

RÉACTIVITÉ DES SELS D'AMIDINIUM : APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS THIOSUBSTITUÉS DU BENZIMIDAZOLE

Drissa SISSOUMA¹, Seikou Amadou TOURÉ¹, Ané ADJOU¹, Gnon BABA²,
Célestin Gokou TEA¹, Thomas Yao N'GUESSAN¹

¹Laboratoire de Chimie Organique Structurale, UFR-SSMT,
22 B.P. 582 ABIDJAN 22, Côte d'Ivoire.

²Département de Chimie, Université de Lomé, BP 4574, TOGO.

(Reçu le 02-08-2002 – Révisé le 15-07-2003 – Accepté le 27-07-2004)

*Summary:*The condensation of carbone disulphide with ammonia gives via Détépine reaction, various thioamides precursors of thiosubstitued 1-thia-3-azabutadien. Corresponding amidinium salts are obtained by action of methyl iodide which revealed good bis electrophilic properties

Mots clés: Phenylene-1,2-diamine reacts with those amidinium salts in order to occur benzimidazole thiosubstitued derivatives.

I - INTRODUCTION

Notre laboratoire continue de s'intéresser plus particulièrement à l'étude et à la réactivité des enchaînements hétérodiéniques de type 1-thia-3-aza-1,3-butadiène dans la perspective de recherche et d'élaboration de nouveaux hétérocycles à propriétés pharmacodynamiques^[1,2,3,4,5]. Dans une publication antérieure, nous avons indiqué les modes d'obtention des thioamides diversement substitués par des groupements thioalkylés et thioarylés dans le but d'accéder aux

* Auteur de correspondance

4*H*-thiazinones^[6]. Ces dithiocarbamates pourraient être également considérés comme des précurseurs des 4-amino-1-thia-3-azabutadiènes^[7] substitués par des groupements labiles en position-2. Les mesures dipolemétriques^[8,9] effectuées sur ces derniers composés ont indiqué une très forte conjugaison de la molécule pouvant être piégée par l'action des halogénures d'alkyle sous forme de sels d'amidinium^[10].

Nous nous sommes proposés d'entreprendre l'étude de la réactivité de ces nouveaux sels d'amidinium en vue de synthétiser des dérivés du benzimidazole thiosubstitués en position-2 dans la mesure où, la substitution en cette position est susceptible de modifier considérablement les propriétés biologiques des dérivés benzimidazoliques. En effet, depuis la dernière guerre mondiale, les dérivés du benzimidazole ont continué de susciter un intérêt de plus en plus croissant pour leurs propriétés anthelminthiques^[11,12,13,14], antihistaminiques^[15], antivirales^[16], fongistatiques^[17], immunosuppressives^[18], anticancérigènes^[19,20,21], analgésiques^[22,23] et antibactériennes^[24].

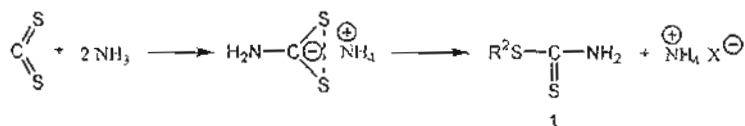
II - RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

2.1 Synthèses chimiques

2.1.1 Obtention des dithiocarbamates

Les dithiocarbamates diversement substitués ont été obtenus par la réaction de Délépine^[25] (schéma 1)

SCHEMA 1



Les dithiocarbamates préparés sont reportés dans le tableau I avec les rendements respectifs obtenus.

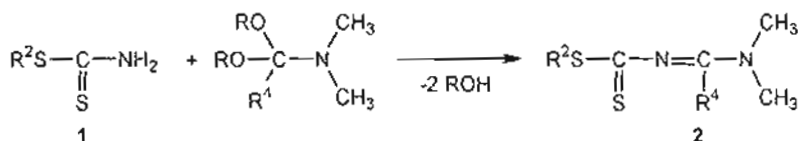
TABLEAU I

Composés	R	Rendement %
1a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	90
1b	C ₂ H ₅ -	74
1c	CH ₃ -	85

2.1.2 - Obtention des N'-thioacylamidines ou 1-thia-3-azabutadiènes

Parmi les différentes méthodes de préparation de ces hétérodiènes, nous avons retenu celle décrite par Weidinger^[26]. Elle consiste à condenser le diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide sur les thioamides précédemment préparés (*Schéma 2*).

SCHEMA 2



Les rendements des composés obtenus sont consignés dans le tableau II.

TABLEAU II

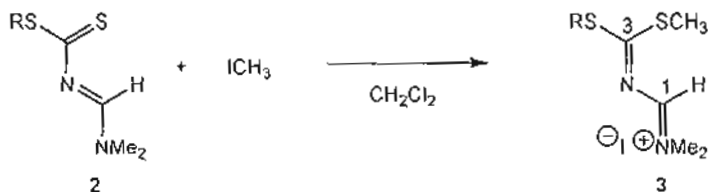
Composés	R	Rendement %
2a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	90
2b	C ₂ H ₅ -	60
2c	CH ₃ -	83

2.1.3 - Obtention des sels d'amidinium

La structure fortement conjuguée des *N'*-thioacylamidines suggérée par la dipolométrie a pu être mise en évidence en leur opposant les halogénures d'alkyle et de benzyle afin d'accéder aux sels d'amidinium^[27] correspondants.

C'est ainsi qu'en présence d'iodure de méthyle, les *N'*-thioalkylamidines précédemment synthétisées donnent des iodures de 3-thioalkyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propèniminium 3 (schéma 3).

SCHEMA 3



Les rendements des iodures de 3-thioalkyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propèniminium 3 sont consignés dans le tableau III :

TABLEAU III

Composés	R	Rendement %
3a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	quantitatif
3b	C ₂ H ₅ -	quantitatif
3c	CH ₃ -	quantitatif

II - RÉACTIVITÉS DES SELS DE 2-AZA-2-PROPÈNIMINIUM

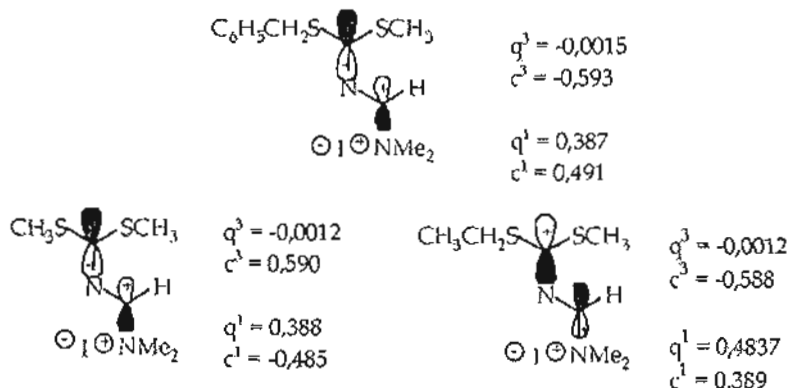
De nombreux exemples dans la littérature dénotent le caractère électrophile des carbones C¹ et C³ des sels d'amidinium^[9]. Les résultats des calculs théoriques que nous avons effectués à l'aide des méthodes MNDO, AM1 et PM3 sur les composés que nous avons synthétisés permettent de les considérer comme des molécules possédant deux sites électrophiles (tableau IV).

TABLEAU IV : Charge des principaux atomes du composé 3a par les méthodes MNDO, AM1 et PM3

Atomes	MNDO	AM1	PM3
C ¹	0,3887	0,1623	-0,0285
N ²	-0,4092	-0,2907	-0,1720
C ³	-0,0122	-0,2899	-0,1503
N ⁴	0,2904	-0,1838	0,2931

L'étude de la réactivité aussi bien sous contrôle de charge que sous contrôle orbitalaire indique que le carbone C³ possédant le lobe le plus volumineux serait le site d'attaque privilégié lors d'une interaction orbitalaire avec un réactif nucléophile, tandis que le carbone C¹ qui

possède la charge la plus élevée subirait préférentiellement une attaque nucléophile sous contrôle de charge (voir figure ci-dessous).

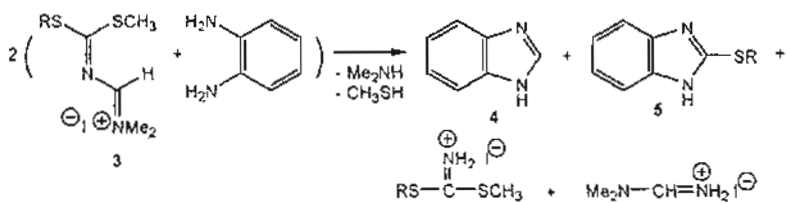


Le carbone C³ somme toute serait le plus réactif^[28] car, pouvant réagir tant par interaction de charge que par interaction orbitaire.

Les résultats des calculs théoriques effectués (voir figure ci-dessus) permettent de mieux comprendre les mécanismes réactionnels dans lesquels les sels d'amidinium interviennent.

L'action à 0°C de l'orthophénylènediamine possédant deux sites nucléophiles sur ces sels d'amidinium ayant deux carbones électrophiles nous a permis d'accéder au benzimidazole et aux dérivés thiosubstitués en position-2 (schéma 4).

SCHEMA 4



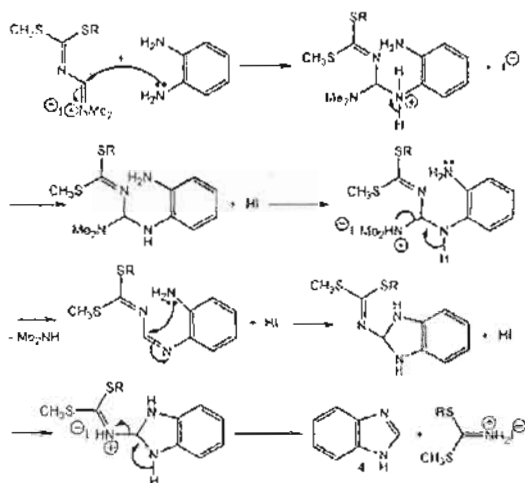
Les rendements des composés 4 et 5 sont reportés dans le tableau V.

TABLEAU V :

R	N° du composé	Rendement %
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4	52
	5a	20,4
CH ₃ -CH ₂ -	4	35
	5b	17,85
CH ₃ -	4	51,5
	5c	21,2

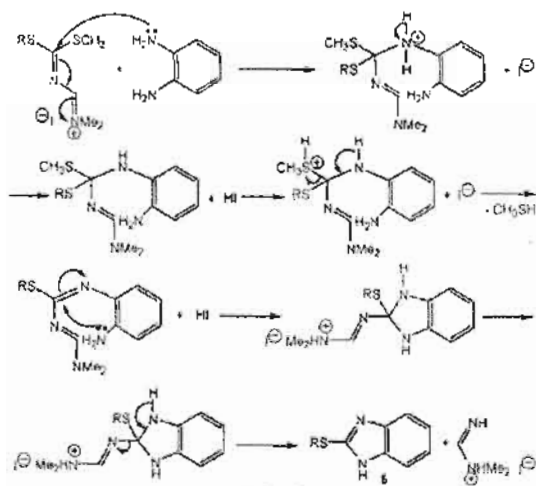
Le composé 4 serait issu d'une interaction de charge entre l'orthophénylène diamine et le carbone C¹ possédant la charge la plus élevée (schéma 5).

SCHEMA 5



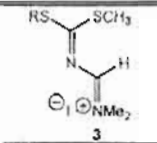
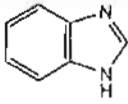
Les composés 5 proviennent probablement d'une double attaque de l'orthophénylènediamine nucléophile sur le carbone C³ électrophile par interaction orbitalaire (schéma 6).

SCHEMA 6



Au bilan, il apparaît que l'action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium ne serait qu'un processus compétitif entre la formation des composés 4 et 5 liée à la réactivité des carbones C¹ et C³. Toutefois, la réaction menée aussi bien à température ambiante qu'à reflux du dichlorométhane n'a abouti qu'à la formation du seul benzimidazole (composé 5). Les conditions thermiques opératoires ont donc une influence notable sur les rendements du composé 5 thiosubstitué qui n'a été obtenu qu'à basse température (tableau VI).

TABLEAU VI : Rendement du composé 4 à température ambiante

 <p style="text-align: center;">3</p>	 <p style="text-align: center;">4</p>
R	Rendement
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	75,2
C ₂ H ₅ -	54
CH ₃ -	77,26

III - CONCLUSION

Cette étude aura permis d'apporter une contribution à la réactivité des sels d'amidinium et d'explorer une nouvelle voie d'accès non seulement au noyau benzimidazolique mais aussi aux dérivés thiosubstitués en position-2. Ces derniers sont des mimes des anthelminthiques usuels commercialisés tels que les mebendazole, albendazole et les dérivés du triclabendazole qui sont en essai clinique en vue d'une substitution à la déhydroémétine comme anti-amibien.

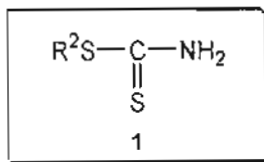
IV - PARTIE EXPÉRIMENTALE

4.1 Dithiocarbamate d'ammonium

Dans une solution de 300mL d'acétate d'éthyle, contenant 150mL de sulfure de carbone (CS₂) maintenue entre 20°C et 30°C. on fait passer un courant d'ammoniac sous vive agitation pendant une heure. Le dithiocarbamate d'ammonium se forme. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes supplémentaires afin que la réaction soit complète. Le précipité jaune obtenu est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther de

pétrole. Il se décompose à la température ambiante. Rendement quantitatif.

4.2 - Dithiocarbamate d'alkyle et de benzyle 1



Une mole de dithiocarbamate d'ammonium (110 g) est mise en suspension dans 300 mL d'alcool à 96° sous vive agitation. On ajoute goutte à goutte une mole d'halogénure d'alkyle ou de benzyle. La réaction est exothermique. Le mélange est maintenu à reflux pendant 20 minutes, puis on le laisse revenir à la température ambiante. L'halogénure d'ammonium précipite par addition d'éther diéthylique. On essore et le filtrat est repris à l'éther. Après décantation et séchage sur du sulfate de sodium, le solvant est éliminé. Le résidu est alors cristallisé dans un mélange d'éther diéthylique-éther de pétrole (50/50).

* **1a** Dithiocarbamate de benzyle; R= C₆H₅-CH₂-; M = 183.3 g/mole

• Rdt = 90%, F°C = 90-91. cristaux blancs

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 4,5 (s, 2H CH₂); 7 (2H, NH₂); 7,35 (m, 5H C₆H₅).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 41,6 (CH₂); 127,6-135,8 (C₆H₅); 201 (C=S).

• SDM (M⁺); m/z (%) 124 (12); 92 (11); 91 (100); 65 (18); 60 (12); 45 (11).

* **1b** Dithiocarbamate d'éthyle; R = CH₃-CH₂-; M = 121,23 g/mole

Rdt = 51%, F°C = 39-40, cristaux jaunes.

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 1,35 (t, 3H CH₃, J= 7,4 Hz); 3,2 (q, 2H CH₂, J= 7,4 Hz); 7,3 (2H, NH₂).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 13,8 (CH₃); 31,2 (CH₂); 203,7 (C=S) .

* **1c** Dithiocarbamate de méthyle; R= CH₃-; M = 107,2 g/mole

• Rdt = 71%, F°C = 41, cristaux jaunes

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

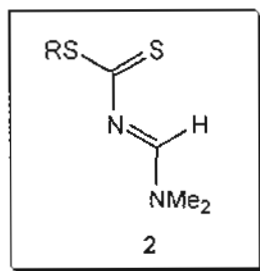
δ (ppm) : 2,62 (s, 3H, CH₃); 7,28 (2H, NH₂).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 19,5 (CH₃); 203,7 (C=S) .

• SDM (M⁺); m/z (%) 108 (54); 107 (100); 60 (83); 59 (11); 49 (10); 48 (12); 47 (10); 45 (19); 28 (17).

N'-THIOACYLAMIDINES 2



A 0,02 moles de dithiocarbamate d'alkyle 1, on ajoute 0,02 moles d'orthoamide. Le mélange est maintenu à la température ambiante pendant 1heure sous agitation magnétique. Après évaporation de l'alcool formé, le résidu est cristallisé dans l'éthanol.

* 2a 4-diméthylamino-2-thiobenzyl-1-thia-3-aza but-1,3-diène ;

R= C₆H₅-CH₂-; M = 238 g/mole

• Rdt = 90%, F°C = 93-94; cristaux jaunes.

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 3 et 3,2 (2s, 6H, N(CH₃)₂); 4,4 (s, 2H, CH₂); 7,26

(m, 5H, C₆H₅) 8,5 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : 32,2 et 41,7 (N(CH₃)₂); 157 (C=N); 218,7 (C=S).

* 2b 4-diméthylamino-2-thioéthyl-1-thia-3-aza but-1,3-diène ;

• Rdt = 60%, huile jaune.

* 2c 4-diméthylamino-2-thiométhyl-1-thia-3-aza but-1,3-diène ;

• Rdt = 83%, F°C = 83-84; cristaux jaunes.

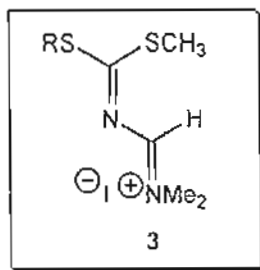
• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 2,6 (s, 3H, CH₃); 3,2 et 3,26 (2s, 6H, N(CH₃)₂); 8,66 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 36,3 et 41,9 (N(CH₃)₂); 157 (C=N); 220,9 (C=S).

SELS D'AMIDIINIUM 3



A 7 mmoles de *N'*-thioacylamidine 2 dissoutes dans du chlorure de méthylène anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 1,2 équivalents d'iodure de méthyle en solution dans du chlorure de méthylène anhydre. Le mélange est agité à la température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au bout de 7 heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le sel d'amidinium est obtenu sous forme de solide.

* 3-thiobenzyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propéniminium 3a

R = C₆H₅CH₂; M = 380,3g/mol; Rendement quantitatif; cristaux jaunes

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 2,79 (s, 3H SCH₃); 3,2 et 3,74 (2s, 6H, H(CH₃)₂); 4,58 (s, 2H CH₂); 7,33-7,41 (m, 5H C₆H₅); 9,06 (s, 1H CH)

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 17,7 (CH₃S); 34,6 (CH₂); 38,9 et 44,9 (N(CH₃)₂); 128,5-132,8(C₆H₅); 156 (C=N) 198,9 (C=N⁺).

• SDM m/z (%) 126 (9); 115 (63); 91 (100); 65 (17); 45 (14); 44 (18); 42 (20); 39 (10); 28 (12).

* 3-thioéthyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propéniminium 3b

• R = C₂H₅; M = 318 g/mole; Rendement quantitatif; cristaux jaunes

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 1,46 (t, 3H CH₃, J = 7,4 Hz); 2,80 (s, 3H, CH₃); 3,38 (q, 2H, CH₂); 3,48 et 3,78 (2s, 6H, N(CH₃)₂); 9,05 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 13,1 (CH₃); 17,3 (SCH₃); 29,1 (CH₂); 38,6 et 44,6 (N(CH₃)₂); 156,3 (C=N); 199,5 (C=N⁺).

• SDM m/z (%) : 116 (8); 115 (100); 45 (14); 44 (24); 42 (37).

* 3,3-dithiométhyl-2-aza-2-propéniminium 3c

R = CH₃; M = 304 g/mole; Rendement quantitatif; cristaux jaunes

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 2,80 (s, 6H, CH₃); 3,50 et 3,76 (2s, 6H, N(CH₃)₂); 8,93 (s, 1H, CH).

1,3-BENZIMIDAZOLE 4 ET 2-THIOSUBSTITUÉ-1,3-BENZIMIDAZOLE 5

1,5 g du composé 3 sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est maintenue à 0°C et l'on ajoute 0,46 g (1,1 équivalent ; 4,3 mmoles) d'orthophénylènediamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 0°C et suivi par chromatographie sur couche mince (ccm) pendant 6 heures. Après

évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Éluition: hexane /acétate d'éthyle: 70/30. Les cristaux obtenus sont tous de couleur blanche.

* 1,3-benzimidazole 4 (Rdt = 52 %; F°C = 170)

• RMN ¹H (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 7,31 et 7,7 (q, 4H; C₆H₄); 8,36 (s, 1H, CH); 12,6 (1H, NH).

• RMN ¹³C (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 115.1-121.6 (C₆H₄); 141,8 (C=N).

• Infra Rouge (KBr)cm⁻¹ 1625 (C=N); 1200 (C-N); 3016 (N-H).

• SDM (E.I), M+= 118 m/z (%): 119 (9); 118 (100); 91 (38); 90 (10); 64 (21); 63 (24); 39 (10).

* 2-thiobenzyl-1,3-benzimidazole 5a (Rdt = 20,40 %; F°C = 122)

• RMN ¹H (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 4.09 (s, 2H, CH₂); 7,19 et 7,35 (2m, 4H, C₆H₄); 12.5 (1H, NH).

• RMN ¹³C (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 34,3 (CH₂); 116,5-127,9 (groupements benzéniques); 168,3 (C=N).

• SDM (E.I), M+= 240; m/z (%): 167 (27); 123 (33); 92 (10); 91 (100); 65(19); 45 (14); 44 (12).

* 2-thioéthyl-1,3-benzimidazole 5b (Rdt = 17,85 %; F°C = 166)

• RMN ¹H (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 1.41 (t, 3H, CH₃, J = 7,2Hz); 3,31 (q, 2H, CH₂S, J = 7,2Hz); 7,09 et 7,47 (2m, 4H; C₆H₄).

• RMN ¹³C (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 15,6 (CH₃); 26,7 (CH₂S); 114,7-120,6 (C₆H₄); 151,2 (C=N).

- SDM (E.I), M+= 178; m/z (%): 178 (96); 164 (29); 163 (32); 150 (100); 145 (88); 131 (18); 122 (30); 118 (23).

* 2-thiométhyl-1,3-benzimidazole 5c (F°C=205 ; Rdt = 21,2 %).

- RMN ¹H (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 2,88 (s, 3H, CH₃S); 7,26 et 7,65 (2m, 4H; C₆H₄).

- RMN ¹³C (acétone, 200 MHz)

δ (ppm) : 13,969 (CH₃S); 115-121,4 (C₆H₄); 151,4 (C=N).

- SDM (E.I), M+= 164; m/z (%): 164 (100); 131 (88); 122 (31); 119 (25); 118 (18); 64 (14); 63 (22).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] MESLIN, J.C.; RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; QUINIOU, H. *Synthesis*, (1980), 453.
- [2] ROZE, J.C.; PRADERE, J.P.; DUGUAY, G.; GUEVEL, A.; QUINIOU, H. POIGNANT, S. *Can. J. Chem.*, (1983), 61, 1169.
- [3] LESS, M.; CHEHNA, M.; RIAHI, M.A.; DUGUAY, G.; QUINIOU, H. *J.Chem. Soc. Chem. commun.* (1984), 3, 157.
- [4] RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; MESLIN, J.C.; SHARRARD, F.; BENHADDA, D.; TOUPET, L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, (1989), 44, 87.
- [5] TULOUP, R.; DANION-BOURGOT, R.; DANION, D.; PRADERE, J.P.; TOUPET, L. *Can. J. Chem.*, (1989), 67, 1125.
- [6] ADJOU, A.; TEA, C.G.; TOURÉ, S.A.; N'GUESSAN, Y.T.; PRADERE, J.P. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*, (1998), 005 et 006, 11-18.
- [7] TEA, C.G. *Thèse de Doctorat d'État ès-sciences, Université de Nantes*, 1985, n°D205195
- [8] TOURÉ, S.A.; DARI, S.; DANION-BOUGOT, R.; DANION, D.; PROUTIERE, A.; PRADERE, J.P.; N'GUESSAN, Y.T. *Sulfur letters*, (1993), 17(1), 1-6.
- [9] CELLÉRIN, C. *Thèse de Doctorat, Université de Nantes*, 1990, n°044002262
- [10] MESLIN, J.C. *Thèse de Doctorat d'État ès-sciences, Université de Nantes*, 1974, n°AO 10291
- [11] BRUCKER, G.; DEVELOUX, *Encyclopédie médicochirurgicale ; Maladies infectieuses et parasitaires*; 1970, 4 (tome II); 19-20.
- [12] THOMAS; LUGANET, J.; HÉRAUT, L.; SAGNET, H., MAFART, Y.; REVIL, H. *Med. Afr. Noire*, (1969), 16 (2), 216-229.

- [13] VAKIL, B.J.; DALAI, N.J.; ENJETTI, E. *Am. J. Trop. Hyg.*, (1975), 28 (7), 154-158
- [14] OUATTARA, L.; CHIEDOU, T.C. *Publications Médicales Africaines*, (1989), 99, 61-65
- [15] SORBA, G.; GARRONE, A.; SARAFINO, A. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1986), 21(5), 499-504.
- [16] KOFFI, C. *Doctorat d'État en Pharmacie. Université d'Abidjan*, 1994, n°FT 308
- [17] HABLOUJ, M.; ROBERT, J.F.; PANGUSE, J.J. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1986), 21(5), 391-395.
- [18] KIRKIACHARIAN, S. *Guide de Chimie Thérapeutique Ed Ellypses*, (1996), 307.
- [19] BRUCKER, G. *Burger's Medicinal Chemistry, Ed by Manfred E. wolf New-York*, (1977), part. II, 4th, 516-518.
- [20] ATASSI, G.; SCHAUS, C.; TAGNON, H.J. *Europ. j. Cancer*, (1975), 11, 599.
- [21] DE BRABANDER, M.J.; VAN DE VEIRE, R.M.L.; AERTS, F.E.M.; BORGERS, M.; JANSEN, P.A.J. *Cancer Res.*, (1976), 19, 389.
- [22] LEBKÜCHER, J.; LENKE, D. *J. Med. Chem.*, (1983), 26, 800.
- [23] MOUSSERON, M.; KAMENKA, J.M.; STENGER, A. *Chim. Therap.*, (1967), 2, 95.
- [24] PEDINI, M. et Coll.-II *Farmaco-Ed. Sc.*, (1988), 43, (11), 935-942.
- [25] DELEPINE, M. *BULL., Soc. Chim. Fr.*, (1902), 27, 228.
- [26] WEIDINGER, H.; ELINGSFELD, H. *Bel. Patent 629972, 1963, German Patent application (Dos) 23 362 Badische Anilin Und Soda Fabrik AG, CA*, (1964), 61. 1803.

- [27] MESLIN, J.C.; RELIQUET, A ; RELIQUET, F.; MESLIN, J.C.; TEA.
C.G. *C.R. Acad., Sc. Paris*, (1978), 286, 397.
- [28] MANH TIA *Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes*,
2000, n° 00-2025