

**ACTION DES AMINES ET DES HYDRAZINES SUR LES
1,1,1-N-ACYLAMINODIALCOXYALCANES**
**Nouvelles voies d'accès aux amidines N-acylées,
benzimidazolotriazines, 1,2,4-triazoles, benzimidazoles et benzoxazoles**

A. HARIZI, B. HAJJEM, H. ZANTOUR, B. BACCAR

*Laboratoire de synthèse hétérocyclique, Département de chimie
Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en avril 1995, accepté en octobre 1995)

RÉSUMÉ

Les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1** réagissent avec les amines primaires, le 2-aminobenzimidazole, les hydrazines, l'orthophénylènediamine et l'orthoaminophénol pour donner respectivement des amidines N-acylées **2**, des benzimidazolotriazines **3**, des 1,2,4-triazoles **4**, des benzimidazoles **5** et des benzoxazoles **6** avec de bons rendements.

ABSTRACT

1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1** react with primary amines, 2-aminobenzimidazole, hydrazines, orthophenylenediamines and orthoaminophenol to give respectively N-acyl amidines **2**, benzimidazolotriazines **3**, 1,2,4-triazoles **4**, benzimidazoles **5** and benzoxazoles **6**, in good yields.

INTRODUCTION

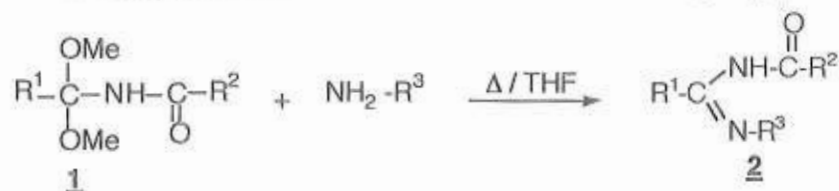
Nous avons déjà décrit la voie d'accès aux 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1** (1) et montré que ceux qui dérivent des diols 1,2 et 1,3 ainsi que du salicylate de méthyle conduisent par chauffage respectivement à des dioxolanes, dioxolines et benzoxazinones (2). Nous nous proposons d'étudier dans ce travail le comportement des substrats **1** vis-à-vis d'une série d'amines primaires simples ou fonctionnalisées et de deux hydrazines.

RÉSULTATS

1. Action des amines primaires sur les 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcanes 1: Synthèse d'amidines N-acylées 2

Les 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcanes appartiennent à la famille des dérivés des acides orthocarboniques (orthoesters, orthothioesters, 1,1,1-tris-N-diméthylamino-alcanes et dérivés mixtes) connus pour réagir avec les amines primaires pour donner, suivant le rapport réactif substrat, un produit de substitution de deux ou de trois groupements hétéroatomiques (3), (4).

Lorsqu'on chauffe à reflux de THF un mélange équimoléculaire d'une amine primaire et d'un 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcane 1, on isole un solide, dont les spectres IR et de RMN du ^1H correspondent à une amidine N-acylée 2 (schéma-1).



	2.a	2.b	2.c	2.d	2.e
R ¹	Ph	Ph	Ph	Ph-CH ₂	Ph-CH ₂
R ²	Me	iPr	Me	Me	iPr
R ³	Ph	Ph	p.Me.Ph	Ph	Ph

Schéma-1

Le passage d'un 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcane 1 à l'amidine N-acylée 2 correspondante s'accompagne par l'apparition en spectroscopie IR, à côté des bandes $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ à 1690 cm^{-1} et ν_{NH} à 3440 cm^{-1} , d'une bande supplémentaire due au vibreur C=N vers 1650 cm^{-1} .

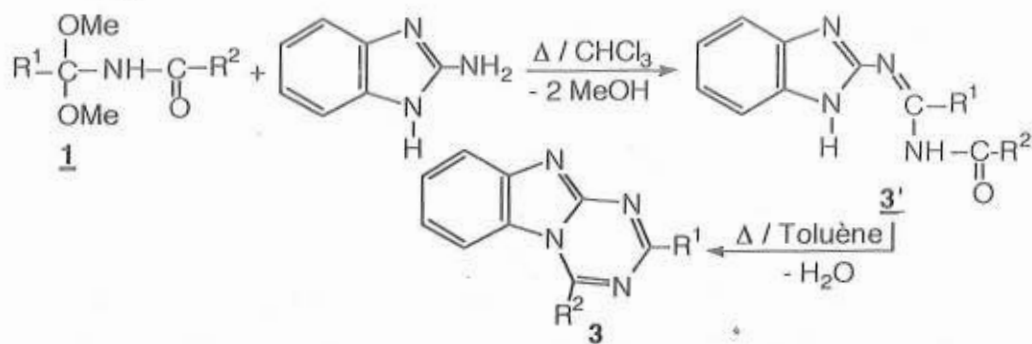
La spectroscopie de RMN du ^1H confirme la formation des composés 2. On note l'absence du signal des protons des groupements méthoxy et la présence des signaux dus aux protons NH, R¹, R² et R³.

2. Action du 2-aminobenzimidazole sur les 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcanes 1: synthèse de benzimidazolotriazines 3

Le 2-aminobenzimidazole est un produit possédant un large spectre d'activité biologique particulièrement comme inhibiteur de croissance de divers types de bactéries et virus (5), (6). Cela explique le grand intérêt porté par les chercheurs à sa chimie. La présence de deux azotes en position 1,3 dans les dérivés du 2-aminobenzimidazole a été exploitée pour la synthèse de plusieurs composés bihétérocycliques.

La condensation du 2-aminobenzimidazole, par exemple, avec des β -dicétones, des β -cétoesters, des β -cétonitriles, des malononitriles... conduit à des benzimidazolopyrimidines (7), (8).

A la température ambiante, les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1** sont sans action sur le 2-aminobenzimidazole même après plusieurs jours de contact. Mais la réaction, réalisée à reflux du chloroforme, fournit les amidines correspondantes **3'**. Celles-ci chauffées à reflux du toluène se cyclisent en benzimidazolotriazines **3** (schéma-2).



	3'.a	3'.b	3.a	3.b
R¹	Ph	Ph	Ph	Ph
R²	Me	iPr	Me	iPr

Schéma-2

Sur les spectres IR des composés **3'** on relève les bandes caractéristiques des quatre groupements: $\nu_{C=N}$ à 1650 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ à 1680 cm^{-1} , ν_{NH} (benzimidazolique) à 3360 cm^{-1} et ν_{NH} (amide) à 3440 cm^{-1} . Ces trois dernières bandes sont absentes sur les spectres des composés **3**.

La RMN du proton est en accord avec la structure des composés **3'** et **3**.

3. Action des hydrazines sur les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1**: synthèse de 1,2,4-triazoles **4**.

Avec les orthoesters les hydrazines primaires aromatiques ont une réaction analogue à celle des amines primaires. Il y a substitution de deux groupements alcoxy et formation d'hydrazonates (9). On peut donc s'attendre à ce que la condensation des hydrazines avec les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **1** conduise à des amidrazones acylées. De telles amidrazones sont généralement instables et se cyclisent rapidement en 1,2,4-triazoles (10). Ces prévisions sont vérifiées par l'expérience.

Comme dans le cas des orthoesters, les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1** ne réagissent pas à froid avec les hydrazines, mais le chauffage à reflux de THF pendant six heures d'un mélange de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1** et de l'hydrazine ou de la phénylhydrazine fraîchement distillée conduit à des 1,2,4-triazoles **4** (schéma-3). Notons que les amidrazones acylées (produits ouverts) n'ont pas été isolées; elles se cyclisent au fur et à mesure de leur formation.

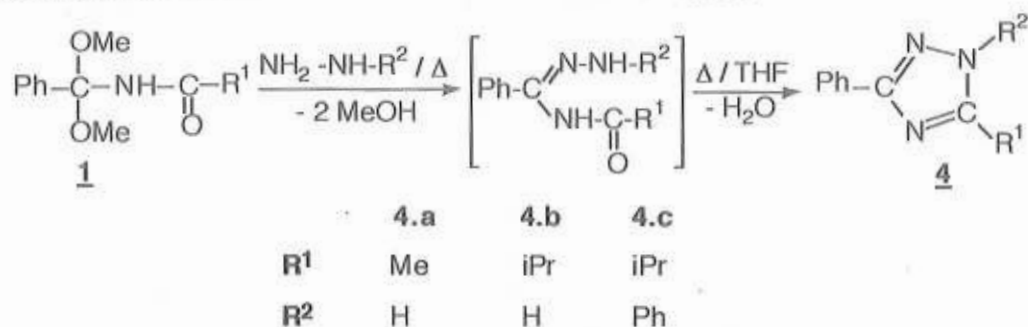


Schéma-3

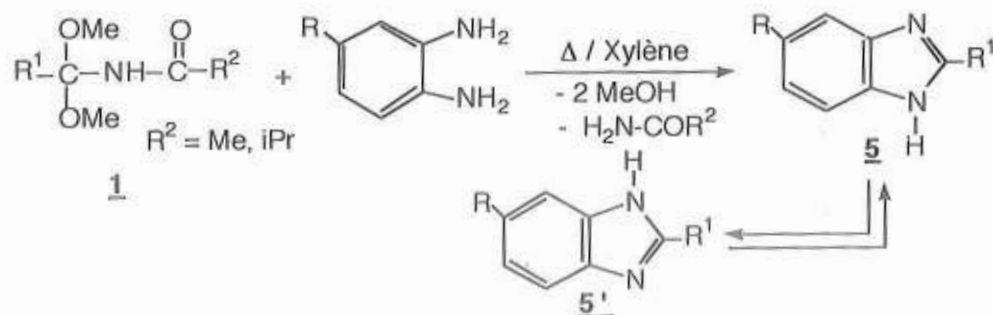
Sur les spectres IR des trois 1,2,4-triazoles spectrographiés en dispersion dans un hydrocarbure perfluoré, on remarque la disparition des bandes des deux vibrateurs C=O et NH amide et l'apparition, entre 1500 et 1620 cm⁻¹, de bandes attribuables à νC=C et νC=N intracycliques. Les deux triazoles issus de l'action de l'hydrazine (R² = H) présentent dans la région de 3300 cm⁻¹ un massif caractéristique d'un NH hétérocyclique (11).

Les spectres de RMN du ¹H en solution dans le DMSO-D₆ confirment la structure des composés **4**: absence des protons des groupements méthoxy et présence des signaux des protons des radicaux R¹ et R².

4. Action de l'orthophénylènediamine sur les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1**: Synthèse de benzimidazoles **5**.

Les diamines 1,2 et 1,3 sont connues pour réagir avec les réactifs biélectrophiles 1,1 ou biélectrophiles 1,2 pour donner des produits de condensation hétérocycliques appartenant à la famille des imidazoles ou des pyrazines.

Lorsqu'on fait réagir l'orthophénylènediamine sur les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1** à reflux du xylène, on obtient des benzimidazoles **5**. La formation de ces hétérocycles fait intervenir une double attaque des deux groupements NH₂ sur le carbone porteur des trois hétéroatomes (schéma-4).



	5.a	5.b	5.c
R	H	H	Me
R¹	Ph	Ph-CH ₂	Ph

Schéma-4

Les spectres IR de ces composés, en suspension dans un hydrocarbure perfluoré, montrent les bandes caractéristiques des deux groupements fonctionnels C=N et NH respectivement à 1630 cm^{-1} et à 3380 cm^{-1} .

Les spectres de RMN du ^1H confirment l'élimination des groupements méthoxy et NH-C(O)R^2 . Ils font apparaître par ailleurs les signaux des protons aromatiques et ceux du substituant R^1 . Quand $\text{R} = \text{Me}$, étant donné la structure de la molécule, les protons du groupement méthyle donnent un signal unique.

5. Action de l'orthoaminophénol sur les 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcanes **1** : Synthèse de benzoxazoles **6**.

Depuis la première découverte des propriétés hypnotiques de certains dérivés de benzoxazoles (12), (13), un nombre important de ces composés ont été testés pour différentes activités: anticonvulsives, antipyrétiques, analgésiques (14), (15), antispasmodiques (16), antibactériennes, antimicrobiennes et antifongales (17)-(20). Récemment des composés de structures similaires ont été utilisés comme herbicides (21), bactéricides et fongicides (22).

Ces différentes applications expliquent le grand nombre de voies de synthèse décrites (23). Les réactifs les plus souvent utilisés sont, outre les dérivés de l'orthoaminophénol, des biélectrophiles 1,1 (orthoesters, esters, nitriles, chlorures d'acides...). Les 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcanes **1** s'apparentent à cette famille de réactifs.

Par chauffage à reflux du xylène de deux quantités équimoléculaires de 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcane **1** et d'orthoaminophénol on obtient les benzoxazoles correspondants **6** avec de bons rendements (schéma-5).

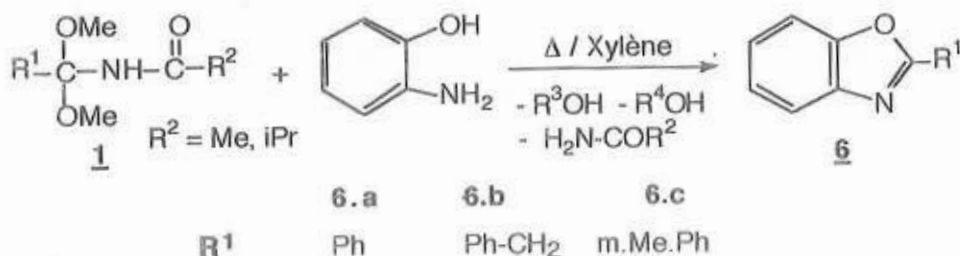


Schéma-5

En spectroscopie IR, on note l'absence des absorptions des vibrateurs NH et C=O et l'apparition d'une bande vers 1630 cm⁻¹ caractéristique d'un vibrateur C=N du type oxazole.

La RMN du ¹H confirme l'élimination des trois groupements nucléofuges (OMe et NH-COR²) et l'introduction du noyau benzénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Appareillage

L'enregistrement des spectres IR a été réalisé à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 681 dont la précision de mesure est de 2 cm⁻¹ dans le domaine 4000-600 cm⁻¹. Les spectres ont été enregistrés soit, en solution dans CHCl₃ à des concentrations de l'ordre de 1/1000, soit en dispersion dans un hydrocarbure perfluoré (H.C.P.F.).

Les spectres de RMN du ¹H ont été enregistrés sur un appareil Jeol P. M. X à 60 MHz. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au signal du TMS pris en référence interne.

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Buchi et sont donnés en degrés Celsius.

2. Synthèse des amidines N-acylées 2

Le mode opératoire est général. Nous décrivons la méthode d'obtention du composé 2.a: A 0,02 mole de 1,1,1-N-acylaminodiméthoxyphénylméthane 1.a en solution dans 25 ml de THF anhydre, on ajoute 0,02 mole d'aniline. Le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après évaporation du solvant sous vide on récupère l'amidine N-acylée correspondante que l'on recristallise dans le THF.

2.a: Rdt = 70%. F = 98°C. IR (CHCl₃): ν_{NH} = 3440; ν_{C=N} = 1640; ν_{C=O} = 1690. ¹H.RMN(CDC₃): 1.9 (s, 3H); 5.8 (s, 1H); 7.4 (m, 10H).

2.b: Rdt = 68%. F = 108°C. IR (CHCl₃): ν_{NH} = 3440; ν_{C=N} = 1650; ν_{C=O} = 1690. ¹H.RMN(CDC₃): 1.2 (d, 6H); 2.2 (sept, 1H); 5.6 (s, 1H); 7.4 (m, 10H).

2.c: Rdt = 56%. F = 102°C. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{NH}} = 3440$; $\nu_{\text{C=N}} = 1640$; $\nu_{\text{C=O}} = 1690$. ¹H.RMN(CDCl₃): 1.8 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 5.6 (s, 1H); 7.5 (m, 9H).

2.d: Rdt = 62%. F = 105°C. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{NH}} = 3440$; $\nu_{\text{C=N}} = 1640$; $\nu_{\text{C=O}} = 1690$. ¹H.RMN(CDCl₃): 1.9 (s, 3H); 3.9 (s, 2H); 5.4 (s, 1H); 7.4 (m, 10H).

2.e: Rdt = 65%. F = 117°C. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{NH}} = 3440$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650$; $\nu_{\text{C=O}} = 1700$. ¹H.RMN(CDCl₃): 1.2 (d, 6H); 2.1 (sept, 1H); 3.9 (s, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.3 (m, 10H).

3. Synthèse des amidines N-acylées **3'** et des benzimidazolotriazines **3**.

A 0,02 mole de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1** en solution dans 20 ml de chloroforme, on ajoute 0,02 mole de 2-aminobenzimidazole, puis on porte le mélange à reflux pendant 12 heures. On laisse revenir la solution à la température du laboratoire. Le précipité de l'amidine N-acylée **3'** qui se forme est isolé et recristallisé dans le THF.

L'amidine N-acylée **3'** est ensuite portée sous reflux du toluène pendant 24 heures. On refroidit la solution. La benzimidazolotriazine **3** précipite. On la recristallise dans le THF.

3'.a: Rdt = 71 %. F = 248 °C. I.R (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3440$; $\nu_{\text{NH}} = 3360$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650$; $\nu_{\text{C=O}} = 1680$. ¹H.RMN(CDCl₃ + DMSO.d₆): 2.2 (s, 3H); 5.4 (s, 1H); 7.5 (m, 9H); 7.9 (s, 1H).

3'.b: Rdt = 64 %. F = 274 °C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3440$; $\nu_{\text{NH}} = 3360$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650$; $\nu_{\text{C=O}} = 1680$. ¹H.RMN(CDCl₃ + DMSO.d₆): 1.5 (d, 6H); 2.2 (sept, 1H); 5.5 (s, 1H); 7.5 (m, 9H); 8.0 (s, 1H).

3.a: Rdt = 48 %. F = 185 °C. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{C=C}} = 1520$; $\nu_{\text{C=N}} = 1630$. ¹H.RMN(CDCl₃): 2.9 (s, 3H); 7.5 (m, 9H).

3.b: Rdt = 58 %. F = 192 °C. IR (CHCl₃): $\nu_{\text{C=C}} = 1520$; $\nu_{\text{C=N}} = 1625$. ¹H.RMN(CDCl₃): 1.7 (d, 6H); 2.5 (sept, 1H); 7.5 (m, 9H).

4. Synthèse des 1-2-4 triazoles **4**.

On dissout 0,02 mole de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane **1** dans 20 ml de THF, puis on ajoute 0,02 mole d'hydrazine ou de phénylhydrazine fraîchement distillée. On porte le mélange à reflux pendant 6 heures. On chasse le solvant. Le précipité qui apparaît est recristallisé dans du CCl₄.

4.a: Rdt = 73 %. F = 215 °C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3300$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1520$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.8 (s, 3H); 4.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

4.b: Rdt = 79 %. F = 232 °C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3300$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1520$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.6 (d, 6H); 2.5 (sept, 1H); 4.6 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

4.c: Rdt = 65 %. F = 246°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1520$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.6 (d, 6H); 2.6 (sept, 1H); 7.5 (m, 10H).

5. Synthèse des benzimidazoles 5.

On chauffe à reflux, pendant 24 heures, un mélange de 0,02 mole de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane 1 et de 0,02 mole d'orthophénylènediamine dans 20 ml de xylène. On récupère, en laissant refroidir la solution, un mélange de deux solides: le benzimidazole (cristaux bruns) et l'amide primaire correspondant (cristaux blancs solubles dans le chloroforme). Le mélange est lavé deux à trois fois par du CHCl_3 pour séparer l'amide. Le solide restant est recristallisé dans le THF.

5.a: Rdt = 62%. F = 240°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3380$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 7.5 (m, 10H).

5.b: Rdt = 46%. F = 233°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3380$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1625$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 3.9 (s, 2H); 7.5 (m, 10H).

5.c: Rdt = 50%. F = 225°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{NH}} = 3380$; $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.3 (s, 3H); 7.5 (m, 9H).

6. Synthèse des benzoxazoles 6.

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange de 0,10 mole de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane 1 et de 0,12 mole d'orthoaminophénol dans 20 ml de xylène. Le précipité qui apparaît lorsqu'on laisse refroidir la solution est un mélange de benzoxazole et d'amide primaire. On le lave avec le chloroforme pour éliminer l'amide. Le benzoxazole est ensuite recristallisé dans le THF.

6.a: Rdt = 62%. F = 246°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1625$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 7.5 (m, 9H).

6.b: Rdt = 56%. F = 261°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 4.0 (s, 2H); 7.5 (m, 9H).

6.c: Rdt = 51%. F = 250°C. IR (H.C.P.F.): $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1630$. $^1\text{H.RMN}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.9 (s, 3H); 7.5 (m, 8H).

RÉFÉRENCES

- 1 B. Hajjem, A. Harizi et B. Baccar; *J. Soc. Chim. Tunisie* **8** 505 (1994).
- 2 A. Harizi, B. Hajjem et B. Baccar; *J. Soc. Chim. Tunisie* (à paraître).
- 3 M. Paetzel, A. Knoll, W. E. Siems, G. Heder et J. Liebschier; *Ger. (East) DD* 266, 571; *C. A.* **112**, 7399b (1990).
- 4 R. Compber et J. Schelble; *Synthesis* 667 (1981).
- 5 Y. V. Koshchienko; *Khim. Farm. Zh.* **11** (4), 14 (1977); *C. A.* **87**, 68234f (1977).
- 6 K. H. Mayer; *Ger. Offen.* **2**, 253, 324 (1974); *C. A.* **81**, 25673 (1974).
- 7 M. Ridi et S. Checchi; *Ann. Chim.* **44**, 28 (1954).
- 8 K. C. Liu, L. C. Lee, J. W. Chern et T. W. Yao hseh; *Tsa. Chih.* 319, 91, 100 (1979); *C. A.* **94** 192254 (1981).
- 9 M. Chihaoui et B. Baccar; *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C.* **287** 69 (1979).
- 10 B. Baccar et F. Mathis; *C. R. Acad. Sci. Paris Ser. C.* **261** 174 (1965).
- 11 R. Mathis, B. Baccar, N. Katcha de Bon et TH. N'gando. M'pondo; *J. Mol. Structure* **7** 381 (1971).
- 12 H. A. Chaoui, D. Lesieur et J. P. Henichart; *J. Heterocyclic Chem.* **29**, 171 (1992).
- 13 A. Lespagnol; *Comp. Rend. Soc. Biol. Lille*, **135**, 1255 (1941).
- 14 C. Lespagnol, D. Lesieur, J. C. Cazin, M. Cazin et C. Brunet; *Eur. J. Med. Chem.* **11**, 33 (1976).
- 15 P. Renard, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Cazin, C. Brunet et J. C. Cazin; *Eur. J. Med. Chem.* **15**, 453 (1980).
- 16 V. G. Zapadnyuk; *Fram. Zh.* **17**, 36 (1962).
- 17 V. J. Ram et H. N. Pandey; *Agr. Biol. Chem.* **37**, 1465 (1973).
- 18 R. S. Varma et L. W. Nobles; *J. Pharm. Sci.* **64**, 881 (1975).
- 19 K. A. Sengupta, G. Madhuri et C. Umesh; *Indian. J. Pharm. Sci.* **56**, 123 (1979).
- 20 D. D. Erol, H. Erdogan et N. Yulug; *J. Pharm. Belg.* **44**, 334 (1989).
- 21 H. Foerster, K. Luerksen, H. J. Santel et R. R. Schmidt; *Ger. Offen. DE4,133, 673*; *C. A.* **119** 117241w (1993).
- 22 N. Arcay, C. Safak et U. Abbasoglu; *Hacettepe. Univ. Eczacilik Fak. Derg.* **12**(1), 33-46 (1992); *C. A.* **119** 139159c (1993).
- 23 H. Aichaoui, D. Lesieur et J. P. Henichart; *J. Heterocyclic Chem.* **29** 171 (1992).