

134. Dérivés de sucres benzimidazoliques et benzothiazoliques¹⁾

par Jean M.J. Tronchet et Bernard Gentile

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(20.III.79)

Benzimidazole and benzothiazole sugar derivatives

Summary

Simple aldehydosugars such as **1** or **2**, by reaction with *o*-phenylenediamine, gave the corresponding benzimidazoles **3** and **4**. Whereas the unperturbed α,β -unsaturated aldehydosugar **D** gave the benzodiazepine **E** upon treatment with *o*-phenylenediamine, the formyl-bearing alkenyl acetals **5** and **8** led, in the same conditions, to the benzimidazoles **6** and **9** respectively or, on reaction with *o*-aminothiophenol, to the benzothiazoles **7** and **10** respectively. This difference in reactivity is explained by the electron-donor ability of the oxygen atom of the alkenyl acetal function as shown by the ¹³C-RMN. spectra.

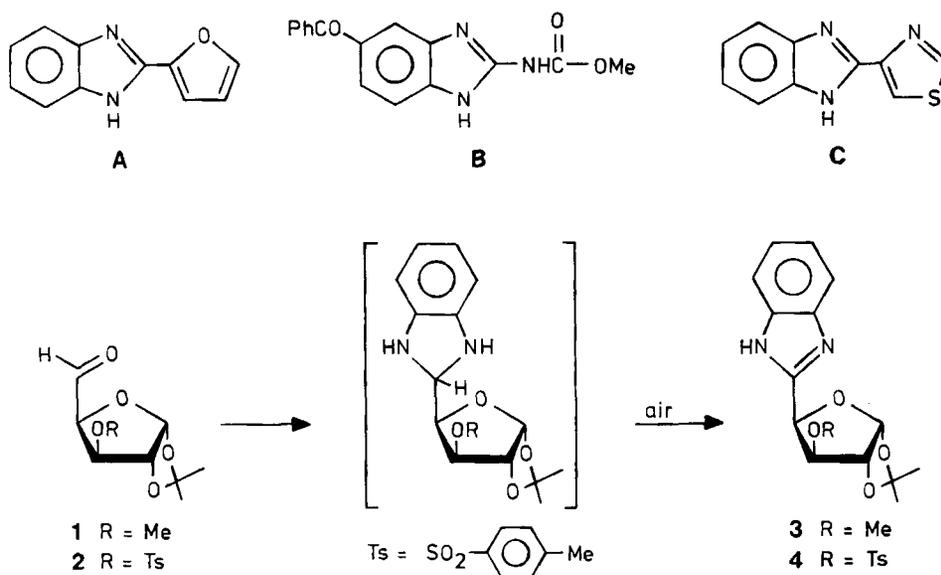
Le noyau benzimidazole, isostère de la purine, biologiquement intéressant, est rencontré dans un certain nombre de médicaments tels l'antifongique fuberidazole (**A**) [3] et les anthelminthiques mébendazole **B** [4a] et thiabendazole (**C**) [4b]. Des dérivés du benzothiazole sont également utilisés en chimie thérapeutique.

Le traitement de l'un des aldéhydosucres **1** ou **2** par l'*o*-phénylènediamine fournit le benzimidazole correspondant **3** ou **4** sans que la benzimidazoline intermédiairement formée soit isolée, du fait de sa rapide aromatisation oxydative. Les *C*-glycosides bloqués **3** et **4** présentent une certaine parenté structurale avec **A**.

L'aldéhyde α,β -insaturé **D** dont le système de 2 doubles liaisons conjuguées n'est pas perturbé par la présence d'un groupement donneur d'électrons par résonance réagit avec l'*o*-phénylènediamine pour fournir la dihydrobenzodiazépine **E** [5]. Les aldéhydosucres **5** et **8** se comportent tout à fait différemment. Traités par l'*o*-phénylènediamine ou l'*o*-aminothiophénol, ils ne donnent pas lieu à une addition nucléophile 1,4 mais sont attaqués exclusivement au niveau du groupement carbonyle, fournissant, après aromatisation oxydative, les benzimidazoles, **6** et **9**, ou les benzothiazoles, **7** et **10**, correspondants. Entre l'aldéhydosucre ramifié **D**, d'une part, et ses congénères à chaîne non ramifiée **5** et **8**, d'autre part, il existe

¹⁾ Dérivés *C*-glycosyliques XXXVIII; XXXVII: [1]. Certains des résultats rapportés ci-dessous ont fait l'objet d'une communication préliminaire [2].

Schéma 1



des différences de structure; néanmoins la divergence des réactivités de ces 2 types d'aldéhydosucres α,β -insaturés doit être principalement rapportée à des facteurs électroniques. En effet, le groupement acétal alkénylique des composés **5** et **8** possède des caractéristiques particulières, l'atome d'oxygène fournissant des électrons à la double liaison carbone-carbone, ce qui annule partiellement l'effet électroattracteur par résonance du groupement carbonyle. Ainsi, l'électrophilicité de l'atome de carbone C(3) des composés **5** et **8** est-elle bien moins marquée que celle de l'atome de carbone homologue de l'aldéhyde **D**. Ces influences sont rendues manifestes par les valeurs des déplacements chimiques du ^{13}C portées sur les formules **D**, **5** et **8**. Les valeurs pour C(4) de **5** et **8** qui peuvent être directement comparées montrent l'effet donneur d'électrons de l'atome d'oxygène du groupement tosyloxy, bien que cet atome soit porteur d'un groupement arène-sulfonyl électroattracteur.

D'autres données expérimentales confirment la richesse en électrons de la double liaison d'un acétal alkénylique comme par exemple la comparaison des

Schéma 2

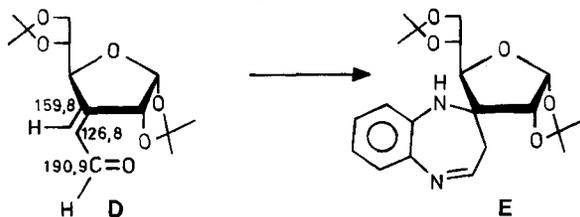
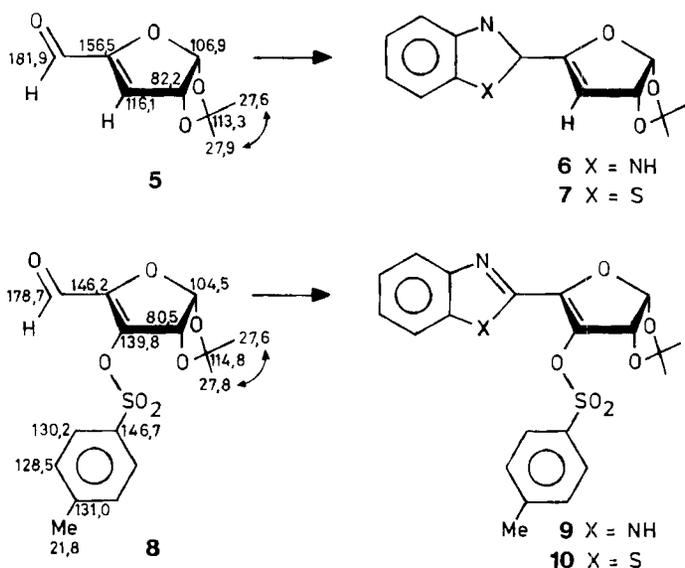


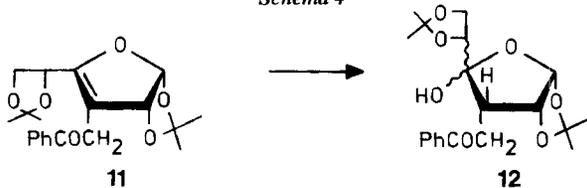
Schéma 3



valeurs de $\delta^{13}\text{C}$ (3) de **11** et du désoxy-3-di-*O*-isopropylidène-1,2: 5,6-*C*-méthylidène-3-*a*-*D*-ribo-hexofurannose (147,3 ppm) et la capacité de **11** de s'hydrater lentement à froid en milieu neutre pour fournir **12** dont la configuration au niveau du nouveau carbone hémiacétalique C(4) est inconnue.

L'activité biologique de dérivés des composés **3**, **6** et **7** sera déterminée.

Schéma 4



Partie expérimentale

Généralités [6]. Les spectres ^1H -RMN. ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre *Perkin-Elmer* R32, les spectres ^{19}F -RMN. et ^{13}C -RMN. sur *Varian* XL 100. Les séparations chromatographiques ont été réalisées en utilisant comme éluant le mélange éther/hexane 2:1 (v/v).

Méthode générale de synthèse des benzimidazoles et benzothiazoles. A une solution de 100 mg de l'un des aldéhydesucre **1** [7], **2** [8], **5** [8] ou **8** [9] dans 50 ml d'EtOH absolu on ajoute MgSO_4 , H_2O (100 mg) et une solution de 1,2 équivalent d'*o*-phénylènediamine ou d'*o*-aminothiophénol dans 20 ml d'EtOH absolu. Après 2 h d'agitation à 40° sous azote, on ajoute 500 mg de silica gel bien activé, 100 ml d'EtOH absolu et fait passer un courant d'air pendant 1 h. Le produit est obtenu par chro-

matographie après filtration du milieu réactionnel et évaporation des solvants. Les composés 6, 7, 9 et 10, peu stables, doivent être conservés à l'abri de l'humidité à basse température.

(*O-Isopropylidène-1,2-O-méthyl-3- α -D-xylo-tétrafurannosyl-4*)benzimidazole-2 (3). Obtenu comme décrit ci-dessus (76,5%): Rf 0,3, F. 186,0-187,5°, $[\alpha]_D^{23} - 74^\circ$ (c 0,6 EtOH). - UV. (EtOH): 273 (7250), 279,5 (7100), 244 (5500), 212 (5000). - IR. (KBr): 1618 et 1549 (imidazole), 1587 et 1485 (Ar), 1384 et 1373 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,32 et 1,59 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 3,10 (s, 3 H, OMe); 4,20 (d, $J_{3,4}=2,9$, 1 H, HC(3)); 4,65 (d, $J_{1,2}=3,6$, 1 H, HC(2)); 5,66 (d, 1 H, HC(4)); 6,03 (d, 1 H, HC(1)); 7,21 et 7,57 (2 m, 2×2 H, Ar); 10,05 (s él. 1 H, NH). - SM.: 146 (100), 147 (67), 148 (64), 85 (58), 59 (36), 84 (33), 118 (27), 290 (27) (M^+), 160 (24), 132 (16).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,32) Calc. C 62,06 H 6,25 N 9,65% Tr. C 62,12 H 6,49 N 9,66%

(*O-Isopropylidène-1,2-O-tosyl-3- α -D-xylo-tétrafurannosyl-4*)benzimidazole-2 (4). Obtenu comme décrit ci-dessus (65%): Rf 0,25, solide amorphe, $[\alpha]_D^{30} - 19^\circ$ (c 0,7 EtOH). - UV. (EtOH): 209 (16350), 227 (8200), 274 (5700), 281 (5600). - IR. (KBr): 1620 et 1540 (imidazole), 1596 et 1491 (Ar), 1390-1360 (SO_2 et CMe_2), 1190 et 1178 cm^{-1} (SO_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,38 et 1,53 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 2,25 (s, 3 H, Me-Ph); 4,95 (d, $J_{1,2}=3,5$, 1 H, HC(2)); 5,02 (d, $J_{3,4}=2,8$, 1 H, HC(3)); 5,54 (d, 1 H, HC(4)); 6,14 (d, 1 H, HC(1)); 6,70-7,55 (m, 8 H, Ar); 9,57 (s él. 1 H, NH). - SM.: 91 (100), 146 (93), 155 (58), 229 (54), 144 (51), 201 (49), 43 (49), 147 (44), 315 (42), 118 (38) ... 430 (26) (M^+) ... 415 (11) ($M^+ - \text{Me}^-$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ Calc. C 58,59 H 5,15 N 6,51 S 7,45%
(430,48) Tr. ,, 58,73 ,, 5,19 ,, 6,46 ,, 7,55%

(*Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2- α -D-glycéro-tétréno-3-furannosyl-4*)benzimidazole-2 (6). Obtenu comme décrit ci-dessus (52,3%): Rf 0,25, poudre amorphe, $[\alpha]_D^{25} - 7^\circ$ (c 0,5 EtOH). - UV. (EtOH): 207 (7700), 238 (6750), 242 (6750), 293 (ép. 17000), 300 (20250), 312,5 (ép. 16000). - IR. (KBr): 1649 ($\text{C}=\text{C}$), 1619 et 1522 (imidazole), 1589 et 1488 (Ar), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,48 (s, 6 H, CMe_2); 5,51 (d \times d, $J_{1,2}=5,3$, $J_{2,3}=2,4$, 1 H, HC(2)); 6,19 (d, 1 H, HC(3)); 6,23 (d, 1 H, HC(1)); 7,20-7,36 (m, 4 H, Ar). - SM.: 229 (100), 144 (84), 258 (55) (M^+), 118 (54), 143 (38), 171 (33), 200 (28), 201 (27), 243 (17) ($M^+ - \text{Me}^-$), 43 (16).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (258,28) Calc. C 65,11 H 5,46 N 10,85% Tr. C 65,37 H 5,59 N 10,82%

(*Désoxy-3-O-isopropylidène-1,2- α -D-glycéro-tétréno-3-furannosyl-4*)benzothiazole-2 (7). Obtenu comme décrit ci-dessus (50,6%): Rf 0,75, F. 130-133°, $[\alpha]_D^{28} + 23^\circ$ (c 0,5 EtOH). - UV. (EtOH): 224 (5200), 248 (2200), 252,5 (2300), 298 (ép. 18000), 305 (19400), 322 (ép. 12500). - IR. (KBr): 1656 ($\text{C}=\text{C}$), 1638 et 1515 (thiazole), 1578 et 1465 (Ar), 1388 et 1378 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,49 (s, 6 H, CMe_2); 5,51 (d \times d, $J_{1,2}=5,1$, $J_{2,3}=2,8$, 1 H, HC(2)); 6,14 (d, 1 H, HC(3)); 6,29 (d, 1 H, HC(1)); 7,31-7,60 et 7,84-8,17 (2 m, 4 H, Ar). - SM.: 83 (100), 43 (96), 141 (55), 246 (54), 165 (50), 205 (32), 161 (31), 55 (29), 59 (26), 135 (25) ... 275 (14) (M^+) ... 260 (7) ($M^+ - \text{Me}^-$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ Calc. C 61,07 H 4,76 N 5,09 S 11,64%
(275,34) Tr. ,, 61,23 ,, 4,84 ,, 5,04 ,, 11,53%

(*O-isopropylidène-1,2-O-p-toluènesulfonyl-3- α -D-glycéro-tétréno-3-furannosyl-4*)benzimidazole-2 (9). Obtenu comme décrit ci-dessus (49,2%): Rf 0,3, sirop, $[\alpha]_D^{25} - 212,5^\circ$ (c 0,4 EtOH). - UV. (EtOH): 205 (12000), 225 (12500), 295 (ép. 10400), 307 (13000), 322 (ép. 7900). - IR. (CHCl_3): 1620 et 1510 (imidazole), 1598 et 1487 (Ar), 1390-1360 cm^{-1} (SO_2 et CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,47 (s, 6 H, CMe_2), 2,27 (s, 3 H, Me-Ph); 5,45 (d, $J_{1,2}=5,3$, 1 H, HC(2)); 6,20 (d, 1 H, HC(1)); 7,14-7,94 (m, 9 H, NH+Ar). - SM.: 43 (100), 45 (28), 57 (27), 205 (20), 273 (15), 61 (13), 220 (13), 130 (11), 56 (11), 55 (11) ... 428 (4) (M^+), 413 (3) ($M^+ - \text{Me}^-$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ Calc. C 58,87 H 4,70 N 6,54 S 7,48%
(428,46) Tr. ,, 59,11 ,, 4,85 ,, 6,69 ,, 7,60%

(*O-isopropylidène-1,2-O-p-toluènesulfonyl-3- α -D-glycéro-tétréno-3-furannosyl-4*)benzothiazole-2 (10). Obtenu comme décrit ci-dessus (45,4%): Rf 0,63, solide amorphe, $[\alpha]_D^{25} - 201,5^\circ$ (c 0,6 EtOH). -

UV. (EtOH): 224,5 (16950), 305 (ép. 14500), 316 (15350), 333 (ép. 9100). - IR. (KBr): 1657 (C=C), 1595 et 1500 (Ar), 1512 (thiazole), 1390-1365 cm^{-1} (SO_2 et CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,48 et 1,50 (2 s, 2×3 H, CMe_2); 2,26 (s, 3 H, Me-Ph); 5,61 (d, $J_{1,2} = 5,3$, 1 H, HC(2)); 6,26 (d, 1 H, HC(1)); 7,13-8,08 (m, 8 H, Ar). - SM.: 48 (100), 58 (41), 162 (38), 91 (32), 135 (30), 290 (26), 155 (22), 232 (18), 204 (18), 134 (18) ... 430 (1) (M^+), 445 (1) ($M^+ - \text{Me}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}_2$	Calc. C 56,62	H 4,30	N 3,14	S 14,39%
(445,52)	Tr. „ 56,73	„ 4,44	„ 3,17	„ 14,30%

(α - ou β -C(4))-Désoxy-3-C-phénacyl-3-di-O-isopropylidène-1,2: 5,6- α -D-ribo-hexosulo-4-furannose-1,4 (12). 200 mg de 11 [10] abandonnés 6 mois à $+4^\circ$ avec une goutte d' H_2O fournissent quantitativement 12: Rf 0,48, F. 101-102,5°, $[\alpha]_D^{25} + 37^\circ$ (c 0,5 CHCl_3). - UV. (EtOH): 242 (10300). - IR. (film): 3470 (OH), 1680 (CO), 1597, 1580 et 1492 (Ar), 1383 et 1371 cm^{-1} (CMe_2). - $^1\text{H-RMN.}$: 1,27, 1,41 et 1,53 (3 s, 6, 3 et 3 H, CMe_2); 2,68 (m, $J_{2,3} \approx J_{3,3'} \approx 4,8$, $J_{3,3''} \approx 8$, 1 H, HC(3)); 3,28-3,57 (m, 3 H, $\text{H}_2\text{C}(3')$ et OH); 3,91-4,20 (m, 3 H, HC(5) et $\text{H}_2\text{C}(6)$); 4,85 (dxd, $J_{1,2} = 3,8$, 1 H, HC(2)); 5,72 (d, 1 H, HC(1)); 7,25-7,55 et 7,90-8,10 (2 m, 3 et 2 H, Ar). - SM.: 219 (100), 105 (86), 101 (68), 43 (43), 277 (36), 59 (19), 220 (13), 363 (12) ($M^+ - \text{Me}$), 77 (12), 245 (11).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (378,43)	Calc. C 63,48	H 6,93%	Tr. C 63,45	H 7,19%
---	---------------	---------	-------------	---------

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder que nous remercions vivement. Nous exprimons notre reconnaissance au Professeur A. Buchs et à Mme F. Kloeti pour l'enregistrement des SM., au Dr U. Burger et à M. J.-P. Saulnier pour les $^{13}\text{C-RMN.}$ et au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour un subside (No 2.781.77).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, *Helv.* 62, 977 (1979).
- [2] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, *Helv.* 59, 1380 (1976).
- [3] P. N. Preston, *Chem. Rev.* 74, 279 (1974).
- [4] a) C. O. Wilson, O. Givold & R. F. Doerge, "Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry" 7^e édition Lippincott Philadelphie 1977, p. 155; b) p. 151.
- [5] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, résultats non publiés.
- [6] J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet, *Helv.* 58, 1497 (1975).
- [7] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet & J. B. Zumwald, *Helv.* 56, 1310 (1973).
- [8] D. M. Brown & G. H. Jones, *J. chem. Soc. C*, 1967, 249.
- [9] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey & J. Tronchet, *Carbohydr. Res.* 59, 87 (1977).
- [10] J. M. J. Tronchet & B. Gentile, *Carbohydr. Res.* 44, 23 (1975).