

NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS
HÉTÉROCYCLIQUES DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE

Omar Cherkaoui, El Mokhtar Essassi et Rachid Zniber.

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université
Mohammed V, Faculté des Sciences, Avenue Ibn Batouta,
Rabat, Maroc.

Abstract: The Synthesis of novel triazolo- [1,6-a] -pyrimido and triazolo-
1,3-diazepino-benzimidazoles is described

Dans le présent travail, nous avons examiné la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de type pyrimido- [1,6-a] benzimidazoles et diazépino-1,3 benzimidazoles. Ces derniers peuvent présenter une activité virustatique et des effets sur le système nerveux central¹⁻⁸.

L'action du sulfure de carbone respectivement sur l' amino éthyl-2 benzimidazole 1a et l' amino propyl-2 benzimidazole 1b, à reflux de l'éthanol en présence de la soude aqueuse pendant vingt heures, conduit à la pyrimido- [1,6-a] benzimidazole thione-2 3a et à la diazépino-1,3 benzimidazole thione-2 3b⁹ (Schéma 1).

Dans le but de synthétiser de nouveaux systèmes tétracycliques comportant un hétérocycle à cinq chaînons de type triazole lié au cycle pyrimidine ou diazépine par une liaison carbone-azote, nous avons fait réagir sur ces composés, dans un premier temps, un binucléophile tel que l'hydrazine. Il est connu que l'addition de cet hétérocycle en positions 1 et 2 du système benzodiazépine apporte non seulement une activité supérieure mais aussi, de façon plus importante, des différences qui peuvent-être marquées dans le spectre d'activité¹⁰.

La littérature rapporte une seule étude réalisée par Nagarajan⁹ qui a étudié l'action de l'hydrazine sur le composé 3a. L'auteur a observé l'ouverture du cycle pyrimidine et obtenu le composé 10. Sa formation s'explique par une première attaque de la molécule d'hydrazine sur le groupe thiocarbonyle suivie de l'ouverture du cycle pyrimidine (Schéma 2).

Schéma 1

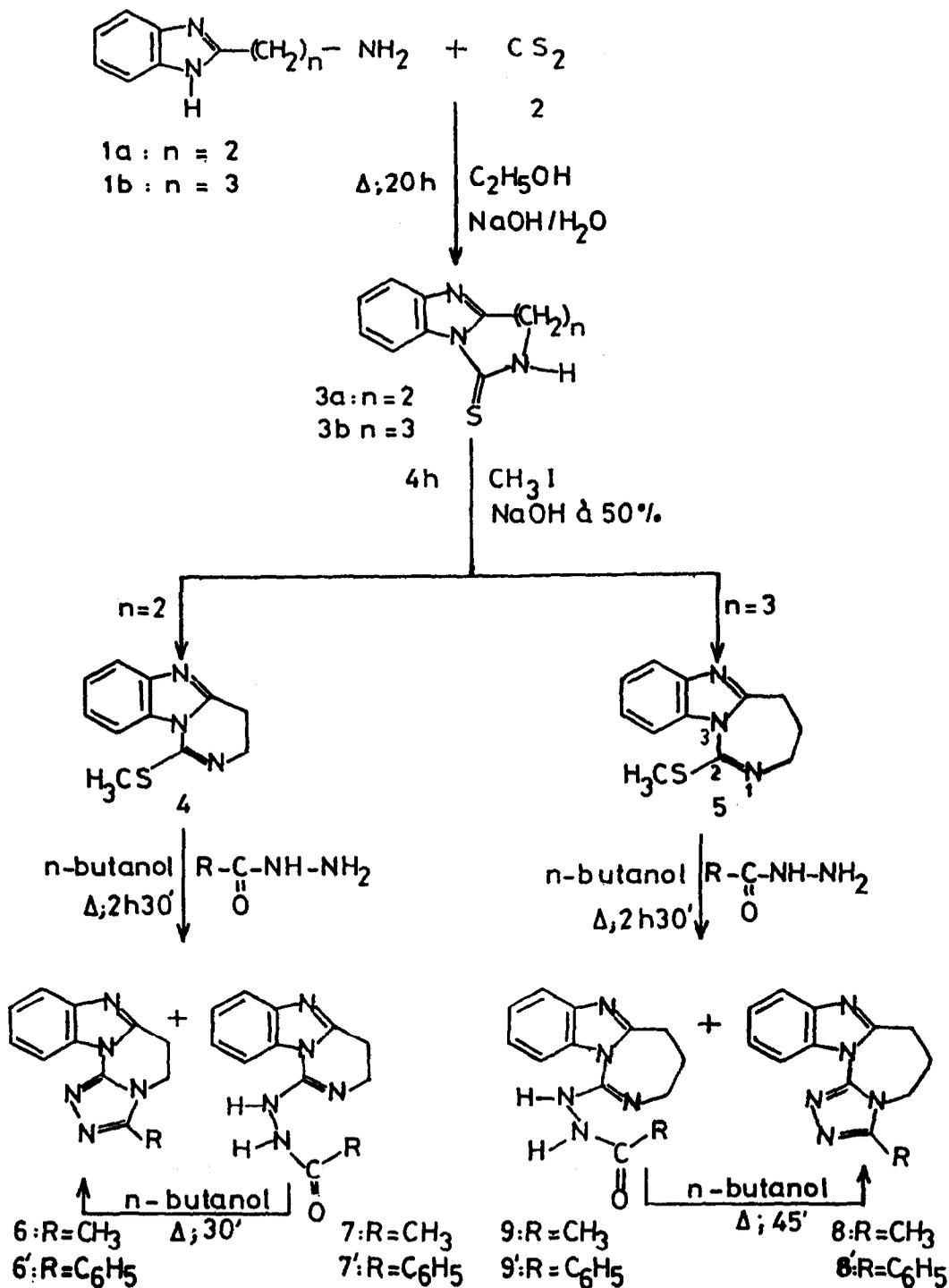
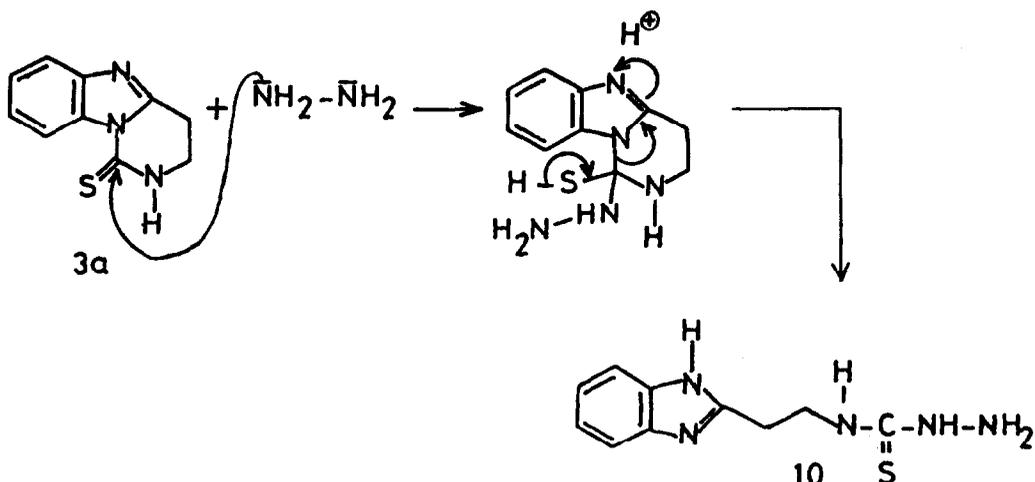


Schéma 2



A partir de cette donnée et afin d'éviter cette ouverture du cycle, nous avons pensé réaliser l'action du binucléophile sur les méthylmercaptos correspondants. En faisant réagir dans une solution de soude à 50%, de l'iode de méthyle sur les composés 3a et 3b à température ambiante, nous avons isolé les composés S-méthylés correspondants 4 et 5 (Schéma 1).

L'action de l'acétyl hydrazide (et du benzoylhydrazide) sur le méthyl mercapto-2 pyrimido-[1,6-a] benzimidazole 4 a été étudiée au reflux du n-butanol pendant deux heures et demie. Dans un cas comme dans l'autre nous avons isolé deux composés dont l'un cyclique de type triazolo pyrimido benzimidazole 6 (R=CH₃-) et 6' (R=C₆H₅-) l'autre ouvert de type acétyl (et benzoyl) hydrazino-2 pyrimido- [1,6-a] benzimidazole 7 (et 7'). Ces derniers, portés au reflux du n-butanol pendant trente minutes, conduisent aux produits tétracycliques 6 (et 6'). Ces composés ont été identifiés par les données spectrales suivantes : RMN¹H, IR et masse¹¹.

Nous avons également étudié l'action de l'acétyl hydrazide (et de la benzoylhydrazide) sur le méthyl mercapto-2 diazépino-1,3 benzimidazole 5 dans les mêmes conditions opératoires que pour 4. Ici aussi nous avons isolé un mélange de deux produits 8 et 9 (cas où R=CH₃-), 8' et 9' (cas où R=C₆H₅-). En portant 9 (et 9') au reflux du n-butanol pendant 45', nous avons obtenu de nouveaux composés tétracycliques de type triazolodiazépinobenzimidazoles 8 (et 8').

Si l'on prolonge la durée du mélange réactionnel pendant quatre heures, un seul composé a été isolé dans les deux cas 6 (et 6') pour le premier, 8 (et 8') pour le second.

Ainsi lors de cette étude nous avons pu obtenir, par une nouvelle voie de synthèse, de nouveaux composés hétérocycliques tétracycliques de type triazolopyrimido-[1,6-a] benzimidazoles 6 et 6' et triazolodiazépino-1,3 benzimidazoles 8 et 8', composés qui ont été obtenus à partir des produits intermédiaires ouverts N-acétyl (et N-benzoyl) hydrazino-2 pyrimido-[1,6-a] benzimidazole 7 (et 7') et N-acétyl (et N-benzoyl) hydrazino-2 diazépino-1,3 benzimidazole 9(et 9') au reflux du n-butanol. De plus, nous avons mis au point une méthode qui a permis d'éviter l'ouverture des cycles pyrimidines ou diazépines.

Références :

- 1- A. Buschaure, K. Wegner et W. Schunack, J. Med. Chem. Chim. Ther., 17, 505(1982).
- 2- A. Buschaure, K. Wegner et W. Schunack, Arch. Pharm., 317,9 (1984).
- 3- A. Hantzsch et M. Wolvekamp, Liebigs Ann. Chem., 331, 265 (1904).
- 4- W. Otting, Chem. Ber., 89, 1940 (1956).
- 5- A. Buschaure, H.J. Sattler et W. Schunack, Arch. Pharm., 315, 563 (1982).
- 6- O.M.Mohsen, N.S. Habib et O.M Aboulwafa, Pharmazie, 35 (12), 798 (1980).
- 7- L. Konopski et B. Serafinowa, Chem. Abst., 96, 199 686p (1982).
- 8- O. Hankovsky, H. Kalman et S. Pasca, Ger. Offen., 420, 108 (1974).
- 9- K. Nagarajan, V. Ranga Rao et A. Venkateswarlu, Indian J. Chem., 8, 126 (1970)
- 10- K. Meguro et Y. Kuwada, Chem. Pharm. Bull., 21,2375 (1973)
- 11- Les spectres de RMN¹H, pris dans le DMSO_d₆, des produits 6 et 7 présentent en particulier un singulet vers 2,45ppm pour 6 et 2,10ppm pour 7. Leurs spectres IR, pris dans KBr solide, présentent en particulier pour le composé 6 une large bande de vibration entre 1640 et 1660cm⁻¹ attribuable à $\bar{\nu}_{C=N}$. On note l'absence vers 3300cm⁻¹ de la bande de vibration $\bar{\nu}_{N-H}$. Le second produit, 7, présente deux bandes fines vers 3340 et 3360cm⁻¹ attribuables aux vibrations $\bar{\nu}_{N-H}$ en plus de la bande de vibration $\bar{\nu}_{C=O}$ qui apparait vers 1680cm⁻¹. Dans les spectres de masse des deux composés, on retrouve les pics correspondant à l'ion moléculaire pour chacun d'eux: $\frac{m}{z}$ 225 pour 6 et $\frac{m}{z}$ 243 pour 7. Analyse élémentaire pour 6: Calc; %C 64,00; %H 4,89; % N 31,11. Tr; %C: 63,96; % H 4,87; % N 31,06; pour 7 : Calc; % C 59,26; % H 5,35; % N 28,81. Tr; % C 59,19; % H 5,30; % N 28,75.

(Received in France 13 May 1990)