

## Benzimidazoles : Oxydation Hétérocyclisante par le Nitrobenzène ou le Diméthylsulfoxyde sur Silice et sous Irradiation Micro-ondes ou Ultra-violet

Abdelkrim Ben-Alloum<sup>a</sup>, Salem Bakkas<sup>a</sup> et Mohamed Soufiaoui<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique. Université Chouaib Doukkali, Faculté des Sciences B.P. 20 El Jadida, Maroc.

<sup>b</sup>Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique. Université Mohammed V, Faculté des Sciences B.P. 1014 R.P. Rabat, Maroc.

Received 30 March 1998; accepted 16 April 1998

**Abstract :** *The oxidative heterocyclisation of aldehydes and o-phenylenediamine with nitrobenzene or dimethylsulfoxide impregnated on silica gel and irradiated with microwaves affords benzimidazoles in good yields and high purity. When UV irradiation is used as an energy source, the reaction is very slow.* © 1998 Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Les propriétés synthétiques et biologiques des benzimidazoles **4** justifient largement le développement des recherches dans cette chimie<sup>1</sup>. La méthode la plus courante de synthèse de ces composés consiste à condenser les o-arylènediamines avec des acides ou leurs dérivés. Par voie classique, cette réaction est connue pour être délicate à se produire en présence des acides forts (HCl<sup>2</sup>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub><sup>3</sup>, APP<sup>4</sup>) et à des températures élevées. D'autre part, elle ne peut être appliquée à des acides comportant des groupes fonctionnels fragiles.

La synthèse des benzimidazoles **4** à partir des aldéhydes présente certains inconvénients en raison des réactions compétitives. La condensation de l'o-phénylènediamine **1** avec les aldéhydes **2** dans les conditions classiques fournit, en général, un mélange complexe de produits secondaires dont les principaux sont les dérivés 1,2-disubstitués des benzimidazoles et des dihydrobenzimidazoles<sup>5</sup>. L'origine de ces derniers peut être expliquée par l'évolution de la 1,2-diimine **5** résultant de la double condensation (Schéma 1). Dans plusieurs cas, il a été montré que pour défavoriser voire éliminer une réaction bimoléculaire concurrente, il suffit d'utiliser un milieu très dilué<sup>6</sup>.



Schéma 1

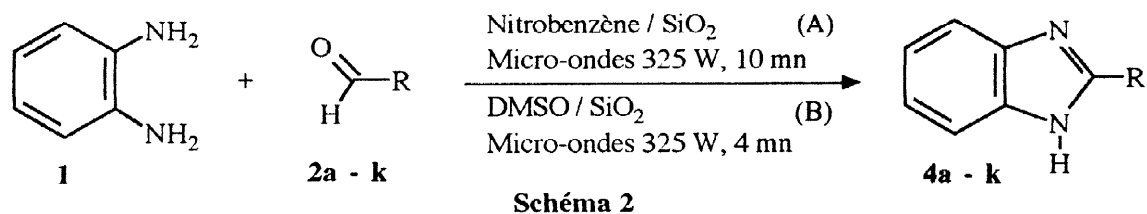
Dans le but de mettre au point une technique plus fiable de synthèse des benzimidazoles, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'oxydation hétérocyclisante des imines **3** (Schéma 1), formées in situ, sous irradiation micro-ondes ou par photoirradiation.

En admettant que la présence du support peut induire des conditions de haute dilution, nous avons imprégné les produits de départ **1** et **2** sur gel de silice et les avons soumis à l'irradiation micro-ondes pour obtenir le composé intermédiaire **3** (Schéma 1) qui demeure insensible à son oxydation par l'air. Ceci est en

accord avec les travaux de Grellman et Tauer<sup>7</sup> qui ont fait appel à la photoirradiation pour oxyder **3a** en **4a** dans un milieu saturé d'oxygène. Cette photo-oxydation met vraisemblablement en jeu un radical cation aminé<sup>8</sup>. Il est possible d'engendrer ce même intermédiaire par interaction du type donneur - accepteur, d'où l'utilisation du nitrobenzène<sup>9</sup> ou du diméthylsulfoxyde comme agents oxydants pour passer de **3** à **4**.

#### a/ Oxydation par le nitrobenzène.

L'irradiation par micro-ondes (325 W, 10 mn)<sup>10</sup> des aldéhydes **2** et de l'o-phénylènediamine **1** imprégnés sur gel de silice en présence du nitrobenzène conduit aux benzimidazoles **4** (schéma 2).



Les rendements sont bons dans l'ensemble et varient entre 69 et 96% (Tableau 1). Nous avons de même examiné l'effet de la quantité du support sur la réaction et avons relevé une absence d'influence au-delà d'une quantité optimale de 6g. La température en fin de réaction est comprise entre 110 et 120°C.

Signalons que l'utilisation du nitrobenzène seul (10 ml pour 1 mmole de réactifs) dans les conditions classiques<sup>11</sup> ( T > 140°C, 36 heures) n'est pas intéressante surtout dans le cas des aldéhydes aromatiques portant des groupes donneurs d'électrons. Les rendements en **4** sont modestes et ceux du composé **5** sont d'environ 15%. En opérant dans les mêmes conditions de dilution et sous ultrasons<sup>10</sup>, nous avons constaté une accélération de la réaction. En effet, la sonication réduit le temps de réactions à 45 mn, tout en assurant des rendements en **4** qui sont favorablement comparables avec ceux obtenus par le chauffage classique (150°C, 36h).

Compte tenu de ces résultats et des données de la littérature<sup>9, 12, 13</sup>, nous pouvons proposer pour la réaction étudiée (Schéma 2) un mécanisme impliquant le transfert d'électrons de **3** vers le nitrobenzène avec la formation subséquente d'une paire d'ions radicaux. Dans cette hypothèse, on peut concevoir que le gel de silice induit une dissociation de cette paire. Celle-ci pourrait trouver une justification dans l'hypothèse des interactions spécifiques. Le gel de silice, ayant une structure très hydroxylée, peut solvater l'anion radical nitroxyde par liaisons hydrogène voire le protoné. Ceci a pour effet probable, la libération, du moins partielle, du radical cation aminé issu de **3**. Notons à ce propos que la solvation de l'anion radical engagé dans une paire constitue un facteur favorable et même, dans certains cas, nécessaire aux réactions qui se font par transfert d'électrons<sup>14</sup>.

Dans un deuxième temps, nous avons effectué la même réaction (Schéma 2), par voie photochimique en vue de comparer nos résultats dans les deux modes d'activation. Il convient de signaler qu'à 2450 MHz, l'énergie micro-ondes transportée par un quantum de radiation (photon) est très faible (1 J mol<sup>-1</sup>)<sup>15</sup>. Par opposition à la photochimie, plusieurs photons sont nécessaires pour activer une liaison chimique. Lorsque la réaction est amorcée par photoirradiation (254 nm)<sup>10</sup>, nous avons obtenu les benzimidazoles **4** (Tableau 1). La condensation est lente par voie photochimique pour une durée de réaction de 10 mn. Par contre, si l'irradiation est poursuivie pendant une heure, les rendements en benzimidazoles sont relativement comparables à ceux

obtenus sous irradiation micro-ondes. Cet écart en rendements pourrait être dû essentiellement à la fréquence associée aux ondes ultra-violettes. Aux fréquences très élevées, l'énergie se produit sur une faible épaisseur de la matière puis se transmet dans la masse par diffusion. Il s'ensuit donc une activation non homogène des molécules et un avancement très lent de la réaction.

Tableau 1: Résultats de la condensation de l'o-phénylènediamine avec les aldéhydes **2**.

Produits	R	Rendement (%) <sup>a</sup>		
		Méthode A <sup>b</sup>	Méthode B <sup>c</sup>	Méthode C <sup>d</sup>
<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	94	22
<b>4b</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	88	20
<b>4c</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	81	16
<b>4d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	84	18
<b>4e</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	97	28
<b>4f</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	85	21
<b>4g</b>	2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	84	20
<b>4h</b>	2-pipéronyl	85	88	19
<b>4i</b>	2-furanyl	86	90	24
<b>4j</b>	n-propyl	78	82	16
<b>4k</b>	éthyl	69	72	12

<sup>a</sup> rendement en produit isolé. <sup>b</sup> SiO<sub>2</sub> - nitrobenzène; irradiation micro-ondes (325 W, 10 mn).

<sup>c</sup> SiO<sub>2</sub> - DMSO; irradiation micro-ondes (325 W, 4 mn). <sup>d</sup> SiO<sub>2</sub> - nitrobenzène; irradiation à 254 nm, durée 10 mn.

### b. Oxydation par le diméthylsulfoxyde.

Il a été établi que le diméthylsulfoxyde (DMSO) est capable d'oxyder une variété de composés organiques<sup>16</sup>. Une activation préalable du DMSO est nécessaire et est souvent effectuée à l'aide d'agents électrophiles<sup>17</sup>. En pratique, notre méthode consiste à imprégner **1**, **2** et le DMSO sur silice, puis irradier l'ensemble par micro-ondes (325 W, 4 mn)<sup>10</sup> (Schéma 2). Les rendements ne sont significatifs en produits **4** que lorsque le rapport molaire DMSO / réactifs est égal à 1. Ils sont meilleurs avec un rapport molaire de 3 (Tableau 1). La formation des benzimidazoles **4** s'accompagne du dégagement du diméthylsulfure caractérisé par son odeur. La température en fin d'exposition aux micro-ondes est comprise entre 95 et 115°C. Les résultats obtenus semblent être dus à la combinaison de plusieurs facteurs qui sont en faveur de l'activation du DMSO. Parmi ces facteurs, l'opportunité que présente le DMSO de former des liaisons hydrogène avec les groupements silanols de la silice. Des cas similaires ont été décrits dans la littérature<sup>18</sup>. Une étude réalisée à l'aide de la RMN en phase solide a mis en évidence les interactions entre le DMSO et les groupements silanols de la surface des aluminosilicates. Il est admis que les liaisons hydrogène sont à l'origine de l'activation du DMSO par l'acide sulfurique<sup>17</sup>. A cela, s'ajoutent les interactions du type donneur - accepteur<sup>19</sup> entre le DMSO et l'o-phénylènediamine. A notre connaissance, c'est pour la première fois que les propriétés oxydantes du DMSO ont été mises à profit dans la synthèse des benzimidazoles.

Pour préciser davantage le rôle joué par les groupements silanols, nous avons effectué la réaction (Schéma 2), toutes conditions égales par ailleurs, en remplaçant le gel de silice par le sable de Fontainebleau, silice monocristalline faiblement hydroxylée. Quel que soit l'agent oxydant, nous avons constaté un abaissement considérable des rendements en **4** (< 30%). Il semble donc que la contribution du gel de silice ne se limite pas à inhiber les réactions secondaires, mais qu'il agit en faveur de la formation des benzimidazoles.

**Conclusion :** Quel que soit l'agent oxydant utilisé dans ce travail, les conditions opératoires sont simples et faciles à mettre en oeuvre. Sous irradiation micro-ondes, les benzimidazoles<sup>20</sup> sont obtenus en une seule étape avec de bons rendements et dans des temps très courts. Dans tous les cas étudiés, on note l'absence de produits secondaires **5** et **7** ou les dérivés disubstitués du benzimidazole à côté de **4**. Cette oxydation hétérocyclisante est lente par voie photochimique ou par chauffage classique<sup>21</sup>.

L'interaction des micro-ondes avec la matière semble offrir une possibilité d'énergies et de temps inaccessibles autrement. A titre indicatif, quand la lumière interagit avec la matière, l'énergie échangée est notable, mais l'échange est très bref. Au contraire, les échanges de chaleur communiquent des énergies inférieures mais pendant des temps bien plus longs.

## Références et notes

1. Preston, P. N., *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 279 - 314.
2. Phillips, M. A., *J. Chem. Soc.*, **1928**, 172 - 177.
3. Thompson, L. K.; Ramaswamy, B. S.; Seymour, E. A., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 878 - 888.
4. Orlando, JR. G. M.; Wirth, J. G.; Heath, D. R., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3147 - 3149.
5. Smith, J. G.; Ho, J., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3541 - 3544.
6. Mathieu, J.; Alhas, A., "Principes de Synthèse Organique", Masson Ed., **1957**, 420 - 421.
7. Grellman, K. H.; Fauer, E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3104 - 3108.
8. Young, R. H.; Martin, R. L., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5183 - 5185.
9. Russell, G. A.; Janzen, L. G.; Strom, E. T., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1807 - 1814 et références citées.
10. **Mode opératoire :** a) *Aldéhydes aromatiques :* A une solution de l'o-phénylènediamine ( 10 mmoles) dans le chlorure de méthylène (20 ml), on ajoute simultanément l'aldéhyde ( 10 mmoles) et 6g de la silice puis 1,2 ml ( 10 mmoles) de nitrobenzène (méthode A) ou 2,2 ml de DMSO (méthode B). Le solvant est ensuite évaporé et le mélange est irradié à 325 W pendant 10 mn (méthode A) ou 4 mn (méthode B). Après refroidissement, 80 ml du THF ou d'éthanol sont ajoutés et le support est éliminé par filtration puis lavé deux fois avec 15 ml du THF ou d'éthanol. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est lavé avec l'éther de pétrole (méthode A) ou avec 10 ml d'eau (méthode B). Le solide est recristallisé dans l'éthanol aqueux.  
b) *Aldéhydes alycycloques :* La silice ( 6g) est ajoutée, à température ambiante, à une solution de l'o-phénylènediamine ( 10 mmoles) et de l'aldéhyde ( 10 mmoles) dans le chlorure de méthylène ( 15 ml). Après 2 heures d'agitation, on procède comme dans le cas des aldéhydes aromatiques.  
Les photoradiations sont faites en opérant dans un cristalliseur en pyrex exposé à une lampe à haute intensité ( 50 W,  $\lambda=254$  nm) placée à 2 cm. Le mode d'imprégnation, les quantités des réactifs et le traitement en fin de réaction sont les mêmes que précédemment.  
Sonication : les essais sont faits à 15 - 20°C dans un bac à ultrasons de fréquence 50 KHz et de puissance 70 W.
11. Dubey, P. K.; Raman, C. V., *Indian. J. Chem., Sect. B.*, **1979**, *18B*, 428 - 431; Yadagiri, B.; Town, J. W., *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 955 - 963.
12. Dickens, M. J.; Luche, J. L., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4709 - 4712.
13. Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6395 - 6396.
14. Davidson, R. S.; Pratt, J. E., *Tetrahedron.*, **1984**, *40*, 999 - 1004.
15. Bram, G.; Loupy, A.; Villemin, D., "Solid Supports and Catalysis in Organic Chemistry", Smith, K., Ed., Ellis Horwood PIR Prentice Hall., **1992**, Chap 12.
16. Ranky, W. O.; Nelson, D. C., "Organic Sulfur Compounds" Vol I, ed by Kharasch, N., Pergamon Press, New York, N. Y., **1961**, Chap 17.
17. Varkey, T. F.; Whitfield, G. F.; Swern, D., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3365 - 3372 et références citées.
18. Duer, M. J.; Rocha, J.; Klinowski, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6867 - 6874.
19. Saurinov, V. A.; Kastorina, E. V.; Perlovich, G. I.; Fridman, A. Ya., *Zh. Fiz. Khim.*, **1992**, *66*, 1466 - 1470; *Chem. Abstr.*, **1992**, *117*, 221132i.
20. Les différents benzimidazoles ont été identifiés par l'analyse de leurs spectres RMN <sup>1</sup>H, IR, UV, et par comparaison avec les échantillons obtenus par les méthodes classiques.
21. Quel que soit l'agent oxydant utilisé dans ce travail, la réaction est remarquablement lente par chauffage classique à température finale et pendant le même temps d'exposition que sous champ micro-onde. En effet, des rendements en benzimidazoles inférieurs à 5% sont obtenus, alors qu'ils varient entre 69 et 97% sous micro-ondes. Rappelons que les températures mesurées en fin de réactions sous micro-ondes sont des données macroscopiques.