

Service de Chimie PC 1, Faculté des Sciences de Montpellier

Recherches dans la Série des Azoles.  
Synthèse de Chloroimidazoles Non *N*-Substitués (1)

*J. L. Imbach, R. Jacquier et A. Romane*

Poursuivant nos études dans la série de l'imidazole (2-4), nous nous sommes intéressés aux dérivés halogénés de cet hétérocycle et en particulier aux chloroimidazoles non *N*-substitués.

Dans ce groupe, seul le dichloro-2,4(5) imidazole a été synthétisé par King et Murch en 1923 (5), par action de l'acide chlorhydrique sur le dibromo-2,4 (5) *p*-bromo-carboxanilido-5 (4) imidazole.

Ridd et de la Mare (6) indiquent que les chloroimidazoles ne peuvent pas être obtenus par substitution directe. Cependant, comme les bromoimidazoles sont aisément synthétisés par cette voie (7) et que le *N*-bromosuccinimide permet l'obtention de tribromo-2,4,5 imidazole avec un meilleur rendement que par action directe du brome (8), nous avons pensé utiliser le *N*-chlorosuccinimide (N.C.S.) comme agent halogénant.

Notons aussi que ce réactif a déjà été utilisé par Buu-Hoi (9) pour chlorer divers hétérocycles.

L'action du N.C.S. sur l'imidazole dans divers solvants ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ , D.M.F.) conduit principalement au chlorhydrate d'imidazole; cependant une C.C.M. analytique permet de mettre en évidence la formation de deux autres produits. Ces derniers ont ensuite été isolés par chromatographie sur colonne de silice, puis caractérisés

par leur analyse et leurs propriétés physico-chimiques, (Tableau II) comme le chloro-4 (5) imidazole et le dichloro-4,5 imidazole.

Toutefois, cette méthode de préparation n'apporte pas entière satisfaction car il est assez difficile de séparer le succinimide des chloroimidazoles (le  $R_f$  et les solubilités de ces composés étant assez peu différents).

Nous avons alors utilisé le *N*-chlorophthalimide comme agent halogénant ce qui nous a permis d'obtenir les dérivés chlorés réunis dans le Tableau I.

Le chloro-2-imidazole, composé également non encore décrit, a été obtenu par action de  $\text{POCl}_3$  sur l'imidazolone-2 (10).

Le tableau II rassemble les données I.R et R.M.N de

TABLEAU II

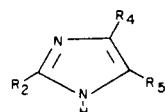
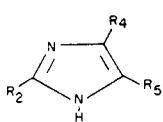


TABLEAU I



Analyse:

| $R_2$         | $R_4$         | $R_5$ | F° (a)  |       | Calculé |       | Trouvé |   |
|---------------|---------------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|---|
|               |               |       | C       | H     | C       | H     | C      | H |
| H             | Cl            | H     | 115-117 | 35,12 | 2,91    | 35,42 | 3,03   |   |
| Cl            | H             | H     | 164-165 | 35,12 | 2,91    | 35,13 | 3,15   |   |
| H             | Cl            | Cl    | 180-181 | 26,28 | 1,46    | 26,70 | 1,59   |   |
| $\text{CH}_3$ | Cl            | H     | 152-154 | 41,20 | 4,29    | 41,10 | 4,49   |   |
| $\text{CH}_3$ | Cl            | Cl    | 247-248 | 31,78 | 2,64    | 31,49 | 2,73   |   |
| $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | Cl    | 209-210 | 46,01 | 5,36    | 45,79 | 5,41   |   |

(a) Points de fusion au microscope à platine chauffante.

| $R_2$         | $R_4$         | $R_5$ | R.M.N. (a) |       |          | I.R. (b)      |                 |
|---------------|---------------|-------|------------|-------|----------|---------------|-----------------|
|               |               |       | $R_2$      | $R_4$ | $R_5$    | $\gamma$ CH-2 | $\gamma$ CH-4,5 |
| H             | Cl            | H     | 2,35       | —     | 2,77 (c) | 820           | 750             |
| H             | Br            | H     | 2,39       | —     | 2,77     | 810           | 745             |
| Cl            | H             | H     | —          | 2,93  | —        | —             | 743             |
| H             | Cl            | Cl    | 2,25       | —     | —        | 815           | —               |
| H             | Br            | Br    | 2,20       | —     | —        | 810           | —               |
| $\text{CH}_3$ | Cl            | H     | 7,76       | —     | 3,0      | —             | 749             |
| $\text{CH}_3$ | Br            | H     | 7,74       | —     | 2,92     | —             | 745             |
| $\text{CH}_3$ | Cl            | Cl    | 7,77       | —     | —        | —             | —               |
| $\text{CH}_3$ | Br            | Br    | 7,74       | —     | —        | —             | —               |
| $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | Cl    | 7,83       | 7,95  | —        | —             | —               |

(a) Les spectres de R.M.N. ont été déterminés au moyen d'un appareil Varian A. 60 (solvant DMS  $d_6$ ). Les déplacements chimiques sont donnés en  $\tau$  avec le TMS comme référence interne (Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier). (b) Les spectres I.R. ont été enregistrés dans le KBr sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221; les fréquences sont données en  $\text{cm}^{-1}$ . Sur les spectres I.R. des imidazoles voir référence (11). (c) doublet  $J = 1,25 \text{ Hz}$ .

ces composés ainsi que, pour comparaison, celles des bromoimidazoles correspondants.

D'autre part, ces mêmes chloroimidazoles ont été aussi isolés par action directe du chlore, ou de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , sur les imidazoles; cependant les rendements obtenus sont alors très faibles, de l'ordre de quelques pour cent.

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### Méthode Générale de Chloration.

Imidazole ( $10^{-2}$  mole) et la quantité stoechiométrique de *N*-chlorophthalimide (ou de N.C.S.) sont dissous à chaud dans le minimum de  $\text{CHCl}_3$  puis portés deux heures à reflux.

Par refroidissement de la solution il apparaît un précipité de phtalimide qui est alors filtré. Après avoir chassé le solvant, le résidu est analysé par C.C.M puis les chloroimidazoles sont séparés par C.C.M préparative ou par chromatographie sur colonne de silice. Ces composés sont ensuite purifiés par recristallisation puis par sublimation.

| Produit de Départ  | Produits Obtenus                | Rdt. | Rf(a) |
|--------------------|---------------------------------|------|-------|
| Imidazole          | Chloro-4(5) imidazole           | 13%  | 0,40  |
|                    | dichloro-4,5 imidazole          | 25%  | 0,55  |
| Méthyl-2 imidazole | Méthyl-2 chloro-4(5) imidazole  | 19%  | 0,52  |
|                    | Méthyl-2 dichloro-4,5 imidazole | 16%  | 0,70  |
| Diméthyl-2,4(5)    | Diméthyl-2,4(5) chloro-5(4)     | 60%  | 0,40  |
| imidazole          | imidazole                       |      |       |

(a) C.C.M. analytique; éther 75% chloroforme 25%.

#### Chloro-2-imidazole.

Imidazolone-2 (1,68 g.,  $2 \cdot 10^{-2}$  moles)(10) et 80 cm<sup>3</sup> de  $\text{POCl}_3$  fraîchement redistillé sont portés à reflux 24 heures avec agitation.

Après avoir chassé l'excès de  $\text{POCl}_3$ , on fixe le pH à 6,5 (tampon  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ ) puis extrait la solution avec 500cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solution de chlorure de méthylène est séchée sur sulfate puis évaporée à sec; on obtient 0,6 g. de chloro-2-imidazole (Rdt. 25%). Purifications par chromatographie sur colonne de silice (éther/ $\text{CCl}_4$  50%) puis sublimation.  $F^{\circ} 165\text{-}166^{\circ}$ . Rf (éther/ $\text{CHCl}_3$  25%): 0,67.

### REFERENCES

- (1) Certains des composés décrits dans cette note viennent d'être aussi obtenus par A. W. Lutz (Communication N° 118, First International Congress of Heterocyclic Chemistry – Albuquerque, New Mexico, 12-15 Juin 1967).
- (2) J. L. Imbach et R. Jacquier, *Compt. Rend.*, **257**, 2683 (1963).
- (3) J. Elguero, J. L. Imbach et R. Jacquier, *J. Chim. Phys.*, **61**, 987 (1964) et **62**, 643 (1965).
- (4) J. L. Imbach et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967), sous presse.
- (5) H. King et W. O. Murch, *J. Chem. Soc.*, 621 (1923).
- (6) P. B. D. de la Mare et J. H. Ridd, "Aromatic Substitution," Ed. Butterworths, London, 1959, p. 202.
- (7) K. Hofmann, "Imidazole and its Derivatives," Interscience Publishers, New York, 1953, p. 111.
- (8) J. L. Imbach, M. C. Malet et R. Jacquier, Résultats non publiés.
- (9) N. P. Buu-Hoi, *Rec. Trav. Chim.*, **73**, 197 (1954).
- (10) R. Duchinsky et L. A. Dolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2350 (1945).
- (11) C. Perchard, A. M. Bellocq et A. Novak, *J. Chim. Phys.*, **62**, 1344 (1965).

Reçu le 8 Juillet 1967

Montpellier 34, France