

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE NOUVEAUX COMPOSÉS BENZIMIDAZOLIQUES ET QUINOXALINIQUES À PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES POTENTIELLES

R. Zniber *, A. J. El Hajji *, R. Achour *, M. Z. Cherkaoui *, A. Harrata **

* *Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Av. Ibn Batouta, BP 1014 RP, Rabat, Maroc.*

** *Iowa State of Science and Technology, Department of Chemistry, Gilman Hall, Ames, Iowa 50011-3111, USA.*

(Soumis en octobre 1999, accepté en mars 2000)

RESUME: La synthèse et la caractérisation de nouveaux composés dérivés du benzimidazole et de la quinoxaline a été étudiée. Tous les produits ont été isolés avec des rendements acceptables.

ABSTRACT: Synthesis and characterization of new derivatives derived of benzimidazole and quinoxaline have been studied. All the products have been isolated with a good yield.

Mots clés: benzimidazole, quinoxaline, aminoacide, sérine, o-phénylènediamine

Key words: benzimidazole, quinoxaline, aminoacid, serine, o-phenylenediamine

Dans le cadre de la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques potentielles [1,2], nous nous sommes intéressés à l'étude de la condensation des o-phénylènediamines avec la sérine dans le but d'obtenir de nouvelles molécules dérivées du benzimidazole. L'intérêt que possède ces derniers repose principalement sur leurs actions anti-inflammatoires [3,4], anti-dépressives [5,6], anti-bactériennes [7], anti-histaminiques [8] et sont également utilisées comme pesticides [9,10].

L'ensemble de ces propriétés réelles et potentielles et l'intérêt d'ordre fondamental que présente le système benzimidazole nous ont incité à entreprendre une recherche dans ce domaine.

Ainsi, l'action de la sérine **3** respectivement sur l' o-phénylènediamine **1** et la 4,5-diméthyl-1,2- phénylènediamine **2** en milieu HCl (5,5 M) à reflux pendant trois jours a conduit, dans tous les cas, à deux types de produits (schéma 1):

-l'un, bicyclique de type 3- méthylquinoxaline **4** et **5**

-l'autre, de structure pentacyclique dérivé du benzimidazole **6** et **7**.

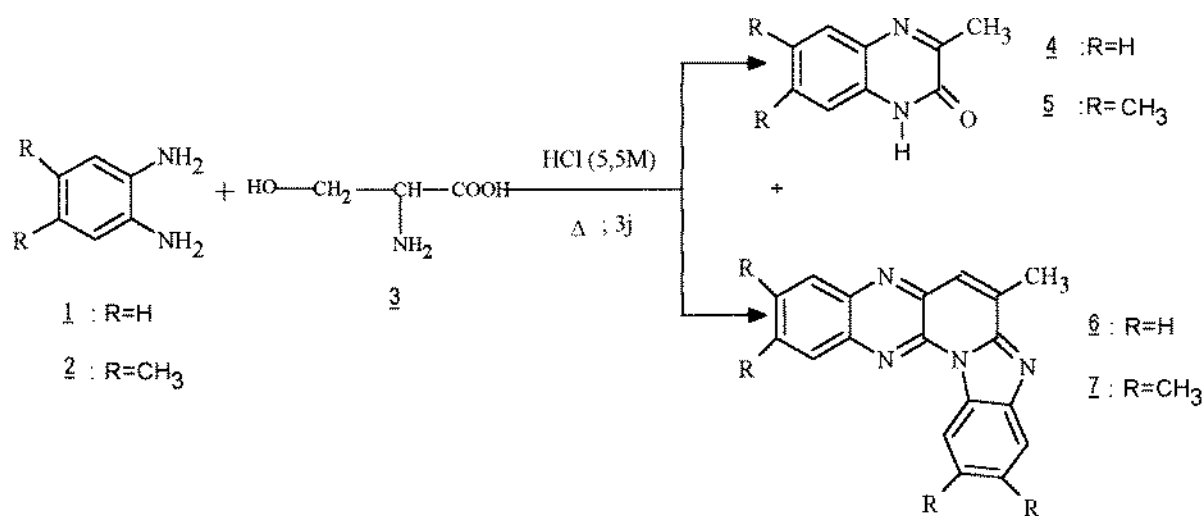


Schéma 1

Ce résultat est important quand on sait que les composés quinoxaliniques présentent des propriétés bactéricides, relaxantes et tranquillisantes [11;12]. De plus la présence d'un hétérocycle, accolé ou lié au système quinoxalinique, peut apporter non seulement une activité physiologique supérieure mais de façon plus importante des différences dans le spectre d'activité.

L'obtention des produits **4** et **5** peut s'expliquer selon le schéma réactionnel suivant (schéma 2):

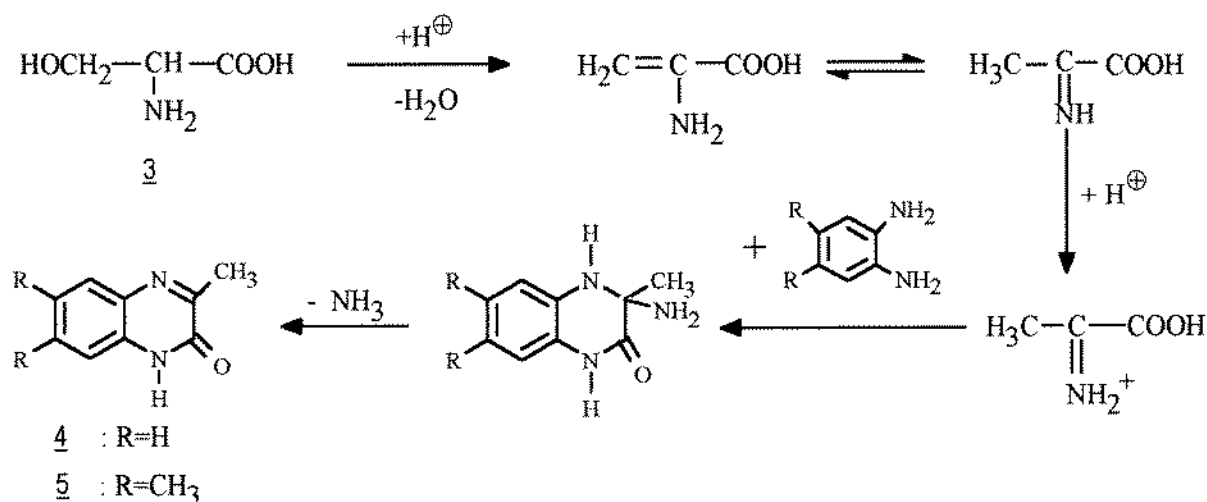


Schéma 2

En faisant intervenir deux molécules d'o-phénylènediamine avec deux molécules de sérine, on obtient les composés **6** et **7** (schéma 3).

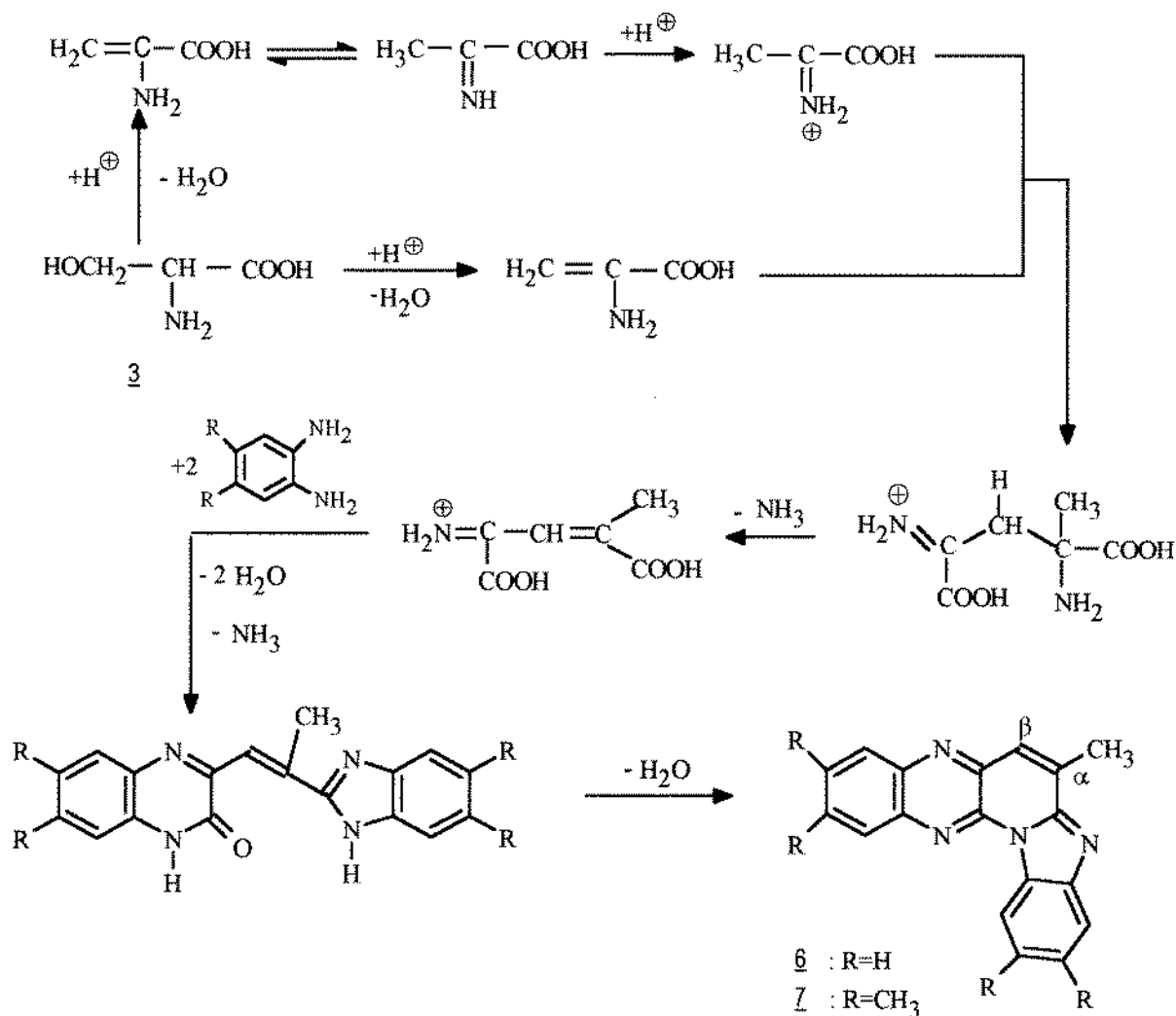


schéma 3

L'identification des produits 4-7 a été faite sur la base des méthodes spectrales suivantes: RMN ¹H, IR, spectrométrie de masse ainsi que par leurs analyses élémentaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaires. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 (200 MHz). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse TSQ 700 (Finnigan MAT, San José CA) 70 eV. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 577.

Synthèse des composés 4-7:**Mode opératoire général:**

On porte à reflux dans 20 ml d'acide chlorhydrique (5,5M) 10^{-2} mole de l'o-phénylènediamine **1** (4,5-diméthyl-1,2-phénylènediamine **2**) et 10^{-2} mole de la sérine **3** pendant trois jours. Après neutralisation par le carbonate de sodium, le mélange qui précipite est filtré, essoré sous pression réduite puis chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle:80/20).

Composé 4 :

-Rdt: 39%; F: 245-247°C (Hexane-acétate d'éthyle:20/80); M^+ (m/z=160); IR(KBr): $\nu_{C=O}$:1665 cm^{-1} ; ν_{NH} :3400 cm^{-1} ; RMN 1H (DMSO d_6): 2,40(s; 3H); 7,25-7,70(m; 4H); 8,00(s; 1H); Formule brute: $C_9H_8N_2O$; Calc: %C: 67,5; %H: 5,00; %N: 17,50; Tr: %C: 66,80; %H: 4,90; %N: 17,55.

Composé 5 :

-Rdt: 35%; F:209-211°C (Hexane-acétate d'éthyle:20/80); M^+ (m/z=188); IR(KBr): $\nu_{C=O}$:1670 cm^{-1} ; ν_{NH} :3405 cm^{-1} ; RMN 1H (DMSO d_6): 2,32(s; 6H); 2,50(s; 3H); 7,00(s; 1H); 7,55(s; 1H); 8,08(s;1H); Formule brute: $C_{11}H_{12}N_2O$; Calc: %C: 70,21; %H: 6,38; %N: 14,89; Tr: %C: 70,18; %H: 6,37; %N: 14,85.

Composé 6 :

-Rdt: 37%; F: 268-270°C (Hexane-acétate d'éthyle:20/80); M^+ (m/z=284); IR(KBr): $\nu_{C=N}$:1637 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$): 2,74(s; 3H); 7,77(s; 1H); 7,49-9,06(m, 8H); Formule brute: $C_{18}H_{12}N_4$; Calc: %C: 76,05; %H: 4,20; %N: 19,70; Tr: %C: 75,58; %H: 4,16; %N: 19,63..

Composé 7 :

-Rdt: 32%; F: 234-236°C (Hexane-acétate d'éthyle:20/80); M^+ (m/z=340); IR(KBr): $\nu_{C=N}$:1641 cm^{-1} ; RMN 1H (DMSO d_6): 2,11(s; 12H); 2,80(s; 3H); 7,04(s; 1H); 7,30(s; 1H); 7,44(s; 1H); 7,55(s; 1H); 8,02(s; 1H); Formule brute: $C_{22}H_{20}N_4$; Calc: %C: 77,65; %H: 5,88; %N: 16,47; Tr: %C: 77,57; %H: 5,84; %N: 16,42.

REFERENCES:

- [1] C.Guidon, V.Loppinet et P.Greiveldinger. *Soc.Pharm.Biol.Lorraine*, **1975**, 3(2),50.
[2] Y.P.Rathi et G.C.Saxena.*Pesticides*, **1977**, 11(11), 33.

- [3] S.A. Sokolova, G.L. Mednik. *Farmakol. Toksikol. (Moscou)*, **1973**, 36, 468.
- [4] M. Inoue, T. Saito, K. Arai, S. Kidokoro, H. Okuzawa. *Jpn. Kokai*, **1974**, 7, 476, 870, *Chem. Abstr.*, **1975**, 82, 16840 c.
- [5] E. Szarvasi, D. Festal, M. Grand, J.C. Depin et T.N. Luong. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1981**, 16, 327.
- [6] A. Oskar, T. Mikkel et M. Peter (Neurosearch A/S). *Eur. Pat. App. EP 545,845 (CL.C 07 D 235/30)*, 09 Juin **1993**, *US, Appl. 801, 754*, 03 Dec **1991**; 13pp.
- [7] P. Juliusz, S. Andrzej, M. Lucyner, J. Janina, K. Jerry, K. Maria, M. Blazej. *Arch. Pharm.*, **1993**, 326 (4), 237 (Ger).
- [8] S.M. Seshpaude, K. Naim. *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **1967**, 40, 998.
- [9] W. Gauss, H. Herlinger et M. Plempel. (*Farbenfabriken Bayer A.G*) *Belg.*, **1971**; 016.
- [10] A. Kreuzberger et M. Egger. *Arch. Pharm.*, **1982**, 315, 438.
- [11] D.D. Chapman. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2498.
- [12] G.W. Danawan, P.W. Hairsine, D.R. Rowlands, J.W. Taylor et R. Westwood. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1982**, 1049.

