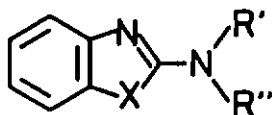


**SUBSTITUTION NUCLEOPHILE PAR DES AMINES  
DES GROUPES MERCAPTO-2 ET AMINO-2  
DANS LA SERIE DES BENZAZOLES**



X = S, O, NH

THESE PRESENTEE A LA FACULTE DES SCIENCES PAR

FREDERIC BRUNNER

INGENIEUR CHIMISTE DIPLOME  
DE L'UNIVERSITE DE NEUCHATEL

POUR L'OBTENTION DU GRADE  
DE DOCTEUR ES SCIENCES

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

*Substitution nucléophile par des amines des  
groupes mercapto-2 et amino-2 dans la série  
des benzazoles*

de Monsieur *Frédéric Brunner*

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,  
sur le rapport des membres du jury,

*Messieurs R. Tabacchi, A. Jacot-Guillarmod,  
A. Gossauer (Fribourg) et L. Duc (Viège)*

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le *24 novembre 1986*

Le doyen:

*François Sigrist*

François Sigrist

Non, la science n'est pas une illusion,  
mais ce serait une illusion de croire  
que nous puissions trouver ailleurs ce  
qu'elle ne peut pas nous donner.

S. Freud

L'svenir d'une illusion

A ma mère

Le présent travail a été réalisé de janvier 1983 à octobre 1986 au département de Chimie Organique Analytique de l'Université de Neuchâtel sous la direction du Docteur Laurent Duc de la société Lonza à Viège et du Professeur Raffaele Tabacchi.

J'aimerais exprimer ici à M. le Professeur Tabacchi ma profonde reconnaissance pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant dans ses laboratoires, pour l'intérêt qu'il a manifesté durant ce travail et pour la liberté scientifique qu'il m'a laissée tout au long de mes recherches.

Je remercie très sincèrement le Docteur L. Duc pour son aide et ses précieux conseils ainsi que sa disponibilité permanente à répondre à mes nombreuses questions.

Mes remerciements s'adressent également à MM. les Professeurs André Jascot-Guillarmod du département de Chimie Organique de l'Université de Neuchâtel, Albert Goossauer du laboratoire de Chimie Organique de l'Université de Fribourg et au Docteur Laurent Duc de la société Lonza à Viège, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer au jury.

Je tiens en outre à remercier:

-Le Dr. K.J. Boosen, l'un des initiateurs de cette recherche, et son employeur l'entreprise Lonza qui ont permis la réalisation de ces travaux.

- Le Dr. S. Claude pour l'exécution des aspects.
- Le Dr. J. Caperos pour ses conseils précieux au sujet de l'ordinateur.
- Les Dr. J.M. Renaud, J. Gunzinger et G. Tsoupras pour leur amitié et leur aide.
- Mes collègues assistants, E. Vanoli, P. Allemand et C. Pulgarin pour leurs conseils et leur bonne humeur.
- Monsieur A. Jaanguenat pour les compléments apportés à ce travail dans le cadre de son travail de diplôme.
- Monsieur J.F. Marrel, laborant de la maison Lonza, qui a effectué la synthèse de certains des nos composés de départ.
- Mademoiselle K. Dufossé, Mesdemoiselles P. Broay et M.D. Perotti qui ont effectué une partie de leur apprentissage dans mon laboratoire.
- Je remercie aussi tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé et apporté leur soutien dans la réalisation de ce travail.

Enfin, je voudrais remercier le Département Cantonal de l'Instruction Publique pour m'avoir octroyé un poste d'assistant.

## TABLE DES MATIERES

		page
	Abréviations	1
<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
1.1	But du travail	4
1.2	Tautomérie dans les SH-2 et NH <sub>2</sub> -2 benzozoles	7
1.3	Raisons du choix du sujet	11
1.3.1	Intérêt des dérivés amino-2 benzozoles	13
<b>2</b>	<b>SUBSTITUTION DE LA FONCTION -SH par -NRR'</b>	<b>15</b>
2.1	Travaux décrits dans la littérature	16
2.1.1	Cas du mercapto-2 benzothiazole	16
2.1.2	Cas du mercapto-2 benzoxazole	21
2.1.3	Cas du mercapto-2 benzimidazole	24
2.1.4	Autres systèmes hétérocycliques	24
2.2	Option de recherche déduite des données bibliographiques du paragraphe 2.1	26
2.3	Rôle du SO <sub>2</sub> et de ses dérivés sur le substitution du groupe -SH par -NRR'	27
2.3.1	Mécanismes envisagés pour la transformation du MBT en dérivés N-2 substituée de l'ABT	27
2.3.2	Travaux pour élucider le rôle des dérivés de l'acide sulfureux	31

2.3.2.1	Vitesse de réaction	31
2.3.2.2	Composé d'addition	35
2.3.2.3	Forme protonée du MBT	36
2.3.2.4	Proposition sur la base des résultats précédente	37
2.3.2.5	Forme thiol et forme thione du MBT	41
2.3.2.6	Récapitulation des résultats du paragraphe 2.3	42
2.4	Essais de substitution de la fonction thiol du MBI	43
2.5	Conclusion des paragraphes 2.1 à 2.4	44
2.6	Hétérocycles autres que les benzazoles	45
2.6.1	Cas du mercapto-2 thiazole et de la mercapto-2 thiazoline	45
2.6.2	Cas de la mercapto-2 pyridine	46
2.6.2.1	Systèmes hétérocycliques avec excès ou déficiente en électrons $\pi$	46
2.6.2.1.1	Systèmes hétérocycliques avec un excès d'électrons $\pi$	46
2.6.2.1.2	Systèmes hétérocycliques déficients en électrons $\pi$	48
2.6.2.1.3	Travaux effectués	49
3	<b>SUBSTITUTION DU GROUPE AMINO-2 PAR DES AMINES DANS LA SERIE DES BENZAZOLES</b>	51
3.1	Nomenclature de la réaction	51
3.2	Publications concernant la transemination en position 2 des benzazoles	51

3.2.1	Caa de l'ABT	51
3.2.2	Caa de l'ABO et de l'ABI	54
3.2.3	Autrea exemplea de transamination en chimie hétérocyclique	54
3.2.4	Exemplea en chimie non hétérocyclique	56
3.3	Travaux personnels	60
3.3.1	Catalyae acide	60
3.3.2	Comparaison avec une imino-2 benzothiazoline	64
3.4	Amine de substitution	67
3.4.1	Synthèae de l'ABT marqué à l'azote 15 en position 2 et aa transformation en benzyl-ABT	68
3.5	Transamination de l'ABT au moyen d'une amine aromatique	74
3.6	Transamination de l'ABT par d'autres amines	78
3.7	Transamination de l'ABO	80
3.8	Transamination de l'ABI	82
3.9	Concluaison du chapitre 3	86
4	<b>TRANSAMINATION INTRAMOLECULAIRE DES (<math>\beta</math>-ALKYLAMINOETHYL)-1 AMINO-2 BENZIMIDAZOLES</b>	88
4.1	Préparation d'un aubatrat convenant à la transamination intramoléculaire	88
4.2	Transamination intramoléculaire	90
5	<b>CYCLISATION DES HYDROXYALKYLAMINO-2 BENZIMIDAZOLES</b>	94

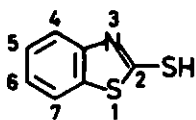
6	<b>TRANSAMINATION APPLIQUEE A DES HETEROCYCLES AUTRES QUE LES BENZAZOLES</b>	100
6.1	Transamination dans le cas des amino-2 thiazoles et des amino-2 thiazolines	100
6.2	Formes tautomères de l'AH <sub>2</sub> T	102
6.3	Intérêt des dérivés amino-2 thiazoliniques	103
7	<b>TRANSIMINATIONS</b>	105
8	<b>CONCLUSION DU TRAVAIL</b>	107
9	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>	110
9.1	Généralités	110
9.2	Essais effectués avec le MBT comme substrat	112
9.2.1	Méthode utilisée dans l'étude cinétique de la réaction MBT → Me-ABT	112
9.3	Essais effectués avec l'ABT comme substrat	114
9.3.1	Méthode utilisée dans l'étude cinétique de la réaction ABT → n-hexyl-ABT	114
9.3.2	Transamination de l'ABT	115
9.3.2.1	Mode opératoire général	115
9.3.2.2	Données spectroscopiques	118
9.3.3	Marquages isotopiques à l'azote 15	121
9.3.3.1	Synthèse de la N-phénylthiourée marquée à l'azote 15	121

9.3.3.2	Synthèse de l'ABT msrqué à l'azote 15 en position 2	121
9.3.3.3	Synthèse du benzyl-ABT à partir de l' <sup>15</sup> ABT	122
9.4	Transamination de l'ABO	123
9.4.1	Synthèse de l'amino-2 benzoxazole	123
9.4.2	Mode opératoire général pour la transamination de l'ABO	123
9.4.3	Données spectroscopiques	126
9.5	Transamination de l'ABI	132
9.5.1	Mode opératoire général pour la transamination de l'ABI par des amines simples	132
9.5.2	Mode opératoire général pour la transamination de l'ABI par des aminoalcools	133
9.5.3	Données spectroscopiques	135
9.6	Essais réisés avec la Me-3 IBT comme eubetrat	148
9.6.1	Synthèse de la Me-3 IBT	148
9.6.2	Méthode utilisés dans l'étude cinétique de la réaction Me-3 IBT $\longrightarrow$ Me-3 n-hexyl-IBT	148
9.6.3	Transimination de la Me-3 IBT	151
9.6.3.1	Mode opératoire général pour la transimination de la Me-3 IBT	151
9.6.3.2	Données spectroscopiques	153
9.7	Transamination de l'AH <sub>2</sub> T	157
9.7.1	Mode opératoire général pour la transamination de l'AH <sub>2</sub> T	157
9.7.2	Donnéee spectroecopiques	159

9.8	Synthèse du n-butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole	166
9.8.1	(8-Butylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole	168
9.8.2	n-Butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole	167
9.8.3	Données spectroscopiques	168
9.9	Synthèse des dérivés benzimidazoliques à trois cycles annelés à partir des hydroxyalkylamino-2 benzimidazoles	169
9.9.1	Mode opératoire général	169
9.9.2	Données spectroscopiques	170
9.10	Synthèse de la méthylamino-2 pyridine	175
9.11	Substitution par la méthylamine de la fonction thione de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2	175
9.11.1	Synthèse de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2	175
9.11.2	Synthèse de la Me-3 Ma-IBT	176
10	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	177
11	<b>RESUME</b>	189

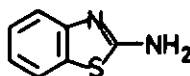
## Abrévistions

Nous svons sppliqué sux composés hétérocycliques, utilisés et préprésés su cours de ca travail, ls nomenclature et les abréviations suivantes:



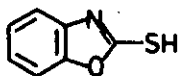
Mercapto-2 benzothiazole

MBT



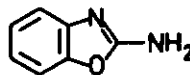
Amino-2 benzothiazole

ABT



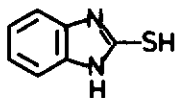
Mercapto-2 benzoxazole

MBO



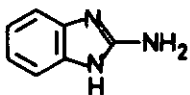
Amino-2 benzoxazole

ABO



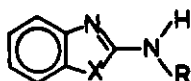
Mercapto-2 benzimidazole

MBI



Amino-2 benzimidazole

ABI



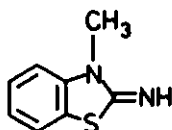
Alkylamino-2 benzazole

X = S, alkyl-ABT

X = O, alkyl-ABO

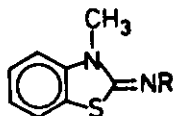
X = NH, alkyl-ABI

Exemple: méthylamino-2 benzothiazole = Me-ABT



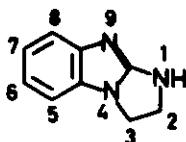
Méthyl-3 imino-2 benzothiazoline

Me-3 IBT



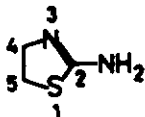
Méthyl-3 alkylimino-2 benzothiazoline

Me-3 alkyl-IBT



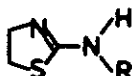
Dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole

H<sub>2</sub>IBI



Amino-2 thiazoline = amino-2 dihydro-3,4 thiazole

AH<sub>2</sub>T



Alkylamino-2 thiazoline = alkylamino-2 dihydro-3,4 thiazole

Alkyl-AH<sub>2</sub>T

De plus, selon l'usage international, nous utilisons les termes de Toe-OH et de Mee-OH pour désigner respectivement l'acide p-toluène sulfonique et l'acide méthane sulfonique.



mercapto-2 benzothiazole [1] [2] [3].

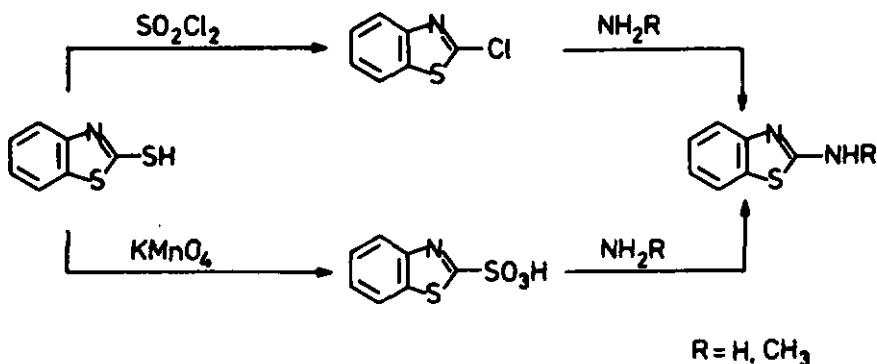


Schéma 1

Les deux méthodes sont fréquemment utilisées en chimie hétérocyclique. Par exemple les dérivés S-alkylés de la mercapto-2 pyridine, sont oxydés en esters sulfoniques dont la substitution par des amines est aisée [4]. La mercapto-6 purine et la méthylthio-6 purine sont transformées en halogéno-6 purines correspondantes [5] [6], qui sont ensuite substituées par des amines [7] [8]. L'amélioration du pouvoir nucléofuge du groupe thiol s'effectue également couramment par alkylation. La fonction alkylthio ainsi obtenue subit sans difficulté la substitution par des amines. Quelques exemples de cette manière de procéder sont cités aux paragraphes 2.1.2 et 2.1.4.

Lorsque le substrat de départ est un amino-2 benzothiazole, l'introduction des groupes R et R' sur l'atome d'azote exocyclique ne peut pas s'opérer de manière directe, par alkylation par exemple, parce qu'une telle réaction a lieu, soit exclusivement

en position 3 (cas de l'ABT [9] [10] [11]), soit d'une manière non spécifique aboutissant à la formation de produits di- et tri-N-alkylés (cas de l'ABI [9] [10]).

Pour éviter ces difficultés, on transforme, par acylation, la fonction amino-2 en amide. Le groupe carbonyle est ensuite réduit en groupe méthylène comme le montre l'exemple ci-après pour le cas de l'amino-2 benzimidazole [14].

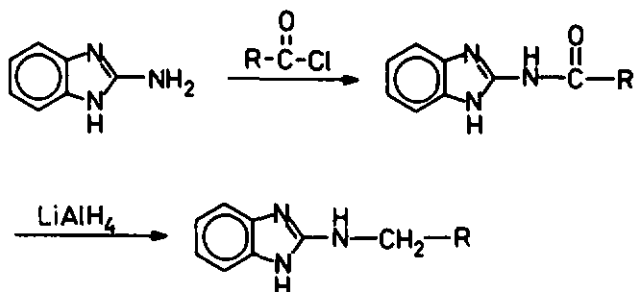
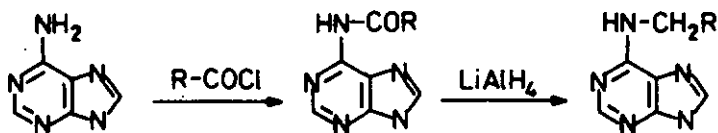


Schéma 2

De même, le Me-ABT s'obtient par transformation de l'ABT en N-(benzothiazolyl)-2 formamide au moyen d'anhydride acétoformique, suivie d'une réduction (LiAlH<sub>4</sub>) de la fonction formyle en groupe méthylène [35] [36].

Cette manière de pratiquer est courante en chimie hétérocyclique. On en citera un exemple dans la série des purines. Les dérivés de l'adénine, alkylés en position 6, sont obtenus avec de bons rendements selon le schéma ci-après [15] [16].



R = Ph-CH<sub>2</sub>- ; N<sup>6</sup>-benzyladenine (91 %) [15]

R =  ; N<sup>6</sup>-furfuryl-adenine (70 %) [16]

### Schéma 3

Ces exemples démontrent qu'une substitution en une seule étape, des fonctions -SH-2 et -NH<sub>2</sub>-2, par des amines, présente une amélioration synthétique appréciable pour l'obtention des dérivés de structure 1.

### 1.2 Tautomérie dans les SH-2 et NH<sub>2</sub>-2 benzazoles

Les mercapto-2 et amino-2 benzazoles existent sous deux formes tautomères, respectivement thiol-thione et amino-imino. La prédominance de l'une des deux formes dépend du milieu ou de l'état dans lequel se trouve le composé comme le montrent les nombreux travaux résumés ci-après.

#### Cas du MBT

Le MBT présente à l'état solide une structure bimoléculaire symétrique résultant de sa forme thiazoline liée par des ponts hydrogènes [20]. Une étude par rayons X a démontré la prédomi-

nance de la forme thione [22]. En solution dans l'eau et en milieu apolaire [23], la comparaison des spectres UV des isomères méthylthio-2 benzothiazole et méthyl-3 benzothiazoline thione-2 [21] a également démontré la prédominance de la forme thione, ce qui est également vrai en milieu acide [159]. Cependant, la forme mercapto est favorisée en solution alcaline [24] [63].

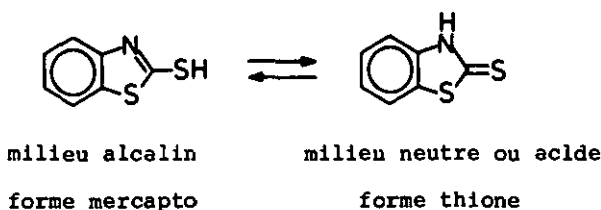


Figure 2

#### Cas du MBO

Des études spectroscopiques ont démontré la prédominance de la forme thione du MBO à l'état solide ainsi que dans le  $\text{CCl}_4$  [17], résultat confirmé par des mesures aux rayons X [18]. Les constantes de dissociation en milieu aqueux et dans le dioxane [19] indiquent aussi une prédominance de la forme thione.



Figure 3

### Cas du MBI

Le MBI prédomine sous sa forme thione [25] (spectroscopie UV), mais des auteurs russes ont démontré que dans l'eau, la forme -SH n'est pas négligeable [26].

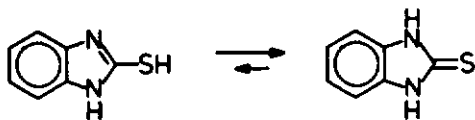


Figure 4

### Cas de l'ABT

Les spectres UV et IR des isomères N-méthylés de l'ABT indiquent que la forme amino prédomine à l'état solide et dans différents solvants polaires ou apolaires [29]. Les mesures des constantes de dissociation confirment ce résultat [30].

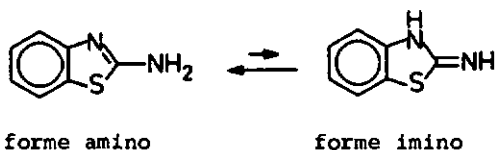


Figure 5

### Cas de l'ABO

L'ABO existe en solution aqueuse diluée sous sa forme amino, tandis que la forme imino prédomine à l'état solide [27] [28].

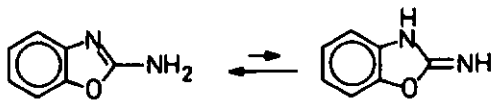


Figure 6

### Cas de l'ABI

L'ABI existe, à l'état cristallin ainsi qu'en solution dans le MeOH et le dioxanne, sous sa forme amino prédominante [31] [32].

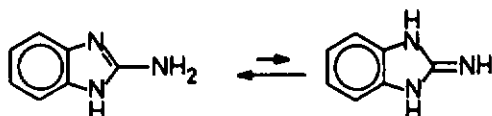


Figure 7

Dans ce mémoire, pour des raisons de commodité de rédaction et de lecture, ainsi que pour nous conformer à l'usage fréquent de la littérature, nous désignerons les benzazoles comportant la fonction thiol en position 2, par les termes de mercapto-2 benzothiazole, - benzoxazole et - benzimidazole, quelle que soit la forme tautomère prédominante.

Pour les mêmes raisons, les composés correspondants comportant la fonction amine en position 2, seront dénommés amino-2 benzothiazole, - benzoxazole et - benzimidazole.

De plus, comme le but principal de ce travail est l'étude de la valeur synthétique des mercapto-2 et amino-2 benzazoles, nous ne nous préoccupons que dans des cas particuliers de la forme tautomère prédominante dans nos conditions expérimentales.

### 1.3. Raisons du choix du sujet

Nous nous sommes proposés d'examiner la substitution des groupes SH-2 et NH<sub>2</sub>-2 dans la série des benzazoles par des amines pour les raisons suivantes.

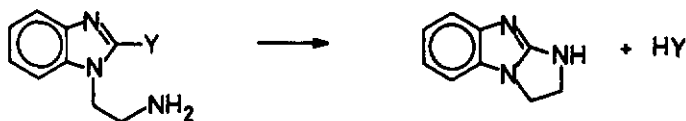
Dans sa thèse de doctorat, Claude [33] a étudié la fragmentation par impact électronique de dérivés de l'ABT, dont la plupart d'entre eux avaient été préparés par substitution des fonctions mercapto-2 et amino-2 du benzothiazole par des amines [34] [35] [36]. Il était donc intéressant d'examiner l'extension de telles réactions aux autres benzazoles, parce qu'à notre connaissance aucune étude systématique n'avait encore été entreprise dans ce domaine.

En 1946, Ubaldini et Fiorenza [37] ont préparé l'ABT et le Me-ABT en transformant le MBT par une solution aqueuse de NH<sub>2</sub> et respectivement de méthylamine, en présence de SO<sub>2</sub> ou de sulfite d'ammonium. Pour expliquer la réaction, ces auteurs ont proposé deux mécanismes dans lesquels ils font intervenir les deux derniers réactifs comme catalyseurs sur la base de peu de preuves expérimentales. L'élucidation de l'effet du SO<sub>2</sub> et du (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> nous paraissait primordial avant d'examiner la généralisation de cette réaction aux deux autres dérivés mercapto-2 benzazoles.

Taylor, spécialiste de renommée internationale en chimie hétérocyclique, dans un cours audio [38] commercialisé par l'American Chemical Society, rend attentif l'auditeur que peu de travaux sont connus concernant la substitution du groupe -NH<sub>2</sub>

par des amines (échange amination) dans le domaine des hétérocycles. Une partie de notre sujet concerne donc un champ d'investigation peu exploré. Son étude peut déboucher, suivant les résultats, sur une application générale de l'"échange amination" à des composés hétérocycliques autres que les benzazoles.

De plus, des dérivés mercapto-2 ou amino-2 benzazoliques peuvent être le siège de cyclisations intramoléculaires aboutissant à trois cycles annelés comme le montre le schéma ci-dessous pour le cas particulier du dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]-benzimidazole. Ce type de réaction n'a pas encore été décrit dans la série des benzazoles.



Y = -NH<sub>2</sub>, -SH

Schéma 4

En outre, il est très avantageux du point de vue industriel, de réaliser des synthèses comportant un minimum d'étapes. Les prix de revient en sont ainsi considérablement abaissés [36]. La substitution directe des groupes -SH et -NH<sub>2</sub> de nos composés benzazoliques réalise cet objectif. Dans le cas où elle se révèle être généralisable à d'autres composés hétérocycliques analogues, elle devient applicable à une palette de

substrats de départ dont l'accès est aisé et peu coûteux, ce qui représente un avantage commercial indéniable. En effet, des molécules simples et de prix avantageux telles que la thiourée, le sulfure de carbone, le thiophosgène, les isothiocyanates, les halogénures du cyanogène, la guanidine, l'acide cyanhydrique, ou les nitriles organiques sont à la base de tels substrats.

Il faut également relever que la substitution du groupe mercapto par un halogène comme meilleur groupe partant, utilise des agents corrosifs tels que le  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  [1] [36], nécessitant l'emploi d'installations industrielles particulières dont le coût se répercute sur le prix de revient du produit final [36]. Enfin, les dérivés amino-2 benzazoles, trouvent un vaste champ d'utilisations en chimie pharmaceutique, en agrochimie et dans la fabrication des colorants. Ces diverses applications sont résumées dans le prochain paragraphe.

### 1.3.1 Intérêt des dérivés amino-2 benzazoles

Les alkylamino-2 benzothiazoles et leurs dérivés méthylés en position 6 sont des antituberculeux [39] [40] [41].

Certains amino-2 benzothiazoles possèdent des propriétés anti-malaria [42] [43], ou sont utilisés comme agents de protection des plantes [44].

Les alkoxy-carbonylamino-6 benzothiazoles, amino substitués en position 2, présentent des propriétés hypertensives [45].

Les amino-2 benzothiazoles trouvent un emploi dans la synthèse de colorants azoïques de dispersion [46].

L' amino-2 benzoxazole substitué en position 5 ou 6 par un atome de chlore ou de fluor est un relaxant musculaire [47], le thiazolylamino-2 benzoxazole, un antituberculeux [48].

L' amino-2 benzoxazole a une action paralysante [49] et un effet d' inhibition de la croissance des bactéries [50].

Les dérivés alkyl-, alkényl- et cycloalkylamino-2 benzoxazoles servent d' herbicides dans les rizières [51].

Les alkylamino-2 benzoxazoles sont utilisés dans les compositions antisolaïres comme absorbant des rayons UV [52].

Il n' est pas possible d' énumérer toutes les propriétés et applications des dérivés de l' amino-2 benzimidazole en quelques lignes. En effet, cette famille de composés possède un très large spectre d' activité biologique [53].

On lui connaît des propriétés antiparasitaires, anticancéreuse et pharmacologiques qui sont décrites dans une revue [54].

Il est probable que ces dérivés soient très efficaces contre différents parasites et désordres physiologiques [54].

Par ailleurs, signalons que les amino-2 benzimidazoles, comportant une fonction dérivée d' un acide carboxylique en position 1, manifestent des propriétés bactéricides et fongicides [55]; que les (alkyl-4 pipérazino)-2 benzimidazoles présentent des propriétés anti-inflammatoires [56], et que les dérivés anilino-2 benzimidazoles ont des propriétés analgésiques [57].

Récemment, des propriétés antihistaminiques ont été trouvées pour les composés du type pipéridino-2 alkyl-1, ou aryl-1, benzimidazole [58].

L'amino-2 benzoyl-5 benzimidazole est un précurseur du viricide "Euviroxime" et de l'anthelminthique "Mebendazole" [59].

## 2 SUBSTITUTION DE LA FONCTION -SH PAR -NRR'

### 2.1 Travaux décrits dans la littérature

L'utilité synthétique de la substitution du groupe -SH par des amines, a fait l'objet de travaux approfondis dans le cas du MBT, de recherches moins systématiques dans le cas du MBO et d'aucune publication dans le cas du MBI.

#### 2.1.1 Cas du mercapto-2 benzothiazole

Schéma général de la réaction:

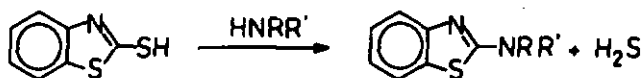


Schéma 5

Comme il a été mentionné sous 1.2, Ubaldini et Fiorenza [37], ont été les premiers à transformer le MBT en dérivés alkylami-2 benzothiazoles.

Ces chercheurs ont travaillé par analogie avec la réaction de Bucherer, qui permet de transformer un  $\alpha$  ou un  $\beta$ -naphthol en  $\alpha$  ou  $\beta$ -naphthylamine au moyen d'une amine en solution aqueuse contenant du SO<sub>2</sub> ou un sel de l'acide sulfureux, à des températures comprises entre 100 et 230 °C. Un bref aperçu de la réaction de Bucherer figure au paragraphe 2.3.

Ces auteurs italiens ont obtenu des rendements faibles ou

satisfaisantes en ABT ou en dérivés alkyl-ABT (voir tableau ci-dessous), en traitant le MBT dans l'eau par de l'ammoniac ou une amine primaire aliphatique dans un autoclave à 150 °C en présence de SO<sub>2</sub> ou de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> durant 4 heures.

Sous les mêmes conditions de réaction, les amines secondaires (pipéridine et diéthylamine) ne réagissent pas.

Tableau 1. Résultats obtenus par Ubaldini et Fiorenza [37]

Réactifs Moles	Conditions de réaction	Rendement en ABT ou alkyl-ABT
MBT / (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> / NH <sub>3</sub> 1,0    1,9    3,3	4 h. 150 °C	69 %
MBT / SO <sub>2</sub> / Me-NH <sub>2</sub> 0,03    0,07    0,16	4 h. 150 °C	54 %
MBT / SO <sub>2</sub> / Et-NH <sub>2</sub> 0,02    0,04    0,11	4 h. 150 °C	22 %

En 1972, la société Bayer a revendiqué dans un brevet [60] des rendements de 30 à 40 % supérieurs à ceux de Ubaldini et Fiorenza pour la préparation du Me-ABT. L'amélioration du rendement est due, soit à une durée de réaction plus longue,

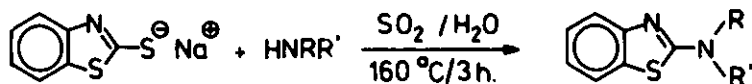
soit à l'utilisation comme substrat de départ du sel de sodium du MBT (NaMBT), comme le montrent les résultats du tableau 2.

Tableau 2. Résultats du brevet Bayer [60]

Réactifs Moles			Conditions de réaction	Rendement en Me-ABT
MBT / 0,5	SO <sub>2</sub> 1,0	/ Me-NH <sub>2</sub> 2,0	4 h. 160 °C	61 %
			24 h. 160 °C	91 %
NaMBT / 0,5	SO <sub>2</sub> 1,0	/ Me-NH <sub>2</sub> 2,0	3,5 h. 160 °C	95-98 %

A partir du NaMBT et d'amines secondaires, les chimistes de Bayer ont obtenu les alkyl-ABT correspondants avec des rendements généralement faibles [60] (tableau 3).

Tableau 3. Résultats du brevet Bayer [60] à partir du NaMBT  
et d'amines secondaires



Amine de substitution HNRR'	Rendement en ABT N-substitué en position 2
Diméthylamine	61 %
Diéthylamine	4 %
Pyrrolidine	29 %
Pipéridine	22 %
Hexaméthylénimine	12 %
Morpholine	47 %
N-méthyl- pipérazine	19 %

En 1978, un brevet suisse de la société Lonza [61] a démontré qu'il n'est pas nécessaire d'opérer avec le sel de sodium du MBT afin d'obtenir des rendements presque quantitatifs en méthyl-ABT ou en n-butyl-ABT pour un temps de réaction de 3 à 4 heures (tableau 4).

Tableau 4. Résultats du brevet Lonza [61] pour le Ma-ABT et le n-Bu-ABT

Réactifs Moles	Conditions de réaction	Rendement en Alkyl-ABT
MBT / Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / Me-NH <sub>2</sub> 0,17    0,33    0,70	4 h. 160 °C	98,2 %
MBT / K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> / n-Bu-NH <sub>2</sub> 0,17    0,33    0,70	4 h. 160 °C	93,0 %

Ce brevet revendique en outre l'utilisation de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5 H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2/3 H<sub>2</sub>O en plus du SO<sub>2</sub> et des sels bisulfiteux.

Les auteurs du brevet nous ont communiqué [36], que tous les composés revendiqués par Bayer ont été préparés avec des rendements analogues ou supérieurs de 5 à 10 % à ceux de la société allemande en appliquant la méthode décrite sous [61].

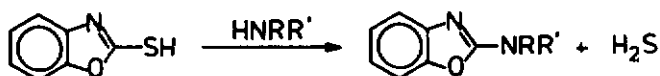
De plus, l'emploi d'amines secondaires telles que la diméthylamine et la pipéridine, ont donné des rendements respectifs de 87 et 50 % [36]. Par contre, les aryl-ABT ne peuvent pas être obtenus à l'état pur par leur méthode. La réaction de l'aniline et du MBT dans les conditions du tableau 4 aboutit à la formation d'une dizaine ou plus de composés dont l'un d'entre eux

est le dérivé désiré (analysé par chromatographie en phase gazeuse) [36].

Un brevet japonais de 1974 [62], prépare le méthylamino-2 méthyl-5 benzothiazole à partir du mercapto-2 méthyl-5 benzothiazole et de méthylamine, par chauffage de ces deux réactifs dans un rapport respectif de 1 à 4, à 140 - 150 °C, dans du toluène, un solvant non polaire. Cette méthode, appliquée par les chercheurs de Lonza à la préparation du méthylamino-2 benzothiazole à partir du MBT, a fourni un rendement de 88 % [36].

### 2.1.2 Cas du mercapto-2 benzoxazole

Schéma général de la réaction:



Schémas 6

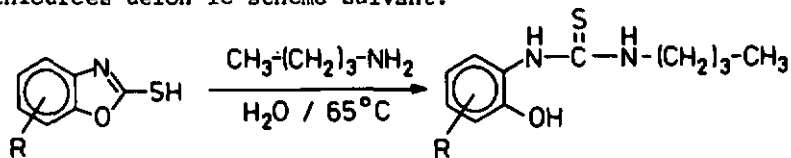
Le premier exemple d'une telle réaction date de 1934 [64].

Le MBO réagit avec la méthylamine dans un tube scellé à 100 °C durant 8 heures pour fournir le méthyl-ABO (rendement non indiqué dans la référence citée). Pendant plus de 30 ans, ce type de réaction n'a fait l'objet d'aucune publication.

En 1968, Davidkov et Simov [65] ont obtenu le diméthylamino-2, le morpholino-2 et le pipéridino-2 benzoxazole dans des rendements respectifs de 75 %, 60 % et 68 %, par chauffage à 100 °C du MBO dans un excès de diméthylamine ou de morpholine

ou de pipéridine sans solvant. La réaction avec la morpholine a été reprise par Ogura [66] qui a obtenu 66 % de morpholino-2-benzoxazole (1970) par chauffage à reflux du MBO dans un excès de morpholine.

Par réaction, à 65 °C, d'une solution aqueuse de butylamine et de MBO ou de ses dérivés substitués sur le noyau benzénique, Simov et Davidkov ont montré ultérieurement [67], une ouverture du cycle oxazole aboutissant, presque quantitativement dans certains cas, à la formation de N-(o-hydroxyphényl) N'-butylthiourées selon le schéma suivant:



Schémas 7

Ces auteurs ont également démontré qu'après quelques minutes entre 60 et 100 °C, l'ouverture du cycle oxazole par des amines primaires aliphatiques comportant 1 à 6 atomes de carbone, peut avoir lieu avec des rendements supérieurs à 50 % [68].

Les travaux de Simov et Davidkov démontrent par conséquent que la substitution du groupe thiol par des amines, est moins spécifique dans le cas du MBO que dans le cas du MBT. En effet, aucun exemple d'ouverture du cycle thiazole du MBT par des amines en solution aqueuse n'a été constaté dans les travaux discutés dans le paragraphe 2.1.1.

Ainsi, la méthode la plus "sûre" de préparation des dérivés

H-2-substitués de l'ABO à partir du MBO, consiste à améliorer le pouvoir nucléofuge du -SH en le méthylant et en procédant ensuite à la substitution [71] selon le schéma ci-après:

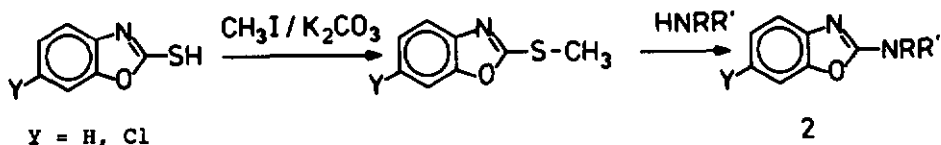


Schéma 8

D'après cette méthode [71], les dérivés de structure 2 (Y = H) ont été préparés avec les rendements indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5

R	R'	Rendement
H	n-Butyle	89 %
H	Benzyle	85 %
H	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	81 %
H	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	85 %
H	Phényle	85 %
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	90 %
Méthyle	Benzyle	69 %
Benzyle	Benzyle	51 %
Phényle	Benzyle	14 %

Il faut relever que cette technique de substitution n'a pas été appliquée au MBT et au MBI.

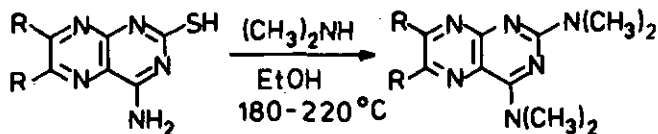
### 2.1.3 Cas du mercapto-2 benzimidazole

A notre connaissance, aucune substitution du groupe mercapto du MBI par des amines n'est décrite dans la littérature.

### 2.1.4 Autres systèmes hétérocycliques

La transformation en une seule étape d'une fonction thiol en groupe amino par l'intermédiaire d'une amine est peu connue dans les séries hétérocycliques autres que celle des benzazoles. Nous n'en connaissons qu'un exemple dans la série des ptéridines.

La mercapto-2 amino-4 diméthyl-6,7 ptéridine a été transformée par Taylor [72] [73] en bis-diméthylamino-2,4 diméthyl-6,7 ptéridine par un excès de diméthylamine dans l'éthanol sous des conditions relativement sévères (tube de verre scellé, 12 h. à 180 °C, puis 4 h. à 220 °C) selon le schéma suivant:



R = CH<sub>3</sub>

Schéma 9

Il faut noter que cette réaction substitue à la fois la fonction thiol-2 et la fonction amino-4 par le groupe N,N-diméthylamino. Cet exemple illustre donc également une réaction d'"échange amination".

D'une manière générale, la chimie hétérocyclique préfère améliorer le pouvoir nucléofuge du groupe -SH par oxydation (voir paragraphes 1.1) ou par alkylation (voir fin du paragraphe 2.1.2) avant de procéder à une attaque nucléophile. Cette méthode se retrouve dans la plupart des exemples décrits dans la littérature concernant la transformation du groupe -SH en -NRR'.

Parmi ceux-ci, il convient de relever la préparation de la (diméthyl-2,4 anilino)-2 thiazoline [74] selon la schéma 10.

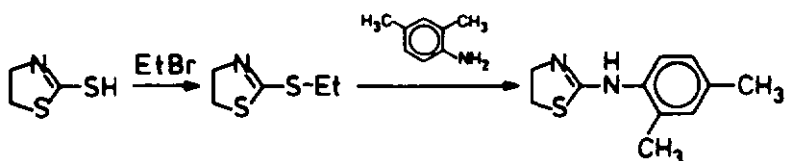
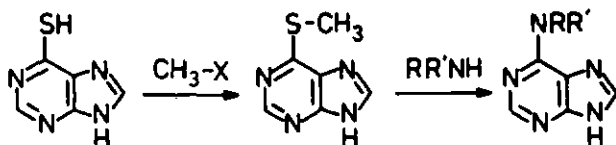


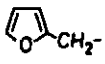
Schéma 10

Nous citerons également la transformation de la mercapto-6 purine en N<sup>6</sup>-alkyladénine qui a fait l'objet de nombreux travaux parce qu'on attribuait, à tort, à certain de ces dérivés (benzyle et furfuryle), la propriété de régulation de croissance des plantes [36]. Les rendements les concernant figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6



X = halogène ou  $-\text{OSO}_2\text{OCH}_3$

R	R'	Rendement	Référence
Me	H	72-74 %	[74] [75] [76]
Me	Me	45-79 %	[77] [78]
PhCH	H	44-96 %	[74] [75] [79] [80] [81]
	H	62-93 %	[79] [80] [81] [82] [83] [84]

## 2.2 Option de recherche déduite des données bibliographiques du paragraphe 2.1

D'après les résultats exposés au paragraphe 2.1, il nous a paru judicieux d'examiner la réaction de Ubaldini et Fiorenze [37], développée par Bayer [60] et Lonza [61], afin de mettre en évidence l'influence de l'anhydride sulfureux et de ses dérivés sur le déroulement de la réaction. Si ces composés minéraux

exercer un effet catalytique, nous sommes en présence d'une réaction qui a de fortes chances d'être applicable à d'autres systèmes hétérocycliques et de présenter un caractère général. En effet, le rôle d'un catalyseur est généralement d'augmenter la vitesse des réactions [148]. Les substitutions des fonctions thiole en chimie hétérocyclique seraient ainsi facilitées.

Nous recherchons cette généralité, parce que les substitutions de la fonction mercapto traitées du paragraphe 2.1.1 au paragraphe 2.1.4, sont tributaires de multiples facteurs (polarité du solvant, température, pouvoir nucléophile de l'amine, amélioration du groupe partant [36]), qui rendent difficile une généralisation de ces cas particuliers.

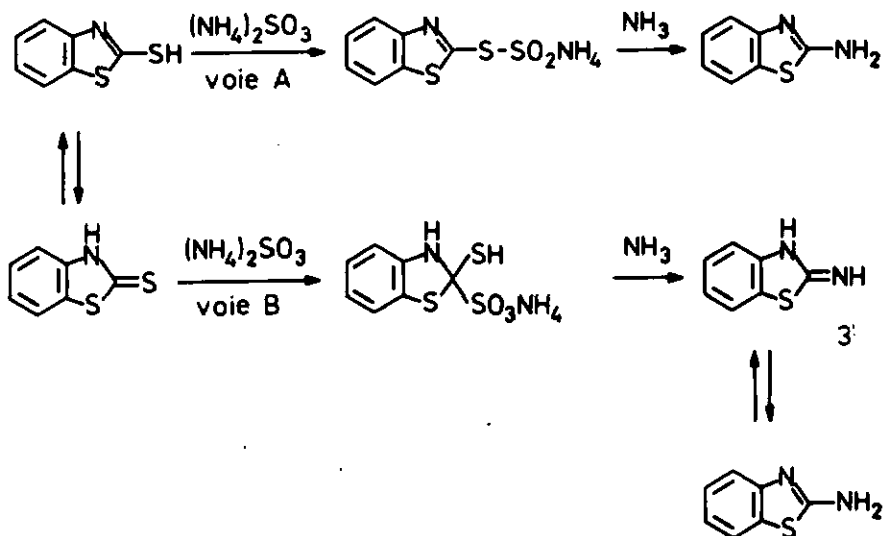
De plus, la réaction de Ubaldini et Fiorenza est intéressante du point de vue de la sécurité industrielle: son solvant, l'eau n'est pas inflammable et n'est pas toxique.

## 2.3 Rôle du SO<sub>2</sub> et de ses dérivés sur la substitution du groupe -SH par -NRR'

### 2.3.1 Mécanismes envisageables pour la transformation du MBT en dérivés N-2 substitués de l'ABT

Dans leur article, Ubaldini et Fiorenza [37] proposent, par analogie à la réaction de Bucherer, deux voies réactionnelles impliquant une catalyse due au (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, l'une formant un disulfure comme intermédiaires (voie A), et l'autre un compo-

sé d'addition sulfitique sur la forme thione du MBT (voie B)  
selon le schéma suivant:



Schémas 11

Ces auteurs optent pour la voie B en basant leur argumentation sur le fait que les amines secondaires, telles que la pipéridine et la diéthylamine, ne réagissent pas sous leurs conditions parce qu'elles ne peuvent pas engendrer la structure imino 3. Pour l'époque, l'hypothèse B est tout à fait raisonnable. En effet, elle est en accord avec le mécanisme admis pour la réaction de Bucherer qui consiste à transformer en solution aqueuse un naphтол en naphthylamine en présence d'ions bisulfite [85]. Ce mécanisme fait intervenir un composé bisulfite d'addition sur la forme cétonique du naphтол ou sur la forme imino de la naphthylamine selon le schéma:

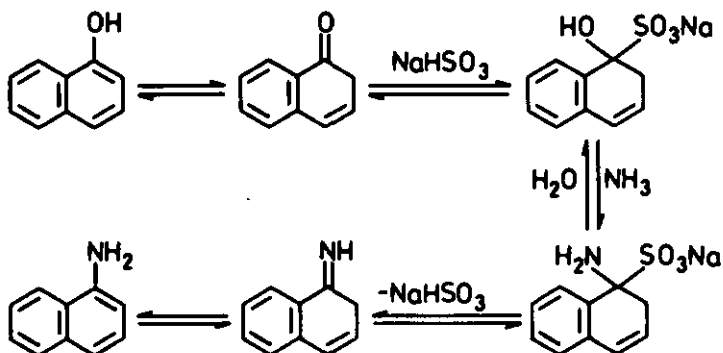


Schéma 12

Cette manière d'expliquer la réaction de Bucherer est compatible avec les résultats de la cinétique [86] qui démontrent d'une part l'effet catalytique des ions bisulfite, d'autre part la nécessité d'un rapport stoechiométrique entre le bisulfite et le dérivé naphthalénique.

En isolant le composé bisulfite d'addition, Rieche et Seeboth [87] [88] ont prouvé, en 1960, que l'intermédiaire est en réalité un équilibre tautomère entre les deux formes:

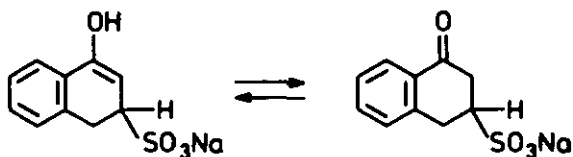


Schéma 13

Ils proposent un mécanisme impliquant dans la première étape, la protonation de la position 4 de l' $\alpha$ -naphtol suivie de l'ad-

dition du biaulfite en position 3 selon le schéma suivant:

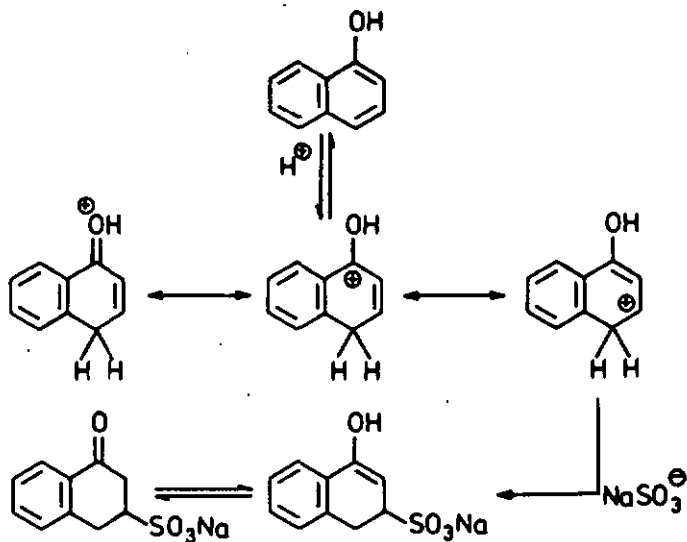


Schéma 14

Par analogie, ils préconisent un mécanisme semblable pour la transformation de la naphtylamine en naphtol.

Un autre mécanisme possible pour la transformation du MBT en dérivés de l'ABT est d'envisager une protonation de l'azote du MBT qui accélérerait l'attaque des amines sur sa forme thione libre ou protonée selon le schéma suivant:

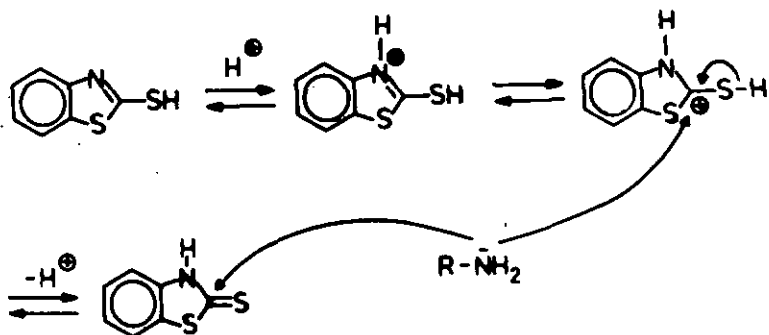


Schéma 15

En effet, la plupart des dérivés de l'acide sulfureux du brevet Lonze [61], sont des donneurs de protons, soit tels quels, soit par réaction avec l'eau [36] [89].

Deux d'entre eux, le  $\text{NaHSO}_3$  et le  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  sont d'ailleurs cités comme catalyseurs acides de substitution de la fonction amino de l'ABT par la méthylamine dans un brevet de la même firme [90].

### 2.3.2 Travaux pour élucider le rôle des dérivés de l'acide sulfureux

#### 2.3.2.1 Vitesse de réaction

Les résultats des brevets Bayer [60] et Lonze [61] sont en faveur d'une catalyse de la réaction par des ions du type bisulfite, comme le préconisait Ubaldini et Fiorenza [37], car, en leur absence, le rendement de la réaction diminue de moitié. En effet, une communication privée [36] nous a indiqué que le rendement de la réaction entre le  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  et le MBT, en

absence de ions dérivés du  $\text{SO}_2$ , n'est que de l'ordre de 40 à 45 %. Ce résultat démontre à priori un effet catalytique du  $\text{SO}_2$  et de ses dérivés. Cet effet, s'il a lieu, doit se manifester dans la cinétique de la réaction. C'est la raison pour laquelle, nous avons mesuré les vitesses de réaction entre la méthylamine et le MBT en présence et en absence d'ions bisulfite sous les conditions expérimentales de la référence [61], mais en utilisant un plus fort excès de méthylamine (rapport  $\text{MBT}/\text{Me-NH}_2 = 1/15$ ). La concentration  $[\text{CN}_2\text{NH}_2]$  ne variant pratiquement pas au cours de la réaction, nous nous trouvons dans le cas d'une réaction du pseudo premier-ordre [91] comme le montre le graphique de la figure 8. Dans ce cas, la vitesse observée s'exprime par la relation:

$$v = -d[\text{MBT}]/dt = k_{\text{obs}} \cdot [\text{MBT}]$$

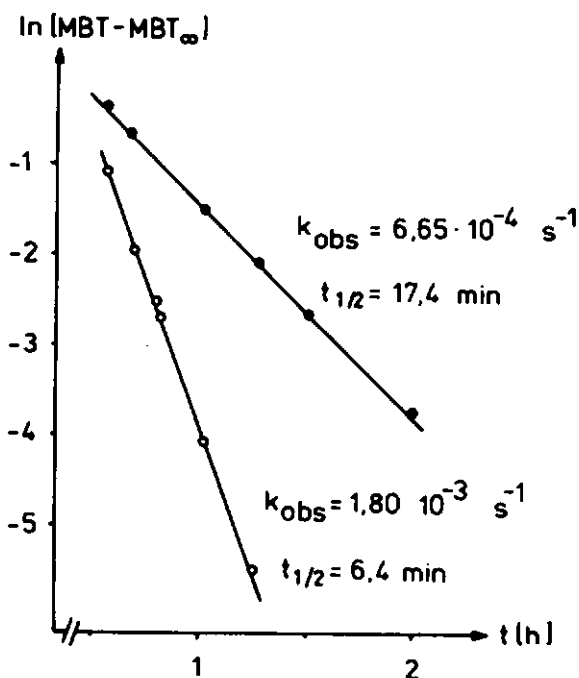
et le temps de demi-vie observé par l'équation:

$$t_{1/2} = (\ln 2)/k_{\text{obs}}$$

Nous avons effectué les essais en autoclave en présence (1/3 de la quantité stoechiométrique) et en absence de bisulfite de sodium à 160 °C dans l'eau, en variant le temps de réaction. Pour ce faire, nous avons arrêté cette dernière, au moment voulu, en refroidissant rapidement l'autoclave dans de la glace. Le taux de transformation du MBT a été déterminé en mesurant le rendement en Me-ABT (voir paragraphe 9.2.1, partie expérimentale).

Les constantes de vitesses observées ( $k_{obs}$ ) ont ensuite été déduites pour les deux réactions par la méthode graphique habituelle [149] qui est reportée ci-dessous :

Figure 8. Graphique de la substitution nucléophile du groupe -SH du MBT par la méthylamine, (●) en présence et (○) en absence de bisulfite de sodium



Les résultats indiqués sur ce graphique démontrent que le bisulfite n'exerce aucun effet catalytique comme le préconisaient Ubaldini et Fiorenza. Au contraire, sa présence ralentit la réaction par un facteur de l'ordre de 3.

Nous interprétons ce ralentissement en admettant que la réaction inverse ( $\text{Me-ABT} + \text{H}_2\text{S} \longrightarrow \text{MBT} + \text{Me-NH}_2$ ) est catalysée par le caractère acide du  $\text{NaHSO}_3$ . En effet, comme nous l'avons mentionné à la fin du paragraphe 2.3.1, le bisulfite de sodium et le dithionite de sodium sont, comme le Tos-OH, de bons catalyseurs de la substitution du groupe  $-\text{NH}_2$  de l'ABT par les amines [90]. En outre, un brevet de la société Lonza [150] démontre que l'ABT est transformé quantitativement en MBT par un excès d' $\text{H}_2\text{S}$  en milieu aqueux en présence d'un acide fort (Tos-OH ou  $\text{HCOOH}$ ). Ces deux arguments indiqueraient que sous les conditions utilisées par Ubaldini et Fiorenza [37], Bayer [60] et Lonza [61], une réaction d'équilibre s'établit dans l'autoclave selon le schéma:

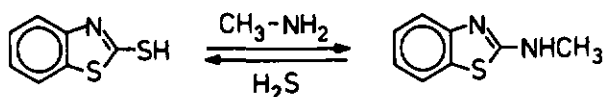


Schéma 16

Néanmoins, avant de considérer cette possibilité, nous avons poursuivi nos travaux, d'une part pour apporter des preuves chimiques que les hypothèses de Ubaldini et Fiorenza sont sans valeur, d'autre part pour vérifier notre proposition concernant un mécanisme impliquant une protonation du MBT.

### 2.3.2.2 Composé d'addition

Le mécanisme selon la voie B d'Ubaladini et Fiorenza (schémas 11, p. 28) fait intervenir un composé intermédiaire sulfite d'addition. Sous les conditions de Rieche et Saebboth [88], nous n'avons pas pu isoler de composé bisulfite du MBT (structure 4) ce qui est une preuve supplémentaire de la gratuité de cette hypothèse.



Figure 9

4

5

Le mécanisme selon la voie A d'Ubaladini et Fiorenza (p. 27) est improbable parce que Foye et coll. [92], n'ont pas pu isoler comme ils l'avaient voulu, l'intermédiaire de structure 5, lors de la réaction du chloro-2 benzothiazole avec le thiosulfate de sodium en milieu alcoolique aqueux. Cette réaction aboutit au MBT selon le schéma ci-dessous, ce qui a été vérifié par nous-mêmes.

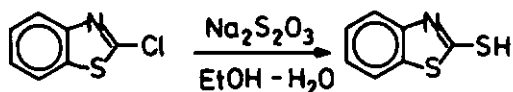


Schéma 17

Les faits expérimentaux développés ci-dessous sont également en défaveur des mécanismes proposés par Ubaladini et Fiorenza:

La réaction de Bucherer nécessite une quantité stoechiométrique des dérivés du  $\text{SO}_2$  par rapport au dérivé nsphtslénique, alors que dans le cas du MBT, les auteurs des références [37] et [61], travaillent avec un excès des sels mentionnés (cf. tableaux 1 et 4).

En outre, le brevet Lonzi utilise avec succès des sels qui ne sont pas réputés pour donner des composés d'additions sur les groupes carbonyles ( $\text{Ns}_2\text{S}_2\text{O}_6$ ,  $\text{Ns}_2\text{S}_2\text{O}_2 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ns}_2\text{SO}_2$ ,  $\text{Ns}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). De plus, les chimistes de Lonzi [61] et Byer [60] ont démontré, contrairement à Ubaldini et Fiorenza [37], que la réaction avait également lieu lorsqu'une amine secondaire était l'agent de substitution, ce qui infirme les arguments des chercheurs italiens en faveur de la voie B du schéma 11.

### 2.3.2.3 Forme protonée du MBT

Quelques essais nous ont montré que les sels n'avaient aucun effet sur le rendement de la réaction. En effet, en faisant réagir le MBT et la méthylamine en présence de  $\text{Toa-OH}$  ou de  $\text{H}_2\text{NRC1}$ , nous avons obtenu les mêmes rendements (40 - 45 %) qu'en leur absence [36].

De plus, en présence de sulfate de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), sel non donneur de protons [36] [89], la réaction donne des rendements du même ordre de grandeur que ceux qui ont été obtenus avec le  $\text{SO}_2$  ou le  $\text{NsHSO}_2$ , selon le caractère acide [36] [89].

Enfin, la forme benzothiazoline thione-2 du MBT provient d'une

protonation dans les conditions des références [37] [60] [61], est peu probable parce que l'excès d'amine rend le milieu fortement alcalin ( $\text{pH} > 10$  [36]). Dans ce dernier, c'est la forme thiol qui prédomine comme nous l'avons mentionné dans l'introduction de ce mémoire (paragraphe 1.2). Un de nos essais appuie fortement cette proposition. La réactivité, par rapport à la méthylamine, de la fonction thione de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2, est supérieure à celle du groupe mercapto du MBT (paragraphe 2.3.2.5).

#### 2.3.2.4 Proposition sur la base des résultats précédents

Comme nous l'avons mentionné à la fin de notre étude cinétique (paragraphes 2.3.2.1), la réaction en autoclave peut être gouvernée par un équilibre, ce qui ressort également du graphique des rendements ( $r$ ) en fonction du temps de réaction (figure 10).

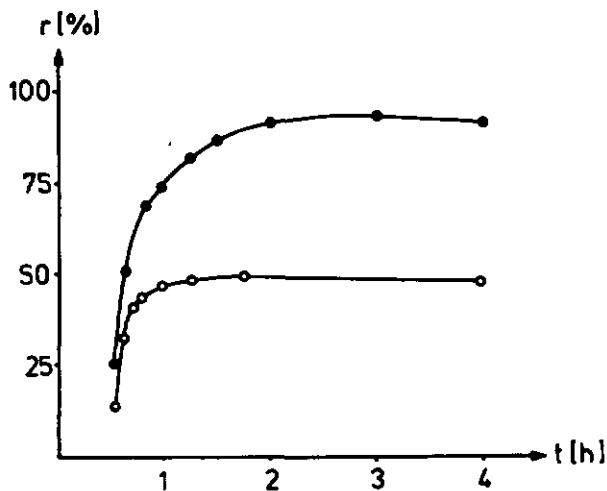


Figure 10. Rendements de la réaction  $\text{MBT} + \text{Me-NH}_2 \longrightarrow \text{Me-ABT}$  (●) en présence de bisulfite de sodium et sans bisulfite de sodium (○), en fonction du temps.

Nous schématisons cet équilibre de la façon suivante:

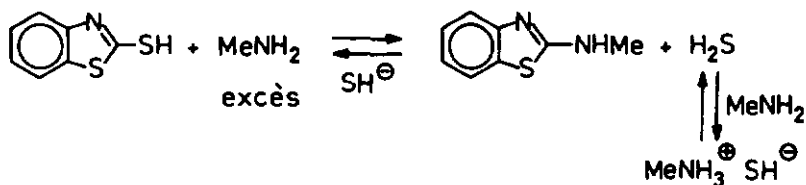


Schéma 18

Nous faisons intervenir les ions  $\text{SH}^\ominus$  et non  $\text{H}_2\text{S}$  pour la réaction de droite à gauche parce qu'en solution aqueuse alcaline ( $\text{pH} > 10$ ), l'acide sulfhydrique est totalement transformé en

sel [151] et les ions qui en résultent sont parmi les plus puissants nucléophiles connus [93].

Nous avons vérifié en laboratoire que cet équilibre avait bien lieu. Nous résumons ci-après les résultats qui nous permettent de tirer cette conclusion.

#### Déplacement de l'équilibre de gauche à droite.

Afin de montrer le déplacement d'équilibre de gauche à droite en absence de  $H_2S$ , nous avons fait réagir le MBT avec la méthylamine aqueuse dans les conditions du brevet Lonza [61] en absence de bisulfite de sodium. Nous avons ensuite évaporé l'hydrogène sulfuré et la méthylamine puis ajouté une nouvelle portion de  $CH_3NH_2$  au mélange réactionnel et poursuivi la réaction selon le même mode opératoire [61].

Cette façon de procéder nous a montré que le rendement en Me-ABT augmentait de 49 % (sans évaporation) à 67 et 79 % pour respectivement 1 et 3 éliminations des deux réactifs volatils. En supprimant l' $H_2S$  formé, non pas par étapes successives, mais en cours de réaction en utilisant un solvant et une amine de point d'ébullition élevé (glycol / benzylamine, chauffage dans un ballon à 160 °C), le rendement en benzyl-ABT s'élève à 93 % et la quantité d' $H_2S$  piégée sous forme de  $CuS$  est du même pourcentage. Cette réaction effectuée en autoclave (non élimination d' $H_2S$ ) ne fournit qu'un rendement de 63 %. Par contre, en milieu aqueux et en présence de bisulfite de sodium également en autoclave, il s'élève à nouveau à 93 %. Dans ce cas la présence de  $N_2S$  dans le milieu réactionnel en fin de réaction

n'a pas pu être mise en évidence au moyen d'un sel cuivrique. Des essais de déplacement de l'équilibre de gauche à droite par consommation de l' $H_2S$  in situ au moyen de sels métalliques tels que  $CuCl_2$ ,  $HgCl_2$ ,  $SnCl_2$ ,  $K_3Fe(CN)_6$ , ont été négatifs parce que ces métaux forment des complexes très stables avec les benzothiazoles [95].

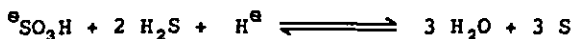
#### Déplacement de l'équilibre de droite à gauche.

La réaction de l' $H_2S$  et du méthylamino-2 benzothiazole en absence de sels bisulfite dans les conditions du brevet Lonza [61] fournit un rendement de 83 % en MBT, tandis qu'en présence de bisulfite de sodium, ce dernier n'est plus que de 15 %, ce qui démontre que le  $NaHSO_2$  élimine du milieu réactionnel l' $H_2S$  par réaction avec ce dernier, ce qui a été vérifié dans l'essai décrit ci-après.

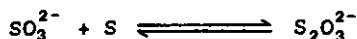
#### Consommation de l' $H_2S$ par le bisulfite de sodium.

Le bisulfite de sodium réagit avec l' $H_2S$  en solution aqueuse dans un autoclave à 160 °C en présence de méthylamine (4 h), pour donner du soufre après acidification.

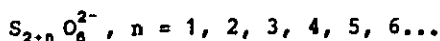
Cette consommation peut s'expliquer d'après les travaux de Hansen [94] de la manière suivante:



Le soufre formé dans cette première réaction réagit avec un ion sulfite pour donner un thiosulfate:



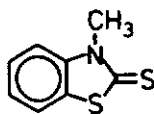
Le thiosulfate formé, donne ensuite sous nos conditions en présence de soufre (160 °C, 12 - 13 atm.) des polythionates:



Ces polythionates par acidification fournissent du soufre.

### 2.3.2.5 Forme thiol et forme thione du MBT

Comme nous l'avons mentionné au paragraphe 1.2, la forme thiol du MBT prédomine en milieu alcalin [24] [63]. Cependant afin de vérifier que sous les conditions expérimentales du brevet Lonze [61], la réactivité de la forme thione d'un composé de structure proche de celle du MBT était analogue ou différente à celle du mercapto-2 benzothiazole, nous avons synthétisé la méthyl-3 benzothiazoline thione-2 de structure 6.



6

Figure 11

Cette synthèse a été réalisée d'après Reed et coll. [152] en deux étapes à partir du MBT. Le sel de sodium de ce dernier est d'abord méthylié sur le soufre en position 2 par du sulfate de diméthyle. Le méthylthio-2 benzothiazole résultant est ensuite isomérisé par chauffage à 210 °C en présence d'iode comme catalyseur en méthyl-3 benzothiazoline thione-2. Ce dernier composé réagit à 110 °C au autoclave avec la méthylamine aqueuse en présence de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> avec un taux de transformation de 71 %. Sous les mêmes conditions le MBT n'est pas attaqué par la méthylamine [36]. Ce résultat démontre que la réactivité de la forme thione est supérieure à celle de la forme thiol. Ainsi,

sous les conditions de Ubaldini et Fiorenza [37] ou des brevets Bayer [60] et Lonza [61], le MBT réagit probablement, à l'état fondamental, sous sa forme mercapto, comme le laissent prévoir les études des références [24] et [63] (paragraphe 1.2).

#### 2.3.2.6 Récapitulation des résultats du paragraphe 2.3

Nos travaux prouvent que la réaction décrite par Ubaldini et Fiorenza [37] et développée par Bayer [60] et Lonza [61] ne subit pas d'effet catalytique de la part du  $\text{SO}_2$  et de ses dérivés. Ceux-ci peuvent même être considérés comme des inhibiteurs de la réaction puisqu'ils la ralentissent.

Cependant leur rôle est important lorsqu'on opère en autoclave parce qu'ils consomment l' $\text{H}_2\text{S}$  en l'oxydant en soufre. Ils servent ainsi à déplacer l'équilibre en faveur du produit de substitution de la fonction  $-\text{SH}$  du MBT par l'amine en éliminant du milieu réactionnel le puissant nucléophile  $\text{HS}^{\ominus}$  responsable de l'établissement de cet équilibre.

Il convient ici de remarquer, comme nous l'avons signalé à la fin du paragraphe 2.1.1, que la méthylamine substitue aisément le groupe thiol du MBT, dans du toluène, pour former le Me-ABT avec un rendement de 88 % [36]. Dans ce milieu non polaire, il est probable que l' $\text{H}_2\text{S}$  ne forma pas de sel avec la méthylamine, abaissant ainsi la force nucléophile du réactif responsable de la réaction inverse.

Sous les conditions des références [37] [60] et [61], le MBT réagit sous sa forme thiol avec la méthylamine, comme l'ont

démontré les essais comparatifs de la réactivité du MBT par rapport à celle de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2.

#### 2.4 Essais de substitution de la fonction thiol du MBI

Comme il a été démontré précédemment, la réaction de substitution par une amine du groupe SH-2 du MBT en présence de SO<sub>2</sub> ou de ses dérivés en milieu aqueux, ne présente un intérêt que si l'on opère dans des conditions (autoclave) ne permettant pas l'élimination de l'H<sub>2</sub>S au fur et à mesure de sa formation. Il s'agit donc d'un procédé ne présentant qu'un caractère particulier.

Cette constatation ne nous a pas incité à appliquer la méthode au mercapto-2 benzoxale, d'autant plus que certains cas de substitution de son groupe SH sont connus (paragraphe 2.1.2 [64] [65] [66]) et que ce type de réaction peut aboutir à des ouvertures du cycle oxazolique [67] [68].

Cependant, comme la littérature ne mentionne aucune substitution par des amines de la fonction thiol du MBI, nous l'avons appliquée à ce substrat.

Nous avons d'abord travaillé selon les conditions du brevet Lonza [61] avec la butylamine en présence de NaHSO<sub>3</sub> aqueux. L'analyse par chromatographie gazeuse a montré que le MBI ne réagissait pas sous ces conditions. Nous avons ensuite opéré en milieu apolaire (toluène) selon la communication privée du paragraphe 2.1.1 [36] (p. 21). Le même résultat a été obtenu.

En effet, le MBI et un fort excès de butylamine (MBI/butylamine: 1/15) dans du toluène à 160 °C ne réagissent pas.

Nous avons en outre examiné cette réaction sous les mêmes conditions que ci-devant, en présence de Tos-OH. Cet essai nous paraissait judicieux. En effet, comme nous le verrons au chapitre 3, (paragraphe 3.8), la substitution du groupe amino de l'ABI par des amines, catalysées par le Tos-OH donne d'excellents rendements dans le toluène. Dans le cas du MBI, l'analyse du mélange réactionnel par chromatographie en phase gazeuse, nous a démontré que ce substrat n'était pas attaqué par la butylamine sous ces conditions.

Tous ces résultats négatifs prouvent que la fonction thiol du MBI est stable vis à vis des amines sous les diverses conditions utilisées au cours de ce travail, contrairement au groupe -SH du MBT et du MBO.

## 2.5 Conclusion des paragraphes 2.1 à 2.4

La substitution par des amines de la fonction thiol en position 2 des benzazoles, revêt un caractère non général.

En effet, dans le cas du MBT, elle est effective lorsque le nucléophile est une amine primaire ou secondaire aliphatique ou hétérocyclique saturée [60] [61] [36]. Elle n'a pas lieu lorsque qu'une amine aromatique sert de nucléophile (cas de l'aniline [36]).

Dans le cas du MBO, elle n'est pas spécifique, des ouvertures

du cycle oxazolique se produisant dans certains cas [67] [68].  
Enfin, elle n'est pas du tout effective dans le cas du MBI.

## 2.6 Hétérocycles autres que les benzazoles

### 2.6.1 Cas du mercapto-2 thiazole et de la mercapto-2 thiazoline

Afin de vérifier si la substitution du groupe mercapto était reproductible pour des substrats de structure proche de celle du MBT, nous avons appliqué la méthode du brevet Lonza [61] au mercapto-2 thiazole et à la mercapto-2 thiazoline.

Nous avons procédé de la manière suivante:

Le mercapto-2 thiazole ou la mercapto-2 thiazoline ont été traités chacun par un excès de méthylamine aqueuse à 40 % en présence de bisulfite de sodium dans un autoclave à 150 °C durant 4 heures (rapport molaire: substrat 1, méthylamine 15, NaHSO<sub>3</sub> 1/3).

Dans les deux cas après refroidissement, nous avons obtenu des produits de dégradation huileux ne contenant pas le dérivé souhaité (contrôle par SM).

## 2.6.2 Cas de la mercapto-2 pyridine

### 2.6.2.1 Systèmes hétérocycliques avec excès ou déficiente en électrons $\pi$

Notre étude de la substitution de la fonction thiol en position 2 des benzazoles, concerne un groupe SH en  $\alpha$  par rapport à un atome d'azote appartenant à des hétérocycles comportant un excès d'électrons  $\pi$ . Qu'en est-il des groupes mercapto en position  $\alpha$  par rapport à un atome d'azote d'un système déficient en électrons  $\pi$ ?

Avant d'examiner cette question, il convient de rappeler brièvement ce qu'on entend par les deux définitions du titre de ce paragraphe.

#### 2.6.2.1.1 Systèmes hétérocycliques avec un excès d'électrons $\pi$

Le carbanion cyclopentadiényle est un cycle aromatique dans lequel 6 électrons  $\pi$  sont distribués sur 5 atomes de carbone. Ainsi, la densité électronique de chaque carbone est ds 1,2. Par comparaison avec le benzène, dans lequel cette densité électronique est de 1,0, l'anion cyclopentadiényle est défini comme un cycle comportant un excès d'électrons  $\pi$ .

Le remplacement d'un atome de carbone du cyclopentadiényle par un hétéroatome tel que O, S ou N aboutit à une molécule hétérocyclique neutre avec un excès d'électrons  $\pi$  dû aux doublets électroniques libres de ces hétéroatomes qui participent à la

résonance du cycle.

Dans le cas du pyrrole, la théorie des orbitales moléculaires [96] permet de déterminer les densités électroniques suivantes:

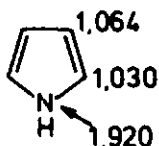


Figure 12

Nous remarquons que les densités électroniques de ces atomes de carbone sont plus faibles que dans le cas de l'anion cyclopentadiényle, mais plus élevées que pour le benzène.

En conséquence, de tels composés hétérocycliques sont définis comme possédant un excès d'électrons  $\pi$ . Les substrats benzazoliques étudiés dans ce travail sont classés dans ce type de systèmes hétérocycliques [153].

La théorie des orbitales moléculaires appliquée au benzoxazole et au benzimidazole donne les densités électroniques suivantes [154]:

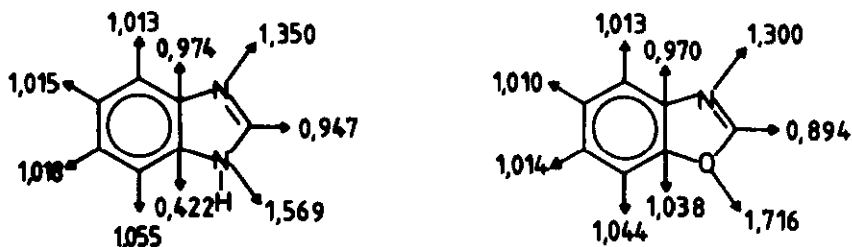


Figure 13

D'après ces valeurs, une attaque nucléophile est prévisible en position 2, une attaque électrophile en position 3 du cycle. Cependant l'attaque nucléophile doit être moins aisée sur la position 2 du benzimidazole que sur celle du benzoxazole, comme l'ont démontré nos travaux du paragraphe 2.4.

#### 2.6.2.1.2 Systemes hétérocycliques déficients en électrons $\pi$

Comme on l'a mentionné au paragraphe 2.6.2.1.1, la densité électronique des atomes de carbone du cycle benzénique est égale à 1. Le remplacement de l'un d'entre eux par un hétéroatome tel que O, S ou N aboutit à un hétérocycle dont les atomes de carbone possèdent, en général, une densité électronique inférieure à celle des carbones du noyau benzénique. C'est la raison pour laquelle de tels systèmes hétérocycliques sont définis comme étant déficients en électrons  $\pi$ . Cette déficience est due au fait que, dans ces cas, seule la différence d'électronégativité entre l'hétéroatome et le carbone exerce son effet, les électrons libres de l'hétéroatome ne participant pas à la résonance du cycle. Par exemple, la théorie des orbitales moléculaires [96] a établi que les atomes de carbones situés en  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'azote de la pyridine ont une densité électronique inférieure à 1,0. Cette dernière est même plus faible en position  $\alpha$  de la pyridine qu'en position 2 du benzoxazole. Par conséquent, la substitution par une amine de la fonction thiol de la mercapto-2 pyridine doit être aussi aisée si ce n'est plus, que dans le cas du benzoxazole [65] [66].

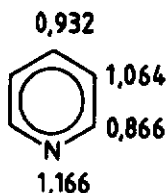


Figure 14

### 2.6.2.1.3 Travaux effectués

Nous avons examiné le cas de la mercapto-2 pyridine en opérant dans les conditions expérimentales du brevet Lonzs [61].

Nous avons fait réagir la mercapto-2 pyridine avec un excès de méthylamine à 40 % dans l'eau en présence de bisulfite de sodium dans un autoclave à 150 °C durant 4 heures (rapport molaire: substrat 1,  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  4,  $\text{NaHSO}_3$  1/3). Après extraction de la solution mère par de l'éther, nous avons isolé 63 % de méthylamino-2 pyridine (produit 7). La même réaction effectuée en absence de bisulfite a donné un rendement en méthylamino-2 pyridine de 4 % seulement, ce qui démontre dans ce cas également, que le rôle du  $\text{NaHSO}_3$  est probablement d'éliminer du milieu réactionnel l' $\text{H}_2\text{S}$  responsable de la réaction inverse. Cependant, une catalyse du type "réaction de Bucherer" ne peut pas être exclue sur la base de ce seul résultat.

L'exemple de la mercapto-2 pyridine démontre que les méthodes discutées dans ce chapitre 2, concernant la substitution de la fonction SH-2 des benzazoles, possède une forte probabilité d'application à des molécules hétérocycliques déficientes en électrons π ayant l'azote comme hétéroatome, et une fonction

thiol lié aux carbones de faible densité électronique, comme les mercapto quinoléines, les mercapto pyrimidines, les mercapto pyrazines, et les mercapto triazines.

Nous n'avons pas étendu nos recherches à ce type de substances parce que d'une part, elles sortent du domaine d'investigation que nous avons délimité au début de ce travail et que, d'autre part, parallèlement à l'étude de la substitution de la fonction mercapto-2 des benzazoles, nous obtenions d'excellents résultats pour la substitution du groupe amino en position 2 dans la même série.

L'ensemble de nos travaux concernant ce second type de substitution fait l'objet du chapitre 3 de ce mémoire.

### 3 SUBSTITUTION DU GROUPE AMINO-2 PAR DES AMINES DANS LA SERIE DES BENZAZOLES

#### 3.1 Nomenclature de la réaction

Les substitutions du groupe amino par une amine, sont généralement dénommées "échange d'amines", par analogie avec la terminologie anglo-saxonne (exchange amination), plus rarement transamination.

Dans ce mémoire, pour des raisons de commodité d'écriture et de lecture, nous utiliserons le terme de transamination par analogie avec la nomenclature universellement adoptée pour des réactions n'impliquant pas de changement de fonctions organiques comme la transestérification, la transamidation ou la transposition.

De même, l'échange de la fonction imino par une amine sera dénommée transimination.

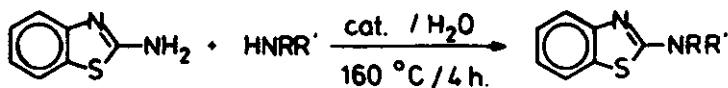
#### 3.2 Publications concernant la transamination en position 2 des benzazoles

##### 3.2.1 Cas de l'ABT

La première transamination décrite dans la littérature est protégée par un brevet de la maison Lonza [90] datant de 1978. Il s'agit de la transformation de l'ABT en alkylamino-2



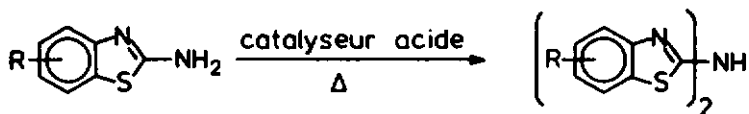
Tableau 7



HNRR'	Rendement en ABT N-2 substitué
Ethylamine	57 %
Propylamine	53 %
Diméthylsmine	25 %
Morpholine	72 %
Pipéridine	21 %
Pyrrolidine	56 %

En outre, il nous a été signalé que l'utilisation de l'aniline donne un rendement de 40 % en phényl-ABT [36].

Un brevet de la société Bayer datant de 1981 démontre que l'ABT peut être à la fois le substrat et le nucléophile [97]:



R = -H, méthyl-4 ou -6, méthoxy-4 ou 6, éthoxy-6, nitro-6, chloro-4,

Schéma 20

Ce brevet revendique, soit l'utilisation de phénol, de créaol ou d'acide propionique comme solvant et catalyseur, à 180 °C durant 20 heures, soit l'emploi d'un solvant aprotique tel que le N,N-diméthylformamide en présence d'acide sulfurique concentré durant 16 heures à 160 °C.

### 3.2.2 Cas de l'ABO et de l'ABI

A notre connaissance, aucune transamination n'a été étudiée dans le cas de ces hétérocycles.

### 3.2.3 Autres exemples de transamination en chimie hétérocyclique

Des travaux, ayant pour objet la transamination dans la chimie des pyrimidines, des purines et des ptéridines sont décrites dans la littérature.

En 1960, Whitehead et Traverso [98] ont publié la transamination par des amines primaires aliphatiques et aromatiques de méthyl-2 amino-6 pyrimidines substituées en position 4. En chauffant leurs chlorhydrates à 160 °C dans un tube de verre scellé en présence d'un excès d'amine, ils ont obtenu des rendements de 57 à 91 % selon la nature du substituant en position 4 (-OH ou -CH<sub>3</sub>) et des amines substituées (schémas ci-dessous).

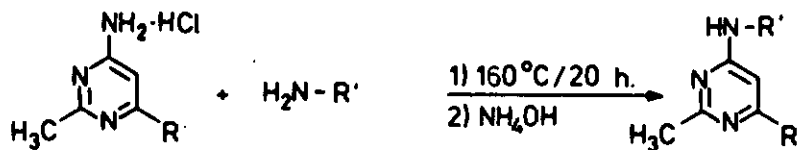


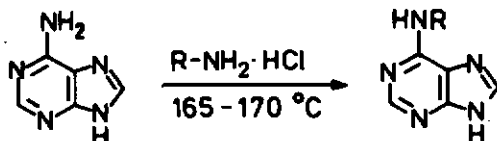
Schéma 21

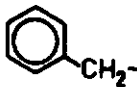
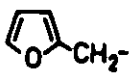
Whitehead et Traverso [98] ont également préparé d'après cette méthode, la benzylamino-6 purine et la furfurylamino-6 purine avec des rendements respectifs de 54 et 57 % à partir d'adénine et respectivement de benzylamine et de furfurylamine.

Par la suite, la préparation de ces derniers composés selon ce procédé a été reprise par différents auteurs pour les raisons citées à la fin du paragraphe 2.1.4.

Le tableau 8 présente leurs résultats:

Tableau 8



R	Rendement	Réf.
	54 %	[98]
	72 %	[99]
	60 %	[100]
	36-48 %	[155]
	57	[98]
	58	[100]

Comme nous l'avons mentionné au paragraphe 2.1.4, un exemple de transamination est connu dans la série des ptéridines. Taylor [72] [73], sous des conditions relativement rigoureuses (tube scellé, 180 °C 12 h., puis 210 °C 4 h.), a transformé en absence et en présence d'HCl comme catalyseur, la mercapto-2-amino-4-diméthyl-6,7-ptéridine en bis-diméthylamino-2,4-diméthyl-6,7-ptéridine avec un rendement de 21 %.

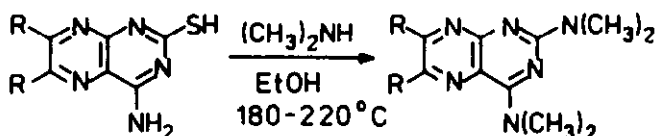


Schéma 22

Comme nous l'avons remarqué au paragraphe 2.1.4, ce procédé permet la substitution simultanée des groupes SH et NH<sub>2</sub> par la diméthylamine.

### 3.2.4 Exemple en chimie non hétérocyclique

Les dérivés de l'amidina sont le siège de transaminations selon le schéma suivant:

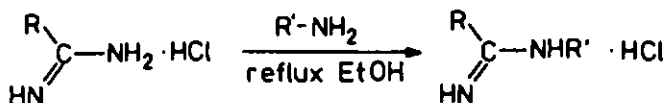


Schéma 23

Cette réaction se déroule aisément à reflux avec des amines

aliphatiques dans l'éthanol. Les rendements varient de 80 à 97 % [101].

Les N-alkylamidines réagissent de façon semblable, mais exigent des températures plus élevées (190 °C) [101].

Ces exemples sont intéressants, parce qu'il existe une analogie entre la structure des amidines et celle de nos amino-2 benzazoles, comme le montrent les deux formules ci-dessous :

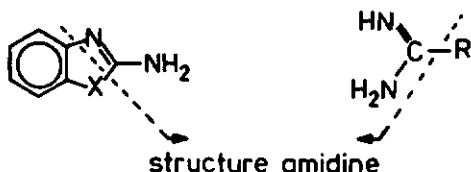


Figure 15

La probabilité d'extension de la transamination à l'ABO et à l'ABI est donc réelle.

La réaction de Bucherer [85] utilisant les naphthylamines comme substrat et une amine comme agent de substitution, est également un exemple de transamination :

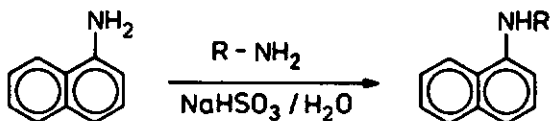


Schéma 24

La 8,8'-dinaphtylamine est obtenue de cette manière à partir de la 8-naphtylamine par chauffage à reflux 24 h. dans une solution aqueuse de bisulfite de sodium [102].

L'acide hydroxy-4 amino-7 naphthalène sulfonique-2 réagit de façon semblable dans une solution aqueuse de bisulfite de sodium à reflux durant 36 h. pour donner un rendement de 89 % en N,N di-(hydroxy-4 acide naphthalène sulfonique-2 yl-7) amine [102].

L'acide sulfanilique peut aussi catalyser la transamination du groupe amino de la naphtylamine selon le schéma suivant [103]:

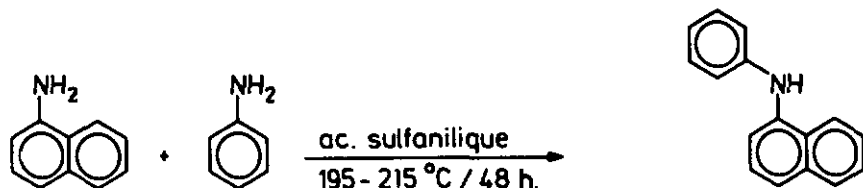


Schéma 25

Certains exemples de la littérature peuvent être considérés formellement comme des transaminations, mais dans la plupart des cas, leur mécanisme implique une élimination suivie d'une addition et non une substitution. Les exemples schématisés ci-dessous en sont une illustration.

Murahashi et coll. [104] ont préparé des amines secondaires à partir d'amines primaires par traitement avec des catalyseurs métalliques ou leurs dérivés (Pd, Ru, Rh, Ni-Raney, PdCl<sub>2</sub>, RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, RhCl<sub>3</sub>) selon le schéma 26.

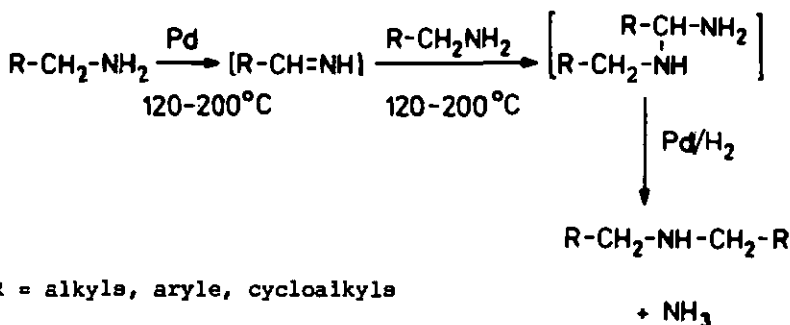


Schéma 26

La réaction se déroule de 120 à 200 °C à reflux ou dans un tube scellé suivant la volatilité de l'amine. Les rendements varient de 30 à 95 %.

Les amines secondaires réagissent de manière semblable [104].

Un mécanisme d'élimination suivie d'une addition intervient également lors de transaminations non catalysées, impliquant une base de Mannich comme substrat [105] (schéma ci-dessous).

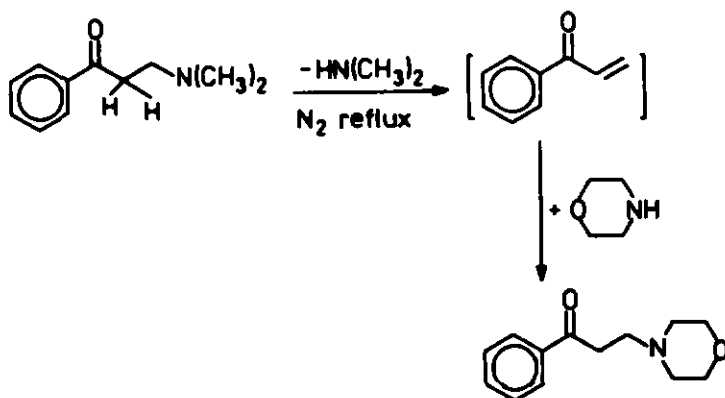


Schéma 27

Il est intéressant de noter que les bases de Mannich comportant un atome d'hydrogène en position 8 vinylique subissent facilement la transamination via un mécanisme d'élimination-addition [106]:

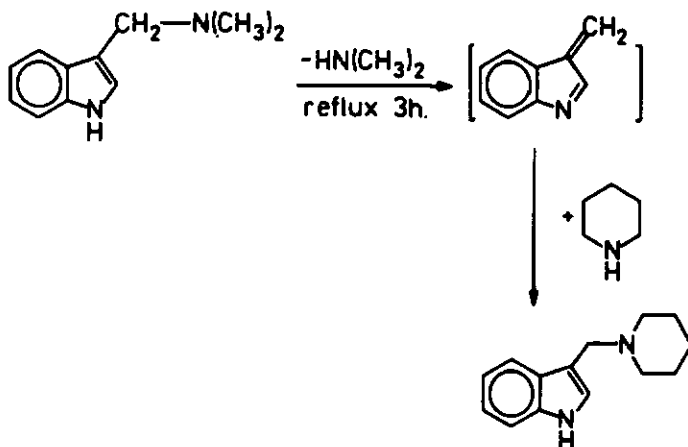


Schéma 28

La transamination a également lieu lorsque la base de Mannich est sous la forme de chlorhydrate. Dans ce cas, elle se déroule selon un mécanisme de substitution nucléophile et est accélérée par rapport aux deux précédentes réactions [107].

### 3.3 Travaux personnels

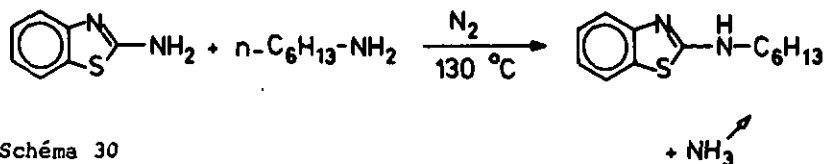
#### 3.3.1 Catalyse acide

Dans les publications citées sous 3.2, notamment dans le cas



de réactif selon [108]. L'essai impliquant la présence de Tos-OH a été réalisé avec une quantité de ce dernier égale à 1/3 de la quantité stoechiométrique.

La réaction a été effectuée à reflux à 130 °C sous un léger courant d'azote de manière à entraîner l'ammoniac formé pour le dissoudre dans de l'eau. Cette solution aqueuse a ensuite été titrée par de l'HCl en présence de phénolphthaléine comme indicateur.

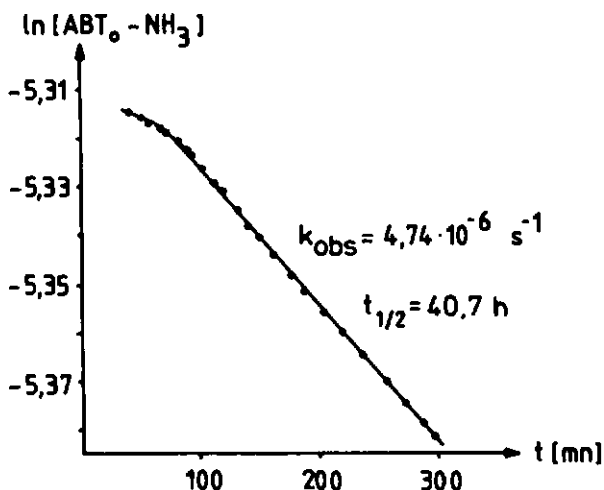


Sans acide, la réaction a lieu d'une manière si lente qu'aucune mesure n'a été possible (récupération de 99 % du produit de départ après 4 h. de réaction).

Par contre, en ajoutant 0,01 % en poids de Tos-OH par rapport à l'ABT, on observe un dégagement d'ammoniac après 10 minutes de chauffage à 130 °C.

Avec une quantité molaire de 1/3 de Tos-OH par rapport à l'ABT, on mesure une constante observée de vitesse de réaction de  $k_{\text{obs}} = 4,74 \cdot 10^{-6} \text{ a}^{-1}$ , et un temps de demi-vie de  $t_{1/2} = 40,7 \text{ h.}$ , comme l'indique le graphique ci-dessous:

Figure 16. Graphique de la cinétique de la transamination de l'ABT par l'hexylamine en présence de Toa-OH



Ces mesures montrent que la réaction est lente sous ces conditions ( $t_{1/2} = 40,7 \text{ h}$ ).

Afin de vérifier la récupération quantitative d'ammoniac par notre système d'entraînement à l'azote et de dissolution dans l'eau, nous avons déterminé par chromatographie en phase gazeuse le rendement en n-hexyl-ABT. Pour une durée de réaction de 4,50 h., ce dernier se monte à 6,8 %, valeur en parfait accord avec le rendement en  $\text{NH}_3$  mesuré par titration pour le même temps de réaction.

Les résultats des essais discutés dans ce paragraphe démontrant que la transamination de l'ABT par la n-hexylamine est catalysée par le Toa-OH; la vitesse de réaction en absence de cet acide étant infiniment plus faible qu'en sa présence.

### 3.3.2 Comparaison avec une imino-2 benzothiazoline

Bien qu'il y ait peu de chances d'après les résultats décrits dans la littérature [29] [30], que l'ABT réagisse sous sa forme imino, nous avons tout de même comparé sa réactivité avec celle d'une imino thiazoline, à savoir la Me-3 IBT, préparée par nous-mêmes dans la but de tester des transaminations (chap. 7), et dont la structure est la suivante:

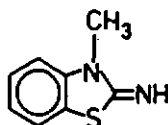
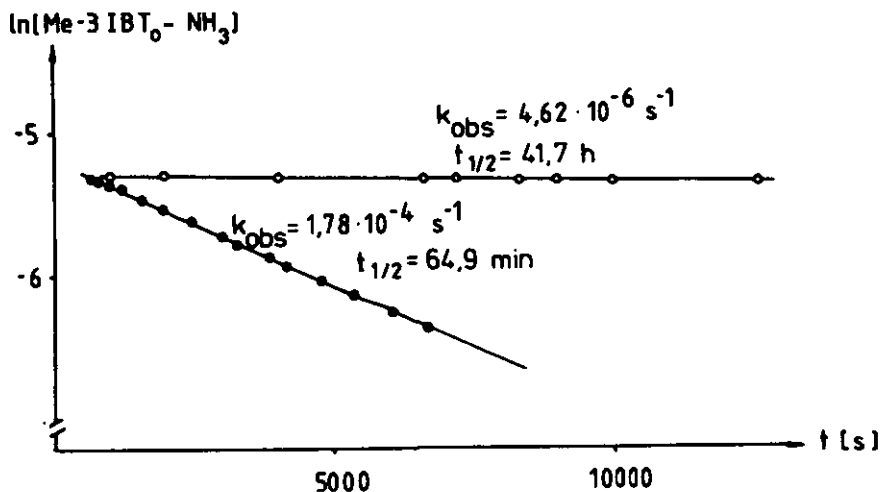


Schéma 31

8

Si la transamination selon 3.3.1 a lieu à une vitesse comparable à celle de l'imino ci-dessus, cela signifie une forte contribution de la forme imino de l'ABT lors de sa transamination par la n-hexylamine. Nous avons effectué des mesures cinétiques de transamination de la méthyl-3 IBT par la n-hexylamine dans les mêmes conditions que sous 3.3.1 et en utilisant la même technique de mesure (titrage du  $\text{NH}_3$ ). Nous avons également réalisé deux séries d'essais, l'une en absence de  $\text{Tox-OH}$ , l'autre en présence de cat acida. Les résultats figurent dans le graphique ci-dessous:

Figure 17. Graphique de la cinétique de la substitution de la fonction imine du Me-3 IBT par l'hexylamine, (●) en présence et (○) en absence de Tos-OH.



Les constantes des vitesses observées montrent que la transimination est catalysée par le Tos-OH, la réaction étant environ 100 fois plus rapide en sa présence qu'en son absence.

La récapitulation des résultats des mesures cinétiques concernant la transamination de l'ABT et la transimination de la méthyl-3 IBT par la n-hexylamine (tableau 9), démontrent qu'en absence de Tos-OH comme catalyseur, la transimination est infiniment plus rapide que la transamination et qu'elle a lieu à une vitesse environ 40 fois supérieure à celle de la transamination en présence de Tos-OH. Ces valeurs sont conformes à celles qui découlent d'études comparatives de la réactivité des

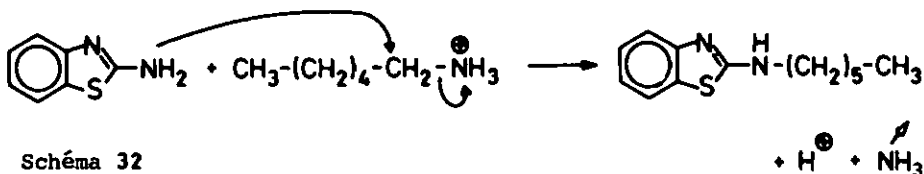
imines et des amines. Par exemple, l'hydrolyse des premières est aisées, alors que celles des secondes ne l'est pas [109]. Elle prouvent en outre que, lors de la transamination de l'ABT par la n-hexylamine dans les conditions du paragraphe 3.3.1, c'est la forme amino de l'ABT qui intervient dans l'étape déterminant la vitesse de la réaction et non pas sa forme imino.

Tableau 9. Récapitulation des résultats des mesures cinétiques concernant la transamination de l'ABT et la transimination de la méthyl-3 IBT par la n-hexylamine

Réaction	$k_{obs}$ (catalyse) / $t_{1/2}$ [s <sup>-1</sup> ] [min]	$k_{obs}$ (sans catalyseur) / $t_{1/2}$ [s <sup>-1</sup> ] [h]
Transamination	1,78 10 <sup>-4</sup> 64,9	4,62 10 <sup>-6</sup> 41,7
Transamination	4,74 10 <sup>-6</sup> 2440,7	pas de réaction

### 3.4 Amine de substitution

Lors de la transamination de l'ABT par la n-hexylamine, on constate que le nucléophile est plus basique que l'ABT, (pKa n-hexylamine = 10,64 [110], pKa ABT = 4,48 [110]). Comme la réaction est catalysée par les acides, il est raisonnable de penser que la protonation a lieu de préférence sur l'amine la plus basique. Une attaque nucléophile du -NH<sub>2</sub> de l'ABT sur la forme protonée de la n-hexylamine est donc envisageable selon:



Nous avons deux raisons de proposer une telle attaque. Selon le brevet Bayer [97], la transamination de l'ABT par lui-même a lieu avec des rendements quantitatifs dans le DMF en présence d'un catalyseur tel que l' $\text{N}_2\text{SO}_4$ . La fonction -NH<sub>2</sub> de l'ABT peut donc agir comme nucléophile.

Lors de la réaction de l'aniline (pKa = 4,63) avec la butylamine (pKa = 10,77), fournissant la N-butylaniline, Geller [111] a montré que le NH<sub>3</sub> est éliminé de la base la plus forte, soit de la n-butylamine.

Cependant, selon ce même auteur [111], ce genre d'élimination n'est pas général. En effet, lors de la réaction de l' $\alpha$ -naphthylamine (pKa = 3,92) avec l'aniline (pKa = 4,63), fournissant

la N-(naphthyl-1) aniline, le  $\text{NH}_3$  est éliminé de la base la plus faible, soit de l' $\alpha$ -naphthylamine. Les deux réactions sont catalysées par HCl et les preuves démontrant l'amine subissant la substitution ont été obtenues par marquage isotopique des groupes amino (azote 15).

Afin de déterminer si lors de la transamination de l'ABT par une amine, l'ammoniac était éliminé de l'ABT ou de l'amine aliphatique, nous avons effectué un marquage isotopique à l'azote 15 en position 2 de l'ABT.

Nous avons choisi comme partenaire la benzylamine, parce que les dérivés benzyliques subissent en milieu polaire des substitutions du type  $\text{SN}_1$  dues à la formation du cation benzylicarbone fortement stabilisé par résonance [156]. La probabilité de substitution du groupe amino de la benzylamine nous paraissait ainsi plus grande que celle de substitution de la même fonction de la n-hexylamine. De plus, le point d'ébullition de la benzylamine (185 °C) est de 55 °C plus élevé que celui de la n-hexylamine (130 °C), ce qui nous assure une réaction moins lente que celle qui a été étudiée sous 3.3.1 ( $t_{1/2} = 40,7$  h).

#### 3.4.1 Synthèse de l'ABT marqué à l'azote 15 en position 2 et sa transformation en benzyl-ABT

En faisant réagir le phénylthiocyanate avec de l' $^{15}\text{NH}_3$  gazeux dans du toluène, nous avons obtenu la phénylthiourée marquée à l'azote 15 sur le groupe  $-\text{NN}_2$  non substitué. Cette dernière a ensuite été cyclisée au moyen de  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  selon une

méthode connue [112] (schéms 33). Nous avons ainsi obtenu l'ABT marqué à l'<sup>15</sup>N sur le groupe amino (9).

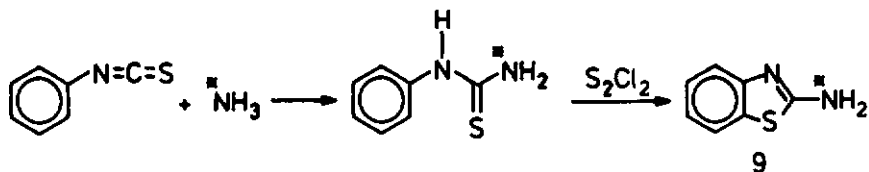


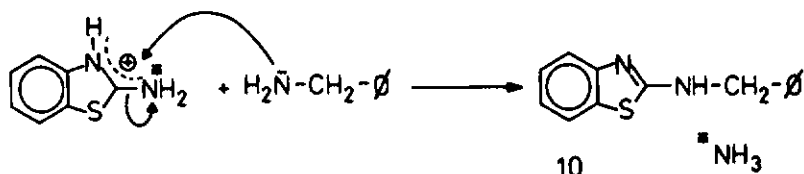
Schéma 33

Nous avons ensuite effectué la transamination de l'ABT marqué, avec un excès de 15 fois en benzylamine par rapport à la stoechiométrie, à reflux durant 4 heures, en présence de Tos-ON (0,33 mole pour une mole d'ABT).

Nous avons fait passer un léger courant d'azote dans le milieu réactionnel afin d'entraîner le NH<sub>3</sub> qui a été immédiatement neutralisé par barbotage dans une solution de HCl 2 N. Cette réaction nous a fourni un rendement de 97 % en benzyl-ABT (10). Nous avons alors comparé le spectre de masse du benzyl-ABT obtenu lors de cette réaction avec celui du benzyl-ABT (11) provenant d'une réaction identique impliquant des réactifs non marqués (figures 20 et 21). Cette comparaison nous a montré que le benzyl-ABT provenant de l'ABT marqué ne contenait pas d'azote 15, ce qui prouve que le NH<sub>3</sub> est éliminé de l'ABT et non de la benzylamine, c'est-à-dire de la base la plus faible (pKa ABT = 4,48; pKa benzylamine 9,62).

Nous n'avons malheureusement pas pu analyser au moyen du spectromètre de masse de notre Institut la teneur en azote 15 du  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , isolé par évaporation de la solution de  $\text{HCl}$  ayant servi à la neutralisation du  $\text{NH}_3$  provenant de la transamination de (9).

Les résultats décrits dans ce paragraphe, démontrent que l'ABT est protoné par le catalyseur acide et que le cation résultant est ensuite attaqué par la benzylamine selon le schéma suivant:



Notre étude, comme les travaux de Geller [111], prouve également qu'il est dangereux de proposer un mécanisme en basant son argumentation sur des données comme le  $\text{pK}_a$ , qui n'est pas un critère du pouvoir nucléophile d'une amine et qui de plus, ne concerne que l'état fondamental des réactifs. Dans notre cas, des connaissances sur la nature de l'état de transition sont donc nécessaires. Ce dernier doit impliquer, soit une structure de l'ABT fortement stabilisée qui peut être illustrée de la manière suivante,

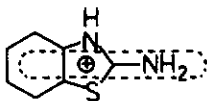
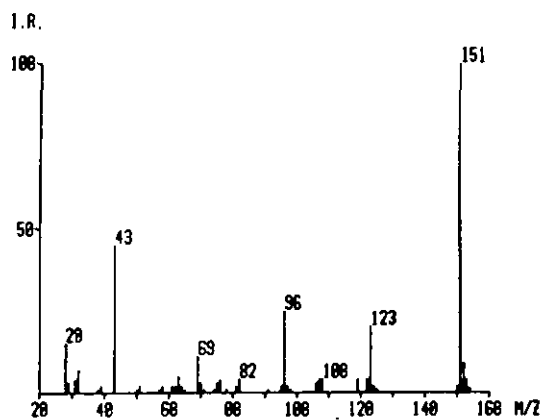


Figure 10



AMINO-2 BENZOTHAZOLE (AZOTE 15) (9)



AMINO-2 BENZOTHAZOLE

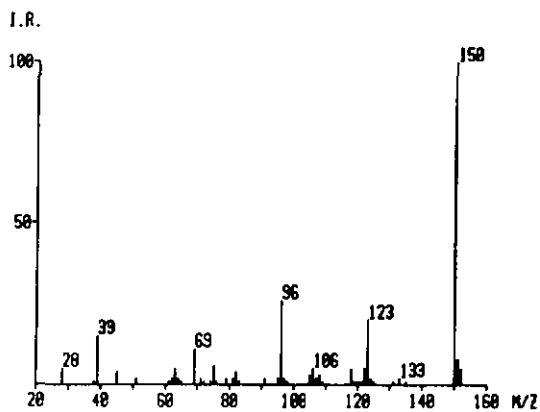
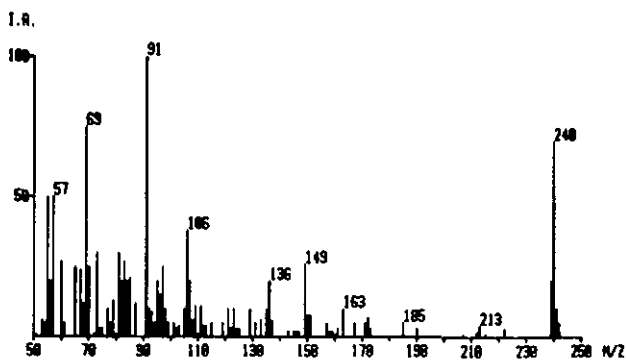


Figure 20. Spectres de masse de l'<sup>15</sup>ABT (9) et de l'ABT

BENZYLAMINO-2 BENZOTHAZOLE (10) (provenant de l'ABT marqué à l'azote 15)



BENZYLAMINO-2 BENZOTHAZOLE (11)

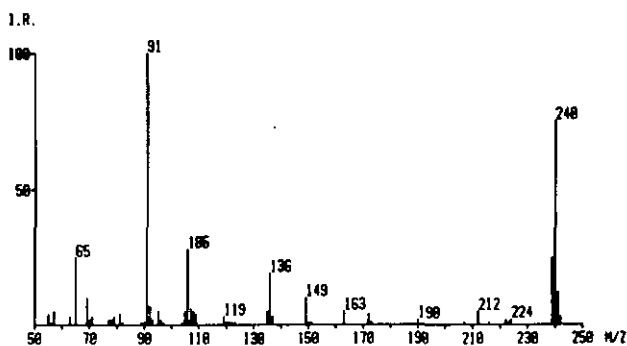
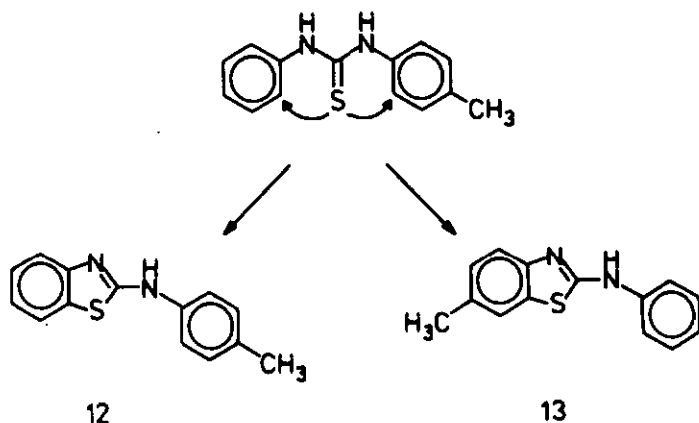


Figure 21. Spectres de masse du benzyl-ABT (10) issu de la réaction  $^{15}\text{N-ABT} + \text{benzylamine}$  et du benzyl-ABT témoin (11)

### 3.5 Transamination de l'ABT au moyen d'une amine aromatique

Par une communication privée de Lonza [36], nous avons eu connaissance que le MBT réagissait avec l'anilina selon les conditions du brevet [61] en donnant plus de dix produits dont le phényl-ABT en faible quantité (mise en évidence par chromatographie en phase gazeuse, voir p.20), et que la transamination de l'ABT fournissait avec un rendement de 40 %, du phényl-ABT pur. Ce dernier résultat est intéressant parce qu'il permet d'obtenir des arylamino-2 benzothiazoles, substitués en o, m et p, non contaminés par un ou des isomères.

En effet, la méthode classique de préparation de l'ABT et de ses dérivés N-substitués, consiste à cycliser des phénylthiourées au moyen de réactifs comme le  $S_2Cl_2$  [112], le  $SOCl_2$  [114] et le  $Br_2$  [2][115]. Nous avons d'ailleurs utilisé l'une de ces méthodes [112] pour l'obtention du  $^{16}N$ -ABT. (3.4.1, schéma 33). Or dans le cas où la phénylthiourée de départ est une N,N'-diarylthiourée dissymétrique, la cyclisation n'est pas spécifique et doit fournir au moins deux isomères suivant les substituants qui portent les noyaux benzéniques comme l'illustre le schéma ci-dessous dans le cas de la N-phényl N'-p-tolythiourée (11).



(12) p-tolylamino-2 benzothiazole

(13) méthyl-6 phénylamino-2 benzothiazole

Schéma 35

Metzger et Plank [116] classent les  $N,N'$ -diaryl thiourées dissymétriques en fonction de l'influence des substituants sur la facilité de cyclisation. Ces auteurs, constatant que le cycle thiazolique se referme en position ortho du groupe aryle le plus pauvre en électrons, ont établi la liste décroissante suivante:

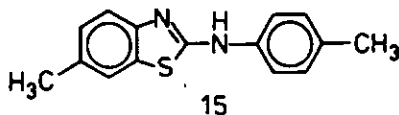
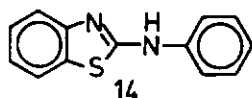
$\text{NO}_2 > \text{F} > \text{Cl} > \text{CN}, \text{COOEt}, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5 > \text{Br} > \text{I} > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_2, \text{H}$

qui indique que la cyclisation a lieu sur le noyau benzénique comportant le substituant le plus fortement attracteur d'électrons par mésomérie ou par électronégativité.

Étant donné que l'influence des substituants aliphatiques est la plus faible, la cyclisation de la N-phényl N'-p-tolyl-thiourée devrait aboutir aux isomères 12 et 13 du schéma 35.

Nous avons effectué la cyclisation de la N-phényl N'-p-tolylthiourée selon le procédé décrit par Fuchs [112] au moyen de  $S_2Cl_2$ .

Le produit brut de réaction a ensuite été analysé par chromatographie en phase gazeuse qui a révélé la présence de 3 composés dans un rapport de 5%, 85 % et 10 %. Par couplage chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse, nous avons identifié le premier d'entre eux comme étant le phényl-ABT (14), le deuxième comme étant un mélange de p-tolyl-ABT (12) et de méthyl-6 phényl-ABT (13), le dernier étant le méthyl-6 p-tolyl-ABT (15). (Voir schémas 35 et figure ci-dessous pour la structure de ces composés).



(14) phénylamino-2 benzothiazole

(15) méthyl-6 p-tolylamino-2 benzothiazole

Figure 22

Nous avons cyclisé la N-phényl N'-p-tolylthiourée au moyen de  $Br_2$  dans du chloroforme selon la méthode de Hungarshoff [115]. Les mêmes méthodes d'analyse que ci-dessus nous ont révélé que le produit brut de réaction était constitué de 14 % de (14), de 73 % d'un mélange de (12) et (13) et de 13 % de (15).

La cyclisation de la N-phényl N'-p-tolylthiourée au moyen de  $SOCl_2$ , d'après le procédé de Papenfuhs [157], fournit au moins 15 produits parmi lesquels (14), (15) et un mélange de (12) et

(13), mis en évidence par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats de ces différents essais montrent que la cyclisation de la N-phényl N'-p-tolylthiourée produit principalement les deux isomères du schéma 35. La transamination de l'ABT par une amine primaire aromatique substituée évite cette ambiguïté comme l'indique le schéma ci-dessous :

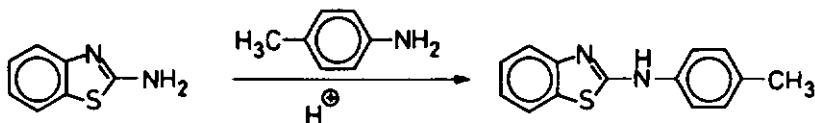
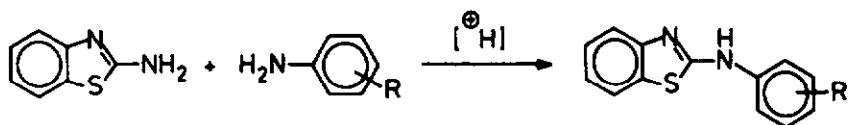


Schéma 36

Nous avons réalisé de telles transaminations avec l'o-, m- et p-toluidine en présence de Tos-OH en autoclave dans du toluène à 160 °C durant 5 h. Les rendements de nos essais sont du même ordre de grandeur que celui qui nous a été communiqué [36] pour la transamination de l'ABT avec l'aniline dans l'eau [36]. Ils sont consignés dans le tableau 10. Nous avons choisi le toluène comme solvant, parce que dans ce dernier, la transamination de l'ABO et de l'ABI fournit en général d'excellents rendements (paragraphe 3.7 et 3.8).

Tableau 10. Transamination de l'ABT avec la toluidine



Composé	Aniline substituée	Rendement en tolyl-ABT
74	R = o-CH <sub>3</sub>	41 %
75	m-CH <sub>3</sub>	37 %
12	p-CH <sub>3</sub>	37 %

Le composé (74) a déjà été synthétisé [33] selon la méthode du brevet Lonza [90] en milieu aqueux avec un rendement de 24 %. Le rendement a donc été amélioré en utilisant du toluène comme solvant.

Les produits (12) et (75) sont nouveaux; ils ont été identifiés par SM et <sup>1</sup>H-RMN.

La transamination est donc une bonne méthode pour obtenir d'une manière spécifique les dérivés N-arylamino-2 substitués du benzothiazole.

### 3.6 Transamination de l'ABT par d'autres amines

Nous n'avons pas effectué des essais systématiques concernant la transamination de l'ABT par divers types d'amines en milieu

toluénique et en présence de Toe-OH comme catalyseur, le brevet Lonza [90] ayant déjà démontré que la réaction était réalisable dans l'eau au moyen d'amines primaires ou secondaires aliphatiques ou hétérocycliques saturées (tableau 7 p. 53). Cependant, nous avons contrôlé et dans du toluène la transamination de l'ABT par la pipéridine, la pyrrolidine et la morpholine, catalysée par le Toe-OH fournissait de meilleurs résultats que dans l'eau. Les rendements obtenus furent du même ordre de grandeur que ceux du tableau 7, ce qui montre que les deux solvants peuvent être utilisés indifféremment. De plus, la préparation du benzyl-ABT (11) pour l'étude comparative des spectres de masse décrite au paragraphe 3.4.1 a fourni un rendement de 92 % par transamination de l'ABT au moyen de la benzylamine dans du toluène en présence de Toe-OH (1/3 de la quantité stoechiométrique). Un essai de transamination de l'ABT par l'o-chlorobenzylamine dans les mêmes conditions a donné un rendement de 58 % en (chloro-2 benzyl)-ABT (16) de structure:

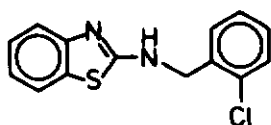


Figure 23

16

Le composé (11) est connu. Il a été synthétisé avec un rendement de 59 % par réaction d'o-aminothiophénol et de benzylisothiocyanate dans du toluène à reflux [39].

Le produit (16) est nouveau.

Tous les composés mentionnés dans ce paragraphe ont été

identifiés par SM et  $^1\text{H-RMN}$ .

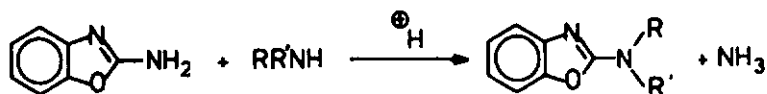
### 3.7 Transamination de l'ABO

Comme nous l'avons mentionné au paragraphe 2.1.2, le cycle oxazolique du MBO s'ouvre facilement en solution alcaline à chaud [67] [68]. L'ABO ne réagit pas de la même manière dans ce milieu, mais subit l'hydrolyse de sa fonction amino et fournit la benzoxazolinone-2 [118]. Cette réaction a également lieu en milieu acide par chauffage à reflux durant 5 h. dans de l'HCl 1 N. L'ABO donne, sous ces conditions, des rendements de 50 à 70 % en benzoxazolinone-2 [117].

Pour éviter de telles réactions, nous avons examiné la transamination de l'ABO dans du toluène. Le principe de la réaction se résume ainsi.

L'ABO et un excès de 15 fois en amine sont chauffés dans du toluène en autoclave à 160 °C durant 8 h. en présence de 1/3 de la quantité stoechiométrique de Mes-OH. Les produits sont isolés par évaporation du solvant puis purifiés par diverses méthodes simples (voir partie expérimentale, paragraphe 9.4). Nos résultats sont consignés dans le tableau 11 et démontrent que la transamination de l'ABO a lieu avec différents types d'amines. Les rendements sont bons, voire excellents.

Tsblesu 11



Composé	R	R'	Rendement
17	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	95 %
18	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H	80 %
19	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	H	88 %
20	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	H	95 %
21	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	H	98 %
22	Allyle	H	96 %
23	Benzyle	H	99 %
24	Picolyl-3	H	99 %
25	Furfuryle	H	70 %
26			97 %
27			91 %
28			94 %

Tous ces produits ont été identifiés par SM et <sup>1</sup>H-RMN.

Les dérivés 17, 18, 20, 23, 27, 28, ont été synthétisés par des sutsurs jsponsis, par substitution su moyen d'amines, soit d'un groupe thiométhyle [119], soit d'un groupe mercapto [66],

comme nous l'avons mentionné dans la partie bibliographique du chapitre 2 (paragraphe 2.1.2, p. 21).

Les produits 19, 21, 22, 24, 25 et 26 sont nouveaux.

L'ABO utilisé comme substrat de départ a été préparé par une méthode connue [160].

### 3.8 Transamination dans de l'ABI

Nos essais préliminaires ont montré que la transamination dans l'eau selon le brevet Lonza [90], donnaient de faibles rendements (CCM). Nous avons donc opté pour la même méthode que dans le cas de l'ABO (paragraphe 3.7).

Cependant, comme nos essais d'orientation selon ce procédé ne nous fournissaient pas des résultats du même ordre de grandeur que pour l'ABO, nous avons modifié la méthode en utilisant plus de catalyseur (1/2 de la quantité stoechiométrique) et une température légèrement supérieure (165 °C au lieu de 160 °C), le temps de réaction (8 h.), le solvant (toluène) et l'appareillage (autoclave) restant inchangés.

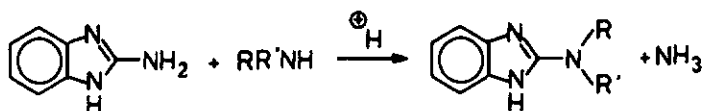
L'utilisation de la pipéridine, de la pyrrolidine et de la morpholine comme nucléophile a nécessité des opérations supplémentaires afin d'obtenir des rendements satisfaisants. La réaction a d'abord été effectuée dans les conditions décrites ci-dessus. Puis après avoir évaporé sous vide le toluène et l'amine en excès, nous avons réintroduit le résidu dans l'autoclave et rajouté le même excès d'amine et la même quantité de toluène que

précédemment vsnt de poursuivre la réaction.

Dans le cas de l'emploi de la pyrrolidine, cette opération s'est été réalisée deux fois. Dans le cas de l'utilisation de la pipéridine et de la morpholine, elle n'a été effectuée qu'une seule fois.

Les transaminations impliquant des aminoalcools comme nucléophiles (voir tableau 13), ont été effectuées dans le diglyme à reflux (160 à 165 °C) en présence d'une quantité stoechiométrique de Tos-OH. Ces réactions ont exigé un temps de chauffage de 48 heures. Les produits ont été isolés et purifiés comme il a été indiqué sous 3.7. Sous ces diverses conditions, les rendements de transamination sont bons comme le montrent les deux tableaux ci-après.

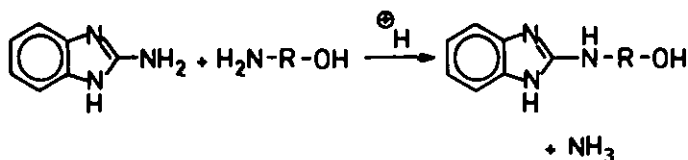
Tableau 12



Composé	R	R'	Rendement
29	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	79 %
30	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H	85 %
31	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	H	85 %
32	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	H	93 %
33	n-C <sub>6</sub> H <sub>17</sub> -	H	84 %
34	Allyle	H	72 %
35	Benzyle	H	100 %
36	Picolyle	H	84 %
37	o-Chloro benzyle	H	65 %
38			40-54-73 % 1)
39			17-100 % 1)
40			46-80 % 1)

1) Amélioration du rendement due aux traitements successifs de la solution initiale (page 82 bas et 83 haut).

Tableau 13



Composé	-R-	Rendement
41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	71 %
42	-(CH <sub>2</sub> - $\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ )-	91 %
43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	84 %
44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	64 %
45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	73 %

Tous les composés figurant dans ces deux tableaux ont été identifiés par SM et <sup>1</sup>H-RMN.

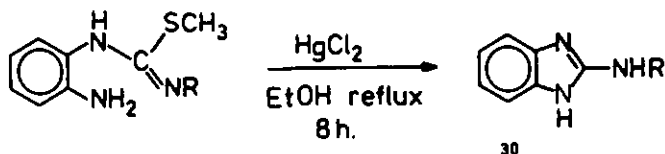
Les produits 30, 35, 39 et 41 sont connus.

Les produit 35 et 41 ont été synthétisés [120] dans des rendements respectifs de 90 et 80 %, en substituant par la benzylamine ou l'éthanolamine, la fonction acide sulfonique en position 2 du benzimidazole obtenue par oxidation du MBI au moyen de KMnO<sub>4</sub> dans du NaOH (rendement, 78 % [124]).

Les dérivés 39 et 30 ont été préparés respectivement par substitution de la fonction chloro en position 2 du benzimidazole par la pipéridine (rendement, 80 %) [121] et par cyclodésulfuration de la N-(o-aminophényl) N'-butyl S-méthylisothiourée au

moyen de  $\text{HgCl}_2$  (rendement, 37 % [122] [123]).

Cette dernière méthode se schématise de la manière suivante:



R = n-butyle

Schéma 37

Tous les autres composés sont nouveaux.

### 3.9 Conclusion du chapitre 3

Les résultats de ce chapitre démontrent que dans la série des benzazoles, la transamination du groupe amino en position 2, est une réaction plus générale que la substitution par des amines de la fonction thiol liée au même atome de carbone (chapitre 2).

En effet, les méthodes décrites dans la littérature montrent que seule la fonction thiol du MBT est substituée par différentes amines primaires ou secondaires aliphatiques ou hétérocycliques saturées avec des résultats non ambigus. Sa substitution au moyen de l'aniline fournit cependant plusieurs composés, ce qui lui enlève toute application à des amines aromatiques comme nucléophiles.

Le cas du MBO est équivoque, l'attaque par des amines aboutissant soit à la substitution de son groupe mercapto, soit à l'ouverture de son cycle oxazolique.

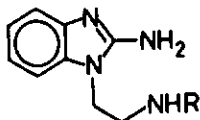
Enfin, nos travaux de laboratoire ont montré que le MBI ne réagissait pas selon les méthodes connues permettant la substitution du groupe mercapto du MBT et du MBO et que, par conséquent, la substitution directe de son groupe thiol était irréalisable.

Par contre la transamination des amino-2 benzazoles est effective avec de bons à d'excellents résultats pour toute la série. Elle a lieu avec différents types d'amines primaires ou secondaires aliphatiques ou hétérocycliques saturées. De plus, quelques essais de transamination de l'ABT par les toluidines ont donné des résultats positifs, démontrent la possibilité d'une extension de la transamination, par des amines aromatiques du type aniline, aux deux autres représentants de la série.

4 TRANSAMINATION INTRAMOLECULAIRE DES  
(8-ALKYLAMINOETHYL)-1 AMINO-2 BENZIMIDAZOLES

4.1. Préparation d'un substrat convenant à la transamination  
intramoléculaire

Afin de vérifier la valeur synthétique de la transamination intramoléculaire, nous avons préparé les dérivés de structure suivante:



(8-alkylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole

R = n-butyle (46), isobutyle (47), benzyle (48) et hydroxy-2  
éthyle (49)

Figure 24

La synthèse du composé (46) a été réalisée par nous-mêmes. Celle des trois autres dérivés a été effectuée par Jaanguenat dans son travail de diplôme dirigé par le Professeur Tabacchi et par nous-mêmes [125].

La préparation des composés 46 à 49 a été réalisée à partir de l'o-chloro nitrobenzène en 5 étapes selon la méthode décrite par Agai et coll. [126].

L'o-chloro nitrobenzène, traité par l'éthanolamine dans du

butanol à reflux a fourni un rendement de 83 % en (o-nitro anilino)-2 éthanol qui a ensuite été réduit par du  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  dans de l'EtOH à 60 °C en (o-amino anilino)-2 éthanol avec un rendement de 55 %. Ce dernier, traité par du BrCN dans de l'EtOH à reflux, a donné le ( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1 amino-2 benzimidazole avec un rendement de 88%. Ce dérivé benzimidazolique, chauffé à reflux dans du  $\text{SOCl}_2$  a fourni un rendement de 91 % en ( $\beta$ -chloroéthyl)-1 amino-2 benzimidazole, précurseur de nos composés 46 à 49. Le schéma ci-après résume les quatre premières étapes du procédé.

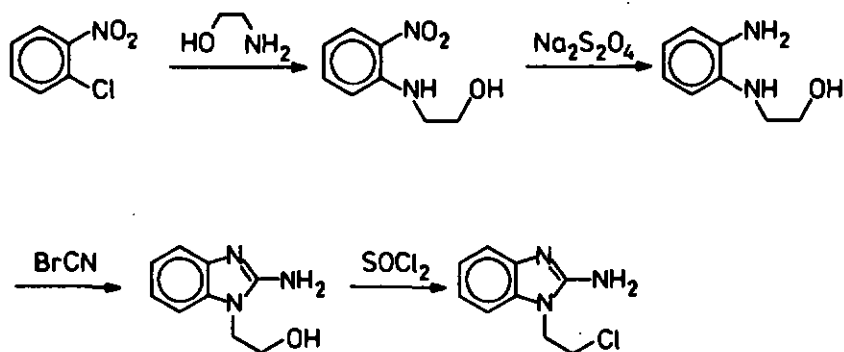


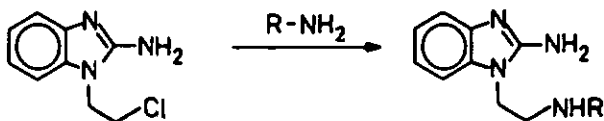
Schéma 38

Toutes les étapes de cette synthèse sont connues (Doleschall, Agai et coll. [126] [127]).

Le ( $\beta$ -chloroéthyl)-1 amino-2 benzimidazole a ensuite été transformé selon Agai [126] en dérivés 46 à 49 par traitement avec respectivement la butylamine, l'isobutylamine, la benzylamine

et l'éthanolamine à reflux. Les résultats figurent dans le tableau 14.

Tableau 14



Composé	R	Rendement
46	n-Butyle	96 %
47	Isobutyle	84 %
48	Benzyle	96 %
49	Hydroxy-2 éthyle	74 %

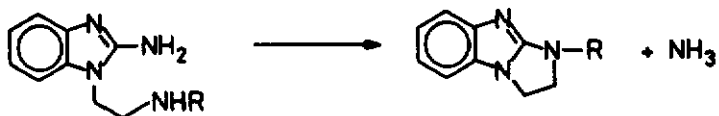
Le produit 46, déjà synthétisé par Agai et coll. [126], a été préparé par nous-mêmes. Les composés 47, 48 et 49 sont nouveaux; ils ont été synthétisés par Jeanguenat [125]. Les quatre composés ont été identifiés par SM et <sup>1</sup>H-RMN.

#### 4.2 Transaminations intramoléculaires

Les composés du tableau 14 ont été ensuite traités selon la méthode de transamination de l'ABI (paragraphe 3.8) dans du toluène à 170 °C durant 20 heures. Ils ont fourni les

alkylamino-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a] benzimidazoles indiqués dans le tableau 15.

Tableau 15



Composé	R	Rendement
50	n-Butyle	75 %
51	Isobutyle	86 %
52	Hydroxy-2 éthylic	87 %
--	Benzyle	0 %

Le composé 50 a été préparé par nous-mêmes. Les produits 51 et 52 ont été synthétisés par Jeanguenat [125].

La cyclisation du dérivé benzylrique (48) ne nous a donné que des résidus de décomposition (CCM, SM).

Les dérivés 50, 51 et 52 sont nouveaux, ils ont été identifiés par SM et  $^1\text{H-RMN}$ .

Il est important de remarquer que ces transaminations intramoléculaires fournissent les mêmes rendements en présence ou en absence de Tos-OH pour la même durée de réaction, ce qui indiquerait une catalyse non significative de la part de cat acids. Cependant, cette affirmation ne peut être confirmée ou infirmée

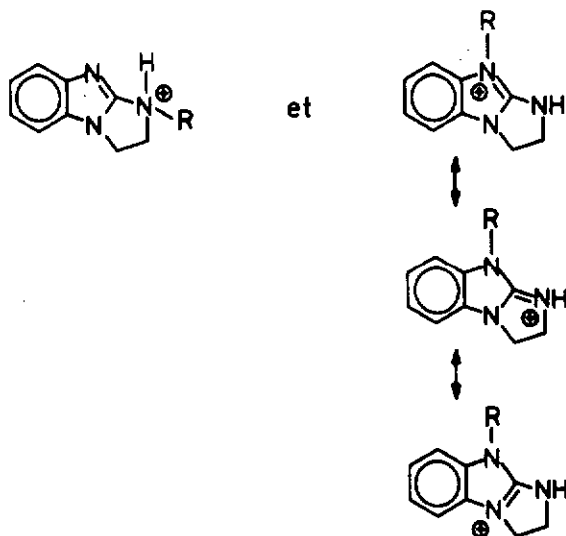
qu'après avoir comparé les vitesses relatives de cyclisation en présence et en absence de Tos-OH. Cette étude cinétique n'a été effectuée ni par nous-mêmes, ni par Jeanguenst [125].

Ces transaminations intramoléculaires fournissent des dihydro-2,3 imidazo[1,2-a] benzimidazoles alkylés en position 1. De tels dérivés peuvent être obtenus à partir du dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole par alkylation en milieu fortement basique ( $\text{NaNH}_2$  dans  $\text{NH}_3$  liquide), comme l'ont réalisé North et Day au moyen des chlorures de benzyle, de benzhydriyle et de diéthylamino-2 éthyle avec des rendements de 80, 67 et 85 % respectivement [128].

L'alkylation en milieu neutre a lieu en position 9, d'après les mêmes auteurs [128]. Ces sites d'alkylation, suivant les conditions, sont expliqués par North et Day de la manière suivante.

En milieu fortement basique ( $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ ), l'anion résultant est attaqué de préférence en position 1 parce que le produit obtenu est mieux stabilisé que celui qui résulte d'une attaque en position 9.

En milieu neutre, la position 9 est alkylée de préférence à la position 1, parce que le cation provenant de l'attaque en 9 est stabilisé par résonance alors que celui qui résulte de l'attaque en 1 ne l'est pas, comme le montre le schéma ci-dessous:

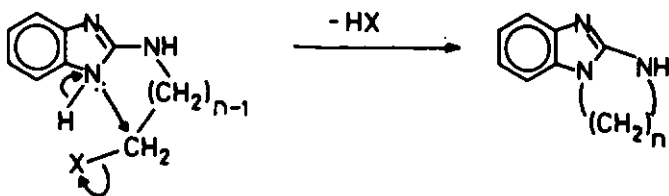


Schéms 36

La méthode d'alkylation directe en milieu basique ( $\text{NH}_3$  liquide,  $\text{NaNH}_2$ ) tels que l'ont développée North et Day semble plus performante que la transamination intramoléculaire. En effet, le dérivé benzyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a] benzimidazole s'est obtenu par ces auteurs avec un rendement de 80 % pour un temps de réaction de 2 h., tandis que la transamination du (8-benzyl-aminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole n'a pas lieu sous nos conditions et ne donne que des produits de dégradation, ce qui a également été constaté par Jeanguenst sous d'autres conditions [125].

Remarque: la numérotation des atomes de ces composés tricycliques, est donnée dans les abréviations au début de ce mémoire.

Les composés obtenus par transamination de l'ABI au moyen d'aminoalcools (tableau 13), peuvent donner lieu, après substitution de la fonction hydroxyle par un meilleur groupe de départ, à des cyclisations du type



X = halogène

Schéma 40

Une telle cyclisation a été réalisée par Anisimova et coll. dans le cas de  $n = 2$  selon le schéma suivant [129]:

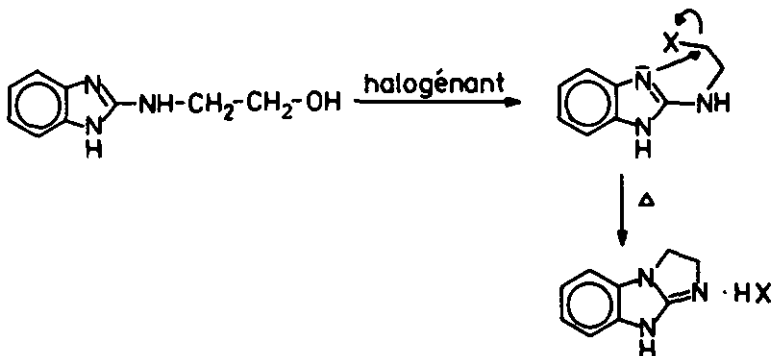


Schéma 41

Cependant ces auteurs ne donnent aucun détail sur l'agent halogénant permettant de transformer le (β-hydroxyéthylamino)-2 benzimidazole en dérivé chloro ou bromo correspondant, probablement du fait d'un très mauvais rendement ou d'un manque de sélectivité. En effet, les essais que nous avons effectués ont démontré que le POCl<sub>3</sub>, le POBr<sub>3</sub> ou le SOCl<sub>2</sub> comme le proposent Sandler et Karo [130], substituent non seulement la fonction alcool par l'halogène, mais provoquent également l'halogénéation du cycle benzénique du benzimidazole de départ (analyse par SM).

Afin d'avoir une meilleure sélectivité, nous avons appliqué à nos substrats la méthode de Kajigaeshi et coll. [158] qui permet d'obtenir des pyrido[2,1-a]isoindoles à partir d'alcools o-(pyridyl-2) benzyliques par traitement avec de l'HBr concentré. Notre réaction est résumée dans le schéma ci-après:

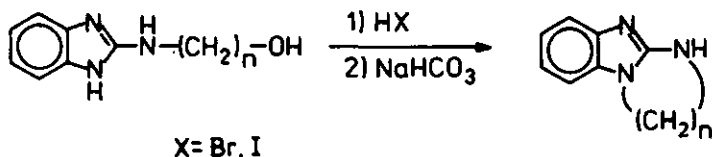
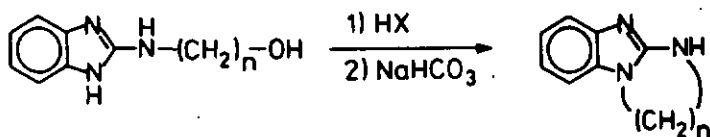


Schéma 42

Nous avons chauffé 1 h. à reflux les dérivés hydroxyalkylamino-2 benzimidazoles 41 à 45 (tableau 13) dans de l'HBr ou de l'HI concentré. Après évaporation de l'excès d'acide, nous avons chauffé le résidu 1 h. à reflux dans une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> à 10 %. Nous avons ainsi obtenu les produits du

tableau 16.

Tableau 16

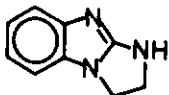


Composé	n	Agent de cyclisation	Rendement
53	2	HBr	67 %
54	3	HI	58 %
55	4	HI	37 %
56	5	HI	18 %
57	2 (Me-3)	HI	<1 %

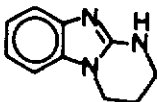
Ces résultats montrent que cette méthode est bonne pour élaborer le troisième cycle anellé comportant de 2 à 5 atomes de carbone (cycles de 5 à 8 membres). Comme on devait s'y attendre, la cyclisation des dérivés hydroxylés 44 et 45 engendrant respectivement les cycles à 7 et 8 membres, donne de moins bons rendements que la cyclisation des composés hydroxylés 41 et 43, fournissant respectivement les cycles à 5 et 6 membres. Le composé 42, (8-hydroxypropylamino)-2 benzimidazole, n'a pas donné le produit de cyclisation attendu en quantités suffisamment importantes pour qu'il puisse être isolé par les

méthodes courantes de laboratoire. En effet, le produit brut de réaction était constitué d'un mélange polymérisé (CCM), résultant probablement d'une déshydratation initiale du composé 42. Néanmoins, une quantité infime de méthyl-3 hydro-2 imidazo[1,2-a]benzimidazole (57) a été mise en évidence par spectrométrie de masse du mélange réactionnel brut.

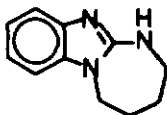
La nomenclature et les structures des produits du tableau 16 sont indiquées ci-après:



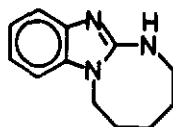
Dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole (53)



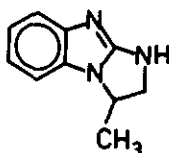
Trihydro-2,3,4 pyrimido[1,2-a]benzimidazole (54)



Tetrahydro-2,3,4,5 diazapino-1,3[1,2-a]benzimidazole (55)



Pentahydro-2,3,4,5,6 diazocino-1,3[1,2-a]benzimidazole (56)



Méthyl-3 hydro-2 imidazo[1,2-a]benzimidazole (57)

Figure 25

Les produits 53 à 56 ont été identifiés par SM et par  $^1\text{H-RMN}$ , le produit 57 uniquement par SM.

Les composés 54 à 57 sont nouveaux. L'hétérocycle 53 a été préparé par Anisimova et coll. (129), comme nous l'avons mentionné au début de ce paragraphe (p. 94). Ces auteurs ont utilisé une séquence synthétique en 4 étapes selon le schéma suivant:

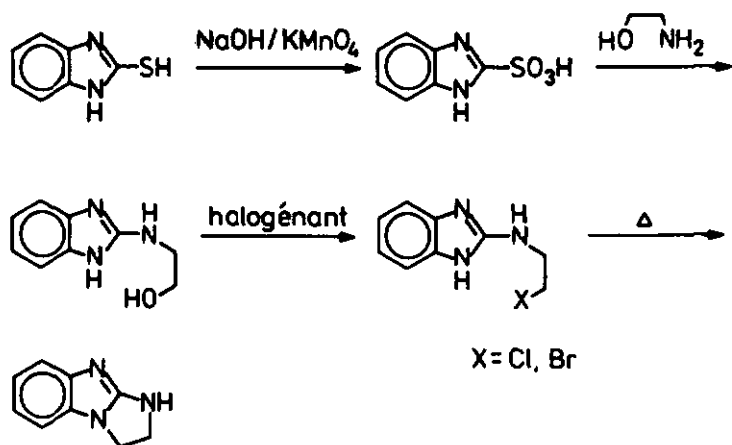


Schéma 43

Par oxydation du MBI, ils ont obtenu l'acide sulfonique correspondant [131] qui a donné par traitement avec l'éthanolamine [120] le (β-hydroxyéthylamino)-2 benzimidazole. Ce dernier a été traité par un agent d'halogénéation [129]. Le produit a été isolé et cyclisé thermiquement dans un solvant apolaire en H<sub>2</sub>IBI.

Par rapport à ce procédé, notre méthode est avantageuse parce qu'elle ne comporte que deux étapes. Transamination de l'ABI par l'éthanolamine et cyclisation du (β-hydroxyéthylamino)-2 benzimidazole au moyen de HBr.

Ce genre de cyclisation montre que la transamination, au moyen d'amines possédant un deuxième groupe fonctionnel, permet d'utiliser ce dernier comme point de départ de réactions subséquentes intéressantes.

6 TRANSAMINATION APPLIQUEE A DES HETEROCYCLES AUTRES  
QUE LES BENZAZOLES

6.1 Transamination dans les cas des amino-2 thiazoles  
et des amino-2 thiazolines

Comme la substitution de la fonction mercapto en position 2 du thiazole et de la thiazoline n'a pas donné de résultats positifs (paragraphe 2.5.1), nous avons appliqué notre méthode de transamination à l'amino-2 thiazole et à l'amino-2 thiazoline (AH<sub>2</sub>T).

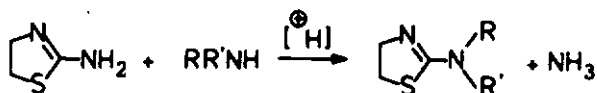
Nous avons travaillé dans les conditions suivantes.

Le substrat a été chauffé 4 h. à 150 °C dans du toluène en autoclave avec un excès de 10 fois en amine, en présence de 1/3 de la quantité stoechiométrique de Tos-OH.

Les réactions utilisant l'amino-2 thiazole comme substrat n'ont fourni que des produits de dégradation.

Par contre, la transamination de l'AH<sub>2</sub>T a donné de bons résultats. Ces derniers figurent dans le tableau 17. Tous les produits ont été isolés et purifiés de la même manière que ceux qui proviennent de la transamination de l'ABO (paragraphe 3.7).

Tableau 17

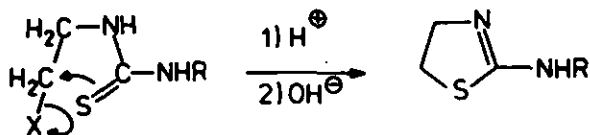


Composé	R	R'	Rendement
58	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	85 %
59	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	67 %
60	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	56 %
61	Allyle	H	59 %
62	Benzyle	H	52 %
63	Picolyl-3	H	89 %
64	Furfuryle	H	56 %
65	o-Tolyle	H	44 %
66			84 %
67			68 %
68			81 %

Les produits de ce tableau ont été identifiés par SM et <sup>1</sup>H-RMN. Les composés 63, 64, 65, 66, 67 et 68 sont nouveaux. Les produits 58, 59, 60, 61 et 62 sont décrits dans la littérature [132] [133] [134] [135] [136].

Leurs synthèses ont été effectuées selon deux procédés courants. Le premier fait intervenir la substitution de la

fonction méthylthio en position 2 de la thiazoline par une amine dans des solvants tels que le benzène, le toluène ou le xylène à des températures comprises entre 90 et 170 °C durant 2 à 15 heures [132] [134]. Le second implique une cyclisation intramoléculaire de dérivés N-thiocarbamiques de l'amino-éthanol, de leurs monoesters orthophosphoriques ou sulfuriques [133] [136], ou de leurs halogénures correspondants [135] en milieu alcalin selon le schéma suivant:

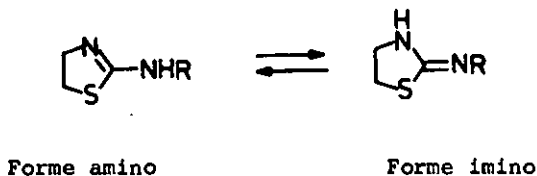


X = OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H, halogène

Schémas 44

## 6.2 Formes tautomères de l'AH<sub>2</sub>T

Les méthodes spectrométriques (MS et <sup>1</sup>H-NMR) ont permis de déterminer les contributions des formes tautomères de l'AH<sub>2</sub>T selon le milieu ou l'état dans lequel il a été examiné [137] [138] [139].



R = alkyle, aryle

Figure 26

Dans le  $\text{CF}_3\text{COOH}$  [136], les signaux  $^1\text{H-NMR}$  montrent que la double liaison est endocyclique (forme amino exclusivement). Des analyses effectuées dans des solvants moins polaires ( $\text{CHCl}_3$ ) montrent un équilibre en faveur de la forme imino [140]. La forme imino existe exclusivement à l'état solide [9]. Comme les  $\text{alkyl-AH}_2\text{T}$  du tableau 17 ont été préparées dans du toluène et que les cinétiques concernant la réactivité de l'ABT et du Ma-3 IBT ont été effectuées dans l'hexylamine pure, il ne nous est pas possible de nous prononcer, dans le cas des transaminations de l' $\text{AH}_2\text{T}$ , en faveur de sa forme amino ou imino, les conditions réactionnelles étant par trop différentes de celles qui ont été utilisées pour l'étude cinétique comparative citée ci-dessus.

### 6.3 Intérêt des dérivés amino-2 thiazoliniques

Ces dérivés présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Nous citons ci-dessous quelques exemples

représentativa.

La (méthyl-3 benzylamino)-2 thiazoline possède des propriétés anti-inflammatoires [141].

Les méthyl-, éthyl-, propyl-, butyl-, pentyl- et hexylamino-2 thiazolines sous forme salfiée avec l'acide pamolque ou camphroïque sont de puissants antitussifs [142].

Récemment, l'amino-2 thiazoline a fait l'objet d'études concernant sa faculté d'atténuation des effets des rayons X [143] et des rayons  $\gamma$  [144] sur des animaux de laboratoire (souris).

Les 2,6- et (2,4-xylidylamino)-2 thiazolines ont des propriétés sédatives et analgésiques [145].

## 7 TRANSIMINATIONS

Comme notre recherche bibliographique nous avait informé qu'aucun cas de transimination n'était décrit, nous avons ajouté, comme complément à notre travail, un bref examen d'une telle réaction. Nous avons d'abord préparé le Me-3 IBT selon un procédé connu (Hunter [146]), par méthylation de l'azote en position 3 de l'ABT au moyen de iodure de méthyle dans de l'EtOH à reflux (rendement, 98 % en Me-3 IBT), selon le schéma suivant:

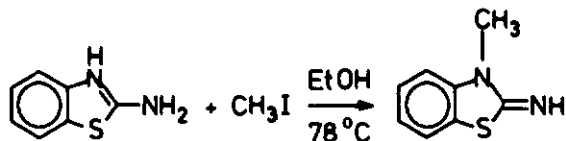
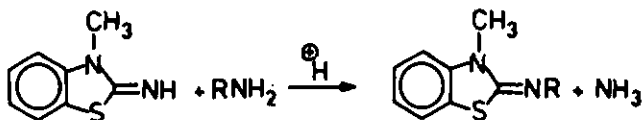


Schéma 45

Cette méthylation a lieu exclusivement en position 3.

Nous avons ensuite chauffé la Me-3 IBT dans du toluène, en autoclave à 160 °C durant 4 heures, en présence d'un excès de 15 fois en amine et d'une quantité de Tos-OH égale à 1/3 de la quantité stoechiométrique. Les produits obtenus selon la nature de l'amine figurent dans le tableau 18. Leurs rendements sont excellents.

Tsbleau 18



Composé	R	Rendement
69	CH <sub>3</sub> -	91 %
70	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	93 %
71	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	97 %
72	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	99 %
73	Benzyle	99 %

Tous ces produits ont été caractérisés par <sup>1</sup>H-RMN et SM.

A l'exception du dérivé 69, tous ces composés sont nouveaux.

Le dérivé 69 a été préparé par Pspenfuhs [147]. Cet auteur a cyclisé la N,N-phényl méthyl N'-méthyl thiourée par du SOCl<sub>2</sub>.

Il a obtenu un rendemsnt de 91 % en Me-3 Me-IBT.

D'après ces résultats, la trnsimination des deux autres imino-2 benzszolines doit être possible et dsrvrait être applicsbla à des hétérocycles de structure anslogue. Comme aucun trsvsil à ce sujet n's encore été effectué, que ce soit en chimie aliph-tique, alicyclique ou hétérocyclique, notrs méthode ouvre une nouvelle voie d'accès aux imines N-slkylsubstituées.

## 8 CONCLUSION DU TRAVAIL

Notre étude expérimentale, complétée par les résultats décrits dans la littérature, a montré que la substitution par les amines du groupe -SH en position 2 des benzazoles, est une réaction moins générale que la transamination de leur fonction amino-2.

En effet, la substitution du groupe mercapto-2 par différentes amines, n'a lieu d'une manière satisfaisante que dans le cas du MBT. Elle est "victime" de réactions secondaires souvent importantes dans le cas du MBO (ouverture du cycle oxazolique) et elle est totalement négative lorsque le MBI est utilisé comme substrat de départ.

Par contre, la transamination des amino-2 benzazoles, avec les mêmes types d'amines, s'applique à toute la série avec des rendements qui dans la plupart des cas dépassent les 80 %, sans qu'une optimisation des conditions de réaction n'ait été réalisée. Son utilité synthétique est donc importante.

Les transaminations intramoléculaires, étudiées dans le cas de dérivés de l'ABI tels que les (β-alkylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazoles ne nous a fourni de résultats satisfaisants que dans le cas des dérivés de la butylamine, de l'isobutylamine et de l'éthanolamine avec des rendements supérieurs à 75 %. Cette dernière réaction peut être utile pour accéder à des systèmes du type alkyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-s]benzimidazole.

Le dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole, peut être obtenu

par une transamination intermoléculaire de l'ABI par l'éthanolamine, suivie d'une cycloaddition sur l'azote en position 1 après transformation de la fonction alcool en meilleur nucléofuge (halogène). En remplaçant l'éthanolamine par ses trois homologues supérieurs, les composés suivants ont également été préparés: le trihydro-2,3,4 pyrimido[1,2-a] benzimidazole, le tétrahydro-2,3,4,5 diazepino-1,3[1,2-a]benzimidazole et le pentahydro-2,3,4,5 diazocino-1,3[1,2-a]benzimidazole.

Ce travail a donc développé deux méthodes intéressantes de préparation de ces composés à trois cycles annelés.

La transamination réalisée dans le cas du Me-3 IBT avec des amines aliphatiques (C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> et benzylamine) donne des rendements presque quantitatifs en produits transaminés. Cette réaction inconnue en chimie hétérocyclique, en chimie aliphatique et alicyclique, mériterait une étude plus approfondie que le cas particulier étudié dans ce travail.

Nous avons appliqué les deux réactions principales rapportées dans ce mémoire (substitution par des amines de la fonction thiol en position 2 des benzazoles et transamination de leur groupe amino-2) à quelques cas particuliers d'autres systèmes hétérocycliques. Une comparaison de leur utilité synthétique et de leur généralité ne peut par conséquent pas être faite sur la base de nos résultats.

## Note

La firme Lonza, dont deux collaborateurs, les Dr. Laurent Duc et Karl-Josef Boosen sont à l'origine de ce travail, a récemment déposé trois demandes de brevets auprès de l'Office Fédéral Suisse des Brevets à Berne sur la base de nos résultats.

Ces requêtes concernent:

- la première, la préparation par transamination des dérivés N-2 substitués de l'ABO et de l'ABI,
- la deuxième, la synthèse par transamination, des dérivés N-2 substitués de la thizoline, et
- la troisième, l'obtention par transamination des dérivés imino-2 substitués de la méthyl-3 benzothizoline.

## 9 PARTIE EXPERIMENTALE

### 9.1 Généralités

Les dérivés azoliques ou leurs précurseurs utilisés dans ce travail, proviennent tous de la maison Fluka:

ABT (purum), MBT (pract.), MBO (purum), ABI (purum), MBI (pract.), AH<sub>2</sub>T (pract.), mercapto-2 pyridine (purum), o-amino-phénol (purum), BrCN (purum).

Les amines utilisées proviennent également du même fournisseur. Leur pureté est puriss ou purum. Elles sont énumérées ci-après: méthylamine, éthylamine, propylamine, n-butylamine, iso-butylamine, n-pentylamine, n-hexylamine, n-octylamine, allylamine, cyclohexylamine, benzylamine, o-chlorobenzylamine, 3-picolylamine, furfurylamine, o-toluidine, m-toluidine, p-toluidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, éthanolamine-1,2, propanolamine-1,3, butanolamine-1,4, pentanolamine-1,5, amino-1 propanol-2.

La structure de tous les composés synthétisés a été vérifiée par:

- Spectrométrie de masse à 70 eV avec un appareil Hitachi-Parkin-Elmer RMU-6L ou Nermag MS-MS R 3010, par introduction directe.
- Résonance magnétique nucléaire du proton avec un appareil Bruker WP 200, dans des solvants tels que le DMSO-d<sub>6</sub> ou CHCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>.

Les échanges ont été effectués avec un mélange  $D_2O/D_2SO_4$ .

Les pf sont corrigés. Ils ont été déterminés avec un appareil Buchi 510.

Les réactions ont été réalisées dans les autoclaves suivants:

- Type 1. Autoclave en acier de 300 ml de marque Autoclave Engineers Inc. du type Magnedrive, muni d'une palette d'agitation à entraînement magnétique. Chauffage par un four électrique.
- Type 2. Autoclave en acier de 100 ml de marque Autoclave Engineers modèle E 79, avec un barreau d'agitation magnétique en teflon. Chauffage au moyen d'un bain d'huile de silicone.
- Type 3. Autoclave en verre Duran de 25 ml avec barreau d'agitation magnétique en teflon. Chauffage au moyen d'un bain d'huile de silicone.

Tous les produits synthétisés dans ce travail ont une pureté supérieure à 98 %. Leur qualité a été confirmée par chromatographie sur couche mince (gel de silice Merck 60,  $F_{254}$  ou oxyde d'aluminium Merck 60,  $F_{254}$  du type E) ou par chromatographie en phase vapeur (colonne OV 17 sur Chromosorb Q).

Nous ne mentionnons les spectres SM et  $^1H$ -NMR que pour les produits qui n'ont pas encore été décrits dans la littérature. Concernant les composés déjà préparés par d'autres auteurs, nous ne donnons que les points de fusion mesurés par nous-mêmes et ceux de la littérature.

## 9.2 Essais effectués avec le MBT comme substrat

### 9.2.1 Méthode utilisée dans l'étude cinétique de la réaction



#### Détermination du rendement en méthylamino-2 benzothiazole en fonction du temps

34,3 g (0,33 mole) de  $\text{NaHSO}_3$ , 193,8 g de méthylamine à 40 % (2,5 moles) dans l'eau et 27,8 g (0,166 mole) de MBT sont chauffés à 160 °C dans l'autoclave du type 1 pendant une durée variant de 30 min à 4 h.

La pression s'élève à 13 bars. Après refroidissement rapide par immersion de l'autoclave dans de la glace, le solide obtenu est filtré et lavé avec 100 ml de  $\text{NaOH}$  5 N pour éliminer le MBT qui n'a pas réagi, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité.

Le produit est séché *in vacuo* (13 mbar). On obtient ainsi le méthylamino-2 benzothiazole d'une pureté > 98 %;

pf: 136-138 °C, litt. 137-139 °C [53].

Cette réaction a également été effectuée dans les mêmes conditions, mais sans bisulfite de sodium. Tous les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 19. Ils ont permis de tracer le graphique de la cinétique des deux réactions (figure 8).

Tableau 19. Rendement en Me-ABT en fonction du temps

En présence de NaHSO <sub>3</sub>		Sans NaHSO <sub>3</sub>	
Temps [h.]	Rendement en Me-ABT	Temps [h.]	Rendement en Me-ABT
0.33	25,7 %	0.34	14,7 %
0.40	42,3 %	0.40	33,8 %
0.50	69,4 %	0.48	40,5 %
1.00	74,3 %	1.00	47,0 %
1.15	82,7 %	1.15	48,2 %
1.30	88,5 %	1.46	48,6 %
2.00	92,9 %	4.00	48,4 %
3.00	95,3 %		
4.00	94,4 %		

### 9.3 Essais effectués avec l'ABT comme substrat

#### 9.3.1 Méthode utilisée dans l'étude cinétique de la réaction ABT $\rightarrow$ n-hexyl-ABT

##### Détermination de la quantité d'ammoniac dégagée en fonction du temps

On chauffe à 130 °C dans un ballon rond à 2 cols équipé d'une agitation magnétique, d'une introduction de gaz et d'un réfrigérant à double paroi, 0,75 g (5,0 mmol) d'ABT dans 7,65 g (75,6 mmol) de n-hexylamine en présence de 0,31 g (1,6 mmol) de Tos-OH. On fait passer sur le mélange un léger courant d'azote (50 ml/min). Les gaz s'échappent par le haut du réfrigérant et barbotent dans 50 ml d'eau contenant quelques gouttes de phénolphtaléine. L'ammoniac est titré au fur et à mesure de sa formation par de l'HCl 0,05 N. Le tableau ci-dessous résume les résultats qui nous ont permis de tracer la graphique de la cinétique de la réaction (figure 16).

Tableau 20. Quantité de NH<sub>3</sub> dégagée en fonction du temps

Temps [min]	NH <sub>3</sub> dégagé [mmol 10 <sup>-1</sup> ]	Temps [min]	NH <sub>3</sub> dégagé [mmol 10 <sup>-1</sup> ]
28	0,03	139	1,27
40	0,10	150	1,37
52	0,15	161	1,57
58	0,21	175	1,77
67	0,28	186	1,92
71	0,33	202	2,12
85	0,38	216	2,32
90	0,48	237	2,57
93	0,50	256	2,80
102	0,70	272	3,00
112	0,83	287	3,20
132	1,10	290	3,25

### 9.3.2 Transamination de l'ABT

#### 9.3.2.1 Mode opératoire général

7,5 g (50 mmol) d'ABT, 300 mmol d'amine, 3,06 g (11,6 mmol) de Tos-OH et 50 ml de toluène sont chauffés à 160 °C durant 4 h dans l'autoclave du type 2.

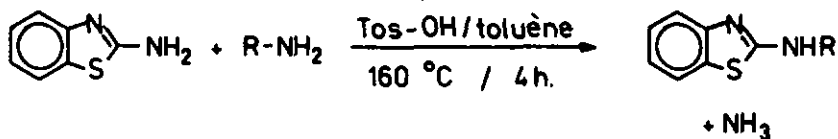
Après refroidissement, le toluène et l'amine en excès sont évaporés sous vide. Le produit obtenu est filtré, lavé avec 50 ml de NaOH 1 N, puis à l'esu.

Après séchage sous vide (13 mbar), on obtient un produit solide qui est purifié comme suit.

Le dérivé amino-2 substitué du benzothiazole est dissous dans de l'HCl 2 N à ébullition durant 30 min, en présence d'une pointe de spatule de charbon actif. Après filtration à chaud et refroidissement, le produit est précipité par un excès d'ammoniac à 25 %, lavé à l'esu et séché (13 mbar).

Les composés du tableau 21 ont été synthétisés d'après ce mode opératoire.

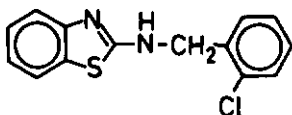
Tableau 21. Tranaamination de l'ABT.



Composé	R	Rendement	pf [°C] / litt.
11	Benzyle	96 %	163-164 [105] 160-161
16	o-Cl benzyle	58 %	130-131
74	o-Tolyle	41 %	131-132 [1] 132-133
75	m-Tolyle	37 %	117-118
12	p-Tolyle	37 %	183-184

### 9.3.2.2 Données spectroscopiques

#### (o-Chloro benzylamino)-2 benzothiazole (16)



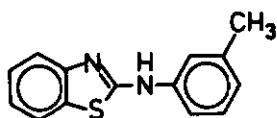
Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
4,76	s	$-\text{CH}_2-$
7,07-7,63	m	aromatiques
un proton NH échangeable		

Spectre de masse [m/z (I%)]:

51 (10), 63 (26), 69 (10), 89 (30), 99 (12), 105 (10),  
125 (53), 127 (18), 140 (10), 149 (12), 239 (100), 240 (23),  
274 (15,  $\text{M}^+$ ), 276 (10).

m-Tolylamino-2 benzothiazole (14)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

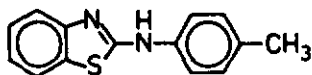
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
2,40	s	$-\text{CH}_3$
7,15-7,70	m	aromatiques

un proton NH échsngéable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

41 (5), 39 (4), 56 (3), 57 (3), 63 (3), 65 (5), 77 (3), 91 (5),  
96 (6), 108 (3), 104 (3), 119 (15), 120 (3), 149 (38), 150 (4),  
205 (3), 212 (3), 223 (3), 224 (7), 225 (5), 239 (94),  
240 (100,  $\text{M}^+$ ), 241 (20)

p-Tolylamino-2 benzothiazole (12)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
2,38	s	$-\text{CH}_3$
7,15-7,70	m	aromatiquea

un proton NH échangeable

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

55 (4), 57 (3), 64 (3), 65 (5), 69 (15), 77 (8), 83 (3),  
82 (4), 81 (3), 91 (8), 96 (8), 108 (4), 119 (17), 131 (3),  
135 (3), 224 (7), 239 (100), 240 (77,  $\text{M}^+$ ), 241 (17)

### 9.3.3 Marquage isotopique à l'azote 15

#### 9.3.3.1 Synthèse de la N-phénylthiourée marquée à l'azote 15

On introduit dans une éprouvette de 30 cm de hauteur, 13,5 g (0,1 mole) d'isothiocyanate de phényle et 10 ml de toluène sec. Au moyen d'un tube de verre terminé par une fritte, on fait barboter dans ce mélange, à température ambiante, un courant d'azote sec entraînant 0,19 g (0,011 mole) de  $^{15}\text{NH}_3$  à 99 % en  $^{15}\text{N}$  (Stohler Isotope Chemicals). Après 10 min, la phénylthiourée précipite. Le produit est filtré et lavé avec 10 ml de toluène sec, et ensuite séché sous vide.

On obtient 1,02 g (62 %) de N-phényl  $^{15}\text{N}$ -thiourée, pf: 154-156 °C, litt. (non marqué), 154 °C [69].

#### 9.3.3.2 Synthèse de l'ABT marqué à l'azote 15 en position 2 (9)

On introduit sous agitation magnétique dans 5,5 g (0,04 mole) de  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ , 0,51 g (33 mmol) de N-phényl  $^{15}\text{N}$ -thiourée en 30 min à température ambiante. On agite ensuite le mélange 30 min à 25 °C, puis 3 h. à 60 °C. On refroidit le mélange à 10 °C, on filtre et on lave le chlorhydrate de  $^{15}\text{ABT}$  avec trois portions de 20 ml de chlorure de méthylène. On chauffe ensuite le chlorhydrate 30 min à reflux dans 20 ml d'eau en présence d'une pointe de spatule de charbon actif. On filtre à chaud et on précipite la  $^{15}\text{ABT}$  par un excès de  $\text{NN}_4\text{OH}$  à 25 %. Le produit est filtré, lavé avec 10 ml d'eau et séché. On obtient 0,43 g

(85 %) de  $^{15}\text{ABT}$ , pf: 133 °C, litt. (non marqué), 132 °C (69).

### 9.3.3.3 Synthèse du benzyl-ABT (10) à partir de l' $^{15}\text{ABT}$ (9)

On chauffe à reflux 2,0 g (18,7 mmol) de benzylamine avec 0,2 g (1,33 mmol) de  $^{15}\text{ABT}$  en présence de 0,08 g (0,43 mmol) de  $\text{Toa-OH}$  durant 4 h.

Après évaporation de l'excès de benzylamine, le solide obtenu est lavé avec 5 ml de  $\text{NaHCO}_3$  à 10 % dans l'eau, puis avec 5 ml d'eau. Après séchage sous vide, on obtient 0,31 g (97 %) de benzyl-ABT, pf: 162 °C, litt. 160-1 °C [105].

Le SM montre que le benzyl-ABT obtenu ne contient pas de traceur  $^{15}\text{N}$ .

Remarque: Le  $\text{NH}_3$  dégagé lors de la réaction a été entraîné par de l'azote dans une solution de  $\text{HCl}$  1 N. La teneur en  $^{15}\text{N}$  du  $\text{NH}_4\text{Cl}$  isolé n'a pas pu être mesurée au moyen d'un spectromètre de masse mentionné au paragraphe 9.1.

#### 9.4 Transamination de l'ABO

##### 9.4.1 Synthèse de l'amino-2 benzoxazole [160]

On mélange une solution de 11,65 g (0,11 mole) de BrCN dans 20 ml de EtOH à 70 % et une solution éthanolique saturée de 10,93 g (0,1 mole) d'o-aminophénol à température ambiante. Après agitation du mélange durant 40 min, on le neutralise par une solution de NaOH conc.

On évapore l'EtOH sous vide. Par filtration on obtient 9,9 g d'ABO brut qu'on purifie par chauffage à reflux dans un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (10 / 1) contenant une pointe de spatule de charbon actif. La solution méthanolique est filtrée à chaud puis évaporée sous vide. La suspension aqueuse résiduelle contenant l'ABO est filtrée. On obtient après séchage 8,45 g (62 %) d'ABO, pf: 129-130 °C, litt. 130-131 °C [160].

##### 9.4.2 Mode opératoire général pour la transamination de l'ABO

1,5 g (11,5 mmol) d'ABO, 180 mmol d'amine et 0,53 g (3,5 mmol) de Me<sub>2</sub>-OH dans 50 ml de toluène sont chauffés à 160 °C durant 8 heures dans l'autoclave du type 2.

Après refroidissement, l'excès d'amine et le toluène sont évaporés sous vide. Le résidu solide obtenu est lavé par 50 ml de NaOH 1 N et finalement par 2 x 50 ml d'eau.

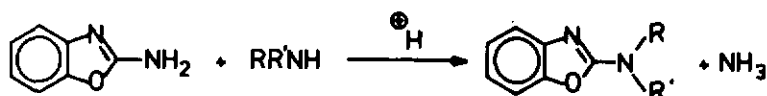
Après filtration et séchage sous vide, on obtient le dérivé





alkylamino-2 benzoxazole brut qu'on purifie comme suit.

On le dissout dans l'HCl 2 N à ébullition durant 30 min., en présence d'une pointe de spatule de charbon actif. Après filtration à chaud et refroidissement, le produit est précipité par un excès d'ammoniaque à 25 %, lavé à l'eau et séché sous vide.

Les composés du tableau 22 ont été synthétisés d'après ce mode opératoire.

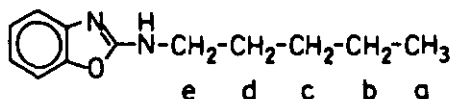
Tableau 22. Transamination de l'ABO



Composé	R	R'	Rendement	pf [°C]	/ litt.
17	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	95 %	99-100	[66] 100-101
18	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H	80 %	87-88	[66] 89-91
19	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	H	88 %	87-88	
20	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	H	95 %	71-73	[66] 73-74
21	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	H	98 %	52-53	
22	Allyle	H	96 %	52-53	
23	Benzyle	H	99 %	111-112	[66] 113-115
24	Picolyl-3	H	99 %	136-137	
25	Furfuryle	H	70 %	78-79	
26		=		97 %	136-137
27				91 %	72-73 [66] 72-73
28				94 %	95-96 [66] 95-96

### 9.4.3 Données spectroscopiques

#### n-Pentylamino-2 benzoxazole (19)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

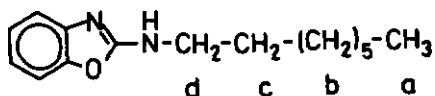
δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,67	t	$-\text{CH}_3$ a
1,31	m	$-\text{CH}_2-$ b,c
1,58	m	$-\text{CH}_2-$ d
3,30	t	$-\text{CH}_2-$ e
6,93-7,38	m	aromatiquea

un proton HH échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

41 (13), 43 (8), 51 (7), 64 (7), 78 (8), 79 (9), 91 (9), 105 (12), 119 (15), 120 (19), 133 (13), 134 (100), 135 (20), 146 (13), 147 (87), 148 (33), 159 (9), 161 (13), 175 (10), 176 (27), 187 (20), 189 (33), 203 (10), 204 (87,  $\text{M}^+$ ), 205 (13)

n-Octylamino-2 benzoxazole (21)



Spectre  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):

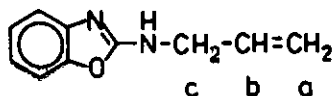
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,85	t	$-\text{CH}_3$ a
1,27	m	$-\text{CH}_2-$ b
1,58	m	$-\text{CH}_2-$ c
3,29	t	$-\text{CH}_2-$ d
6,95-7,40	m	aromatiques

un proton NH échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

29 (13), 30 (9), 41 (27), 43 (11), 55 (9), 79 (7), 91 (7), 105 (8), 120 (9), 133 (10), 134 (100), 146 (9), 147 (45), 148 (20), 159 (9), 161 (12), 175 (9), 170 (54), 189 (33), 190 (17), 203 (16), 217 (10), 240 (5), 246 (45,  $\text{M}^+$ ), 247 (8).

Allylamino-2 benzoxazole (22)



Spectre  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):

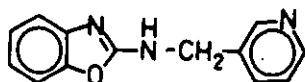
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,96	m	$-\text{CH}_2-$ c
5,12-5,22	m	$=\text{CH}_2$ a
5,86-6,07	m	$-\text{CH}=\text{}$ b
6,95-7,38	m	aromatiques

un proton échangeable

Spectre de masse [m/a (I%)]:

39 (29), 41 (31), 51 (25), 52 (18), 63 (11), 64 (10), 67 (9),  
77 (10), 78 (20), 79 (9), 91 (9), 105 (100), 106 (9), 119 (8),  
133 (63), 134 (25), 146 (22), 147 (14), 159 (14), 173 (44),  
174 (75,  $\text{M}^+$ ), 176 (16)

6-Picolylamino-2 benzoxazole (24)



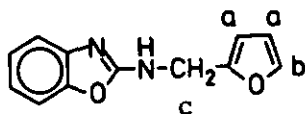
Spectre  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):

6 [ppm]	Multiplicité	Attribution
4,57	d	-CH <sub>2</sub> -
6,98-8,65	m	aromatiques
un proton échangeable		

Spectre de masse [m/z (I%)]:

39 (25), 51 (11), 52 (7), 63 (8), 64 (7), 65 (44), 78 (11),  
79 (6), 92 (88), 93 (56), 105 (24), 118 (9), 132 (5), 133 (25),  
134 (5), 174 (4), 208 (44), 224 (20), 225 (100, M<sup>+</sup>), 226 (14).

Furfurylamino-2 benzoxazole (25)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

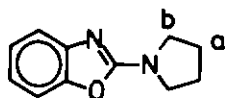
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
4,50	m	$-\text{CH}_2-$ c
6,40	m	$=\text{CH}-$ a
6,97-7,40	m	aromatiques
7,63	m	$=\text{CH}-$ b

un proton échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

27 (9), 28 (7), 45 (6), 51 (6), 52 (5), 53 (18), 63 (2), 64 (2), 81 (100), 82 (7), 91 (2), 105 (3), 107 (2), 134 (6), 147 (3), 149 (4), 175 (10), 178 (2), 185 (2), 214 (54,  $\text{M}^+$ ), 215 (7).

Pyrrolidino-2 benzoxazole (26)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,97	m	$-\text{CH}_2-$ a
3,55	t	$-\text{CH}_2-$ b
6,93-7,43	m	aromatiques

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (26), 41 (29), 42 (19), 51 (31), 52 (27), 63 (19), 64 (18),  
77 (15), 78 (17), 92 (21), 105 (14), 133 (95), 146 (15), 160  
(79), 187 (19), 188 (100,  $\text{M}^+$ ), 189 (15)

## 9.5 Transamination de l'ABI

### 9.5.1 Mode opératoire général pour la transamination de l'ABI par des amines simples

3,0 g (22,5 mmol) d'ABI, 270 mmol d'amine et 2,13 g (11,2 mmol) de Tos-OH dans 50 ml de toluène sont chauffés 8 h à 165 °C dans l'autoclave du type 2. Après refroidissement, l'excès d'amine et le toluène sont évaporés sous vide. L'huile obtenue est triturée à température ambiante dans 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> à 10 °C afin de la solidifier.

Le dérivé alkylamino-2 benzimidazole est filtré, lavé 2 fois avec 5 ml d'eau et séché sous vide.

Il est ensuite purifié par recristallisation dans un mélange d'alcool et d'eau.

Les composés 29 à 40 du tableau 23 ont été synthétisés selon ce mode opératoire.

#### Note

La réaction fournit un rendement analogue en utilisant du Mes-OH à la place du Tos-OH.

### 9.5.2 Mode opératoire général pour la transamination de l'ABI par des aminoalcools

Un mélange de 5,0 g (37,6 mmol) d'ABI, 130 mmol d'aminosalcool, 7,15 g (37,6 mmol) de Tos-OH et 20 ml de diéthylenglycol-diméthyléther (diglyme) est chauffé à reflux dursnt 48 h. sous agitation magnétique.

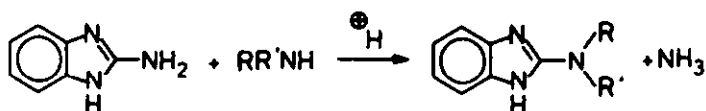
L'excès d'aminosalcool et le diglyme sont ensuite évaporés sous vide.




L'huile obtenue se solidifie par adjonction de 10 ml d'une solution de bicarbonate à 10 %. Le solide est ensuite filtré, lavé avec 10 ml d'eau et séché sous vide.

Dans certain cas, le dérivé hydroxyalkylamino-2 benzimidazole ne se solidifie pas après l'adjonction du bicarbonate. On obtient ainsi une huile insoluble dans l'eau. Le mélange hétérogène est alors extrait par du  $\text{CHCl}_3$ . Après séparation des phases, la solution aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Par évaporation de l'acétate d'éthyle on obtient le produit désiré.

Les composés 41 à 45 du tableau 23 ont été synthétisés selon ce mode opératoire.

Tableau 23. Transamination de l'ABI

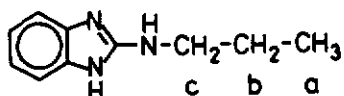


Composé	R	R'	Rendement	pf [°C]	/ litt.
29	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	79 %	143-144	
30	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	85 %	150-151 [123]	--
31	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	85 %	124-125	
32	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	93 %	104-105	
33	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	84 %	135-136	
34	Allyle	H	72 %	128-130	
35	Benzyle	H	100 %	164-165 [124]	160-162
36	Picolyl-3	H	84 %	200-201	
37	o-Chloro benzyle	H	65 %	181-182	
38	$\begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \text{N} \\ \diagdown \text{R}' \end{array}$	= 	40-54-73 % 1)	d > 300	
39	$\begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \text{N} \\ \diagdown \text{R}' \end{array}$		17-100 % 1)	279-280 [121]	276-277
40	$\begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \text{N} \\ \diagdown \text{R}' \end{array}$		46-80 % 1)	289-290	
41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H	71 %	189-190 [124]	181-182
42	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub>	H	91 %	170-171	
43	-(CR <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OH	R	84 %	132-133	
44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	H	64 %	147-148	
45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -OH	H	73 %	111-112	

1) voir p. 82 à 84

### 9.5.3 Données spectroscopiques

#### Propylamino-2 benzimidazole (29)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

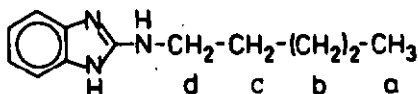
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,91	t	$-\text{CH}_3$ a
1,58	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,23	t	$-\text{CH}_2-$ c
6,85-7,18	m	aromatiques

deux protons NH échangeables

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (21), 41 (19), 51 (14), 52 (12), 64 (12), 78 (15), 90 (24),  
91 (12), 105 (26), 118 (31), 119 (21), 132 (16), 133 (100), 134  
(15), 146 (47), 147 (15), 160 (13), 175 (53,  $\text{M}^+$ ), 176 (9).

n-Pentylamino-2 benzimidazole (31)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

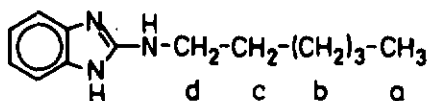
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,88	t	$-\text{CH}_3$ a
1,30	m	$-\text{CH}_2-$ b
1,55	m	$-\text{CH}_2-$ c
3,25	t	$-\text{CH}_2-$ d
6,83-7,18	m	aromatiques

deux protons NH échangeables

Spectre de masse [m/z (I%)]:

41 (12), 50 (9), 65 (10), 78 (10), 90 (13), 91 (12), 92 (10),  
105 (23), 118 (59), 119 (41), 132 (11), 133 (100), 134 (23),  
146 (82), 147 (73), 160 (35), 174 (10), 188 (23), 203 (27,  $\text{M}^+$ ),  
204 (13).

n-Hexylamino-2 benzimidazole (32)



Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

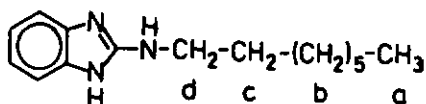
δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,87	t	-CH <sub>3</sub> a
1,28	m	-CH <sub>2</sub> - b
1,55	m	-CH <sub>2</sub> - c
3,24	t	-CH <sub>2</sub> - d
6,80-7,28	m	aromatiques

deux protons NH échangeables

Spectra de masse [m/z (I%)]:

39 (15), 41 (33), 52 (15), 55 (15), 65 (17), 79 (14), 90 (33),  
91 (18), 92 (18), 105 (52), 118 (58), 119 (57), 132 (41), 133  
(100), 134 (52), 146 (77), 147 (75), 160 (48), 175 (26), 188  
(71), 202 (19), 216 (24), 217 (86, M<sup>+</sup>), 218 (29).

n-Octylamino-2 benzimidazole (33)



Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

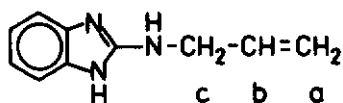
δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,86	t	-CH <sub>3</sub> a
1,30	m	-CH <sub>2</sub> - b
1,56	m	-CH <sub>2</sub> - c
3,25	t	-CH <sub>2</sub> - d
6,85-7,18	m	aromatiques

Deux protons NH échangeables

Spectre de masse (m/z (I%)):

39 (11), 41 (39), 43 (21), 65 (10), 90 (12), 91 (10), 92 (11),  
105 (26), 118 (47), 119 (31), 132 (22), 133 (100), 134 (24),  
145 (16), 146 (79), 147 (58), 160 (29), 175 (15), 188 (55), 201  
(26), 216 (16), 244 (10), 245 (58, M<sup>+</sup>), 246 (10).

Allylamino-2 benzimidazole (34)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

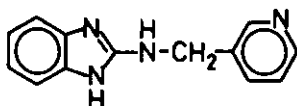
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,93	m	$-\text{CH}_2-$ c
5,15	m	$-\text{CH}_2$ a
5,95	m	$-\text{CH}=\text{}$ b
6,83-7,18	m	aromatiques

deux protons NH échangeables

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (38), 41 (37), 51 (18), 63 (16), 64 (16), 65 (16), 77 (16),  
78 (14), 90 (47), 91 (20), 115 (68), 118 (58), 119 (26), 131  
(16), 132 (73), 133 (58), 136 (36), 144 (12), 145 (68), 146  
(39), 157 (16), 158 (60), 170 (20), 172 (89), 173 (100,  $\text{M}^+$ ),  
174 (34).

8-Picolylamino-2 benzimidazole (36)



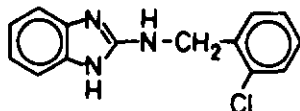
Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
4,55	s	-CH <sub>2</sub> -
6,85-8,65	m	aromatiques
deux protons NH échangeables		

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (100), 50 (20), 51 (40), 52 (30), 63 (20), 64 (20), 65 (55),  
78 (20), 90 (15), 91 (12), 92 (45), 105 (35), 118 (12), 119  
(10), 132 (32), 133 (10), 223 (20), 224 (26, M<sup>+</sup>), 225 (4).

(o-Chloro benzylamino)-2 benzimidazole (37)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

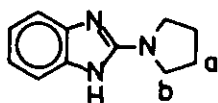
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
4,63	s	$-\text{CH}_2-$
7,00-7,40	m	aromatiques

deux protons NH échangeables

Spectre de masse ( $m/z$  (I%)):

51 (4), 63 (7), 69 (5), 77 (5), 89 (10), 90 (9) 91 (9), 105 (12), 118 (5), 119 (5), 125 (20), 127 (5), 132 (15), 146 (5), 180 (5), 205 (5), 220 (55), 221 (19), 222 (100), 223 (28), 257 (27,  $\text{M}^+$ ), 258 (7), 259 (7).

Pyrrolidino-2 benzimidazole (38)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

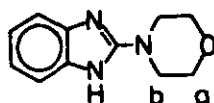
$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
1,94	m	$-\text{CH}_2-$ a
3,45	m	$-\text{CH}_2-$ b
6,85-7,20	m	aromatiques

Un proton NH échangeable

Spectre de masse  $[m/z$  (I%)]:

39 (10), 51 (10), 63 (11), 70 (37), 78 (10), 90 (32), 91 (21),  
117 (10), 118 (73), 119 (17), 131 (21), 132 (79), 133 (26), 145  
(13), 158 (55), 159 (75), 160 (20), 186 (45), 187 (100,  $\text{M}^+$ ),  
188 (34).

Morpholino-2 benzimidazole (40)



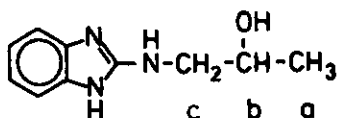
Spectre  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,48	t	$-\text{CH}_2-$ b
3,73	t	$-\text{CH}_2-$ a
6,95-7,28	m	aromatiques
un proton NH échangeable		

Spectre de masse [m/z (I%)]:

39 (8), 51 (9), 52 (8), 63 (11), 64 (12), 65 (11), 77 (10), 90 (26), 91 (26), 118 (79), 119 (26), 132 (18), 133 (16), 145 (55), 146 (95), 147 (31), 158 (27), 159 (11), 172 (21), 174 (10), 202 (17), 203 (94,  $\text{M}^+$ ), 204 (26).

(8-Hydroxy propylamino)-2 benzimidazole (42)



Spectre  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ):

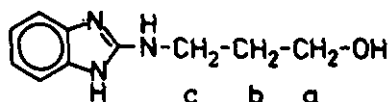
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,1	d	$-\text{CH}_3$ a
3,25	m	$-\text{CH}_2-$ c
3,85	m	$-\text{CH}-$ b
6,85-7,18	m	aromatiques

trois protons échangésbles

Spectre de masse [m/z (I%)]:

52 (10), 56 (15), 64 (12), 65 (13), 79 (12), 83 (15), 84 (22),  
91 (15), 102 (40), 105 (20), 106 (15), 118 (55), 119 (57), 133  
(100), 134 (25), 146 (60), 147 (37), 191 (34,  $\text{M}^+$ ), 192 (6).

(γ-Hydroxy propylamino)-2 benzimidazole (43)



Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

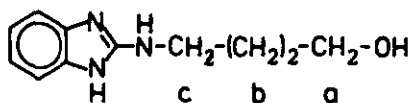
δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
1,73	m	-CH <sub>2</sub> - b
2,32	t	-CH <sub>2</sub> - c
2,53	t	-CH <sub>2</sub> - a
6,85-7,20	m	aromatiques

trois protons échangeables

Spectre de masse [m/z (I%)]:

31 (15), 51 (12), 52 (13), 63 (15), 64 (15), 65 (15), 78 (15),  
90 (14), 91 (16), 105 (33), 106 (15), 118 (45), 119 (65), 133  
(100), 134 (13), 146 (59), 147 (67), 148 (15), 160 (13), 161  
(12), 191 (40, M<sup>+</sup>), 192 (9).

( $\delta$ -Hydroxy butylamino)-2 benzimidazole (44)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

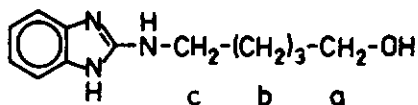
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,55	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,25	t	$-\text{CH}_2-$ c
3,43	t	$-\text{CH}_2-$ a
6,83-7,15	m	aromatiques

trois protons échangeables

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

31 (6), 41 (5), 65 (6), 78 (6), 79 (7), 90 (8), 91 (12), 92 (8), 105 (19), 106 (8), 118 (30), 119 (25), 132 (7), 133 (100), 134 (15), 146 (32), 147 (12), 188 (8), 205 (15,  $\text{M}^+$ ), 206 (3).

(ε-Hydroxy pentylemino)-2 benzimidazole (45)



Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,43	m	-CH <sub>2</sub> - b
3,24	t	-CH <sub>2</sub> - c
3,38	t	-CH <sub>2</sub> - a
6,84-7,15	m	aromatiques

trois protons échangeables

Spectre de masse [m/z (I%)]:

77 (10), 79 (12), 82 (7), 83 (9), 90 (13), 91 (15), 105 (23),  
106 (12), 118 (26), 119 (26), 133 (100), 134 (19), 146 (64),  
147 (30), 160 (15), 188 (16), 199 (18), 201 (10), 219 (22, M<sup>+</sup>),  
220 (5).

## 9.6 Essais réalisés avec la Me-3 IBT comme substrat

### 9.6.1 Synthèse de la Me-3 IBT (8) [146]

On introduit, goutte à goutte, en agitant à température ambiante, 41,3 g (0,29 mole) de iodure de méthyle dans une solution de 35 g (0,23 mole) de MBT dans 200 ml d'éthanol. On chauffe à reflux durant 7 heures. Le précipité blanc qui se forme est filtré après refroidissement et levé par 50 ml d'éthanol.

Le solide est ensuite dissous dans 600 ml d'eau chaude et chauffé une heure à ébullition avec une pointe de spatule de charbon actif. Après filtration à chaud, on ajoute au filtrat après refroidissement, 50 ml d'ammoniaque à 25 %. On filtre et sèche sous vide le méthyl-3 imino-2 benzothiazoline obtenue. 32,1 g (84 %), pf: 123-4 °C, litt. [146] 123 °C, (aucun rendement indiqué).

### 9.6.2 Méthode utilisée dans l'étude cinétique de la réaction Me-3 IBT → Me-3 n-hexyl-IBT

#### Détermination de la quantité d'ammoniac dégagée en fonction du temps

On chauffe à 130 °C dans un ballon rond à 2 cols équipé d'une agitation magnétique, d'une introduction de gaz et d'un réfrigérant à double paroi, 0,82 g (5,0 mmol) d'ABT dans 7,65 g

(75,6 mmol) de n-hexylamine en présence de 0,31 g (1,6 mmol) de Toa-OH. On fait passer sur le mélange un léger courant d'azote (50 ml/min). Les gaz s'échappent par le haut du réfrigérant et barbotent dans 50 ml d'eau contenant quelques gouttes de phénolphthaléine.

Le  $\text{NH}_3$  libéré durant la réaction est titré au fur et à mesure de sa formation par de l'HCl 0,1 N.

Cette réaction a également été effectuée dans les mêmes conditions mais sans Toa-OH. Tous les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 24. Ils ont permis de tracer le graphique de la cinétique des deux réactions (figure 17).

Tableau 24. Quantité de  $\text{NH}_3$  dégagée en fonction du temps

En présence de Tos-OH	
Temps [min]	$\text{NH}_3$ dégagé [mmol]
11	0,06
13	0,14
16	0,26
20	0,44
26	0,72
32	1,00
41	1,33
50	1,68
54	1,88
64	2,16
69	2,36
79	2,60
89	2,80
100	3,08
120	3,24

Sans Tos-OH	
Temps [min]	$\text{NH}_3$ dégagé [mmol]
18	0,01
20	0,02
31	0,03
86	0,09
95	0,10
110	0,12
120	0,13
138	0,16
150	0,17
161	0,19
171	0,20
185	0,22
199	0,24
210	0,26

### 9.6.3 Transimination de la Me-3 IBT

#### 9.6.3.1 Mode opératoire général pour la transimination de la Me-3 IBT

1,0 g (6,09 mmol) de Me-3 IBT, 140 mmol d'amine, 0,38 g (2,0 mmol) de Toa-OH et 50 ml de toluène sont chauffés à 140 °C durant 5 heures dans l'autoclave du type 2.

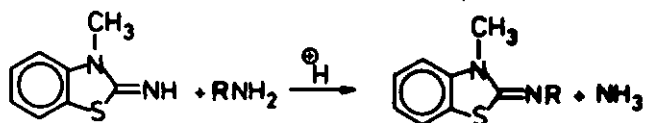
Après refroidissement, on évapore l'amine en excès et le toluène.

L'huile obtenue, traitée par 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> à 10 %, est extraite 3 fois avec 50 ml d'éther. Les phases éthérées sont lavées à l'eau, évaporées, et le produit est séché sous vide.

En général, la méthyl-3 alkylimino-2 benzothiazoline est obtenue sous forme d'une huile jaune qui cristallise difficilement.

Les produits du tableau 25 ont été synthétisés selon ce mode opératoire.

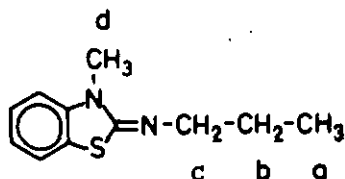
Tableau 25. Transimination de la Me-3 IBT



Composé	R	Rendement	pf [°C] / litt.
69	CH <sub>3</sub> -	91 %	64-65 [147] 62
70	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	93 %	13-14
71	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	97 %	< -30
72	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	99 %	< -30
73	Benzyle	99 %	< -30

### 9.6.3.2 Données spectroscopiques

#### Méthyl-3 propylimino-2 benzothiazoline (70)



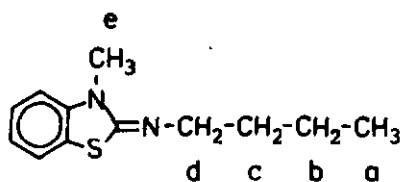
Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,98	t	$-\text{CH}_3$ e
1,68	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,15	t	$-\text{CH}_2-$ c
3,40	s	$-\text{CH}_3$ d
6,82-7,32	m	aromatiques

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

41 (7), 42 (6), 65 (5), 69 (5), 78 (5), 77 (5), 88 (7), 90 (4),  
 96 (5), 108 (7), 109 (20), 135 (6), 136 (60), 137 (6),  
 149 (28), 163 (5), 177 (100), 178 (40), 179 (28), 206 (76,  $\text{M}^+$ ),  
 207 (7).

Méthyl-3 n-butylimino-2 benzothiazoline (71)



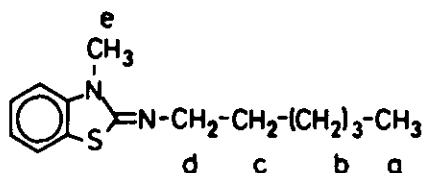
Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,93	t	-CH <sub>2</sub> a
1,40	m	-CH <sub>2</sub> - b
1,65	m	-CH <sub>2</sub> - c
3,18	m	-CH <sub>2</sub> - d
3,38	s	-CH <sub>3</sub> e
6,78-7,31	m	aromatiques

Spectre de masse [m/z (I%)]:

39 (5), 45 (6), 69 (6), 78 (6), 96 (6), 108 (19), 109 (37),  
122 (8), 135 (15), 136 (59), 149 (37), 177 (100), 178 (67),  
179 (26), 185 (7), 187 (8), 191 (20), 220 (74, M<sup>+</sup>) 221 (21).

Méthyl-3 n-hexylimino-2 benzothiazoline (72)



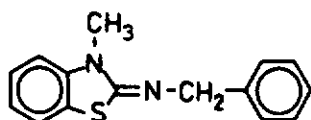
Spectre <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,90	t	-CH <sub>3</sub> a
1,34	m	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - b
1,68	m	-CH <sub>2</sub> - c
3,18	t	-CH <sub>2</sub> - d
3,40	e	-CH <sub>3</sub> e
6,82-7,33	m	aromatiques

Spectre de masse [m/z (I%)]:

69 (5), 108 (8), 109 (18), 136 (48), 137 (6), 149 (16),  
150 (12), 164 (60), 177 (100), 178 (56), 179 (28), 191 (28),  
206 (14), 215 (9), 219 (12), 233 (14), 248 (68, M<sup>+</sup>), 249 (12).

Méthyl-3 benzylimino-2 benzothiazoline (73)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
3,48	s	$-\text{CH}_3$
4,43	s	$-\text{CH}_2-$
6,85-7,45	m	aromatiques

Spectre de masse [ $m/z$  (I $\%$ )]:

39 (10), 51 (12), 65 (33), 77 (9), 91 (100), 92 (67), 109 (11),  
117 (10), 118 (8), 136 (16), 149 (67), 150 (9), 177 (67),  
194 (33), 195 (50), 253 (47), 254 (87,  $\text{M}^+$ ), 255 (13).

## 9.7. Transamination de l'AH<sub>2</sub>T

### 9.7.1 Mode opératoire général pour la transamination de l'AH<sub>2</sub>T

3,0 g (29,95 mmol) d'AH<sub>2</sub>T, 290 mmol d'amine 1,9 g (10 mmol) de Tos-OH et 50 ml de toluène sont chauffés 4 h à 150 °C dans l'autoclave du type 2.

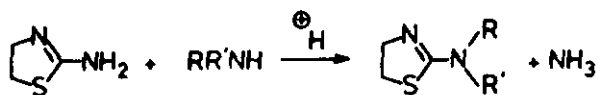
Après refroidissement, on évapore l'excès d'amines et le toluène sous vide. Le mélange obtenu, traité par 10 ml de NaOH 1 N, est extrait 3 fois avec 50 ml d'éther.

On évapore l'éther sous vide et on purifie le produit obtenu par distillation sous vide dans un four à boules.

L'alkylamino-2 thiazolins cristallisent en refroidissant.

Les produits du tableau 26 ont été synthétisés selon ce mode opératoire.

Tableau 26. Transamination des  $\text{AH}_2\text{T}$



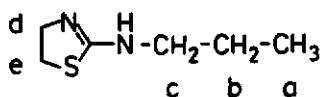
Composé	R	R'	Rendement	pf [°C] / litt.
58	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-}$	H	85 %	71-72 [134] --
59	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	67 %	64-65 [133] 68
60	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5\text{-}$	H	56 %	57-58 [134] --
61	Allyle	H	59 %	40-41 [133] 40-41
62	Benzyle	H	52 %	78-79 [133] 82-83
63	Picolyl-3	H	89 %	82-66
64	Furfuryle	H	56 %	87-88
65	o-Tolye	H	44 %	96-98
66	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	84 %	51-53
67		$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$	68 %	liq. [135] liq.
68		$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$	81 %	62-63

### 9.7.2 Données spectroscopiques

#### Note

Nous rapportons dans cette partie les spectres  $^1\text{H}$ -RMN et SM des composés 58 et 60, car la brevets qui les mentionne [134], ne donne aucune de leurs propriétés physiques et spectroscopiques.

#### Propylamino-2 thiazoline (58)



Spectre  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ):

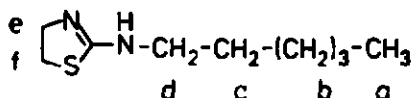
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,97	t	$-\text{CH}_3$ a
1,58	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,33	m	$-\text{NH}_2-$ d,e
4,00	t	$-\text{CH}_2-$ c

un proton NH échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

39 (30), 40 (15), 41 (50), 54 (42), 55 (17), 58 (25), 59 (55), 70 (19), 74 (20), 88 (55), 101 (52), 102 (100), 111 (17), 115 (61), 116 (60), 129 (59), 144 (95,  $\text{M}^+$ ), 145 (18).

n-Hexylamino-2 thiazoline (60)



Spectre  $^1H$ -RMN ( $CHCl_3-d_1$ ):

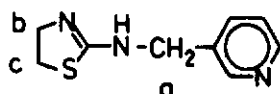
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,89	t	$-CH_3$ a
1,30	m	$-(CH_2)_3-$ b
1,56	m	$-CH_2-$ c
3,38	q	$-CH_2-$ e,d
4,01	t	$-CH_2-$ f

un proton NH échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

37 (16), 39 (70), 40 (22), 41 (79), 54 (69), 55 (21), 58 (25),  
 59 (54), 69 (17), 70 (59), 88 (32), 101 (35), 102 (76), 115  
 (75), 116 (100), 129 (45), 130 (20), 143 (49), 144 (13), 153  
 (19), 157 (47), 158 (12), 171 (12), 186 (35,  $M^+$ ), 187 (4).

8-Picolylamino-2 thiazoline (63)



Spectra  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ):

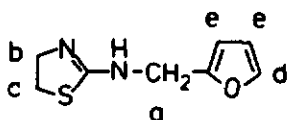
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,36	t	$-\text{CH}_2-$ b
3,98	t	$-\text{CH}_2-$ c
4,50	s	$-\text{CH}_2-$ a
7,29-8,55	m	aromatiques

un proton NH échangeable

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (33), 55 (13), 59 (11), 60 (10), 65 (34), 92 (55), 93 (20),  
107 (26), 119 (16), 133 (10), 134 (18), 146 (10), 160 (15),  
192 (100), 193 (26,  $\text{M}^+$ ), 194 (7).

Furfurylamino-2 thiazoline (64)



Spectre <sup>1</sup>H-RMN (CHCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>):

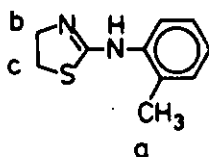
δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,33	t	-CH <sub>2</sub> - b
3,98	t	-CH <sub>2</sub> - c
4,98	a	-CH <sub>2</sub> - a
6,30	m	=CH- e
7,37	d	=CH- d

un proton NH échangeable

Spectre de masse [m/z (I%)]:

39 (8), 43 (7), 52 (50), 54 (19), 58 (9), 81 (100), 82 (10),  
96 (10), 112 (12), 126 (6), 153 (45), 154 (23), 182 (40, M<sup>+</sup>),  
183 (4).

o-Tolylamino-2 thiazoline (65)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ):

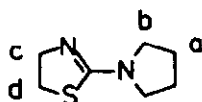
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
2,22	s	$-\text{CH}_3$ a
3,26	t	$-\text{CH}_2-$ b
3,73	t	$-\text{CH}_2-$ c
7,15	m	aromatiques

un proton NH échangé

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (10), 51 (10), 59 (10), 65 (15), 77 (15), 89 (13), 91 (24),  
92 (10), 104 (35), 105 (30), 106 (16), 116 (15), 117 (20), 118  
(20), 131 (37), 132 (43), 137 (19), 145 (17), 164 (14), 177  
(24), 192 (100,  $M^+$ ), 193 (15).

Pyrrolidino-2 thiazoline (66)



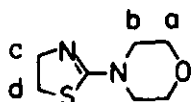
Spectre  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,97	m	$-\text{CH}_2-$ a
3,35	t	$-\text{CH}_2-$ c
3,45	t	$-\text{CH}_2-$ b
4,03	t	$-\text{CH}_2-$ d

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

39 (10), 41 (25), 42 (16), 45 (10), 55 (48), 56 (13), 59 (23),  
60 (20), 68 (10), 70 (20), 72 (15), 82 (30), 86 (10), 97 (100),  
100 (10), 109 (10), 113 (10), 114 (10), 127 (40), 128 (65), 129  
(10), 155 (32), 156 (100,  $\text{M}^+$ ), 157 (10).

Morpholino-2 thiazoline (68)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
3,33	t	$-\text{CH}_2-$ c
3,43	t	$-\text{CH}_2-$ b
3,73	t	$-\text{CH}_2-$ a
4,03	t	$-\text{CH}_2-$ d

Spectre de masse [m/z (I%)]:

41 (32), 42 (30), 43 (23), 45 (20), 55 (35), 59 (32), 60 (53),  
68 (24), 69 (23), 95 (20), 114 (15), 115 (85), 127 (20), 129  
(35), 141 (17), 142 (19), 144 (23), 155 (13), 171 (25), 172  
(59,  $\text{M}^+$ ), 173 (6).

9.8 Synthèse du n-butyl-1 dihydro-2,3  
imidazo[1,2-a]benzimidazole (50)

9.8.1 ( $\beta$ -Butylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole (46)

Ce produit a été synthétisé selon le mode opératoire de Agai et coll. [126] [127].

Réaction de l'éthanolamine avec l'o-chloronitrobenzène, produit:

(o-Nitroanilino)-2 éthanol, rendement: 83 %, pf: 72-73 °C, litt. [126], 84 %, pf: 74-75 °C.

Réduction de l'(o-nitro anilino)-2 éthanol, produit:

(o-Amino anilino)-2 éthanol, rendement: 59 %, pf: 106-107 °C, litt. [126], 55 %, pf: 105-106 °C.

Cyclisation de l'(o-nitro anilino)-2 éthanol avec le SrCN, produit:

( $\beta$ -Hydroxyéthyl)-1 amino-2 benzimidazole, rendement: 88 %, pf: 180 °C, litt. [126], 60 %, pf: 180 °C.

Réaction du ( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1 amino-2 benzimidazole avec le SOCl<sub>2</sub>, produit:

( $\beta$ -Chloroéthyl)-1 amino-2 benzimidazole, rendement: 91 %, pf: 132-133 °C, litt.[126], 90 %, pf: 135 °C.

Réaction du ( $\beta$ -chloroéthyl)-1 amino-2 benzimidazole avec la n-butylamine, produit:

( $\beta$ -Butylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole, rendement: 96 %, pf: 160-161 °C, litt. [126], 98 %, pf: 163-164 °C.

Rendement global de 5 étapes: 38 %, litt. [127] [128],  
rendement: 24 %.

### 9.8.2 n-Butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole (50)

1,14 g (5,0 mmol) de (β-butylaminoéthyl)-1 amino-2 benzimidazole et 5 ml de toluène sont chauffés à 180 °C durant 16 h dans l'autoclave du type 3.

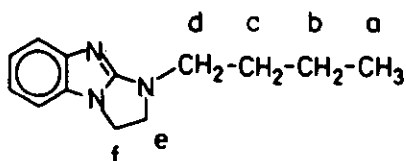
Après refroidissement, le toluène est évaporé et l'huile résiduelle est traitée par 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> à 10 %.

Le produit est extrait à l'éther; la phase étherée est lavée à l'eau et évaporée sous vide.

La cire résultante est recristallisée dans du toluène. Le produit est filtré, puis séché sous vide. On obtient 0,81 g (75%) de n-butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole. pf: 51-53 °C.

### 9.8.3 Données spectroscopiques

#### n-Butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-s]benzimidazole (50)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

δ [ppm]	Multiplicité	Attribution
0,93	t	$-\text{CH}_3$ a
1,40	m	$-\text{CH}_2-$ b
1,60	m	$-\text{CH}_2-$ c
3,30	t	$-\text{CH}_2-$ d
3,90	m	$-\text{CH}_2-$ f
4,01	m	$-\text{CH}_2-$ e
6,90-7,25	m	aromatiques

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

41 (6), 51 (6), 76 (6), 77 (10), 90 (18), 91 (10), 118 (33),  
 130 (6), 131 (15), 132 (50), 144 (10), 145 (17), 146 (14), 149  
 (14), 158 (37), 159 (63), 172 (88), 173 (83), 214 (18), 215  
 (100,  $\text{M}^+$ ), 216 (20).

9.9. Synthèse des dérivés benzimidazoliques à trois cycles annelés à partir des hydroxyalkylamino-2 benzimidazoles 41 à 45

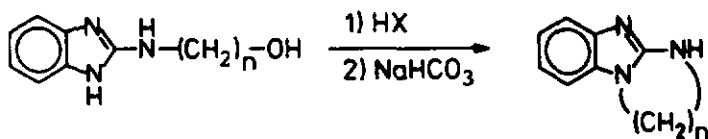
9.9.1 Mode opératoire général

On chauffe à reflux 1,12 mmol d'hydroxyalkylamino-2 benzimidazole dans 2,0 ml d'acide conc. (HBr ou HI) durant 1 h. Après refroidissement, l'excès d'acide est évaporé sous vide. Le résidu est repris par 2 ml de  $\text{NaHCO}_3$  à 10 % et chauffé à nouveau 1 h. à reflux. Le solide obtenu après refroidissement est purifié par recristallisation dans du toluène, filtré et séché sous vide.

Les dérivés du benzimidazole à trois cycles annelés, figurant dans le tableau 27, ont tous été synthétisés selon ce mode opératoire.

Tableau 27. Cyclisation des hydroxyalkylamino-2

benzimidazoles

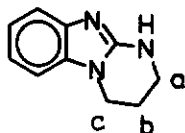


X= Br, I

Composé n	Agent de cyclisation	Rendement	pf [°C] / litt.
53	2 HBr	67 %	207-208 [129] 206-207
54	3 HI	58 %	203-205
55	4 HI	37 %	d > 300
56	5 HI	18 %	d > 300
57	2 (Me-3) HI	<1 %	non isolé

### 9.9.2 Données spectroscopiques

#### Trihydro-2,3,4 pyrimido[1,2-a]benzimidazole (54)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

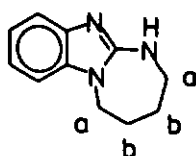
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
2,23	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,52	t	$-\text{CH}_2-$ a
4,00	t	$-\text{CH}_2-$ c
7,00-7,38	m	aromatiques

un proton NH échangeable

Spectre de masse [ $m/z$  {I%}]:

39 (11), 40 (10), 51 (3), 63 (3), 77 (5), 88 (8), 90 (14), 91 (14), 105 (5), 118 (60), 119 (7), 311 (4), 132 (7), 144 (11), 145 (15), 158 (4), 172 (60), 173 (100,  $M^+$ ), 174 (13)

Tetrahydro-2,3,4,5 diazepino-1,3[1,2-a]benzimidazole (55)



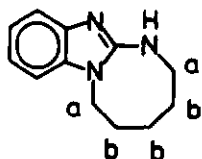
Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
2,06	t	$-\text{CH}_2-$ b
3,58	t	$-\text{CH}_2-$ a
7,20-7,45	m	aromatiques
un proton NH échangeable		

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

41 (20), 43 (26), 44 (29), 55 (19), 57 (25), 69 (85), 70 (20),  
71 (25), 81 (75), 82 (24), 83 (20), 95 (26), 98 (20), 109 (14),  
118 (32), 121 (15), 132 (95), 138 (10), 149 (10), 158 (15), 159  
(45), 187 (100,  $\text{M}^+$ ), 188 (13).

Pentehydro-2,3,4,5,6 diazocino-1,3[1,2-a]benzimidazole (56)



Spectre  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

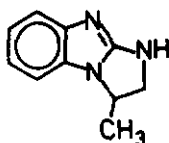
$\delta$ [ppm]	Multiplicité	Attribution
1,6	m	$-\text{CH}_2-$ b
3,50	t	$-\text{CH}_2-$ a
6,85-7,20	m	aromatiques

un proton NH échangeable

Spectre de masse [ $m/z$  (I%)]:

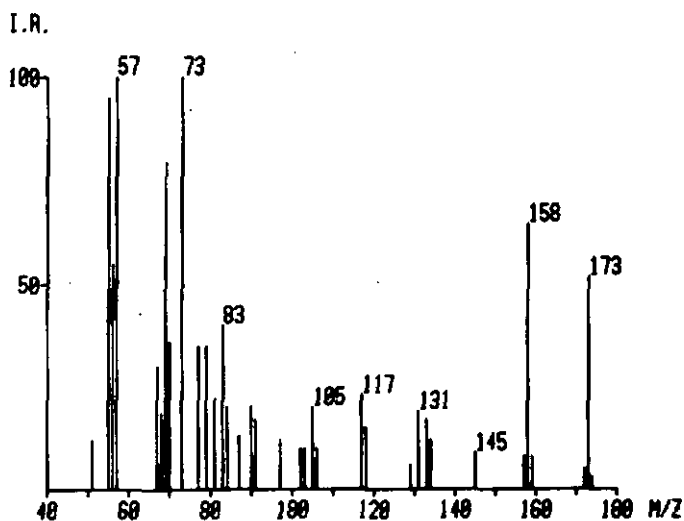
41 (45), 43 (25), 45 (15), 55 (20), 69 (15), 90 (16), 91 (20),  
118 (60), 119 (22), 132 (15), 133 (14), 145 (40), 146 (50),  
172 (100), 173 (15), 200 (12), 201 (95,  $\text{M}^+$ ), 202 (13).

Méthyl-3 hydro-2 imidazo[1,2-a]benzimidazole (57)



Spectre de masse du produit 57 obtenu par introduction directe du mélange réactionnel brut, suivie d'une évaporation thermique sélective (LID):

Methyl-3 hydro-2 imidazo[1.2-a]benzimidazole



## 9.10 Synthèse de la méthylamino-2 pyridine (7)

On chauffe à 150 °C durant 4 h. dans l'autoclave du type 1, 11,7 g (0,1 mole) de mercapto-2 pyridine, 31,06 g (0,4 mole) de méthylamine à 40 % dans l'eau et 20,81 g (0,2 mole) de NaHSO<sub>3</sub>. Après refroidissement, on extrait le mélange réactionnel 3 fois avec 50 ml d'éther. On évapore l'éther et on purifie la méthylamino-2 pyridine par distillation sous vide. On obtient 6,8 g de méthylamino-2 pyridine (63 % de rendement). Eb: 92-93 °C/14 mbar, pf: 14-15 °C, litt. [69], éb: 90 °C/13 mbar, pf: 15 °C.

## 9.11 Substitution par la méthylamine de la fonction thione de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2

### 9.11.1 Synthèse de la méthyl-3 benzothiazoline thione-2 (6)

Cette synthèse a été effectuée selon le mode opératoire de Reed et coll. [152].

Méthylation du MBT par (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>, produit:

Méthylthio-2 benzothiazole, rendement: 75 %, pf: 47 °C, litt. [152], 63 %, pf: 50 °C.

Isomérisation du méthylthio-2 benzothiazole au moyen d'I<sub>2</sub>, produit:

Méthyl-3 benzothiazoline thione-2, rendement: 98 %,

pf: 89-90 °C, litt. [152], 100 %, pf: 90 °C.

### 9.11.2 Synthèse de la Me-3 Me-IBT (69)

On chauffe dans l'autoclave de type 1, pendant 3 h. à 110 °C, 54 g de méthylamine (0,7 mole) à 40 % dans l'eau, 9,0 g (0,05 mole) de méthyl-3 benzothiazoline thione-2, 50 ml d'eau et 12,6 g (0,1 mole) de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Après refroidissement, le solide est filtré et lavé par 50 ml d'eau. Le filtrat est ensuite extrait 3 fois par 50 ml de chloroforme. Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaCl<sub>2</sub> anhydre. Après filtration, le CHCl<sub>3</sub> est évaporé sous vide. On obtient 8,1 g d'un produit huileux jaune qui cristallise après quelque heures et qui contient 71 % de méthyl-3 méthyl-IBT et 29 % de Me-3 benzothiazoline thione-2 (dosage par chromatographie gazeuse).

10 BIBLIOGRAPHIE

- [1] N.S. Moon, U.S. patent, 2,469,697 (1949), C.A., 43, 6670c (1949)
- [2] R.F. Hunter, J. Chem. Soc., 2951 (1926)
- [3] I.G. Farbenind A.G., Ger., 617,186 (1935), C.A. 30, 3441 (1936)
- [4] E.C. Taylor, Principles of Heterocyclic Chemistry, ACS Audio Courses, I/II, 73, American Chemical Society, Washington (1974)
- [5] W.A. Naesitavicus, J. Love, J. Heterocycl. Chem., 11, 77 (1974)
- [6] A.J. Beeman, J.F. Gereter, R.K. Robins, J. Org. Chem., 27, 986 (1962)
- [7] R.H. Hall, The Modified Nucleosides in Nuclaic Acida, 560, Columbia University Preee, New-York (1971)
- [8] G.B. Berlin, J. Chem. Soc. (B), 954 (1967)
- [9] A. Kalman, Gy. Argay, B. Ribar, L. Toldi, Tetrahedron Lett., 4241 (1977)
- [10] G.M. Okeengandler, Zh. Obshch. Khim., 23, 135 (1953) C.A., 48, 672e (1954), Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, 11/1, 222, G. Thieme Verlag (1957)
- [11] S.W. Horgan, J.K. Woodward, A.Richardson Jr., A.A. Carr, J. Med. Chem., 18, 315 (1975)
- [12] H. Quast, E. Schmitt, Chem. Ber., 101, 4012 (1968)
- [13] J. Mueco, O.B. Murphy, J. Org. Chem., 36, 3469 (1971)

- [14] R. Deschenaux, Travail de diplôme, Laboratoire de chimie organique, Université de Neuchâtel (1981)
- [15] H. Lettré, H. Ballweg, Ber. Dtach. Chem. Ges., 91, 345 (1958)
- [16] M.M. Baizer, J.R. Clark, M. Dub, A. Loter, J. Org. Chem., 21, 1276 (1956)
- [17] M.St.C. Flett, J. Chem. Soc., 347 (1953)
- [18] P. Groth, Acta. Chem. Scand., 27, 945 (1973)
- [19] N.L. Aryutkina, A.F. Vssil'ev, N.A. Poznanakaya, N.I.Shvetsov-Shilovskii, S.N. Ivanova, N.N. Mel'nikov, Zh. Obshch. Khim., 40, 1872 (1970)
- [20] E. Gentric, J. Lauransan, C. Rouseel, J. Metzger, Tetrahedron Lett., (3), 251 (1977)
- [21] R.A. Morton, A.L. Stubbs, J. Chem. Soc., 1321 (1939)
- [22] B. Ellis, P.J.F. Griffiths, Spectrochim. Acta, 22, 2005 (1966)
- [23] A.R. Katritzky, J.M. Lagowaky, Heterocyclic Chemistry, 234, Mehuten & Co., London (1960)
- [24] R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, 5, 563, John-Wilsey ed., New-York (1957)
- [25] A. Richardson, E.D. Amatutz, J. Org. Chem., 25, 1138 (1960)
- [26] A.P. Terent'ev, I.G. Il'ins, E.G. Rukhadze, I.G. Vorontsova, Zh. Obshch. Khim., 40, 1605 (1970)
- [27] J. Sam, J.N. Plampin, G.I. Pooa, J. Org. Chem., 23, 1500 (1958)

- [28] L.S. Peshakova, V.B. Kalchevs, D.A. Simov, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, 8, 1011 (1981)
- [29] Yu.N. Sheinkev, V.V. Kushkin, I.Yu. Postovskii, *Zhur. Fiz. Khim.*, 31, 214 (1957)
- [30] J.F. Giudicelli, J. Menin, H. Najer, *C.R. Acad. Sci.*, 260, 4538 (1965)
- [31] A.F. Pozharskii, I.S. Kasperov, Y.P. Andreichikov, A.I. Buryak, A.A. Konstntinchenko, A.M. Simonov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 807 (1971)
- [32] M.R. Grimmett, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5, 345, Ed., A.R. Katritzky, C.W. Rees, Pergamon press, Oxford (1985)
- [33] S. Claude, Thèse de doctorat, Université de Neuchâtel (1980)
- [34] S. Claude, L. Duc, R. Tabacchi, *Int. J. Mass, Spectrom. Ion. Phys.*, 47, 503 (1983)
- [35] S. Claude, R. Tabacchi, L. Duc, R. Fuchs, K.J. Boosen, *Helv.*, 63, 682 (1980)
- [36] L. Duc, Lonza A.G., Communication privée
- [37] I. Ubaldini, A. Fiorenza, *Gazz. Chim. Ital.*, 76, 215 (1946)
- [38] E.C. Taylor, *Principle of Heterocyclic Chemistry*, ACS Audio Courses, I/II, The American Chemical Society, Washington (1974)
- [39] B.G. Khsdse, M.R. Pstel, S.R. Lokhard, *Bull. Haffkine Inst.*, 7, 12 (1979), *C.A.*, 93, 126267f (1980)

- [40] A.V. Pande, S.R. Lokhande, M.R. Patel, S.G. Khadae, *Indian Drugs*, 19, 342 (1982)
- [41] A. Pande, S.R. Lokhande, M.R. Patel, S.G. Khadae, *Indian J. Chem. Sect. B*, 22, 311 (1983)
- [42] H.H. Fox, M.T. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2013 (1939)
- [43] M.L. Mercury, S.M. Vincent, M.L. Sherill, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1594 (1946)
- [44] D. Pawellek, K. Wedemeyer, *Ger. Offen*, 2,060,197 (1972)
- [45] E. Costakia, G. Tsatsas, *Ann. Pharm. Fr.*, 36, 417 (1978)
- [46] H.F. Jackaon, A.T. Peters, *J. Chem. Soc. (C)*, 268 (1969)
- [47] J. Sam, J.N. Plumpin, *J. Pharm. Sci.*, 53, 538 (1965)
- [48] T.P. Sycheva, T.N. Pavlova, T.N. Zykova, M.N. Shchukina, *Khim. Pharm. Zh.*, 7, 3 (1973), *C.A.*, 79, 53216n (1973)
- [49] E.F. Domino, K.R. Unna, J. Kerwin, *J. Pharmacol. Explt. Therap.*, 105, 486 (1952), *C.A.*, 46, 11434h (1952)
- [50] T. Dimmling, H. Hein, *Arzneim. Forsch.*, 2, 515 (1952)
- [51] M. Ishida, K. Kawakubo, T. Honma, T. Yamazaki, H. Yoshitake, T. Kimura, *Japan Kokai*, 73,87,026 (1973) *C.A.*, 80, 141827p (1974)
- [52] G. Koellner, *Ger. (East)*, 105,993 (1974), *C.A.*, 82, 64501q (1975)
- [53] P.N. Preaton, *Chem. Rev.*, 74, 279 (1974) .
- [54] R. Rastogi, S. Sharma, *Syntheaia*, 11, 861 (1983)
- [55] W. Daum, H. Scheinpflug, P.E. Frohberger., *Ger. Offen*, 2,140,863 (1973), *C.A.*, 78, 124589d (1974)

- [56] T. Kodama, A. Tekai, N. Nakabayashi, I. Watanebe,  
H. Sadaki, T. Kodama, N. Abe, A. Kurakawa, Japan Kokai,  
75,126,682 (1975), C.A., 84, 44060h (1976)
- [57] A. Hunger, J. Kebrle, A. Roasi, Helv., 44, 127 (1961)
- [58] F. Janasena, J. Torremans, M. Janasena, R.A. Stokbroekx,  
M. Luyckx, F.A.J. Janasena, J. Med. Chem., 28, 1925, 1934,  
1943 (1985)
- [59] T. Ravindranatan, R.D. Wakhardar, A.B. Landga, Org. Prep.  
Proced. Int., 18, 95 (1986)
- [60] D. Pawellek, K. Wedemeyer, Bayer A.G., DOS., 2,060,197  
(1972), C.A., 77, 114392z (1972)
- [61] K.J. Booßen, L. Duc, Lonza A.G., Swisa, 598,238 (1978)  
C.A., 89, 24294n (1978)
- [62] H. Koichi, B. Sudamu, H. Koki, M. Takaga, K. Saburo,  
Japan Kokai, 74,125,362, (1974), C.A., 84, 44018a (1976)
- [63] V.I. Stavroskaya, M.O. Koloasova, Zh. Obach. Khim., 30,  
712 (1960)
- [64] R.D. Desai, R.F. Hunter, A. Khalidi, J. Chem. Soc.,  
1186 (1934)
- [65] K. Davidkov, D. Simov, Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.,  
21, 1193 (1968)
- [66] H. Ogura, S. Sugimoto, K. Shimura, J. Pharm. Soc. Jpn.,  
90, 796 (1970)
- [67] D. Simov, K. Davidkov, L. Prangova, Chem. Heter. Compd.,  
(Engl. transl.) 9, 960 (1985)
- [68] K. Davidkov, D. Simov, Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.,  
26, 773 (1973)

- [69] Handbook of Chemistry and Physics, 57th ed., CRC press Inc, Cheveland (1976)
- [70] S. Okumura, Japan, 8526 (59), C.A., 54, 6769d (1960)
- [71] M. Yamato, Y. Tskenchi, K. Hattori, K. Hashigaki, Chem. Pharm Bull. 32, 3053 (1984)
- [72] E.C. Taylor, J. Am. Chem. Soc., 73, 4384 (1951)
- [73] E.C. Taylor, J. Am. Chem. Soc., 74, 1644, 1648, 1651 (1952)
- [74] G.B. Elion, E. Burgi, G. Hitchings, J. Am. Chem. Soc., 74, 411 (1952)
- [75] C.G. Skinner, W. Shive, R.G. Ham, D.C. Fitzgerald, R.E. Eakin, J. Am. Chem. Soc., 78, 5097 (1956)
- [76] S. Okumura, Y. Kotani, T. Ariga, M. Masumura, S. Kuraichi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 32, 883 (1959)
- [77] Wellcome Found., Brit. 713,259 (1954), C.A., 49, 13301b (1955)
- [78] G.H. Hitchings, G.B. Elion, U.S., 2,691,654 (1954) C.A., 50, 1933h (1956)
- [79] C.G. Skinner, W. Shive, J. Am. Chem. Soc., 77, 6692 (1955)
- [80] F.S. Okumura, M. Masumurs, T. Motoki, T. Takahashi, S. Kuraichi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 30, 194 (1957)
- [81] H. Minoru, M. Katsuhiko, O. Takeshi, M. Nobuo, Japan Kokai, 77,51394 (1977), C.A., 87, 135409g (1977)
- [82] C.O. Miller, F. Skoog, F.S. Okumura, M.H. Von Staltza, F.M. Strong, J. Am. Chem. Soc., 78, 1375 (1956)
- [83] Wisconsin Alumni Res. Found., Brit., 794,540 (1958), C.A., 52, 20865g (1958)

- [84] C.O. Miller, F. Skoog, F.S. Okumura, M.H. Von Staltza, F.M. Strong, J. Am. Chem. Soc., 77, 2662 (1955)
- [85] N.L. Drake, Organic Reactiona, 1, 105, John Wiley & Sona, New-York (1947)
- [86] W.A. Cowdrey, J. Chem. Soc., 1044 (1946)
- [87] H. Seeboth, Angew. Chem.Int. Ed., 6, 307 (1967)
- [88] A. Rieche, H. Seaboth, Liebigs Ann. Chem., 638, 43 (1960)
- [89] R.J. Meyar, Gmalin Handbuch der Anorg. Chem. 8 Auf., 21, 508, Verlag Chemie, Berlin (1928)
- [90] L.Duc, Lonza AG, Swisa, 602,682 (1978), C.A., 89, 197531 (1978)
- [91] J.W. Moore, R.G. Pearson, Kinetica and mecaniam, 318, 3rd edition, John Wiley & Sona, New-York (1981)
- [92] W.O. Foye, N. Abood, J.M. Kaufmann, Y.O. Kim, B.R. Patel, Phosphor. and Sulfur, 8, 205 (1981)
- [93] P.R. Wells, Chem. Rev., 61, 171 (1963)
- [94] C.J. Hansen, Ber. Dtach. Chem. Gaa., 817 (1933)
- [95] N.S. Tandon, P.K. Srivastava, S.R. Joahi, Z. Anal. Chem., 261, 41 (1972)
- [96] G.R. Newkome, W.W. Paulder, Contemporary Neterocyclic Chemistry, 393, John Wiley & Sona, New-York (1982)
- [97] T. Papenfuha, Bayer AG., Ger. Offen, 2,947,489 (1981), C.A., 95, 97784 (1981)
- [98] C.W. Whitehead, J.J. Traverso, J.Am. Chem. Soc., 82, 3971 (1970)
- [99] O. Katauhiko, I. Motonobu, A. Yaauo, Kokaku Rayon and Pulp Co, Japan 68 06954 (1968), C.A., 70, 20086f (1969)

- [100] O. Shigeo, Japan, 68 07955 (1968), C.A., 69, 87019j  
(1968)
- [101] P. Reynaud, J.D. Brion, G. Ménard, Bull. Soc. Chim. Pr.,  
II, 449 (1978)
- [102] G. Spielberger, H. Glässer, F. Moller, R. Schroter,  
Houben Weil Methoden der organischen Chemie, XI/1,  
158, 4. Auf., Verlag Chemie (1957)
- [103] L.C. Swallen, J. Martin, Chem. Zentralsblatt, 1, 125  
(1934)
- [104] S.I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima,  
J. Am. Chem. Soc., 105, 5002 (1983)
- [105] H. R. Snyder, J.H. Brewster, J. Am. Chem. Soc., 70,  
4230 (1948)
- [106] E.E. Howe, H.J. Zambito, H.R. Snyder, M. Tishler,  
J. Am. Chem. Soc., 67, 38 (1945)
- [107] H. Hellmann, Angew. Chem., 65, 478 (1953)
- [108] J.D. Brion, Thèse de doctorat d'état, Université  
Pierre et Marie Curie, Paris (1977)
- [109] J. March, Advanced Organic Chemistry, 783, 3rd. edition,  
John Wiley & Sons, New-York (1985)
- [110] D. Perrin, Dissociation Constants of Organic Bases in  
Aqueous Solutions, 1 and supplement 1972, IUPAC,  
Butterworth, London (1963 and 1972)
- [111] B.A. Geller, Russ. Chem. Rev., 47, 537 (1978)
- [112] R. Fuchs, Ger. Offen, 2,601,700 (1976), C.A., 85,  
143090v (1976)

- [113] B.A. Geller, Doctoral Thesis, Institute of Physical Chemistry, Kiev (1964)
- [114] T. Papenfuhs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 21, 541 (1982)
- [115] A. Hungerhoff, *Ber.*, 36, 3121 (1903)
- [116] J. Metzger, H. Plank, *Chimie et Industrie, Paris*, 75, 929, 1290 (1956)
- [117] J. Sam, J.N. Flampin, *J. Pharm. Sci.*, 53, 538 (1964)
- [118] P. Biddle, E.S. Lane, J.L. Williams, *J. Chem. Soc.*, 5, 2369 (1960)
- [119] M. Yamato, Y. Takeuchi, K. Hattori, K. Maahigaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3053 (1984)
- [120] A.M. Simonov, V.N. Kommeerov, *Chem. Heter. Compd.*, (Engl. transl.) 6, 723 (1975)
- [121] A. Ricci, P. Vivarelli, *Gazz. Chim. Ital.*, 97, 741 (1967)
- [122] A. Moheen, M.E. Omar, Sh.A. Shams El-Dine, A.A.B. Hezzea, *Pharmazie*, 30, B5 (1975)
- [123] A. Moheen, M.E. Omar, N.S. Habib, O.A. Aboulwafa, *Synthesis*, 846 (1977)
- [124] A.V. El'tsov, K.M. Krivozheiko, *J. Org. Chem. USSR*, 183 (1966)
- [125] A. Jeenguenat, Travail de diplôme, laboratoire de chimie organique analytique, Université de Neuchâtel (1986)
- [126] B. Agai, G. Doleschall, Gy. Hornyek, K. Lempert, Gy. Simig, *Tetrahedron*, 32, 839 (1976)
- [127] G. Doleschall, Gy. Hornyek, B. Agai, Gy. Simig, K. Lempert, *Tetrahedron*, 32, 57 (1976)
- [128] R.J. North, A.R. Day, *J. Heterocycl. Chem.*, 655 (1969)

- [129] V.A. Anisimova, M.V. Levchenko, Yu.V. Koshchienko, A.F. Pozherskii, Chem. Heter. Compd. (Engl. transl.), 344 (1983)
- [130] S.R. Sandler, W. Karo, Organic Functional Group Preparation, 1, 148, 2nd edition, Academic Press, New-York (1983)
- [131] A.V. El'tsov, K. Krivozheiko, Zh. Org. Khim., 2, 189 (1966), C.A., 64, 14183f (1966)
- [132] A.F. McKay, D.J. Whittingham, M.E. Kreling, J. Am. Chem. Soc., 80, 3339 (1958)
- [133] E. Cherbuliez, Br. Baehler, O. Espejo, S. Jaccard, H. Jindra, J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta., 49, 2408 (1966)
- [134] K. Yukichi, K.K. Sankyo, H. Koichi, Japan Kokai, 75 18,463 (1975), C.A., 83, 58798w (1975)
- [135] R.E. Hackler, T.W. Balko, Synth. Commun. 5, 143 (1975)
- [136] J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta., 52, 255 (1969)
- [137] J. Rabinowitz, Helv. Chim. Acta., 52, 23 (1969)
- [138] J. Tamaa, L. Toldi, Tetrahedron Lett., 25, 2173 (1970)
- [139] L. Toldi, P. Sohar, K. Farago, I. Toth, L. Bartalits, Tetrahedron Lett., 25, 2167 (1970)
- [140] G. Toth, A. Almasy, Org. Magn. Reson., 19, 219 (1982)
- [141] M. P. Viallet, A. Boucherle, C. Cohen-Addad, Eur. J. Med. Chem., 14, 553 (1979)
- [142] Metabio-Jouillie, Ger. Offen., 30 08 591 (1980), C.A., 94, 84106r (1981)

- [143] M.I. Ysnuahevaksya, O.N. Konstantinova, M.M. Madrugin,  
Radiobiologiya, 25, 407 (1985), C.A., 103, 67523m (1985)
- [144] G.V. Dontsova, I.B. Smirnova, O.M. Sokolova,  
Radiobiologiya, 14, 285 (1974), C.A., 81, 72624b (1974)
- [145] Z. Rongcai, Z. Longahan, Zhongguo Nongye Kexue (Beijing),  
9 (1981), C.A., 96, 115796p (1982)
- [146] R.F. Hunter, J. Chem. Soc., 1391 (1926)
- [147] T. Papenfuhs, Angew. Chem., 94, 544 (1982)
- [148] J.W. Moore, R.G. Pearson, Kinetics and Mechanism, 334,  
John Wiley & Sons, New-York (1981)
- [149] J.W. Moore, R.G. Pearson, Kinetics and Mechanism, 16,  
John Wiley & Sons, New-York (1981)
- [150] L. Duc, K.J. Boosen, J.F. Marrel, Eur. Pat. Appl.,  
E.P. 35,214 (1981), C.A., 96, 34987z (1982)
- [151] G. Hägg, General and Inorganic Chemistry, 517, Almquist &  
Wikeel, Stockholm (1969)
- [152] F.P. Reed, A. Robertson, W.A. Sexton, J. Chem. Soc., 473  
(1939)
- [153] T.L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry, 186, Pitman  
Publishing Ltd., London (1985)
- [154] M. Kamiya, Bull. Chem. Soc. Jpn., 43, 3344 (1970)
- [155] S.W. Hua, Haueh Yu Sheng Wu Li Hsueh Pao, 9(1), 112  
(1977), C.A., 88, 12111n (1978)
- [156] S. Sykes, A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry,  
84, 5th. ed., Longman, London (1981)
- [157] T. Papenfuhs, Angew. Chem. Int. Ed., 21, 541 (1982)

- [158] S. Kajigaeshi, S. Mori, S. Fujisaki, S. Kanemasa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 3547
- [159] J.V. Metzger in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 247, 6, editors: A.R. Katritzky, C.W. Rees, K.T. Potts Pergamon Press, Oxford (1984)
- [160] P. Biddle, E.S. Lane, J.L. Willsns, J. Chem. Soc., 2369 (1960)

## 11 RESUME

Notes: Dans ce résumé, les abréviations BO, BI et H<sub>2</sub>T signifient respectivement benzoxazols, benzimidazole et dihydro-3,4 thiazols, tous les trois substitués en position 2.

La transformation du mercapto-2 benzothiazole en amino-2 benzothiazole ou en méthylamino-2 benzothiazole, par traitement au moyen de NH<sub>3</sub> ou respectivement de méthylamine dans l'eau et en autoclave à 160 °C en présence de SO<sub>2</sub> ou de sels de l'acide sulfureux, publiés pour la première fois par Ubaldini et Fiorenza en 1946 [37], et développée par les sociétés Bayer (1972) [60] et Lonza (1978) [61], a été réexaminée dans le but de mettre en évidence le rôle du SO<sub>2</sub> et de ses dérivés. Contrairement aux propositions de Ubaldini et Fiorenza, ces composés minéraux ne catalysent pas la substitution du groupe SH-2. Leur effet n'est que de déplacer l'équilibre de réaction en faveur de l'amino-2 benzothiazole ou du méthylamino-2 benzothiazole par destruction oxydative de l'H<sub>2</sub>S formé. En effet, ce nucléophile fort atténue le produit aminé en position 2, provoquant ainsi la réversibilité de la substitution par suite de l'augmentation de la concentration de l'H<sub>2</sub>S dans le milieu (autoclave).

Ce genre de substitution n'a pas été appliqué au mercapto-2 benzoxazole comme prévu dans le plan de recherche de ce travail, parce que des exemples de la littérature [65] [66] [67] démontrent que ce composé, traité par des amines, conduit

soit aux produits de substitution de la fonction SH-2 par le groupe -NHR, soit à l'ouverture du cycle oxazolique.

La substitution s'avère négative lorsqu'on l'applique au mercapto-2 benzimidazole, au mercapto-2 thiazole et à la mercapto-2 thiazoline, soit parce que le produit de départ ne réagit pas sous ces conditions (cas du mercapto-2 benzimidazole), soit parce qu'elle donne lieu à des produits de dégradation difficilement identifiables (cas du mercapto-2 thiazole et de la mercapto-2 thiazoline). Par contre elle s'applique avec succès à la mercapto-2 pyridine (rendement en méthylamino-2 pyridine, 63 %).

Traités par différents types d'amines, les amino-2 benzozoles donnent dans tous les cas les produits de transamination.

Cette réaction est catalysée par des acides forts tels que l'acide méthane sulfonique ou l'acide p-toluène sulfonique. Elle a lieu dans le toluène.

Par cette méthode, les dérivés suivants de l'amino-2 benzothiazole ont été synthétisés (rendements, entre parenthèse avec la mention "nouveau" s'il s'agit d'un composé non décrit dans la littérature):

benzyl-ABT (96%) (11), o-chloro benzyl-ABT (58%) "nouveau" (16), o-tolyl-ABT (41%) (74), m-tolyl-ABT (37%) "nouveau" (75), p-tolyl-ABT (37%) "nouveau" (12).

Un essai avec marquage isotopique au moyen de  $^{15}\text{N}$  a démontré que l'ABT réagissait comme substrat et l'amine comme nucléophile.

Les dérivés suivants de l'amino-2 benzoxazole ont également

été obtenus:

propyl-ABO (95%) (17), n-butyl-ABO (80%) (18), n-pentyl-ABO (88%) "nouveau" (19), n-hexyl-ABO (95%) (20), n-octyl-ABO (98%) "nouveau" (21), allyl-ABO (96%) "nouveau" (22), benzyl-ABO (99%) (23), B-picolyl-ABO (99%) "nouveau" (24), furfuryl-ABO (70%) "nouveau" (25), pyrrolidino-BO (97%) "nouveau" (26), pipéridino-BO (91%) (27), morpholino-BO (94%) (28).

Les dérivés suivants de l'amino-2 benzimidazole ont également été préparés:

propyl-ABI (79%) "nouveau" (29), n-butyl-ABI (85%) (30), n-pentyl-ABI (85%) "nouveau" (31), n-hexyl-ABI (93%) "nouveau" (32), n-octyl-ABI (84%) "nouveau" (33), allyl-ABI (72%) "nouveau" (34), benzyl-ABI (100%) (35), B-picolyl-ABI (84%) "nouveau" (36), o-chloro benzyl-ABI (65%) "nouveau" (37), pyrrolidino-BI (73%) "nouveau" (38), pipéridino-BI (100%) (39), morpholino-BI (80%) "nouveau" (40), B-hydroxyéthyl-ABI (71%) (41), B-hydroxypropyl-ABI (91%) "nouveau" (42),  $\gamma$ -hydroxypropyl-ABI (84%) "nouveau" (43),  $\delta$ -hydroxybutyl-ABI (64%) "nouveau" (44),  $\epsilon$ -hydroxypentyl-ABI (73%) "nouveau" (45).

La méthode de transamination a également été appliquée avec succès à l'amino-2 thiazoline. Elle a fourni les composés suivants:

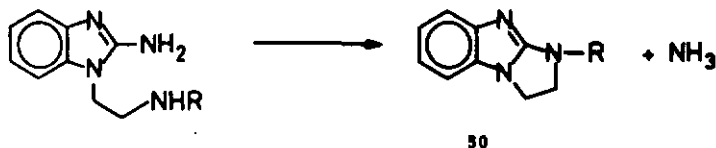
propyl-AH<sub>2</sub>T (85%) (58), n-butyl-AH<sub>2</sub>T (67%) (59), n-hexyl-AH<sub>2</sub>T (56%) (60), allyl-AH<sub>2</sub>T (59%) (61), benzyl-AH<sub>2</sub>T (52%) (62), B-picolyl-AH<sub>2</sub>T (89%) "nouveau" (63), furfuryl-AH<sub>2</sub>T (56%) "nouveau" (64), o-tolyl-AH<sub>2</sub>T (44%) "nouveau" (65), pyrrolidino-H<sub>2</sub>T (84%) "nouveau" (66), pipéridino-H<sub>2</sub>T (68%) (67), morpholino-H<sub>2</sub>T

(81%) "nouveau" (68).

Psr contre, elle n's donné que des composés de dégradation avec l' amino-2 thiazole.

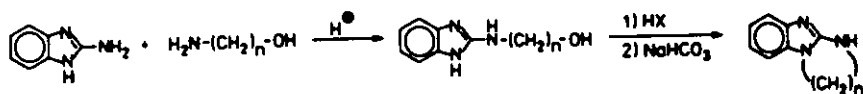
La réaction de transamination examinée ci-dessus, est donc une méthode plus générale que la substitution du groupe -SH.

La transamination intramoléculaire appliquée à des dérivés de l' amino-2 benzimidazole a permis l'accès à des hétérocycles à trois cycles annelés selon le schéma:



Le composé 50 ainsi préparés est le n-butyl-1 dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole (75%) "nouveau".

L'obtention de tels composés hétérotricycliques est également réalisable par transamination intermoléculaire de l' amino-2 benzimidazole par des aminoalcools suivie d'une cyclisation, après substitution du groupe hydroxyle, par une fonction halogénée selon le schéma:



Par cette séquence de réactions, les composés tricycliques suivants ont été obtenus:

Dihydro-2,3 imidazo[1,2-a]benzimidazole (67%) (53), trihydro-2,3,4 pyrimido[1,2-a]benzimidazole (58%) "nouveau" (54), tétrahydro-2,3,4,5 diazepino-1,3[1,2-a]benzimidazole (37%) "nouveau" (55), pentahydro-2,3,4,5,6 diazocino-1,3[1,2a]benzimidazole (18%) "nouveau" (56).

Un cas de tranaamination à également été examiné. Le groupe imino de la méthyl-3 imino-2 benzothiazoline a été remplacé, avec d'excellents rendements sous des conditions analogues à celles de la tranaamination, par des amines aliphatiques (C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>) et la benzylamine. Les résultats sont résumés ci-après:

Méthyl-3 méthyl-IBT (91%) (69), méthyl-3 propyl-IBT (93%) "nouveau" (70), méthyl-3 n-butyl-IBT (97%) "nouveau" (71), méthyl-3 n-hexyl-IBT (99%) "nouveau" (72), méthyl-3 benzyl-IBT (99%) "nouveau" (73).