrés aromatiques (58).

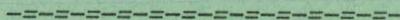
En Infra-Rouge, la présence des groupements nitro se traduit par l'apparition de bandes supplémentaires : 1550 cm^{-1} (ν N-O anti-symétrique) et 1330 cm^{-1} (ν N-O symétrique).

En conclusion, on notera la grande réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 vis-à-vis de la réaction de nitration qu'il n'est pas possible de limiter à une monosubstitution. Toutes les tentatives dans ce sens nous ont toujours conduit à un mélange de dérivés mononitré et dinitré dont les essais de séparation par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) sont en cours de réalisation. Par ailleurs, on notera que l'utilisation d'un excès de réactif nitrant ne permet pas, tout au moins à froid, d'obtenir un dérivé trinitré, ce qui montre la relative inertie du sommet -3 de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine vis-à-vis de la nitration.

III. CONCLUSION :

L'étude succincte de la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 montre nettement que ce nouveau phénol manifeste un comportement différent de celui de son éther benzylique 15 vis-à-vis des substitutions électrophiles. On observe, d'une part, une activation notable au point de permettre des réactions d'addition aux oléfines électrophiles, d'autre part, une régiosélectivité différente : la position -5 devient le site préférentiel de la substitution sauf dans la réaction de nitration où elle est devancée par la position -7.

SIXIEME PARTIE



ETUDE THEORIQUE DE LA REACTIVITE DE
L'HYDROXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE
ET DE SES ETHERS PAR LA METHODE MNDO.

I. INTRODUCTION :

Durant la décennie écoulée, plusieurs auteurs ont effectué des calculs de mécanique quantique sur les diazaindènes et se sont efforcés de corréler les résultats avec les propriétés physiques, spectroscopiques ou chimiques. C'est ainsi que PAUDLER (59) et TEULADE (57) ont étudié l'imidazo (1,2-a) pyridine 5 à l'aide de la méthode CNDO (complete neglect of differential overlap). Récemment, une nouvelle méthode semi-empirique a été développée par DEWAR (60). Il s'agit de la méthode MNDO (modified neglect of diatomic overlap) qui semble la mieux adaptée aux calculs énergétiques.

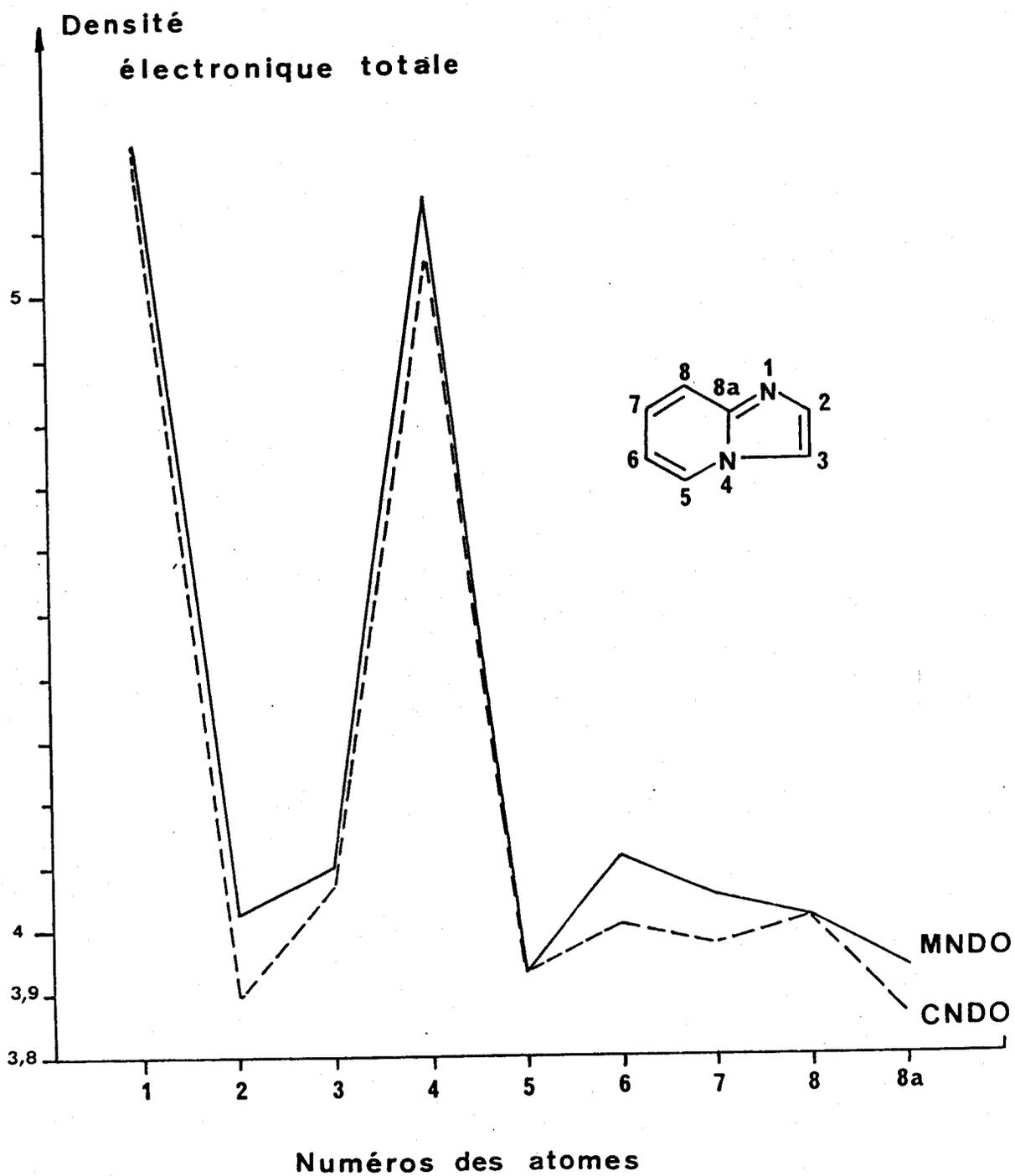
Disposant d'un programme de calcul relatif à cette méthode (60, voir Partie Expérimentale), nous l'avons utilisée pour déterminer différents paramètres en vue d'interpréter la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 ainsi que celle de son éther méthylique 14.

Sans entrer dans le détail des principes de la méthode MNDO (60), signalons, qu'elle utilise comme données empiriques les paramètres géométriques de la molécule étudiée et qu'elle permet d'accéder entre autres à la chaleur de formation, au moment dipolaire, aux charges ainsi qu'aux densités électroniques.

II. APPLICATION DE LA METHODE MNDO :

1. A l'imidazo (1,2-a) pyridine :

Nous avons testé la validité de cette méthode en l'appliquant d'abord à l'imidazo (1,2-a) pyridine 5 et en comparant les résultats

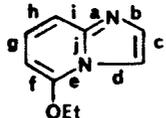
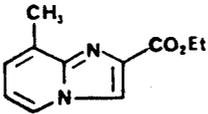
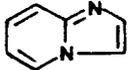


obtenus à ceux de PAUDLER. Ne disposant pas de données cristallographiques précises sur cet hétérocycle, PAUDLER avait alimenté ses calculs à partir de longueurs et angles de liaisons tirés du spectre de rayons X d'un tétraazaindène (59). La recherche du minimum de l'énergie totale de la molécule conduisait alors à des valeurs optimisées pour ces paramètres géométriques ; ceux-ci étaient alors utilisés dans la méthode CNDO qui lui permit d'accéder, entre autres, aux densités électroniques.

Depuis les travaux de PAUDLER, on dispose de données cristallographiques relatives à quelques imidazo (1,2-a) pyridines diversement substituées sur lesquelles TEULADE (57) a conduit également des calculs par la méthode CNDO. Aussi avons nous puisé dans les données spectrographiques de rayons X relatives à l'éthoxy-5 imidazo (1,2-a) pyridine et à la carbéthoxy-2 méthyl-8 imidazo (1,2-a) pyridine, les longueurs et angles de liaisons que nous avons adoptés pour la géométrie de l'hétérocycle fondamental. Nous avons retenu, comme paramètres géométriques, la moyenne des valeurs propres à chacune des deux structures précédentes en écartant les valeurs concernant les atomes substitués ou en α du substituant (Tableau XVII). C'est à l'aide de ces données que nous avons alimenté notre programme MNDO lequel, après avoir optimisé certains paramètres géométriques, nous a conduit, entre autres, aux densités électroniques.

La figure ci-contre permet de comparer les résultats ainsi obtenus à ceux de PAUDLER (59) en ce qui concerne les densités électroniques totales. On observe un bon accord entre les deux méthodes au niveau des cinq premiers atomes du cycle pour lesquels les paramètres géométriques ne sont pas trop éloignés ; par contre, une divergence apparaît pour les valeurs relatives des densités électroniques des sommets -6, -7 et -8 calculées par ces deux procédés. Cette différence avec les valeurs obtenues par PAUDLER est à mettre au compte de la géométrie approximative utilisée par cet auteur comme le montre en particulier la comparaison des valeurs des longueurs de liaison et des angles figurant au Tableau (XVII).

Tableau XVII :

Composés	Ethoxy-5 imidazo(1,2-a)pyridine	Carbéthoxy-2 méthyl-8 imidazo(1,2-a)pyridine	Imidazo(1,2-a)pyridine	
				
Données géométriques	Données Rayons X de TEULADE (57)		Valeurs retenues pour notre programme MNDO	Données obtenues par PAUDLER après optimisation à partir d'un tétraazaïndène (59)
	LIAISONS EN ANGSTROM (Å)			
a	1,341	1,322	1,332	1,35
b	1,334	1,367	1,334	1,40
c	1,350	1,367	1,350	1,33
d	1,400	1,372	1,386	1,35
e	1,372	1,379	1,379	1,35
f	1,337	1,328	1,328	1,32
g	1,445	1,427	1,436	1,41
h	1,343	1,352	1,343	1,32
i	1,425	1,420	1,425	1,44
j	1,398	1,396	1,397	-
	ANGLES EN DEGRE			
ai	132,7	129,7	132,7	-
ab	105,1	105,0	105,1	103
bc	114,1	111,7	114,1	109
cd	104,4	105,6	104,4	114
dj	106,1	106,6	106,3	101
de	129,6	131,0	129,6	-
ef	118,4	118,1	118,1	130
fg	119,6	121,5	121,5	117
gh	122,1	121,4	121,1	119
hi	118,6	119,4	118,6	123
ij	117,0	119,1	117,0	120

Une vérification supplémentaire de la validité des données géométriques retenues nous est fournie par la comparaison du moment dipolaire calculé par la méthode MNDO (3,32 D) avec sa valeur expérimentale (3,47 D) ; alors que la méthode CNDO avait conduit PAUDLER à une valeur calculée de 3,22 D.

2. A l'hydroxy-8 et à la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine :

Ayant ainsi testé la méthode MNDO dans le cas de l'hétérocycle fondamental, nous l'avons appliquée à l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 en envisageant, pour ce dernier, la forme neutre et son tautomère zwitterionique, ainsi que la forme protonée et la forme anionique.

Nous avons également traité par la méthode MNDO un éther dérivé de ce phénol en vue d'interpréter les différences observées dans leur réactivité. Bien que l'étude de la réactivité des éthers ait été réalisée essentiellement sur le dérivé benzylique, nous avons retenu l'éther méthylique 14 pour conduire nos calculs théoriques pour des raisons de commodité d'autant plus que le programme utilisé ne permettait pas d'introduire toutes les données relatives au dérivé benzylique.

Aux données géométriques précédemment adoptées pour l'hétérocycle, nous avons introduit les longueurs et angles de liaison relatifs aux substituants figurant dans le tableau (XVIII) (57,61).

Pour le cas de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4, nous avons demandé au programme d'optimiser les valeurs des angles au niveau des carbones C_8 et C_{8a} que nous estimions être affectés par la substitution ainsi que la valeur de l'angle C_8-O-H .* En outre, pour le tautomère zwitterionique, nous avons recherché la valeur optimale de l'angle $C_{8a}-N_1-H$ **.

* kl (Tableau XVIII).

** am

Tableau XVIII :

Composés	Hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine	Méthoxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine
Données géométriques	Forme neutre	Forme Zwitterionique
	LIAISONS EN ANGSTROM (Å)	LIAISONS EN ANGSTROM (Å)
C-O	1,33	1,33
O-H	0,96	-
N-H	-	1,01
O-C	-	1,43
C-H	-	1,09
	ANGLES EN DEGRE	
ai	I* 132,7	I* 132,7
ik	II** 129,8	II* 129,5
kl	112,1	117,8
am	110,0	-
kn	-	125,9
nr	-	-
	ANGLE DE ROTATION DECRIT PAR LE SUBSTITUANT PAR RAPPORT AU PLAN DE LA MOLECULE	
a	I* 0	I* 0
	II** 0,2	II* 93,6

* Valeurs introduites

** Valeurs obtenues après optimisation.

A partir de ces données, le programme MNDO utilisé nous a permis d'accéder aux différentes grandeurs suivantes :

- Chaleur de formation
- Moment dipolaire
- Charge totale
- Densité électronique totale
- Densité électronique II
- Densité électronique aux orbitales frontières.

En fait, il nous paraît peu réaliste de chercher à exploiter les données relatives aux chaleurs de formation, puisque les calculs correspondant négligent toute interaction avec le milieu et ne tiennent donc pas compte des effets de solvation. Or ceux-ci jouent vraisemblablement un rôle primordial notamment au niveau de la tautomérie entre la forme neutre et la forme zwitterionique.

Le moment dipolaire nous est apparu être une grandeur significative car il peut donner lieu à une vérification de la validité des calculs par comparaison avec les valeurs expérimentales. Toutefois, dans le cadre de notre travail, nous n'avons pas entrepris ces études de dipôlemétrie.

Quant aux résultats relatifs aux densités électroniques, ils s'avèrent particulièrement utiles pour interpréter la réactivité de ces composés en vue de rendre compte, notamment, de la régiosélectivité différente des substitutions électrophiles réalisées sur le phénol libre 4 et sur son éther benzylique 15.

En ce qui concerne ces densités électroniques, ce sont essentiellement la densité électronique II et la densité électronique aux orbitales frontières qui présentent un intérêt pour établir des corrélations avec la réactivité. En fait, la méthode MNDO conduit aux valeurs des coefficients C_i qui interviennent dans la combinaison linéaire des orbitales atomiques conduisant aux différentes orbitales moléculaires.

La densité électronique Π se calcule au moyen de l'expression (62) :

$$P = 2 \sum_{i=1}^{i=n} C_i^2$$

(n étant le numéro de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO)).

La densité électronique aux orbitales frontières a été calculée selon la formule de FUKUI (63,64).

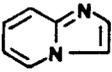
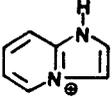
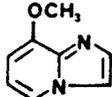
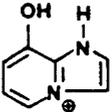
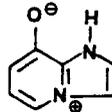
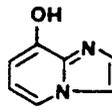
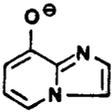
$$f=2 \left[\frac{C_H^2 + C_{H-1}^2 e^{-D\lambda}}{1 + e^{-D\lambda}} \right]$$

avec $D=3$ et $\lambda = \frac{E_H - E_{H-1}}{2,37}$

Dans cette expression, C_H est le coefficient relatif à l'atome considéré dans l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et C_{H-1} le coefficient correspondant dans l'orbitale moléculaire immédiatement inférieure (HOMO-1). E_H et E_{H-1} représentent respectivement les énergies de ces orbitales moléculaires. Quant au coefficient numérique 2,37, il représente un facteur destiné à convertir les énergies exprimées en électron-volt en unités β ($\beta = 2,37$ eV).

La formule de FUKUI tient ainsi compte d'une contribution partielle de l'orbitale sous-jacente à l'HOMO à la détermination des densités électroniques frontières. Cette contribution, d'autant plus importante que les énergies de ces deux orbitales sont plus proches, est modulée à l'aide du coefficient D. Celui-ci est d'autant plus élevé que la contribution est plus faible. Nous avons adopté la valeur 3 pour ce coefficient que FUKUI avait retenu pour les dérivés benzéniques.

Tableau XIX : CHARGE TOTALE

Composés Atomes	<u>5</u>		<u>14</u>	<u>4</u>			
	 Forme neutre	 Forme protonée	 Forme neutre	 Forme cationique	 Forme zwitterionique	 Forme neutre	 Forme anionique
N ₁	-0,218	-0,122	-0,196	-0,194	-0,176	-0,231	-0,219
C ₂	-0,022	0,004	-0,046	0,061	0,025	-0,024	-0,100
C ₃	-0,099	-0,005	-0,093	-0,032	-0,095	-0,086	-0,146
N ₄	-0,153	-0,085	-0,110	-0,037	-0,011	-0,129	-0,060
C ₅	0,071	0,063	0,024	0,008	-0,149	0,027	-0,201
C ₆	-0,108	-0,056	-0,068	0,007	0,046	-0,064	0,047
C ₇	-0,051	0,045	-0,129	-0,085	-0,295	-0,119	-0,416
C ₈	-0,017	-0,060	-0,200	0,190	0,326	0,159	0,352
C _{8a}	0,068	0,136	-0,005	0,042	0,025	0,020	-0,018

5 : Imidazo(1,2-a)pyridine

14 : Méthoxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine

4 : Hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine.

Tableau XX : DENSITE ELECTRONIQUE II

Composés	5		4				
	Forme neutre	Forme protonée	Forme neutre	Forme cationique	Forme zwitterionique	Forme neutre	Forme anionique
N ₁	1,228	1,538	1,203	1,615	1,617	1,234	1,220
C ₂	1,001	1,021	1,026	0,968	1,010	1,008	1,092
C ₃	1,165	1,061	1,138	1,118	1,175	1,152	1,197
N ₄	1,535	1,477	1,509	1,426	1,419	1,523	1,475
C ₅	1,006	1,003	1,044	1,064	1,255	1,054	1,310
C ₆	1,052	0,972	1,022	0,921	0,910	1,017	0,939
C ₇	0,995	0,877	1,067	1,029	1,238	1,085	1,390
C ₈	1,002	1,059	0,991	0,989	0,840	0,981	0,811
C _{8a}	1,016	0,993	1,071	1,044	1,034	1,057	1,058

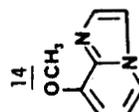
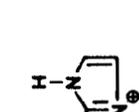
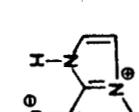
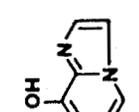
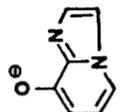
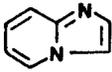
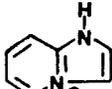
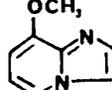
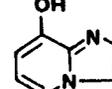
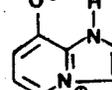
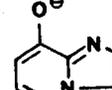
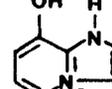


Tableau XXII :

Composés	Classement par densité électronique décroissante	
	Charge totale : CT Densité électronique π : P π Densité électronique aux orbitales frontières : DOF	
 5 Forme neutre	CT P π DOF	$N_1 > N_4 > C_6 = C_3 > C_7$ $N_4 > N_1 > C_3 > C_6 > C_{8a}$ $C_3 > N_1 > C_8 > C_{8a} = C_5 > C_7$
 5 Forme protonée	CT P π DOF	$N_1 > N_4 > C_8 = C_6 > C_3$ $N_1 > N_4 > C_3 = C_8 > C_2$ $C_3 > C_8 > C_5 > C_2 > C_7$
 14 Forme neutre	CT P π DOF	$C_8 = N_1 > C_7 > N_4 > C_3$ $N_4 > N_1 > C_3 > C_{8a} > C_5$ $C_3 > C_7 > C_5 > C_8 > C_{8a}$
 4 Forme neutre	CT P π DOF	$N_1 > N_4 > C_7 > C_3 > C_6$ $N_4 > N_1 > C_3 > C_7 > C_5$ $C_3 > C_7 > C_5 > C_8 > N_1$
 4 Forme zwitterionique	CT P π DOF	$C_7 > N_1 > C_5 > C_3 > N_4$ $N_1 > N_4 > C_5 > C_7 > C_3$ $C_7 > C_5 > C_{8a} > N_1 > C_3$
 4 Forme anionique	CT P π DOF	$C_7 > N_1 > C_5 > C_3 > C_2$ $N_4 > C_7 > C_5 > N_1 > C_3$ $C_7 > C_5 > C_3 > C_{8a} > C_2 = N_1$
 4 Forme cationique	CT P π DOF	$N_1 > C_7 > N_4 > C_3 > C_6$ $N_1 > N_4 > C_3 > C_5 > C_{8a}$ $C_7 > C_5 > C_8 > C_3 > N_1$

FUKUI (64, 65) pose le postulat suivant : dans le cas d'une réaction de type électrophile, la position la plus susceptible d'être substituée est celle qui a la plus grande densité aux orbitales frontières occupées. Par ailleurs, des travaux récents (66) relatifs à l'approche théorique de la réactivité de l'indolizine ont montré que le site de substitution dépendait également de la nature de l'électrophile. C'est ainsi que la réactivité des électrophiles durs serait contrôlée par la charge frontière alors que celle des électrophiles mous serait en relation avec la densité électronique totale.

Les résultats relatifs à ces différentes grandeurs sont consignés dans les tableaux (XIX, XX, XXI).

III. INTERPRETATION DE LA REACTIVITE EXPERIMENTALE A L'AIDE DES RESULTATS OBTENUS PAR LA METHODE MNDO :

Le tableau (XXII) reprend l'ensemble des résultats relatifs aux densités électroniques obtenues par la méthode MNDO sous forme d'un classement par densité décroissante des différents sommets de l'hétérocycle, en se limitant aux cinq premières valeurs rencontrées. On dispose ainsi d'une vue d'ensemble permettant d'interpréter la réactivité que nous avons observée lors de l'étude des substitutions électrophiles réalisée aux chapitres précédents.

Le tableau (XXIII) résume les résultats obtenus lors des réactions de bromation, de formylation, de nitration, de nitrosation, d'addition de MICHAEL à une oléfine électrophile et d'obtention de bases de MANNICH.

Tableau XXIII :

Composés Réactions	Benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine <u>15</u>	Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine <u>4</u>
	Positions substituées	
Bromation	-3 <u>23</u>	-
Formylation (VILSMEIER-HAACK)	-3 <u>25</u>	-
Nitration	-	1eq. d'HNO ₃ : Mononitro-7 en mélange avec le Dinitro-5,7 2 ou 4eq. d'HNO ₃ : Dinitro-5,7 <u>36</u>
Nitrosation	-3 (phényl-2) <u>24</u>	-5 <u>35</u>
Condensation avec l'acrylate d'éthyle (Add. de MICHAEL)	-	-5 <u>34</u>
Formation des Bases de MANNICH	-3 <u>31, 32</u>	-

1. Interprétation de la réactivité de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine :

Il apparait nettement dans le tableau (XXIII) que la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine donne lieu à des substitutions électrophiles très sélectives orientées sur le sommet -3, ce qui est en accord avec une densité électronique aux orbitales frontières

nettement supérieure sur le carbone C_3 de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 14, prise comme modèle pour les raisons de simplification précédemment évoquées. En effet, cette densité qui s'élève à 0,390 pour C_3 tombe à 0,288 pour C_7 et 0,252 pour C_5 (Tableau XXI). Cette différence marquée dans les densités relevées rend ainsi compte de la sélectivité totale observée dans les réactions que nous avons effectuées. On aurait pu également rendre compte de la réactivité supérieure du sommet -3 en considérant la densité électronique Π (Tableau XX) : 1,138 pour C_3 contre 1,071 pour C_{8a} , 1,067 pour C_7 et 1,044 pour C_5) à condition d'exclure la possibilité d'une réaction au niveau des atomes d'azote qui présentent une densité électronique Π supérieure (respectivement 1,203 et 1,509 pour N_1 et N_4).

On remarquera, qu'en toute rigueur, il conviendrait de considérer la forme protonée de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine car ces réactions, hormis la réaction de MICHAEL, sont réalisées en milieu acide. Bien que nous ayons effectué les calculs des différentes densités électroniques sur l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en milieu neutre, acide et basique, nous n'avons pas jugé utile, dans un premier temps, d'étendre ces calculs au cas de son éther méthylique 14 car elle ne constitue qu'un modèle approché pour l'étude de la réactivité conduite sur l'éther benzylique 15 ; signalons, par ailleurs, que CHALVET et Collaborateurs (66) qui ont effectué ce genre de corrélation entre réactivité et calculs théoriques par des méthodes semi-empiriques dans le cas de l'indolizine, se sont limités aux densités électroniques déterminées dans la molécule neutre.

Néanmoins, nous avons vérifié que le carbone-3 demeurait bien le site de la densité électronique aux orbitales frontières la plus élevée lorsque l'on passait de l'imidazo (1,2-a) pyridine 5 à sa forme protonée (Tableau XXII). Il en est de même pour la densité électronique Π (à condition d'exclure les atomes d'azote).

2. Interprétation de la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine :

En ce qui concerne la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4, le Tableau (XXIII) montre soit une sélectivité

totale pour l'introduction du substituant électrophile en position -5 (nitrosation et réaction de MICHAEL) soit une sélectivité partagée entre les sommets -5 et -7 (nitration). Dans ce dernier cas, la réactivité du sommet -7 l'emporte sur celle du sommet -5 pour l'obtention du dérivé mononitré.

Pour interpréter ces résultats expérimentaux, il convient de dissocier la réaction d'addition aux oléfines électrophiles qui a lieu en milieu neutre, des réactions de nitrosation et de nitration effectuées en milieu acide où intervient alors la forme protonée de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

En ce qui concerne l'addition à l'acrylate d'éthyle, l'examen des densités électroniques relatives à la forme neutre de notre phénol, montre que l'on ne peut rendre compte de la régiosélectivité observée, ni à l'aide des densités électroniques aux orbitales frontières, ni à l'aide des densités électroniques Π . En effet, les premières, comme les secondes (à condition d'exclure une réaction au niveau des atomes d'azote), conduisent au classement suivant des différents sommets:

$$C_3 (0,360) > C_7 (0,332) > C_5 (0,286)$$

(Les valeurs indiquées correspondent aux densités électroniques aux orbitales frontières).

Toutefois, si l'on fait intervenir la forme zwitterionique qui est la forme tautomère majoritaire tout au moins en solution aqueuse), on constate alors que le somme C_3 est défavorisé puisque les densités électroniques sont alors bien supérieures sur les positions -7 et -5. Le classement selon les valeurs de la densité électronique aux orbitales frontières est alors le suivant :

$$C_7 (0,704) > C_5 (0,454) > C_3 (0,072)$$

Ce recours à la forme zwitterionique, même si elle n'était pas majoritaire dans le milieu réactionnel, nous paraît d'autant plus légitime que la plus forte densité électronique y est beaucoup plus élevée que dans la forme neutre, rendant ainsi l'amphi-ion plus réactif vis-à-vis de la substitution électrophile.

On remarquera que l'examen des densités électroniques Π conduit à un classement légèrement différent, qui, en excluant les atomes d'azote, est le suivant : $C_5 > C_7 > C_3$. Si C_3 est là encore rejeté en troisième position, par contre, C_5 devance C_7 . On pourrait alors conclure à un contrôle de la régiosélectivité par la densité électronique Π , puisque c'est sur le sommet -5 qu'a lieu la substitution et non sur le sommet -7 où la densité électronique aux orbitales frontières est la plus élevée.

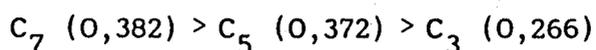
Toutefois, on notera que l'on peut également interpréter ce résultat expérimental en considérant que la régiosélectivité dépend de deux facteurs :

- D'une part, la densité électronique aux orbitales frontières qui favoriserait davantage la substitution en -7 plutôt qu'en -5.
- D'autre part, un effet stérique qui, dans le cas d'un réactif encombrant l'emporterait, défavorisant la substitution sur la position -7 (en ortho de l'hydroxyle phénolique) par rapport à la position -5 (en para de la fonction phénol).

La réaction de MICHAEL correspondrait alors à l'introduction d'un substituant encombrant d'où une orientation préférentielle de la substitution en -5.

En ce qui concerne l'interprétation de la réactivité dans le cas de la nitrosation et de la nitration, c'est la forme protonée de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine qu'il convient de considérer : ces deux réactions étant effectuées en milieu acide.

L'examen des densités électroniques aux orbitales frontières conduit alors au classement suivant des différents sommets :



(Nous avons exclu le sommet C_8 (0,284) qui porteur de l'hydroxyle ne peut être substitué).

Par contre, le classement selon la densité électronique Π privilégie le sommet -3 conduisant à l'ordre suivant (après exclusion des atomes d'azote et du sommet C_{8a} qui ne peut être substitué)
 $C_3 > C_5 > C_7$.

Il apparaît immédiatement que l'on ne peut justifier la régiosélectivité de ces deux réactions au moyen des densités électroniques π . C'est bien la densité électronique aux orbitales frontières qu'il convient de prendre en compte pour interpréter la réactivité de l'hétérocycle dans les réactions de nitrosation et de nitration. On observe alors une excellente corrélation dans le cas de la nitration où la mononitration touche sélectivement la position -7 présentant la densité électronique aux orbitales frontières la plus élevée. Par ailleurs, la faible différence de densité électronique avec la position -5 rend compte de la difficulté de s'arrêter à une mononitration, la réaction touchant alors également le sommet -5 pour produire le dérivé dinitré.

Pour interpréter la régiosélectivité différente observée dans la nitrosation qui se produit en position -5, on peut, là aussi, la relier à la densité électronique aux orbitales frontières, à condition de faire intervenir un effet stérique ; celui-ci défavoriserait l'attaque de la position -7 en ortho de l'hydroxyle phénolique au profit d'une substitution sur le sommet para en -5, où l'on rencontre la densité électronique immédiatement inférieure. Cette interprétation suppose que l'électrophile impliqué dans la nitrosation serait plus encombrant que celui qui intervient dans la nitration. Ceci peut effectivement se concevoir, car si c'est bien l'ion NO_2^+ qui effectue la nitration en milieu sulfo-nitrique, ce n'est pas l'ion NO^+ qui interviendrait dans la nitrosation réalisée par action de HCl sur NaNO_2 en solution aqueuse, mais plus vraisemblablement la forme protonée de l'acide nitreux $\text{O}=\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{O}^+}}$ à laquelle on peut attribuer un encombrement stérique supérieur à celui de l'ion NO_2^+ .

Toutefois, pour souscrire à la validité de cette interprétation, il conviendrait de multiplier des expériences faisant effectivement varier la "taille" d'un électrophile de même nature, comme par exemple celle du carbocation issu d'une série d'halogénures primaires, secondaires ou tertiaires. Mais une telle réaction ne peut être envisagée ici compte tenu des compétitions entre O, N et C-alkylations.

On pourrait par contre chercher à effectuer la nitrosation au moyen d'un sel de nitrosyle susceptible de libérer effectivement l'ion NO^+ , lequel serait moins encombrant que NO_2^+ . Faute de temps nous n'avons pas mené une telle étude, d'autant plus qu'une interprétation faisant intervenir le caractère plus ou moins dur (en termes

HSAB) de l'électrophile peut être avancée. Il est en effet connu que dans certaines séries hétérocycliques l'ordre de réactivité des différents sommets dans la substitution électrophile dépend de la nature de l'électrophile. C'est le cas notamment de l'indolizine (à laquelle s'apparente notre hétérocycle qui n'est autre qu'une aza-1 indolizine) où le site préférentiel de la nitration est le sommet-1, alors que les autres substitutions électrophiles dont la nitrosation s'effectuent sélectivement en position -3. Dans le cas de l'indolizine ces deux sommets possèdent les densités électroniques les plus élevées; ces densités sont alors très proches, la densité du sommet -3 l'emportant légèrement sur celle du sommet -1.

CHALVET et Collaborateurs (66) ont rendu compte des résultats observés expérimentalement à l'aide du modèle à délocalisation de l'état de transition. Dans le cadre de cette approche, le réactif est introduit de façon explicite dans le système conjugué ; la délocalisation étant étendue de l'hétérocycle jusqu'au système réagissant. Les structures moléculaires correspondant aux différentes possibilités de fixation du réactif sont alors calculées ; la valeur relative de leur énergie permet de déterminer le site préférentiel de la réaction considérée. Les auteurs parviennent alors à la conclusion que les substitutions électrophiles affectent bien les sommets présentant les densités électroniques frontières les plus élevées. Mais on peut observer une sélectivité différente en fonction de la dureté relative des réactifs électrophiles : les électrophiles durs attaqueraient préférentiellement l'indolizine en -3, c'est le cas de la nitrosation et de l'acylation, alors que les électrophiles mous (catégorie dans laquelle ces auteurs rangent l'ion NO_2^+) conduiraient de manière prépondérante à une substitution en position -1. Comme le sommet -1 présente dans le cas de l'indolizine la densité électronique Π la plus élevée, CHALVET en a conclu que la réactivité des électrophiles durs serait contrôlée par la densité électronique frontière tandis que celle des électrophiles mous serait régie par la densité électronique Π .

Bien que nous n'ayons pu nous livrer à une telle étude dans le cadre de notre travail, nous pouvons penser qu'un effet semblable lié à la dureté relative des réactifs électrophiles considérés interviendrait également dans la série de l'imidazo (1,2-a) pyridine, ce qui rendrait compte de la sélectivité différente observée dans la

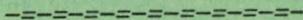
réaction de nitration comparativement à la nitrosation. Mais on observera que le sommet présentant la densité électronique Π la plus élevée n'intervient pas dans la compétition, celle-ci intéresse les deux sommets dont la densité électronique aux orbitales frontières est la plus élevée.

IV. CONCLUSION :

La régiosélectivité observée dans les réactions de substitution électrophile données par l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 et par son éther benzylique 15, est en bon accord avec les prédictions que l'on peut formuler en considérant que le réactif attaque de manière prépondérante les sommets présentant les densités électroniques aux orbitales frontières les plus élevées. Si dans le cas de l'éther benzylique le site exclusif de la substitution, quel que soit le réactif électrophile considéré est bien le sommet -3 qui présente effectivement la densité électronique frontière la plus élevée ; par contre, dans le cas du phénol libre, l'attaque préférentielle, soit du sommet -5, soit du sommet -7, semble faire intervenir d'autres facteurs. En particulier, il convient de tenir compte des effets stériques qui, limitant l'accès du réactif au voisinage de l'hydroxyle phénolique orientent alors la réaction sur le sommet -5 plutôt que sur le sommet -7.

De plus, l'intervention de la forme mésomère amphi-ionique doit être prise en considération lorsque la réaction se déroule en milieu neutre. Enfin, on peut penser que la dureté relative des électrophiles mise en jeu est également susceptible d'intervenir pour orienter plus particulièrement la substitution par un électrophile donné vers l'un des deux sites présentant les densités électroniques les plus élevées puisque celles-ci sont relativement proches.

C O N C L U S I O N



Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse et exploré la réactivité d'un nouveau "phénol" hétérocyclique : l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine ; nous avons également étudié des éthers dérivés de ce phénol en nous attachant plus particulièrement à la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

Les synthèses ont été effectuées par condensation du chloro-acétaldéhyde avec l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et ses différents éthers. Ces derniers nous ont également conduit à des dérivés phénylés en -2 par condensation avec le bromure de phénacyle. Le phénol libre s'avère isolable contrairement à l'analogue indolizinique qui n'avait pu être préparé que sous la forme protégée de son ester acétique.

L'étude structurale par les différentes méthodes spectroscopiques montre que le phénol libre donne lieu à une tautomérie entre une forme neutre et une forme zwitterionique. Nous avons pu déterminer par potentiométrie la constante de tautomérie en solution aqueuse où la forme zwitterionique est très largement prépondérante.

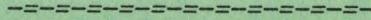
L'étude de la réactivité du phénol libre et de son éther benzylique a été entreprise dans le domaine des substitutions électrophiles. Les résultats obtenus montrent que les réactions de bromation, de formylation, de formation des bases de MANNICH réalisées sur la benzyloxy-8 ainsi que la nitrosation de la phényl-2 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine sont régiosélectives et affectent le sommet -3 de l'imidazo pyridine confirmant ainsi la réactivité préférentielle du cycle imidazolique dans cet hétérocycle fusionné. Par contre, les réactions de condensation avec les oléfines électrophiles, de nitrosation et de nitration réalisées sur l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine présentent une régiosélectivité différente puisque la substitution se produit alors en position -5 et en -7 dans le cas de la nitration. Ainsi l'introduction du substituant hydroxyle sur l'hétérocycle imidazo-pyridine parvient à activer suffisamment le cycle pyridinique au point d'inverser la réactivité relative des deux cycles constituant ce système.

Ces régiosélectivités différentes ont pu être interprétées en corrélant la réactivité de l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine et celle de ses éthers avec les densités électroniques aux orbitales frontières que nous avons déterminées au moyen de la méthode MNDO. On vérifie alors que l'éther benzylique est bien substitué, quel que soit le réactif, sur le sommet -3 qui présente la densité électronique aux orbitales frontières la plus élevée. Dans le cas du phénol, les sommets -5 et -7 qui présentent les densités électroniques aux orbitales frontières les plus élevées, aussi bien dans la forme zwitterionique que dans la forme cationique entrent en compétition. Cette compétition semble être très sensible aux effets d'encombrement stérique qui favorisent une attaque en para de l'hydroxyle au détriment de la position ortho et serait éventuellement fonction de la relative dureté ou mollesse du réactif électrophile considéré.

Bien que nous n'ayons pas exploité toutes les possibilités réactionnelles de ce nouveau phénol, l'étude que nous avons réalisé permet de maîtriser la sélectivité d'un certain nombre de substitutions électrophiles en série imidazo (1,2-a) pyridine.

L'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine constitue le premier exemple de polyazaindène dans lequel la réactivité du cycle pyridine l'emporte sur celle de l'imidazole.

PARTIE EXPERIMENTALE



Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires à l'aide d'un appareil BUCHI SMP 20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 337, soit en pastille de KBr, soit en film liquide.

Les spectres ultra-violet ont été obtenus à l'aide de l'appareil BECKMAN 5270 du Centre Commun de Mesures de l'U.S.T.L. (C.C.M.).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés (au C.C.M.), soit sur un appareil BRUKER WP60 pour le proton, soit sur un appareil BRUKER WP80 pour le carbone 13 (la référence interne étant le tétraméthylsilane, cependant dans le cas des spectres enregistrés dans l'eau lourde la référence est le sel de sodium de l'acide triméthylsilyl propane sulfonique (DSS)).

Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre Commun de Mesures sur un spectromètre RIBER 10-10 (70eV) couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse GIRDEL 300.

Les microanalyses ont été faites par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

Les calculs MNDO ont été menés sur ordinateur IRIS 80 au Centre Interuniversitaire de Traitement Informatique (C.I.T.I.) à l'aide du programme de W. THIEL (Fachbereich Physikalische der Philipps-Universität, D-3550 Marburg, Deutschland) mis à notre disposition par C. CAZE du Laboratoire de Chimie Macromoléculaire de l'U.S.T.L.

La détermination des constantes d'acidité a été effectuée sur un appareillage de dosage potentiométrique piloté par un micro-ordinateur HEWLETT-PACKARD 9825 A relié à une imprimante de type 9871 A. Le pH-Mètre utilisé est un RADIOMETER PHM pH 64. La burette utilisée est du type TACUSSEL EBX 1. Les électrodes utilisées sont les suivantes : Electrode de verre (JENA N) et électrode de référence au Calomel (INGOLD type 303).

Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 :

Dans un tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, on introduit 22g d' amino-2 hydroxy-3 pyridine (0,2mole, M=110g) dissous dans 250cm³ d'une solution hydroalcoolique à 50%. On ajoute lentement et sous courant d'azote 27cm³ d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde à 50% (0,21mole, soit un excès de 5%). Le mélange, porté lentement à reflux, est maintenu 8 heures à cette température.

La solution est ensuite refroidie, concentrée sous vide et filtrée. Le solide obtenu est dissous dans 100cm³ d'eau distillée. La solution résultante est neutralisée par addition de bicarbonate de sodium ce qui provoque la précipitation de la base libre ; celle-ci séparée par filtration puis séchée à l'air libre est recristallisée dans l'éthanol absolu. On obtient ainsi 21,4g (80%) d'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

F = 186°C.

IR (KBr) (Tableau I), RMN¹H (CDCl₃, D₂O, HOD et NaOD) (Tableaux II et III), RMN¹³C (D₂O, HOD et NaOD) (Tableau IV) et SM voir Partie Théorique.

Analyse : C₇H₆N₂O.

Calc. % : C 62,68, H 4,51, N 20,89

Tr. % : 62,72 4,56 20,91.

Imidazo (1,2-a) pyridine 5 :

Ce composé est préparé selon la méthode de PAUDLER (10) avec un rendement de 79%.

Eb_{0,1}=70°C ; n_D¹⁷=1,6210

IR (liq.) : ν 3040 cm^{-1} (C-H aromatique) 1630, 1500, 1440, 1300 cm^{-1} (C=C, C=N).

Les spectres de RMN, ^1H et ^{13}C , (CDCl_3), sont décrits dans la Partie Théorique (Tableaux II et IV) et sont conformes aux résultats rapportés par PAUDLER (10) et PUGMIRE (28).

SM : $\text{M}^+ = 118$ (100%), $\text{M}^+ - \text{HCN} = 91$ (21,6%), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} = 78$ (23,7%),
 $\text{M}^+ - 2(\text{HCN}) = 64$ (8,4%), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} - (\text{HCN}) = 51$ (4,6%).

AMINO-2 ALCOXY-3 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE 9 A 13 :

Pour tous les composés suivants, l'IR (KBr), la RMN, ^1H et ^{13}C , (CDCl_3), (Tableaux IX et X) se reporter à la Partie Théorique.

* Composés préparés par la méthode de NEDENSKOV (41) 12 et 13.

Amino-2 méthoxy-3 pyridine 13 :

Dans un ballon de 250 cm^3 , 11g (0,1mole) d' amino-2 hydroxy-3 pyridine sont ajoutés à une solution méthanolique de MeONa préparée à partir de 2,3g (0,1mole) de Na et de 25 cm^3 de CH_3OH . Le sel de sodium qui précipite est dissous par addition de 100 cm^3 de diméthylsulfoxyde.

La solution est évaporée au bain-marie sous pression réduite jusqu'à ce que le DMSO pur distille ($\text{Eb}_{10} = 69^\circ\text{C}$).

On introduit 6,23 cm^3 (0,1mole) de iodure de méthyle en une fois, en agitant vivement, la température devant rester inférieure à 30°C . On laisse réagir 4 heures. Après distillation du DMSO sous pression réduite, le résidu est repris à l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, la distillation permet de recueillir 3,7g (30%) d' amino-2 méthoxy-3 pyridine.

$Eb_{0,1} = 75^{\circ}C$

F = $78^{\circ}C$ (éther-benzène (40-60)).

SM : $M^{+} = 124$ (95,1%), $M^{+} - 1 = 123$ (36,6%), $M^{+} - CH_3 = 109$ (29%),
 $M^{+} - |CH_3 + CO| = 81$ (100%).

Analyse : $C_6H_8N_2O$

Calc. % : C 58,05, H 6,50, N 22,57

Tr. % : 57,82 6,54 22,28

Amino-2 (diéthoxy-2')éthoxy-3 pyridine 12 :

Le mode opératoire est identique au composé précédent 13 à part le fait qu'après addition de l'agent alkylant ($15,1cm^3$ soit 0,1mole de bromoacétaldéhyde diéthyl acétal), la solution est maintenue pendant 4 heures à la température de $80^{\circ}C$. On recueille 13,3g (59%) du composé acétalique 12.

$Eb_{0,1} = 100^{\circ}C$

F = $49^{\circ}C$

SM : $M^{+} = 226$ (14,7%), $M^{+} - CH_2CH(OC_2H_5)_2 = 109$ (16%), $M^{+} - |CH_2CH(OC_2H_5)_2 + CO| = 81$ (24,2%), $HC(OC_2H_5)_2 = 103$ (95,1%),
 $C_2H_5OH_2 = 47$ (100%).

Analyse : $C_{11}H_{18}N_2O_3$

Calc. % : C 58,39, H 8,02, N 12,38

Tr. % : 58,59 7,84 12,43

* Composés préparés par catalyse à transfert de phase suivant la méthode de BRISTOL et Collaborateurs (47) 9, 10 et 11.

Amino-2 benzyloxy-3 pyridine 9 :

Le mélange suivant est agité vigoureusement à température ambiante pendant une nuit :

- 11g (0,1mole) d' amino-2 hydroxy-3 pyridine
- 13,55g (0,107mole) de chlorure de benzyle
- 0,53g (1,15mmoles) d'Adogen 464*
- 50cm³ d'une solution aqueuse de soude à 40%
- 50cm³ de chlorure de méthylène.

Après décantation, la phase aqueuse, diluée par 40cm³ d'eau distillée, est extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont séchées sur carbonate de potassium. Après filtration et évaporation, le solide est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 16,5g (75%) du composé 9.

F = 99°C (Litt. (41) : F = 96-97°C et Litt. (47) : F = 97-99°C)

SM : M⁺·=200 (15,8 %), ØCH₂⁺ (C₇H₇⁺)=91 (100%).

Amino-2 allyloxy-3 pyridine 10 :

Le mode opératoire est identique au composé précédent 9.

Nous avons utilisé 8,71cm³ (0,107mole) de chlorure d'allyle ainsi qu'une quantité plus importante d'Adogen 464 : 5,3g (11,5mmoles). Nous avons ainsi amélioré notre rendement de 43,1% (6,46g) avec 1,15 mmoles à 84% avec 11,5mmoles d'Adogen 464.

On obtient 12,6g (84,3%) du composé 10 après distillation sous pression réduite.

Eb_{0,1}=83°C (Litt. (41) : Eb_{0,1}=82-83°C)

F = 43°C (Litt. (41) : F = 42-44°C)

SM : M⁺·=150 (48,7%), M⁺·+1=151 (4,6%), M⁺·-1=149 (9,9%),
M⁺·- CH₂-CH=CH₂·=109 (86,3%), M⁺·- |CH₂-CH=CH₂· + CO| =81 (100%).

* L'Adogen 464 est un chlorure de méthyl trialkyl ammonium commercialisé par la firme ALDRICH. Les chaînes alkyles se composent en moyenne de neuf carbones, la masse moléculaire déterminée par titration est de 457 (67).

Amino-2 propynoxy -3 pyridine 11 :

Le mode opératoire est identique au composé 9.

Nous avons utilisé 12,73g (0,107mole) de bromo-3 propyne. Après distillation sous pression réduite, on recueille 11,3g (76,3%) du composé 11.

$Eb_{0,2}=91^{\circ}C$ (Litt. (41) : $Eb_{0,2}=91-92^{\circ}C$)

$F = 60^{\circ}C$ (Litt. (41) : $F = 58-59^{\circ}C$)

SM : $M^{+}=148$ (34,8%), $M^{+}-CH_2-C\equiv CH^{\cdot} = 109$ (100%), $M^{+}-|CH_2-C\equiv CH^{\cdot} + CO|=81$ (59,3%).

ALCOXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE et PHENYL-2 ALCOXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE 14 A 22 :

Pour tous les composés suivants, la RMN, 1H et ^{13}C , ($CDCl_3$), a été rapportée dans la Partie Théorique (Tableaux XI et XII) ainsi que les caractéristiques communes des spectres IR (KBr).

* Composés condensés avec le chloroacétaldéhyde 14 à 18.

Méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 14 :

Dans un tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une arrivée d'azote, on introduit 5,04g (0,06mole) de bicarbonate de sodium et 6,2g (0,05mole) d'amino-2 méthoxy-3 pyridine dissous dans $100cm^3$ d'une solution hydroalcoolique à 50%. On introduit lentement et sous courant d'azote $8,2cm^3$ d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde à 50% (0,0525mole soit 5% d'excès). Le mélange, porté lentement à reflux, est maintenu 8 heures à cette température.

La solution est ensuite refroidie, concentrée sous vide, reprise par $100cm^3$ d'eau et extraite au chlorure de méthylène. Après

séchage sur sulfate de sodium, la solution est évaporée et l'huile résiduelle distillée sous vide. On obtient ainsi la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine avec un rendement de 78 % (5,8g).

$Eb_{0,1} = 80^{\circ}C$

F = $76^{\circ}C$ (hexane-benzène (60-40)).

SM : voir Partie Théorique.

Analyse : $C_8H_8N_2O$

Calc. % : C 64,85, H 5,44, N 18,91

Tr. % : 64,94 5,39 18,93

Benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 :

Le mode opératoire est identique au composé précédent 14.

Nous avons utilisé 10g (0,05mole) d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine. Après séchage sur sulfate de sodium, le solide est recristallisé dans l'eau, on obtient ainsi 7,84g (70%) du composé 15.

F = $105-106^{\circ}C$

SM : $M^{+} = 224$ (45,6%), $M^{+} + 1 = 225$ (7,6%), $M^{+} - 1 = 223$ (15,5%),
 $M^{+} - \phi = 147$ (35,7%), $M^{+} - \phi CHO = 118$ (19,9%), ϕCH_2^{+} ($C_7H_7^{+}$) = 91 (100%).

Analyse : $C_{14}H_{12}N_2O$

Calc. % : C 74,98, H 5,39, N 12,49

Tr. % : 74,98 5,32 12,21

Allyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 16 :

Le mode opératoire est identique au composé 14.

Nous avons utilisé 7,5g (0,05mole) d' amino-2 allyloxy-3 pyridine. L'huile résiduelle, après traitement, est distillée ; on obtient 5,3g (60,9%) d'allyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

$Eb_{0,1} = 85^{\circ}C$; $n_D^{23} = 1,5710$

IR (KBr) : $\nu 980cm^{-1}$ (C-H allyle).

SM : $M^{+} = 174$ (46,6%), $M^{+} + 1 = 175$ (21,5%), $M^{+} - 1 = 173$ (17,3%),
 $M^{+} + 1 - CH_2 = CH - CH_2 = 134$ (24%), $M^{+} - CH_2 = CH - CHO = 118$ (29,5%).

Propynoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 17 :

Le mode opératoire est identique au composé 14.

7,4g (0,05mole) d'amino-2 propynoxy-3 pyridine sont utilisées. Après séchage, le solide recueilli est recristallisé dans un mélange éther-benzène (40-60). Nous obtenons 7,8g (90,7%) du composé 17.

F = $116^{\circ}C$

IR (KBr) : $\nu 3240cm^{-1}$ ($\equiv C-H$), $2130cm^{-1}$ ($C\equiv C$)

SM : $M^{+} = 172$ (100%), $M^{+} + 1 = 173$ (11,4%), $M^{+} - 1 = 171$ (71,7%), $M^{+} + 1 - CO = 143$ (47,0%), $M^{+} - HC\equiv C - CHO = 118$ (64,5%), $M^{+} - CH_2 - C\equiv CH = 133$ (12,6%), $M^{+} - |CH_2 - C\equiv CH + CO| = 105$ (35,6%).

Analyse : $C_{10}H_8N_2O$

Calc. % : C 69,75, H 4,68, N 16,27

Tr. % : 69,76 4,54 16,29

(Diéthoxy-2') éthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 18 :

Le mode opératoire est identique au composé 14.

Nous avons utilisé 11,3g (0,05mole) d'amino-2 (diéthoxy-2') éthoxy-3 pyridine. Après traitement, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite, le composé 18 est alors obtenu avec un rendement de 48% (6g).

$Eb_{0,1} = 140^{\circ}C$; $n_D^{23} = 1,5425$

IR (KBr) : $\nu 2970, 2930$ et $2880cm^{-1}$ ($-CH_2-CH_3$), 1190, 1120 et $1080cm^{-1}$ (C-O-C-O-C acétal).

SM : $M^{+} = 250$ (6,1%), $M^{+} - C_2H_5O = 205$ (40,0%), $M^{+} - HC(OC_2H_5)_2 = 147$ (32,7%), $M^{+} - (C_2H_5O)_2C=CH_2 = 134$ (100%), $HC(OC_2H_5)_2 = 103$ (60,5%), $C_2H_5OH_2^{+} = 47$ (74,3%).

Analyse : $C_{13}H_{18}N_2O_3$

Calc. % : C 62,38, H 7,25, N 11,19

Tr. % : 62,02 7,38 10,94

* Composés condensés avec le bromure de phénacyle 19 à 22.

On remplace dans le mode opératoire relatif au composé 14, la quantité de chloroacétaldéhyde par l'équivalent en bromure de phénacyle (0,05mole) soit 9,9g.

Phényl-2 méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 19 :

Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est chromatographiée sur alumine (activité I) par élution au chlorure de méthylène. Le composé 19 est obtenu avec un rendement de 75,1% (8,4g).

F = 102°C (hexane-benzène (60-40)).

SM : $M^{+} = 224$ (62,5%), $M^{+} + 1 = 225$ (8,3%), $M^{+} - 1 = 223$ (100%), $M^{+} - CH_2O = 194$ (17,8%), $M^{+} - 1 - CH_2O = 193$ (22,3%), $M^{+} - 1 - CO = 195$ (25,3%).

Analyse : $C_{14}H_{12}N_2O$

Calc. % : C 74,98, H 5,39, N 12,49

Tr. % : 75,12 5,25 12,44

Phényl-2 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 20 :

En fin de traitement, le solide est recristallisé dans un mélange éther-benzène (40-60), on obtient alors 13,2g du composé 20 (88,1%).

F = 132-135°C

SM : $M^{+\cdot}=300$ (42,1%), $M^{+\cdot}+1=301$ (8,6%), $M^{+\cdot}-1=299$ (27,8%), $M^{+\cdot}-\phi=223$ (22,8%), $M^{+\cdot}-\phi\text{CHO}=194$ (18,3%), $\phi\text{CH}_2^+(\text{C}_7\text{H}_7^+)=91$ (100%).

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

Calc. % : C 80,00, H 5,33, N 9,33

Tr. % : 80,02 5,30 9,26.

Phényl-2 allyloxy-8 imidazo(1,2-a) pyridine 21 :

La chromatographie sur colonne d'alumine (activité I) par élution au chlorure de méthylène nous permet d'obtenir le composé 21 avec un rendement de 52% (6,5g).

F = 166°C (éthanol)

IR (KBr) : $\nu 980\text{cm}^{-1}$ (C-H allyle)

SM : $M^{+\cdot}=250$ (2,8%), $M^{+\cdot}-1=249$ (4,2%), $m/e=105$ (100%), $\phi^+=77$ (48,0%).

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Calc. % : C 76,78, H 5,64, N 11,19

Tr. % : 76,98 5,49 11,23

Phényl-2 propynoxy-8 imidazo(1,2-a) pyridine 22 :

Ce composé est obtenu avec un rendement de 90% (11,2g) après recristallisation dans l'éthanol.

F = 126-127°C

IR (KBr) : $\nu 3280\text{cm}^{-1}$ ($\equiv\text{C-H}$), 2120cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$)

SM : $M^{+\cdot}=248$ (39,2%), $M^{+\cdot}+1=249$ (4,4%), $M^{+\cdot}-1=247$ (100%), $M^{+\cdot}-|\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}^++\text{CO}|=181$ (17,7%).

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$

Calc. % : C 77,45, H 4,87, N 11,28

Tr. % : 77,02 4,73 11,21

REACTIVITE DE LA BENZYLOXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE 23 A 33:

Bromo-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 23 :

A une solution agitée de 2,24g (0,01mole) de benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dans 100cm³ d'éthanol, on ajoute, goutte à goutte, sous courant d'azote, 0,01mole de brome (0,52cm³) dissous dans la quantité minimum d'eau. Le mélange est agité 8 heures à température ambiante.

Après passage en milieu basique (pH=10) à l'aide d'une solution aqueuse de soude à 10%, on extrait au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur bicarbonate de sodium. Après filtration et évaporation, le solide est purifié par chromatographie sur colonne l'alumine neutre éluée à l'éthanol ; on obtient ainsi 2,06g (68%) du composé 23.

F = 114-115°C

IR (KBr) : ν 3140-3000cm⁻¹ (C-H aromatique), 1600-1400cm⁻¹ (C=C, C=N), 1270cm⁻¹ (C-O éther benzylique).

RMN¹H (CDCl₃) : δ 5,17 (s, 2H, CH₂- \emptyset), 6,03 (m, 1H, H₇), 6,33 (m, 1H, H₆, J₅₋₆=6,0Hz et J₆₋₇=7,2Hz), 6,88-7,13 (m, 5H, phényle), 7,18 (s, 1H, H₂), 7,33 (dd, 1H, H₅, J₅₋₆=6,0Hz et J₅₋₇=1,4Hz).

RMN¹³C (CDCl₃) : δ 70,9 (CH₂- \emptyset), 95,6 (C₃), 102,9 (C₆), 112,9 (C₇) 116,9 (C₅), o.: 127,4, p.: 128,1, m.: 128,6 (5 carbones du phényle), 132,8 (C₂), 136,1 (carbone du phényle attaché au CH₂), 140,5 (C_{8a}), 148,0 (C₈).

SM : M⁺=303 (3,2%), M⁺+1=304 (6,9%), M⁺-1=302 (6,9%), M⁺-Br⁻=224 (22,0%), CH₂ \emptyset ⁺ (C₇H₇⁺)=91 (100%).

Analyse : C₁₄H₁₁N₂OBr

Calc. % : C 55,47, H 3,66, N 9,24, Br 26,36

Tr. % : 56,41 3,64 9,19 25,34

Phényl-2 nitroso-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 24 :

On ajoute sous atmosphère d'azote, goutte à goutte, une solution de 0,7g de nitrite de sodium dans 10cm³ d'eau à 1,5g de phényl-2 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dissous dans 30cm³ d'acide chlorhydrique 5N à 0°C.

On laisse sous agitation pendant 1 heure. On neutralise le milieu par une solution de bicarbonate de sodium. Le précipité vert formé est filtré, rincé abondamment à l'eau distillée puis séché. On obtient alors 1,31g (80%) de phényl-2 nitroso-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine.

F = 193°C

IR (KBr) : ν 3140-3000cm⁻¹ (C-H aromatique), 1600-1400cm⁻¹ (C=N, C=C), 1260cm⁻¹ (C-O éther benzylique).

RMN¹H (DMSO) : δ 5,23 (s, 2H, CH₂-Ø), 7,07-7,50 (m, 10H, 2 phényles), 8,23 (m, 2H, H₆ et H₇), 9,10 (dd, 1H, H₅).

SM : M⁺•=329 (9,6%), M⁺•-OH=312 (4,0%), M⁺•-NO=229 (2,2%), Ø CH₂⁺ (C₇H₇⁺)=91 (100%).

Analyse : C₂₀H₁₅N₃O₂

Calc. % : C 72,94, H 4,59, N 12,76

Tr. % : 72,88 4,81 12,81

Formyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 25 :

A une solution refroidie par de la glace de 2,24g (10mmoles) de benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dans 10cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute, goutte à goutte, 1,69g (soit 1cm³) d'oxychlorure de phosphore (10mmoles) dissous dans 10cm³ de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel, d'abord refroidi, est ensuite agité à la température de 50°C pendant 4 heures. On verse le mélange dans une solution aqueuse de soude 1N (100cm³).

Le solide qui précipite est lavé abondamment à l'eau distillée. Après séchage et recristallisation dans l'éthanol, on recueille 2,01g (79,7%) du composé 25.

F = 168°C

IR (KBr) : ν 3140-3000 cm^{-1} (C-H aromatique), 1640 cm^{-1} (C=O formyle), 1600-1400 cm^{-1} (C=C, C=N), 1270 cm^{-1} (C-O éther benzylique).

RMN¹H (CDCl₃) : δ 5,36 (s, 2H, CH₂- \emptyset), 6,76-7,15 (m, 2H, H₆ et H₇), 7,33-7,71 (m, 5H, phényle), 8,34 (s, 1H, H₂), 9,09 (dd, 1H, H₅), 10,13 (s, 1H, HC=O).

RMN¹³C (CDCl₃) : δ 71,3 (CH₂- \emptyset), 109,1 (C₆), 115,5 (C₇), 121,5 (C₅), 125,9 (C₃), o.: 127,5, p.: 128,1, m.: 128,8 (5 carbones du phényle), 135,6 (carbone du phényle attaché au CH₂), 143,6 (C_{8a}), 145,7 (C₂), 147,8 (C₈), 177,9 (C=O).

SM : M⁺ = 252 (4,7%), M⁺ - |H+CO| = 223 (15,8%), $\emptyset\text{CH}_2^+$ (C₇H₇⁺) = 91 (100%).

Analyse : C₁₅H₁₂N₂O₂

Calc. % : C 71,41, H 4,79, N 11,11

Tr. % : 71,29 4,63 10,88

FORMATION DES BASES DE MANNICH 26 A 32 :

Bis-morpholino méthane 28 :

Ce composé a été préparé selon SCHAEFFER (50) avec un rendement de 66%.

Eb_{0,2} = 71°C ; n_D = 1,4804

IR (liq.) : ν 3000-2800 cm^{-1} (C-H)

RMN¹H (CDCl₃) : δ 2,3-2,6 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,90 (s, 2H, N-CH₂-N), 3,6-3,8 (m, 4H, (CH₂)₂O).

Chlorhydrate de N,N-diméthyl méthylène immonium 26 :

A la solution de 20g de bis-méthylamino méthane (0,196mole) dans 200 cm^3 d'éther sec sous azote, on ajoute, goutte à goutte,

13,9cm³ de chlorure d'acétyle (0,196mole). Après 2 heures d'agitation, le volumineux précipité blanc est filtré sous atmosphère sèche puis rincé abondamment à l'éther sec. Après séchage, on obtient 19g (100%) de l'imonium 26.

Chlorhydrate de morpholino méthylène immonium 27 :

Dans les mêmes conditions de la préparation du composé 26, on obtient au départ du bis-morpholino méthane le sel d'immonium 27 avec un rendement quantitatif.

Chlorhydrate de N,N-diméthylaminométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 29 :

A la solution de 2,24g de benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine (10mmoles) dans 20cm³ d'acétonitrile fraîchement distillé, on ajoute sous azote sec et par petites portions 0,9 équivalent du sel d'immonium 26 (0,84g, M=93,5g). Le mélange est ensuite agité pendant 6 heures à 20°C. Après filtration sous atmosphère d'azote sec, le solide est abondamment rincé à l'éther sec. Après séchage, on obtient 3,17g (100%) du composé 29.

F = 203-204°C

IR (KBr) : ν 3100-3000cm⁻¹ (C-H aromatique), 2600-2500cm⁻¹ ($\overset{+}{N}$ -H), 2940cm⁻¹ (C-H méthyle), 1600 - 1400 cm⁻¹ (C=C, C=N).

RMN, ¹H et ¹³C, (D₂O), voir Partie Théorique (Tableaux XIII et XIV).

SM : M⁺ (317,5)-HCl =281 (17,3%), M⁺+1 (318,5)-HCl =282 (3,3%), M⁺- N(CH₃)₂ = 237 (31,9%), M⁺+1 - N(CH₃)₂ =238 (21,9%), M⁺+1 - [N(CH₃)₂+ \emptyset CH₂⁺] =147 (34,4%), \emptyset CH₂⁺(C₇H₇⁺)=91 (100%).

(En fait, par suite du départ de HCl, le spectre de masse du chlorhydrate est pratiquement identique à celui de la base libre décrit ci-après).

Analyse : C₁₇H₂₀N₃OCl

Calc. % : C 64,24, H 6,34, N 13,22, Cl 11,16

Tr. % : 63,33 6,42 12,82 12,01

N,N-diméthylaminométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 31 :

A une suspension agitée de 2,94g de NaHCO₃ (35mmoles) dans 200cm³ de CH₂Cl₂ sec, on ajoute sous azote sec 1,6g (5mmoles) du chlorhydrate 29. Après 2 heures d'agitation, le milieu est filtré, la solution mère évaporée sous pression réduite. On obtient alors 1,3g (91,8%) de la base de MANNICH 31 qui se présente sous forme d'un solide blanc.

F = 84°C

IR (KBr) : ν 3120-3020cm⁻¹ (C-H aromatique), 2980-2780cm⁻¹ (CH méthyle), 1600-1400cm⁻¹ (C=C, C=N).

RMN, ¹H et ¹³C, (CDCl₃), voir Partie Théorique (Tableaux XIII et XIV).

SM : M⁺ = 281 (16,5%), M⁺+1 = 282 (3,2%), M⁺ - N(CH₃)₂ = 237 (35,3%), M⁺+1 - N(CH₃)₂ = 238 (18,5%), M⁺+1 - |N(CH₃)₂+ØCH₂⁺| = 147 (41,7%), ØCH₂⁺(C₇H₇⁺) = 91 (100%).

Analyse : C₁₇H₁₉N₃O

Calc. % : C 72,57, H 6,81, N 14,94

Tr. % : 72,56 7,33 15,06

Dichlorhydrate de morpholinométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 30 :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour le composé 29 ; nous avons utilisé un équivalent du sel d'immonium 27. On obtient 1,7g du composé 30 soit un rendement de 43%. On notera qu'il s'agit d'un dichlorhydrate comme le montre les résultats de l'analyse ci-dessous.

F = 219°C

IR (KBr) : ν 3140-3000cm⁻¹ (C-H aromatique), 2960-2880cm⁻¹ (C-H du groupe morpholino), 2600-2500cm⁻¹ (N-H), 1600-1400cm⁻¹ (C=C, C=N).

RMN, ¹H et ¹³C, (D₂O), voir Partie Théorique (Tableau XIII et XIV).

SM : M^{+} (396)-2HCl = 323 (6,3%), $M^{+}+1$ (397)-2HCl = 324 (1,3%),
 $M^{+} - (CH_2)_4NO^{\cdot} = 237$ (27,8%), $M^{+}+1 - (CH_2)_4NO^{\cdot} = 238$ (21,5%),
 $M^{+}+1 - |(CH_2)_4NO^{\cdot} + \emptyset CH_2^{+}| = 147$ (37,3%), $\emptyset CH_2^{+} (C_7H_7^{+}) = 91$ (100%).

Analyse : $C_{19}H_{23}N_3O_2Cl_2$

Calc. % : C 57,58, H 5,81, N 10,61, Cl 17,93

Tr. % : 57,32 5,78 10,62 17,46

Morpholinométhyl-3 benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 32 :

Au départ du dichlorhydrate 30 (1,98g soit 5mmoles) et suivant le mode opératoire décrit pour le composé 31, on obtient après séchage du précipité, 1,4g (87%) de la base de MANNICH 32.

F = 132°C

IR (KBr) : ν 3140-1060 cm^{-1} (C-H aromatique), 2980-2860 cm^{-1} (C-H du groupe morpholino), 1600-1400 cm^{-1} (C=C, C=N).

RMN 1H et ^{13}C ($CDCl_3$) voir Partie Théorique (Tableaux XIII et XIV).

SM : $M^{+} = 323$ (1,6%), $M^{+}+1 = 324$ (0,4%), $M^{+} - (CH_2)_4NO^{\cdot} = 237$ (9,5%),
 $M^{+}+1 - (CH_2)_4NO^{\cdot} = 238$ (7,6%), $M^{+}+1 - |(CH_2)_4NO^{\cdot} + CH_2\emptyset^{+}| = 147$ (13,0%),
 $\emptyset CH_2^{+} (C_7H_7^{+}) = 91$ (100%).

Analyse : $C_{19}H_{21}N_3O_2$

Calc. % : C 70,57, H 6,55, N 12,99

Tr. % : 69,20 6,54 12,73

Chlorhydrate de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine :

Un mélange de 1,12g (5mmoles) de benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine après dissolution dans 200 cm^3 d'acide chlorhydrique 3N est placé 4 heures à 0°C.

On obtient après filtration et séchage 1,46g (100%) du chlorhydrate de la benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine sous forme

d'un dihydrate.

F = 169-172°C

IR (KBr) : ν 3500-3200 cm^{-1} (OH eau d'hydratation), 3140-1060 cm^{-1} (C-H aromatique), 1600-1400 cm^{-1} (C=C, C=N), 1290 et 1090 cm^{-1} (C-O éther benzylique).

RMN¹H (D₂O) : δ 5,50 (s, 2H, CH₂-O), 7,37-7,87 (m, 7H, 5H du phényle et H₆, H₇), 8,03 (d, 1H, H₂), 8,23 (d, 1H, H₃ (J₂₋₃=2Hz)), 8,43 (dd, 1H, H₅).

RMN¹³C (D₂O) : δ 73,5 (CH₂Ø), 113,8 (C₆), 118,4 (C₃), 120,1 (C₇), 123,3 (C₅), 124,5 (C₂), o.: 129,6, p.: 130,9, m.: 131,0 (5 carbones du phényle), 137,2 (carbone du phényle attaché au CH₂), 135,8 (C_{8a}), 145,8 (C₈).

SM : M⁺· - |HCl+2H₂O|=224 (18,7%), M⁺·-Ø=147 (7,2%), M⁺·-ØCH₂⁺=133 (1,5%), ØCH₂⁺ (C₇H₇⁺)=91 (100%).

Analyse : C₁₄H₁₃N₂OCl, 2H₂O

Calc. % : C 56,66, H 5,73, N 9,44 Cl 11,97

Tr. % : 56,77 5,73 9,36 11,77

Tétrahydro-5,6,7,8 imidazo (1,2-a) pyridine 33 :

Dans un autoclave de 500 cm^3 on introduit 1,12g (5mmoles) de benzyloxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine en solution dans 150 cm^3 d'alcool absolu. L'hydrogénation est menée en présence de 600mg de palladium sur carbon à 10%, sous une pression de 3 bars d'hydrogène, pendant 22 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré sur cellite. Après d'abondants rinçages à l'éthanol, l'évaporation du solvant nous permet de recueillir un précipité gris que l'on recristallise dans un mélange éthanol-éther (20-80) ; on obtient 0,78g du dérivé 33 (rendement quantitatif).

Le produit recueilli est fortement hygroscopique et doit être conservé sous atmosphère inerte ; à l'air libre il se transforme en hydrate (voir l'analyse).

F = 141°C

IR (KBr) : ν 3400-3250 cm^{-1} (OH) , , 3090 cm^{-1} (C-H aromatique), 2990 cm^{-1} (C-H, CH₂ du cycle), 1510-1440 cm^{-1} (C=C), 1005 cm^{-1} (C-O alcool).

RMN¹H (D₂O) : δ 2,00 (m, 4H, CH₂ en α du OH et β de l'azote "pipéridinique"), 3,88 (m, 2H, CH₂ en α du l'azote "pipéridinique"), 4,73 (s, 1H, CH-OH), 6,87 (s, 2H, H₂ et H₃ de "l'imidazole").

RMN¹³C (D₂O) : δ 15,6 (C₅), 25,9 (C₆), 42,3 (C₇), 58,8 (C₈), 117,7 (C₃), 120,1 (C₂), 142,7 (C_{8a}).

SM : M⁺·(-H₂O) = 138 (58,8%), M⁺·+1(-H₂O) = 139 (5,9%), M⁺·-1(-H₂O) = 137 (21,8%), M⁺·-|CO+H| = 109 (100%).

Analyse : C₇H₁₀N₂O, H₂O

Calc. % : C 53,85, H 7,89, N 17,95

Tr. % : 54,07 7,73 17,64

REACTIVITE DE L'HYDROXY-8 IMIDAZO (1,2-a) PYRIDINE 34 A 36 :

(Ethoxy carbonyl-2') éthyl-5 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 34 :

Un mélange de 0,02mole (1,34g) d'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dans 50 cm^3 d'acrylate d'éthyle fraîchement distillé est chauffé 18 heures à léger reflux sous azote. Après évaporation et recristallisation dans l'éthanol, on recueille 1,87g (40%) du composé 34.

F = 162°C

IR (KBr) : ν 3100-2600 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} (C=O), 1600-1400 cm^{-1} (C=C, C=N), 1060 et 1010 cm^{-1} (C-O ester).

RMN¹H (CDCl₃) : δ 1,27 (t, 3H, CH₂-CH₃ (J=7,2Hz)), 3,00 (m, (A₂B₂), 4H, CH₂-CH₂), 4,23 (q, 2H, CH₂-CH₃ (J=7,2Hz)), 6,75 (m, 2H, H₆ et H₇), 7,65 (d, 1H, H₃), 7,78 (d, 1H, H₂ (J₂₋₃=1Hz)), 9,15 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (CDCl₃) : δ 14,2 (CH₂-CH₃), 26,7 (CH₂CO), 31,1 (CH₂CH₂CO), 60,9 (CH₂-CH₃), 107,4 (C₆), 110,3 (C₃), 112,3 (C₇), 127,5 (C₂), 130,9 (C₅), 140,1 (C_{8a}), 145,5 (C₈), 171,9 (C=O).

SM : voir Partie Théorique.

Analyse : C₁₂H₁₄N₂O₃

Calc. % : C 61,53, H 6,02, N 11,96

Tr. % : 62,07 6,00 11,72

Nitroso-5 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 35 :

A un mélange de 1,34g (0,01mole) d'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine et de 30cm³ d'acide chlorhydrique 5N, refroidi à 0°C, on ajoute goutte à goutte, sous azote, 0,7g (0,01mole) de nitrite de sodium dissous dans 10cm⁻³ d'eau. Après 1 heure d'agitation, le mélange est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium.

Le précipité formé est filtré, rincé abondamment à l'eau distillé puis séché. On obtient ainsi 1,6g (100%) du composé 35.

F = 252°C (décomposition)

IR (KBr) : 2700-2400cm⁻¹ (OH), 1660cm⁻¹ (C=NOH), 1600-1400cm⁻¹ (C=N, C=C).

RMN¹H (DMSO) : voir Partie Théorique (Tableau XV).

RMN¹³C (DMSO) : la multiplicité des pics observés, outre celui à 173,1ppm (C-OH ou C=NOH), ne permet pas de faire une attribution précise du fait de la tautomérie nitroso phénol ⇌ monoxime de quinone.

SM : M⁺ = 163 (100%), M⁺ - |NO+CO| = 105 (17,6%).

Analyse : C₇H₅N₃O₂

Calc. % : C 51,54, H 3,09, N 25,75

Tr. % : 51,82 2,96 25,73

Dinitro-5,7 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 36 :

Dans un ballon de 250cm³, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on dissout 0,01mole (1,34g) d'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine dans 40cm³ d'acide sulfurique concentré à 0°C. On ajoute alors goutte à goutte et sous agitation 1,6cm³ (2 eq.) ou 3,2cm³ (4 eq.) d'acide nitrique à 58% (d=1,356) en maintenant la température au-dessous de 0°C. La solution ainsi obtenue est alors abandonnée sous agitation à la température ambiante pendant 3 heures. La solution est versée sur 100cm³ d'eau glacée. La fraction insoluble est filtrée puis lavée abondamment à l'eau. Après séchage, nous obtenons 100% du composé 36 sous forme d'un hémihydrate.

F = 315°C (décomposition)

IR (KBr) : ν 3500-3000cm⁻¹ (OH eau d'hydratation), 1550cm⁻¹ (N-O antisymétrique), 1500-1400cm⁻¹ (C=N, C=C), 1330cm⁻¹ (N-O symétrique).

RMN¹H (DMSO) : (Tableau XVI) et RMN¹³C (DMSO) : voir Partie Théorique.

SM : M⁺• = 224 (100%), M⁺• - NO = 194 (36,3%), M⁺• - |NO+CO| = 166 (11,8%).

Analyse : C₇H₄O₅, $\frac{1}{2}$ H₂O

Calc. % : C 36,05, H 2,58, N 24,03

Tr. % : 36,56 1,91 23,74

Remarque : La réaction de nitration effectuée dans les mêmes conditions mais avec un seul équivalent d'acide nitrique, nous a conduit à un mélange du dérivé précédent et de nitro-7 hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine (voir Partie Théorique).

DETERMINATION DES CONSTANTES D'ACIDITE :

Nous avons utilisé l'appareillage en service dans le laboratoire d'hydrométallurgie du Professeur WOCZNIAK, selon le mode opératoire publié dans Analytica Chemica Acta (35).

Nous nous bornerons à donner la concentration des solutions utilisées.

Hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 4 :

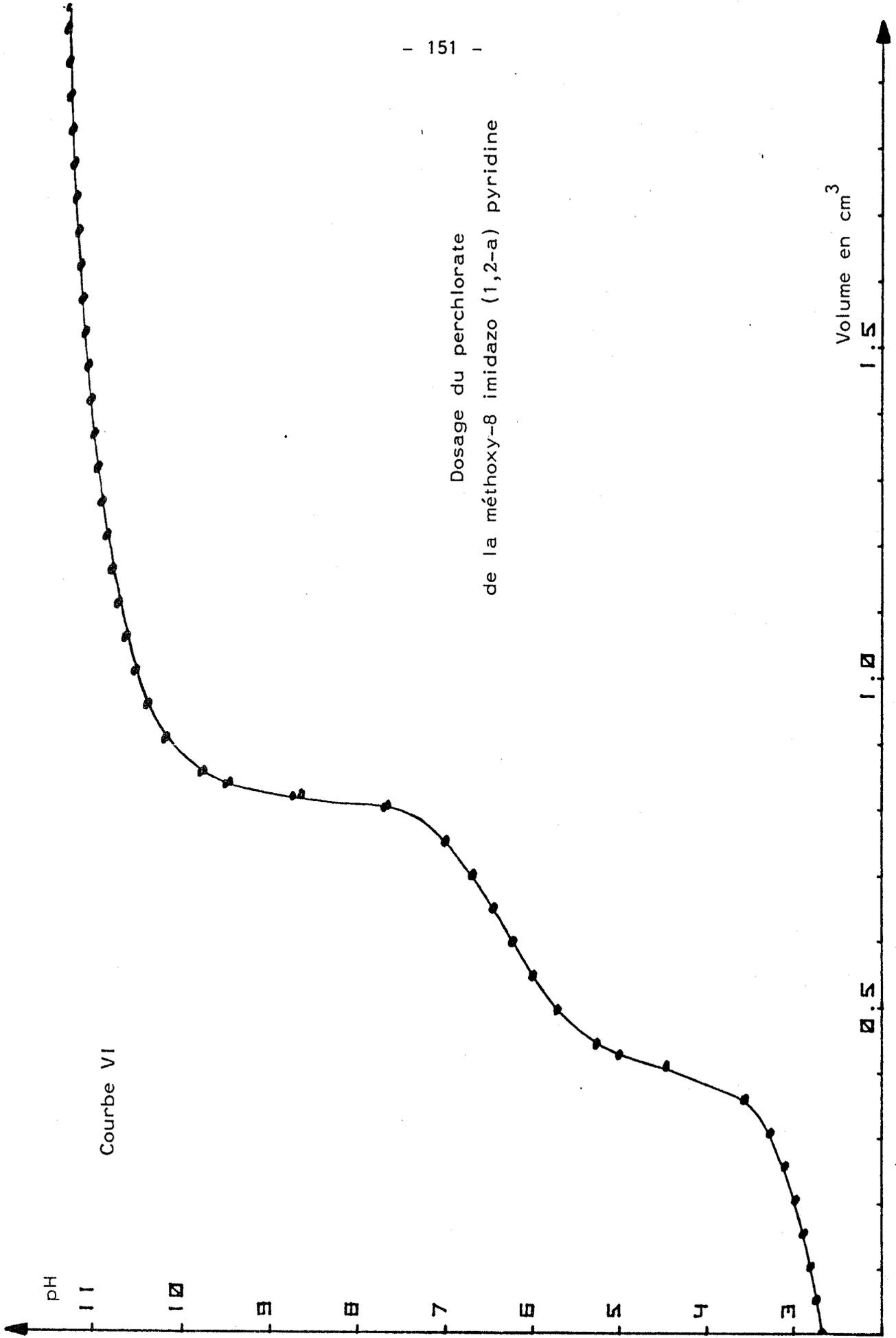
Une solution de 10cm^3 (0,01M) d'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine est mélangé à 10cm^3 d'acide perchlorique (HClO_4) 0,02M. La force ionique de la solution est ajustée à 0,1 à l'aide du perchlorate de sodium (NaClO_4) 1M. Le volume final de 50cm^3 est obtenu par addition d'eau distillée.

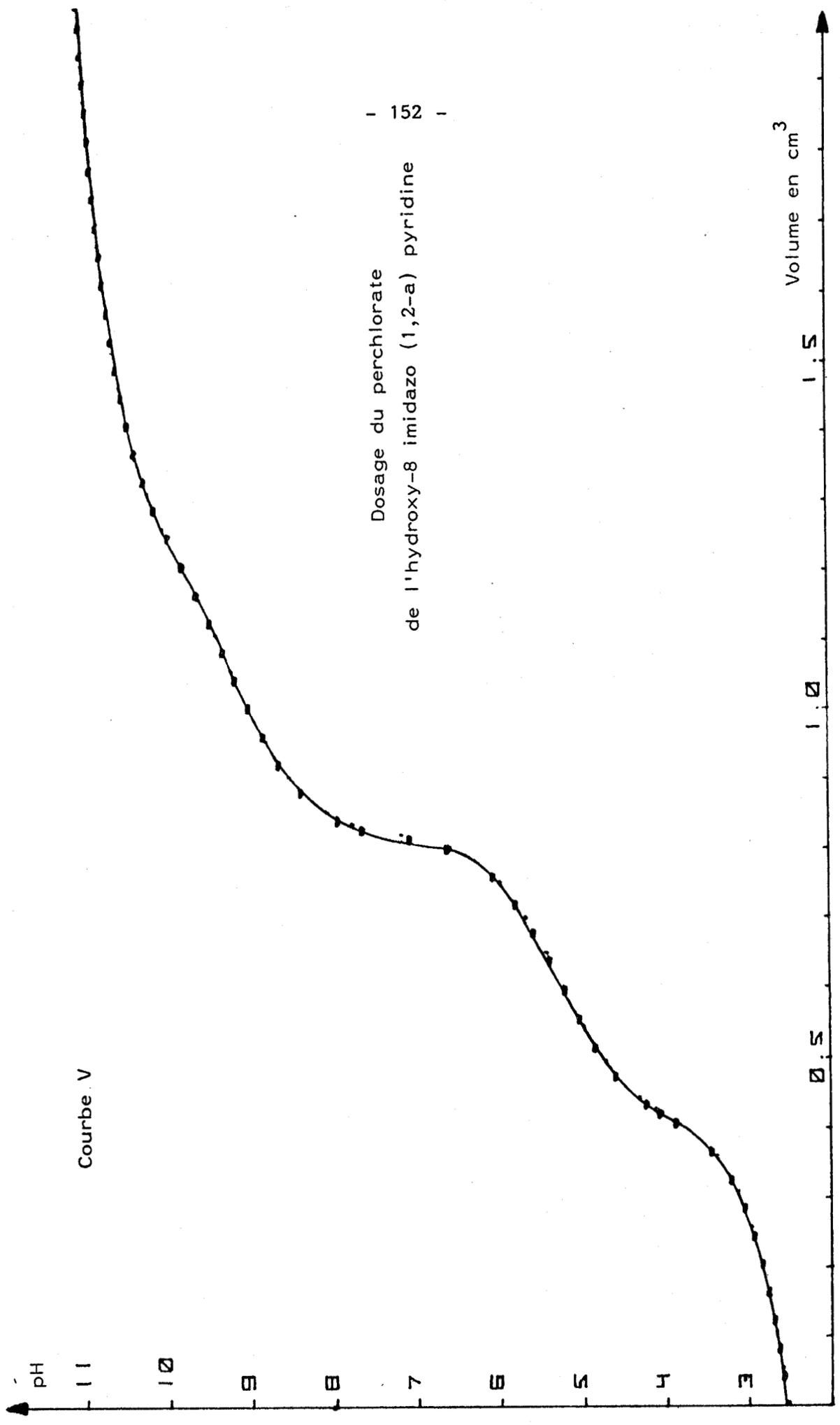
On dose par de la soude 0,25M. L'addition de la soude est pilotée par micro-ordinateur. On obtient ainsi la courbe V dont on tire les constantes d'acidité (voir Partie Théorique).

Méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine 15 :

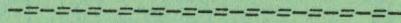
La manipulation menée dans des conditions identiques (0,01M du composé 15) conduit à la courbe VI dont on tire la constante d'acidité (voir Partie Théorique).

Dosage du perchlorate
de la méthoxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine





B I B L I O G R A P H I E



1. R.H.F. MANSKE et H.L. HOLMES, "The Alkaloids" Vol. 2, Chap. 5, Academic Press, New-York, (1952).
2. A. LESPAGNOL, "Chimie des Médicaments", Entreprise Moderne d'Edition, Technique et Documentation, (1974).
3. J. ELGUERO, C. MARZIN, A.L. KATRITZKY et P. LINDA, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, New-York, 85 (1976).
4. H.L. BLEWITT, Special Topics in Heterocyclic Chemistry, A. WEISSBERGER et E.C. TAYLOR, Ed. Y. Wiley and Sons, 30, 117 (1977).
5. J.A. BRISTOL, C. PUCHALSKI, Eur. Pat. Appl. EP 33094 (1981), Schering. Corp. ; Chem. Abstr., 96, 104236 (1982).
6. D. BLONDEAU, Thèse de Doctorat d'Etat, Université des Sciences et Techniques de Lille, 1980.
7. C. GUET, Thèse de 3^o Cycle, Université des Sciences et Techniques de Lille, 1980.
8. W.L. MOSBY, "Systems with Bridgehead Nitrogen", in "Chemistry of Heterocyclic Compounds", Part. 1, A. Weissberger Ed., Interscience Publishers, New-York, London, (1961).
9. A.E. TSCHITSCHIBABIN, Ber., 58, 1704 (1925).
10. W.W. PAUDLER et H.L. BLEWITT, J. Org. Chem., 30, 4081 (1965).
11. E.S. HAND et W.W. PAUDLER, Tetrahedron, 38, 49 (1982).
12. O. DIELS et K. ALDER, Ann., 498, 1 (1932).
13. F. KROHNKE, B. KICHOFEN et K. THOMA, Chem. Ber., 88, 1117, (1955).
14. L. SCHIMID et B. BANGLER, Ber., 59, 1360 (1926).

15. O. BREMER, *Ann.*, 521, 286 (1936).
16. J.D. BOWER, *J. Chem. Soc.*, 4511 (1957).
17. M.D. ENE, T.K. DANESHMEND, C.J.C. ROBERTS, *Chem. Abstr.*, 97, 104072 (1982) ; D.E. BAYS et R. STABLES, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Academic Press, 92 (1983).
18. J.P. PAOLINI et R.K. ROBINS, *J. Org. Chem.*, 30, 4085 (1965).
19. J.P. PAOLINI et R.K. ROBINS, *J. Het. Chem.*, 2, 53 (1965).
20. J.J. GOOD, M. Sc. Dissertation, Ohio University, Athens, Ohio, 1970.
21. A.R. KATRITZKY, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New-York, Vol. II, a: 277 (1963) ; b: 232 (1963) ; c: 262 (1963).
22. D. GARFINKEL et J.T. EDSALL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 3807 (1958).
23. D. HEINERT et A.E. MARTELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 3933 (1959).
24. W.W. PAUDLER et H.L. BLEWITT, *Tetrahedron*, 21, 353 (1965).
25. L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, 2nd Ed., (1969).
26. R.J. HIGHET et P.E. HIGHET, *J. Org. Chem.*, 29, 902 (1965).
27. I.C. SMITH et W.G. SCHNEIDER, *Canad. J. Chem.*, 39, 1158 (1961).
28. R.J. PUGMIRE, M.J. ROBINS, D.M. GRANT et R.K. ROBINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 1887 (1971).
29. J.B. SOTHERS, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New-York, a: 197 (1972) ; b: 247 (1972) ; c: 259 (1972).
30. J.D. BOWERS, *J. Chem. Soc.*, 4510 (1957).
31. S.F. MASON, *J. Chem. Soc.*, 1240, 1247, 1253, 1263, 1269 (1959);
Idem 218, 1282 (1960).

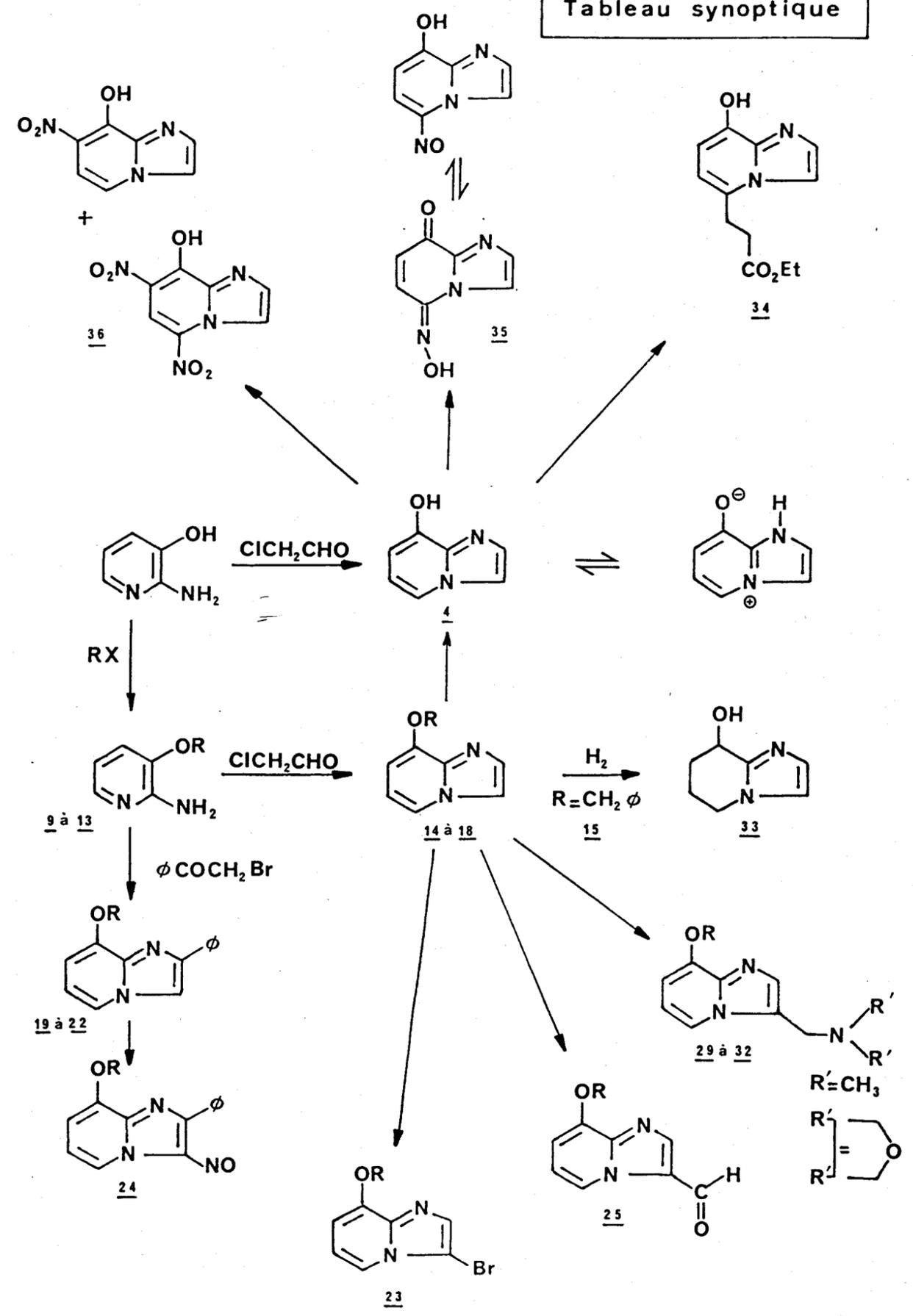
32. R.A. ABRAMOVITCH, "Pyridine and Its Derivatives", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, New-York, London, Vol. 14 suppl., Part. 1 ; Chap. I, 14 (1974).
33. J. ELGUERO, C. MARZIN, A.R. KATRITZKY, P. LINDA, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press., in "Advances in Heterocyclic Chemistry" Supp. 1, 20 (1976):
34. W.W. PAUDLER et H.L. BLEWITT, J. Org. Chem., 31, 1295 (1966).
35. G. NOWOGROCKI, J. CANONNE et M. WOZNIAK, Ana. Chim. Acta, 112, 185 (1979).
36. H. MEISLICH, "Pyridine and Its Derivatives", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, New-York, London, Part 3 ; Chap. XII, 615 (1962).
37. H. TIECKELMANN, "Pyridine and Its Derivatives", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, New-York, London, Vol. 14 , Suppl., Part. 3 ; Chap. XII, 741 (1974).
38. A.R. KATRITZKY, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, Vol. 1, 90 (1963).
39. S. HANESSIAN, T.J. LIAK, B. VANASSE, Synthesis, 396 (1981).
40. M. FIESER et L.F. FIESER, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 7, 275 (1979).
41. P. NEDENSKOV, Acta Chem. Scand., 23, 1791 (1969).
42. H. FURST et H.J. DIETZ, J. Prakt. Chem., 4, 147 (1956).
43. S.L. SHAPIRO, K. WEINBERG et L. FREEMAN, J. Am. Chem. Soc., 81, 5140 (1954).
44. R.G. PEARSON, "Hard and Soft Acids and Bases" Dowden, Hutchinson et Ross inc. Stroudsburg Pennsylvania (1973).
45. A. Mc. KILLOP, J.C. FIAUD et R.P. HUG, Tetrahedron, 30, 1379 (1974).
46. G.W. GOKEL et W.P. WEBER, J. Chem. Ed., Vol. 55, n°6, 350 (1978).

47. J.A. BRISTOL, I. GROSS et R.G. LOVEY, *Synthesis*, 971 (1981).
48. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER et T.C. MORILL, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley et Sons, New-York, 4^e Ed. (1981).
49. L.J. BELLAMY, *The Infra-Red Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London,; a: 341 (1975) ; b: 288 (1975); c: 300 (1975).
50. M. SCHAEFFER, J. WEBER et P. FALLER, *Bull. Soc. Chim. France*, 5-6, 11-241 (1978).
51. H. BOMME et H.G. VIEHE, "Imminium Salts in Organic Chemistry" in *Adv. in Org. Chem.*, Wiley Interscience, New-York, Vol. 9, Part. 1 (1976).
52. R.L. AUGUSTINE, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker Inc. (1965).
53. CA. BUEHLER et D.E. PEARSON, *Survey of Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, New-York, 254 (1970).
54. S. IKEDA, S. KAJIGAESHI et S. KANEMASA, *Chem. Letters*, 367 (1976).
55. R.K. NORRIS et S. STERNHELL, *Aust. J. Chem.*, 19, 841 (1966).
56. J.C. TEULADE, G. GRASSY, J.P. GIRARD et J.P. CHAPAT, *Eur. J. Med. Chem., Chemica Terapeutica*, 13, 271 (1978).
57. J.C. TEULADE, R. ESCALE, J.C. ROSSI, J.P. CHAPAT, G. GRASSY et M. PAYARD, *Aust. J. Chem.*, 35, 1761 (1982).
58. F.W. Mc LAFFERTY, *Spectrographie de Masse* ; Ediscience, Paris (1969).
59. W.W. PAUDLER et J.N. CHASMAN, *J. Het. Chem.*, 10, 499 (1973).
60. M.J.S. DEWAR et W. THIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899 (1977).
61. H. KAGAN, *La Stéréochimie Organique*, Presses Universitaires de France, Coll. Sup., Vol. 13, 40 (1975).
62. M. HANNA, *Introduction à la Mécanique Quantique*, Ediscience, Paris, 190 (1972).
63. I. FLEMING, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley et Sons, New-York, London, 56 (1976).
64. K. FUKUI, T. YONEZAWA, C. NAGATA et H. SHINGU, *J. Chem. Phys.*, 22, 1433 (1954).

65. K. FUKUÍ, T. YONEZAWA et C. NAGATA, J. Chem. Phys., 27, 1247 (1957).
66. J. ARRIAU, O. CHALVET, A. DARGELOS et G. MAURY, J. Het. Chem., 10, 659 (1973).
67. A.P. BASHALL et J.F. COLLINS, Tetrahedron Lett., 40, 3489 (1975).
68. W. L. F. ARMAREGO, J. Chem. Soc., 4227 (1964) ; 191 (1966).

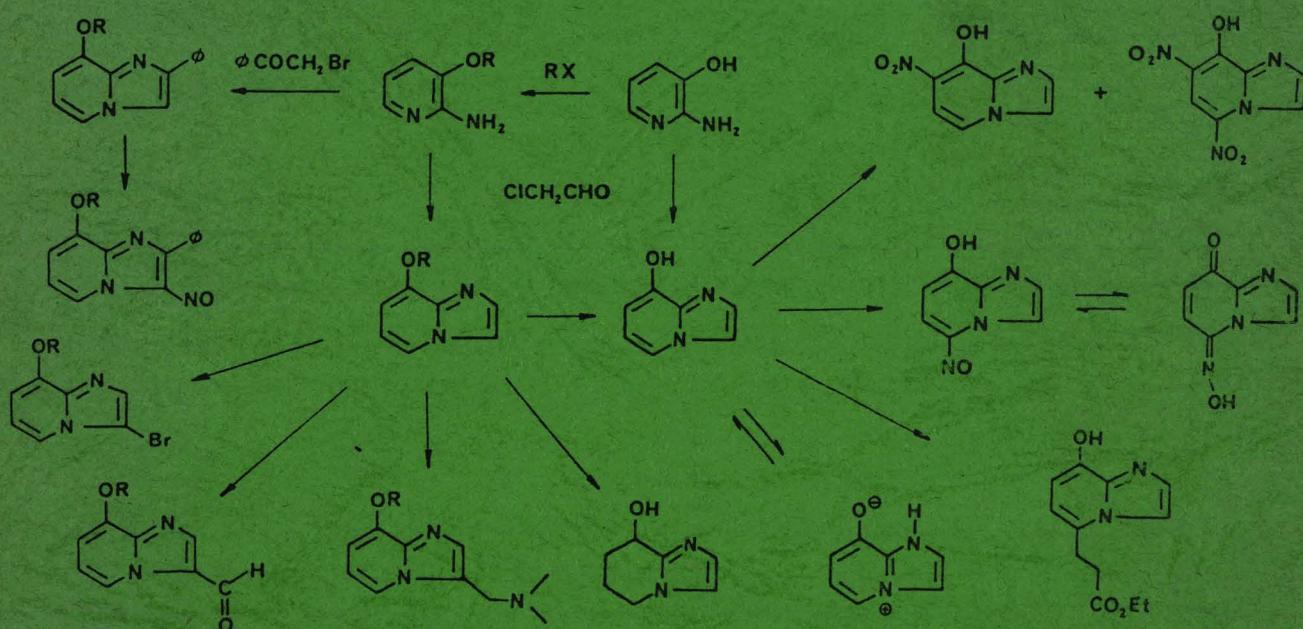


Tableau synoptique



R E S U M E

Dans le but d'accroître la réactivité de systèmes hétérocycliques et de rechercher de nouveaux vecteurs d'activité médicamenteuse, nous avons effectué la synthèse d'un nouveau phénol hétérocyclique - l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a) pyridine, réalisé son étude structurale mettant en évidence une forme tautomère zwitterionique et étudié sa réactivité ainsi que celle de ses éthers, tant sur le plan expérimental que théorique. Le tableau synoptique suivant résume les réactions étudiées.



Les régiosélectivités différentes observées dans les substitutions électrophiles suivant qu'elles sont réalisées sur le phénol libre ou sur son éther benzylique sont en accord avec les prédictions que l'on peut formuler au vu des densités électroniques frontières déterminées selon la méthode MNDO.

MOTS CLES :

HETEROCYCLE AZOTE - PHENOL DERIVE - SUBSTITUTION ELECTROPHILE - METHODE MNDO - TAUTOMERIE.