

Isabelle Bergerat, Hervé Galons, Alain Rabaron,
Claude Combet-Farnoux* et Marcel Miocque

Laboratoire de Chimie organique, ERA 317, Faculté de Pharmacie, rue Jean-Baptiste Clément,
92290 Chatenay-Malabry, France
Reçu le 15 decembre 1983

Les (propynyl-2)-1 aminométhyl-2 benzimidazoles, préparés à partir d'orthodiamines aromatiques, peuvent être transformés avec de bons rendements en pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. Le premier temps de la réaction est une hétérocyclisation: les intermédiaires ont été isolés et leur réarrangement étudié. La méthode est applicable à certains azabenzimidazoles.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 369 (1985).

Les activités biologiques des pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, action antituberculeuse [1], analgésique [2], anti-inflammatoire [3] ont suscité de nombreuses études à visée préparative. Leurs aza analogues comme le dipyrido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole sont mutagènes [4].

Ce travail comporte deux parties: la synthèse des dérivés tricycliques **8** et **9** et l'étude spectrale de ces composés.

Les principales voies d'accès décrites pour le pyrido[1,2-*a*]benzimidazole comportent [5]:

-des réactions de cyclisation du benzimidazole avec des esters acétyléniques, la méthylvinylcétone ou des dérivés β -dicarbonylés;

-des cyclisations à partir de dérivés pyridiques.

Le dipyrido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole **9e** peut être obtenu par annélation de l'(amino-3 pyridyl-2)-1 pyridone-2 [3]. Quant à son isomère, le dipyrido[1,2-*a*:2',3'-*d*]imidazole **8e**, il semble inconnu jusqu'à présent.

1. Synthèse.

La méthode utilisée comporte la cyclisation des propargyl-1 aminométhyl-2 benzimidazoles et des propargyl-1 aminométhyl-2 imidazopyridines **4** et **5**. Elle reprend le principe d'une réaction antérieurement décrite dans la série de l'imidazole. Le présent travail en codifie l'extension et en précise les limites (les dérivés nitrés **6d** et **7d**, ainsi que le dipyrido imidazole **8e** n'ont pu être obtenus). (Schéma I) [6].

Le premier stade de la réaction est une hétérocyclisation. Les ammoniums quaternaires formés sont isolables sous forme de perchlorates.

Une élimination du type Hofmann suivie d'une cyclisation conduit ensuite aux pyridobenzimidazoles.

Le mécanisme de cette réaction est étayé par l'isolement du composé **8a** après chauffage en milieu alcalin du perchlorate **6a**.

Le mécanisme de cette réaction est étayé par l'isolement du composé **8a** après chauffage en milieu alcalin du perchlorate **6a**.

2. Structure des composés préparés.

2.1 (Propynyl-2)-1 aminométhyl-2 benzimidazoles **4** et **5** (Tableau I).

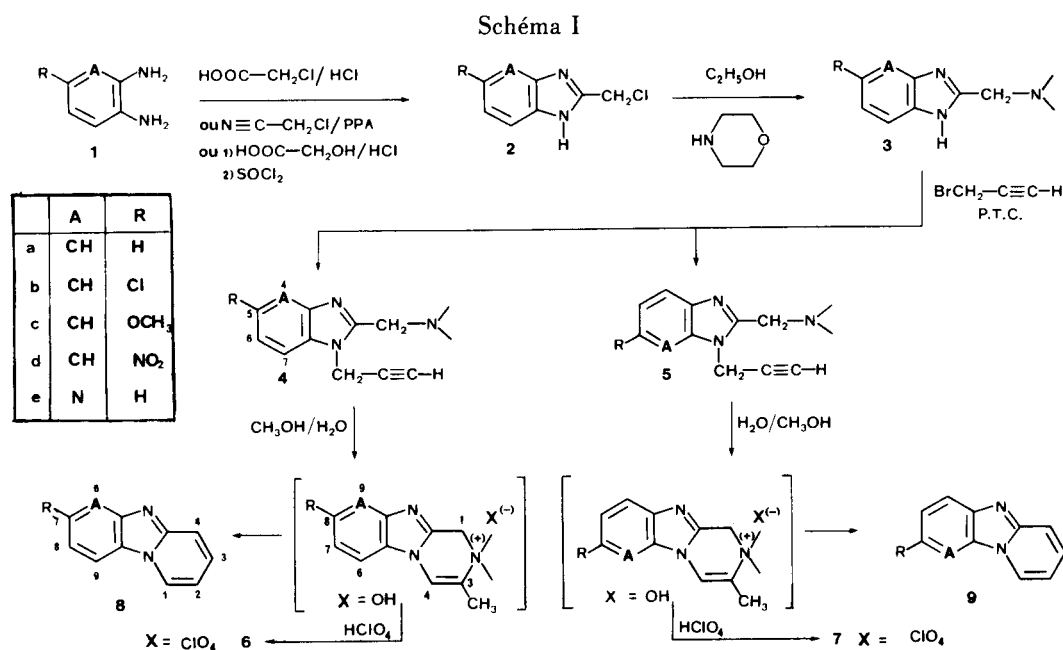


Tableau I

Propargylation des aminométhyl-2 benzimidazoles

| Composé | Rdt % | H-4 | ¹ H RMN [a] | | | | F° | Formule | | C | Analyse | | |
|-----------|-------|------|------------------------|------|------|------|---|---------|--|---------|---------|------|-------|
| | | | H-5 | H-6 | H-7 | H | | | | | N | | |
| 4a | 85 | 7,68 | — | 7,13 | — | 7,53 | — | 79 | C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O | Calculé | 70,76 | 6,76 | 16,46 |
| | | | | | | | | | | Trouvé | 70,58 | 6,60 | 16,54 |
| 4b | 41 | 7,70 | — | 7,23 | 7,38 | 144 | C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O | Calculé | 62,17 | 5,56 | 14,50 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 62,35 | 5,43 | 14,52 | | |
| 4c | 37 | 6,90 | — | 6,25 | 7,57 | 113 | C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ | Calculé | 67,35 | 6,71 | 14,73 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 67,25 | 6,67 | 14,65 | | |
| 4d | 24 | 8,48 | — | 8,12 | 7,52 | 112 | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ | Calculé | 59,99 | 5,37 | 18,65 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 60,12 | 5,43 | 18,64 | | |
| 4e | 22 | — | 8,48 | 7,17 | 7,70 | 119 | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O | Calculé | 65,60 | 6,29 | 21,86 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 65,48 | 6,14 | 21,64 | | |
| 5b | 41 | 7,49 | 7,10 | — | 7,34 | 121 | C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O | Calculé | 62,17 | 5,56 | 14,50 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 62,15 | 5,71 | 14,31 | | |
| 5c | 37 | 7,30 | 6,90 | — | 7,17 | 106 | C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ | Calculé | 67,35 | 6,76 | 14,73 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 67,25 | 6,67 | 14,65 | | |
| 5d | 24 | 7,70 | 8,10 | — | 8,38 | 147 | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ | Calculé | 59,99 | 5,37 | 18,65 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 60,34 | 5,44 | 18,99 | | |
| 5e | 38 | 7,84 | 7,13 | 8,30 | — | 95 | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O | Calculé | 65,60 | 6,29 | 21,86 | | |
| | | | | | | | | Trouvé | 65,82 | 6,16 | 21,75 | | |

[a] TMS, deutériochloroforme.

Tableau II

Préparation des perchlorates de dihydro-1,2 pyrazinium[1,2-*a*]benzimidazoles

| Composé | Rdt % | CH ₃ -3 | H-1 | ¹ H RMN [a] | | | | | F° | Formule | | C | Analyse | |
|-----------|-------|--------------------|------|------------------------|------|------|------|------|-------|---|---------|-------|---------|-------|
| | | | | H-4 | H-6 | H-7 | H-8 | H-9 | | | | | H | N |
| 6a | 10 | 2,35 | 5,63 | 8,03 | 7,83 | 7,47 | 7,30 | 7,70 | > 300 | C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ | Calculé | 50,64 | 5,10 | 11,87 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 50,54 | 5,19 | 11,67 |
| 6b | 35 | 2,37 | 5,67 | 8,07 | 7,80 | 7,47 | — | 7,87 | > 300 | C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ | Calculé | 46,17 | 4,39 | 10,77 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 46,01 | 4,51 | 10,70 |
| 6c | 30 | 2,35 | 5,61 | 8,02 | 7,62 | 7,47 | — | 7,38 | > 300 | C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₅ | Calculé | 49,81 | 5,22 | 10,89 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 49,59 | 5,30 | 10,80 |
| 6e | 4 | 2,40 | 5,82 | 8,15 | 7,65 | 7,47 | 8,68 | — | 185 | C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₉ | Calculé | 36,77 | 3,97 | 12,25 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 36,82 | 4,13 | 12,06 |
| 7b | 15 | 2,37 | 5,67 | 8,05 | 7,95 | 7,47 | 7,37 | 7,78 | > 300 | C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ | Calculé | 46,17 | 4,39 | 10,77 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 46,35 | 4,50 | 10,75 |
| 7c | 13 | 2,32 | 5,80 | 7,95 | 7,25 | 7,47 | 7,02 | 7,65 | > 300 | C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₆ | Calculé | 49,81 | 5,22 | 10,89 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 49,61 | 5,37 | 10,82 |
| 7c | 15 | 2,45 | 5,75 | 8,11 | — | 7,47 | 7,48 | 8,35 | > 300 | C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₅ | Calculé | 47,13 | 4,80 | 15,70 |
| | | | | | | | | | | | Trouvé | 47,01 | 4,82 | 15,59 |

[a] TMS, deutériochloroforme.

La détermination de structure de chaque isomère repose sur l'effet de blindage de l'azote 1 sur les sommets 5 et 7. Les hypothèses structurales avancées ont été confirmées par deux méthodes:

Méthode chimique:

Le remplacement du groupe propargyle par un reste éthyle modifie le déplacement chimique du proton en 7.

Méthode spectrale:

L'effet Overhauser a été étudié sur le composé **5b**. L'ir-

radiation du méthylène du groupement propargyle entraîne en enrichissement de 19% de l'intégration du proton 7. Les attributions proposées sont en accord avec les données bibliographiques [7].

2.2 Perchlorates de dihydropyrazinium[1,2-*a*]benzimidazoles **6** et **7** (Tableau II).

Les éléments spectroscopiques les plus caractéristiques de ce type de composés sont, en ¹H rnm, un singulet vers 2,4 ppm (méthyle) et 8,1 ppm (proton éthylénique).

Tableau III
Préparation des pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles

| Composé | Rdt % | 'H RMN [a] | | | | | | | | | F° | Formule | Analyse | | | |
|-----------|-------|------------|------|------|------|-------|------|------|------|---------|---------|--|-------------------|----------------|--------------|----------------|
| | | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-6 | H-7 | H-8 | H-9 | C | | | H | N | | |
| 8a | 60 | 8,32 | 6,73 | — | — | 7,17— | — | 7,93 | — | — | 180 [b] | C ₁₁ H ₈ N ₂ | Calculé Trouvé | 78,55 78,40 | 4,79 4,80 | 16,65 16,72 |
| 8b | 58 | 8,38 | 6,87 | 7,58 | 7,67 | 7,90 | — | 7,47 | 7,78 | 210 | | C ₁₁ H ₇ ClN ₂ | Calculé Trouvé | 65,20 65,70 | 3,48 3,62 | 13,82 13,72 |
| 8c | 59 | 8,24 | 6,72 | 7,27 | 7,60 | 7,22 | — | 7,13 | 7,77 | 105 | | C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O | Calculé Trouvé | 72,71 72,60 | 5,08 5,01 | 14,13 14,11 |
| 9b | 64 | 8,33 | 6,85 | 7,42 | 7,75 | 7,68 | 7,47 | — | 7,83 | 212 [c] | | C ₁₁ H ₇ ClN ₂ | Calculé Trouvé | 65,20 65,03 | 3,48 3,60 | 13,82 13,67 |
| 9c | 70 | 8,17 | 6,63 | 7,23 | 7,53 | 7,55 | 6,80 | — | 7,25 | 140 | | C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O | Calculé Trouvé | 72,71 72,62 | 5,08 5,04 | 14,15 14,10 |
| 9e | 60 | 8,63 | 6,75 | 8,12 | 8,35 | — | — | 7,25 | — | 7,68 | 128 [d] | C ₁₀ H ₇ N ₃ | Calculé Trouvé | 70,99 70,64 | 4,17 4,29 | 24,83 24,52 |

[a] TMS, deutériochloroforme. [b] Lit = 181° [10]. [c] Lit = 207° [11]. [d] Lit = 128° [12].

2.3 Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles **8** et **9** (Tableau III).

Dans le groupe des composés étudiés, le proton pyridinique en position 1 est toujours le plus déblindé alors que le proton 2 est le plus blindé des protons aromatiques.

En conclusion, nous avons étudié l'extension à la famille du benzimidazole d'une annélation antérieurement décrite en série imidazolique.

Deux constatations s'imposent: d'une part le procédé n'est pas général, puisqu'il tombe en défaut dans le cas des benzimidazoles dont le noyau aromatique est appauvri en électrons; d'autre part, la réaction présente un intérêt pratique, puisqu'elle conduit à partir de matières premières banales et au prix d'un mode opératoire simple, à de bons rendements.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales et appareils utilisés.

Les spectres ir ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer 137E. Les spectres de ¹H rnm (référence TMS, ppm) ont été enregistrés avec un spectromètre Varian EM 390, ceux de ¹³C rnm avec un appareil Varian CFT 20; les points de fusion ont été déterminés sur banc de Köfler.

Les diamino-1,2 benzènes, nitro-1 amino-2 méthoxybenzène et diamino-2,3 pyridine commerciaux sont utilisés.

Les composés **2a-d** [8] et **3a-d** [9] sont préparés par des méthodes connues.

Préparation des (propargyl-2)-1 morpholinométhyl-2 benzimidazoles et (propargyl-2)-1 morpholinométhyl-2 imidazo[4,5-*b*]pyridines (**4,5**).

A une solution de 0,1 mole de morpholinométhyl benzimidazole **3** dans 140 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 11,9 g (0,1 mole) de bromo-1 propyne-2, 21 ml d'hydroxyde de sodium 10 *N* et 2,58 g (0,08 mole) de bromure de *n*-tétrabutylammonium. Le mélange est agité 4

heures à température ambiante. La phase organique est lavée par l'eau, le solvant est éliminé sous vide. Préparation des perchlorates de (oxa-3 pentanediy-1,5)-2,2 méthyl-3 dihydro-1,2 pyrazinium[1,2-*a*]benzimidazole, perchlorate de (oxa-3 pentanediy-1,8)-2,2 méthyl-3 dihydro-1,2 pyrazinium[1,2-*a*]pyrido[2,3-*d*]imidazole (**6,7**); pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles et dipyrido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole (**8,9**).

Une solution hydrométhanolique (50/50, 240 ml) de 0,1 mole de (propynyl-2)-1 morpholinométhyl-2 benzimidazole ou de (propynyl-2)-1 morpholinométhyl-2 imidazo[4,5-*b*]pyridine (**4,5**) est portée au reflux pendant sept heures. Le méthanol est distillé sous vide et le résidu est extrait par trois fois 50 ml de dichlorométhane. La phase aqueuse est neutralisée par l'acide perchlorique (*d* = 1,67) et les perchlorates (**6,7**) isolés par filtration sont purifiés par cristallisation dans le méthanol.

La phase organique est séchée puis concentrée; le résidu (**8,9**) est purifié par chromatographie sur colonne (Merck 60H) avec l'acétate d'éthyle comme éluant.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] H. W. Wagner et E. Winkelmann, *Arzneim.-Forsch.*, **19**, 719 (1969).
- [2] H. G. Alpermann, *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 1641 (1966).
- [3] Shionogi, Japanese Patent, 9160; *Chem. Abstr.*, **63**, 7107b (1965).
- [4] T. Kawachi, M. Nagao, T. Yahagi, Y. Takahashi, T. Sugimura, T. Kosuge et T. Shudo, *Adv. Med. Oncol. Res. Educ. Proc. Int. Cancer, Contr. 12th*, **1**, 199 (1978).
- [5] P. N. Preston, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, New York, Vol II, 1977, p 257.
- [6] H. Galons, I. Bergerat, C. Combet-Farnoux et M. Miocque, *Synthesis*, 1103 (1982).
- [7] J. Elguero, A. Fruchier, L. Pappalardo et M. C. Pardo, *Ann. Chim.*, **74**, 1529 (1978).
- [8] A. B. Bloom et A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **4**, 16 (1939).
- [9] C. H. Roeder et A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **6**, 32 (1941); W. Brooks et A. R. Day, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 759 (1969).
- [10] S. Kajihara, *Nippon Kagaku Zasshi*, **86**, 839 (1965).
- [11] Gevaert Photo Productin N. N., Belgian Patent, 618,235; *Chem. Abstr.*, **62**, 14166c (1965).
- [12] Shionogi, Japanese Patent, 26,730 (1964); *Chem. Abstr.*, **62**, 14638e (1965).

English Summary.

The cyclisation of 1-(2-propynyl)-2-aminomethylbenzimidazoles leads

to pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. The proposed mechanism involves in a first step heterocyclisation followed by a rearrangement. This process is suitable for some aza analogs of benzimidazole.