



# Synthèse chimiosélective des benzimidazoles sur silice traitée par le chlorure du thionyle

Abdelkrim Ben Alloum<sup>a,†</sup>, Khalid Bougrin<sup>b</sup> and Mohamed Soufiaoui<sup>b,\*</sup>

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

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

Reçu le 31<sup>er</sup> mars 2003, accepté le 27 mai 2003

**Abstract**—Chemoselective synthesis of benzimidazoles in good yield was achieved with a variety of aldehydes in heterogeneous media. This efficient procedure has been developed for the condensation of *ortho*-phenylene-diamine with aldehydes by silica-supported thionyl chloride in dichloromethane at ambient temperature.

© 2003 Elsevier Ltd. Tous droits réservés.

L'utilisation d'un support minéral pour effectuer des réactions organiques s'est largement développée depuis quelques années.<sup>1</sup> D'autre part, la préparation de composés comportant un système benzimidazolique constitue un thème de recherche important en synthèse organique.<sup>2</sup> Ces composés ont attiré l'attention des chimistes en raison de leurs activités biologique<sup>3</sup> et pharmacologique.<sup>4</sup>

Les deux étapes essentielles dans la synthèse des benzimidazoles par condensation de l'*o*-phénylène-diamine **1** avec les aldéhydes **2** sont la formation de l'imine **3** (produit de monocondensation) et son aromatisation par des oxydants. Cette réaction qui conduit à l'imine **3** est concurrencée par la formation de la 1,2-diimine,<sup>5</sup> produit issu de la double condensation. Dans un milieu hautement dilué, seule l'imine **3** est obtenue. Le passage par des sels de pyridinium permet aussi d'éviter la réaction concurrente<sup>6</sup> (Schéma 1). Le dioxyde de soufre formé *in situ* est responsable de l'oxydation de l'imine **3** en benzimidazole **4**.

Le mécanisme de cette oxydation est vraisemblablement initié par un complexe de transfert de charge qui donne naissance au cation radical aminé. En effet, Bonnaterre et Cauquis<sup>7</sup> ont mis en évidence par spectroscopie UV la formation d'un complexe entre les amines et le dioxyde de soufre. L'addition des amines à une solution du dioxyde de soufre dans le chlorure de méthylène fait apparaître un maximum d'absorption à 269 nm aux dépens de la bande caractéristique du dioxyde de soufre située à 286 nm. Le dioxyde de soufre forme aussi des complexes de transfert de charge avec de nombreux donneurs tels que les alcènes,<sup>8</sup> les hydrocarbures aromatiques,<sup>9</sup> les cétones,<sup>10</sup> les alcools<sup>9</sup> et les ions halogénures.<sup>11</sup>

La méthode de synthèse décrite par Van den Eynde et al.<sup>6</sup> présente l'inconvénient de mettre en œuvre un excès de *o*-phénylène-diamine (3 équivalents). L'excès de **1** joue le rôle de base pour capter HCl libéré. Le champ d'application de cette méthode est limité par la solubilité de l'imine **3** dans le chlorure de méthylène. Dans

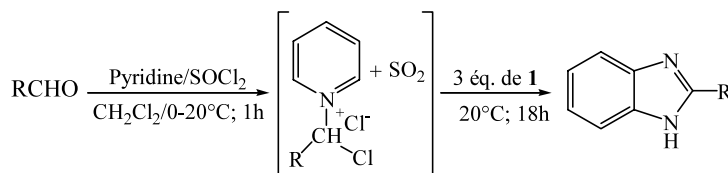


Schéma 1.

**Keywords:** chemoselectivity; benzimidazoles; silica; thionyl chloride; heterogeneous media

\* Corresponding author. Tel./fax: +212 (0) 37 775440; e-mail: [bougrin@fsr.ac.ma](mailto:bougrin@fsr.ac.ma); [soufia.u@fsr.ac.ma](mailto:soufia.u@fsr.ac.ma)

† e-mail: [benalloum@hotmail.com](mailto:benalloum@hotmail.com)

le cas des imines insolubles dans ce solvant, le rendement en benzimidazole **4** est nul. D'après ces auteurs, cette limitation peut être levée en effectuant la réaction au reflux du chlorobenzène. Or, la stabilité des complexes de transfert de charge (imine-SO<sub>2</sub>), première étape de l'oxydation, chute avec une élévation de température.<sup>7,9</sup> L'introduction d'un support solide permet de pallier l'insolubilité de l'imine **3**. La diffusion des réactifs se fait dans les pores, répartis au sein du support. A titre d'exemple, citons l'alkylation des phénols.<sup>12</sup> En présence du support solide, du type silice-acide phosphorique, il est possible d'alkyler les phénols solides dans des conditions douces en l'absence de solvant. D'autre part, il a été décrit dans la littérature<sup>13</sup> que la silice traitée par le chlorure du thionyle libère le dioxyde de soufre et exalte son acidité de Lewis. Les groupes hydroxyles de la surface sont tous transformés en chlorures. Le système SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> s'est avéré efficace et sélectif dans des réactions de thioacétalisation des aldéhydes.<sup>13</sup> Nous avons pensé tirer parti de l'acidité de Lewis de la silice traitée avec le dioxyde de soufre formé in situ pour obtenir des benzimidazoles par la condensation de l'o-phénylène-diamine avec des aldéhydes sur la silice traitée par le chlorure de thionyle.<sup>14</sup> Le traitement de l'aldéhyde **2** et de l'o-phénylène-diamine **1** par SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> dans le chlorure de méthylène à température ambiante conduit au benzimidazole attendu (Schéma 2) avec un rendement supérieur à 77% (Tableau 1). Les deux réactifs, **1** et **2**, sont utilisés en quantité équimolaire. La durée de la réaction varie de 4 h pour les aldéhydes aromatiques à 6 h pour les aldéhydes acycliques. Au cours de la réaction, la coloration du milieu réactionnel passe du rouge à l'orange, puis au jaune par suite de la formation du benzimidazole **4**.

A titre de comparaison, nous avons repris la réaction décrite par Van den Eynde et al.<sup>6</sup> avec un équivalent de **1** et nous avons constaté que le rendement en benzimidazole ne dépasse pas dans le meilleur des cas 25%. Dans ces conditions, une partie de **1** se trouve protonée par HCl formé au cours de la réaction. Cette protonation limite le rendement. Dans notre cas, il semble que la première étape qui conduit à l'imine **3** est très rapide; l'o-phénylène-diamine n'a pas le temps de réagir avec HCl libéré au cours de la réaction.

Lorsqu'on opère avec SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> préparé selon Kamitori et al.<sup>13</sup> c'est-à-dire en l'absence de SO<sub>2</sub>, nous n'avons pas observé la formation de **4**. Par contre, si on fait barboter le milieu réactionnel avec SO<sub>2</sub>, issu de la réaction de SOCl<sub>2</sub> et de l'acide benzoïque, on observe la formation des benzimidazoles **4** avec des rendements comparables à ceux obtenus précédemment. Ces résultats suggèrent que les sites acides de Lewis de la silice

**Tableau 1.** Résultats de la condensation de l'o-phénylène diamine avec des aldéhydes

Produits	R	Rdt. (%) <sup>a</sup>	F (°C) <sup>b</sup>
<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	292
<b>4b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	270
<b>4c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	226
<b>4d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	294
<b>4e</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	316
<b>4f</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	234
<b>4g</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	210
<b>4h</b>	2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	242
<b>4i</b>	2-Pipéronyl	86	252
<b>4j</b>	2-Furanyl	88	288
<b>4k</b>	2-Pyridyl	92	218
<b>4l</b>	Pr	84	162
<b>4m</b>	<sup>i</sup> Pr	80	230
<b>4n</b>	Et	77	176

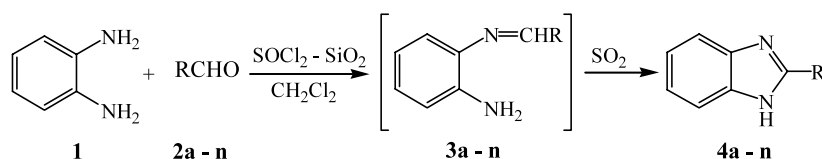
<sup>a</sup> Rendement en produit isolé.

<sup>b</sup> point de fusion déterminé à l'aide d'un appareil Büchi 510.

traitée semblent ne pas être des accepteurs suffisamment forts pour favoriser davantage le transfert d'électrons. Ceci est en accord avec les données de la littérature.<sup>15</sup> Le transfert d'électrons peut être rendu possible par l'addition d'un co-accepteur. Le dioxyde de soufre a été utilisé comme co-accepteur en présence d'un acide de Lewis (BF<sub>3</sub>) pour oxyder des composés aromatiques en leurs cations radicaux.<sup>16</sup> Il est probable que les résultats obtenus sont imputables au dioxyde de soufre. La présence du support (SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>) qui se traduit par une dilution quasi-infinie évite la formation de produits secondaires comme la formation des 1,2-diimines et de dihydrobenzimidazoles.<sup>5</sup> L'intermédiaire **3** est vraisemblablement oxydé par SO<sub>2</sub> pour conduire au benzimidazole **4**.

D'autre part, Kamitori et al.<sup>13</sup> ont mis en évidence l'importance de l'effet du micro environnement produit par le support SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> sur la réactivité des sites fonctionnalisés. A température ambiante, la surface de la silice traitée n'est pas accessible aux cétones (encombrement de la surface). Le support SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>, dans les conditions opératoires adoptées laisse intacte les fonctions ester, nitrile, acide et cétones.

Dans le même contexte, nous avons vérifié la sélectivité, tout à fait remarquable, apportée par la silice traitée en faveur de la fonction aldéhyde. Pour étudier la compétition avec les aldéhydes, nous avons choisi l'acétylacétate d'éthyle **5**. Pour cela, un mélange d'abord constitué par un équivalent de **2a** et un équivalent de **5** a été additionné à un équivalent de **1** en présence de SOCl<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> dans le chlorure de méthylène. Nous avons



**Schéma 2.**

obtenu, comme cela était prévisible, le benzimidazole **4a** avec un rendement comparable à celui obtenu en l'absence de **5**. Même avec un excès de **1** (2 équivalents), nous n'avons pas constaté la formation de produit résultant de la condensation de l'o-phénylène-diamine avec l'acétylacétate d'éthyle.<sup>2a</sup>

Ce phénomène de l'encombrement de la surface de  $\text{SOCl}_2\text{-SiO}_2$  confère à notre synthèse une haute chimiosélectivité; seuls les aldéhydes réagissent avec l'o-phénylène-diamine en présence de  $\text{SOCl}_2\text{-SiO}_2$  à température ambiante. Un autre aspect plus important à souligner dans notre travail est l'absence de produits secondaires.<sup>5</sup> Les benzimidazoles<sup>17</sup> sont obtenus avec de bons rendements dans des conditions douces. Cette méthode permet d'employer des aldéhydes peu ou très réactifs et ouvre la voie à la synthèse d'un large éventail de benzimidazoles.

### Références

- (a) Keinan, E.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3861; (b) Keinan, E.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1020; (c) Posner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 487; (d) Villemain, D.; Ricard, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1059; (e) Foucaud, A.; Bram, G.; Loupy, A. *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*; Lazslo, P., Ed.; Academic: San Diego, 1987; Chapter 17, p. 317; (f) Smith, K. *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*, Ed. Allis Horwood PTR Prentice Hall, 1992; (g) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; (h) Blass, B. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9301.
- (a) Bougrin, K.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3683; (b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8055; (c) Ben Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4481; (d) Tumelty, D.; Schwarz, M. K.; Cao, K.; Needels, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6185; (e) Wu, Z.; Rea, P.; Wickharn, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9871.
- (a) Preston, P. N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279; (b) Peter, K. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 336; (c) Robinson, M. W.; Hoey, E. M.; Fairweather, I.; Dalton, J. P.; McGonigle, S.; Trudgett, A. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 1264.
- (a) Hua, D. Y.; Zhang, F.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5084; (b) Skibo, E. B.; Islam, I.; Schulz, W. G.; Zhou, R.; Bess, L.; Boruah, R. *Synlett* **1996**, 297; (c) Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 163; (d) Kumar, D.; Jacob, M. R.; Reynolds, M. B.; Kerwin, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3997; (e) Demirayak, S.; Abu Mohsen, U.; Karaburun, A. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 255.
- Smith, J. G.; Ho, I. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3541.
- Van den Eynde, J. J.; Mayence, A.; Maquestiau, A.; Anders, E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 357.
- Bonnaterre, R.; Cauquis, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 3297.
- Booth, D.; Dainton, F. S.; Ivin, K. J. *Trans. Faraday Soc.* **1959**, *55*, 1293.
- De Maine, P. A. D. *J. Chem. Phys.* **1957**, *26*, 1036.
- Winde, H. Z. *phys. Chem.* **1967**, *235*, 255.
- Norris, T. H.; Woodhouse, E. J. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 614.
- Lamartine, R.; Lamsouber, F.; Perrin, R. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *161*, 163.
- Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Kimura, T.; Yoshida, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1427.
- Beecken, H. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2170–2177.
- (a) Scott, J. A. N.; Flockhart, B. D.; Pink, R. C. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 139 [*Chem. Abst.*: **1964**, *61*, 5000g]; (b) Flockhart, B. D.; Scott, J. A. N.; Pink, R. C. *Trans. Faraday Soc.* **1966**, *62*, 730; (c) Tanei, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 833.
- De Boer, E.; Praat, A. P. *Mol. Phys.* **1964**, *8*, 291.
- Les différents benzimidazoles synthétisés ont été identifiés par chromatographie sur couche mince (silice comme support et acétate d'éthyle-hexane:2/8 comme éluant), par l'analyse de leurs spectres RMN  $^1\text{H}$ , IR, UV et par comparaison avec des échantillons authentiques. **Protocole opératoire**: Dans un ballon de 250 ml contenant du chlorure de méthylène (20 ml), on introduit 6 g de silice et 1,5 ml du chlorure de thionyle (goutte à goutte). Après agitation environ une heure à température ambiante, l'aldéhyde (10 mmol) et l'o-phénylène-diamine (10 mmoles) sont ajoutés. On agite 4 h dans le cas des aldéhydes aromatiques (6 h pour les aldéhydes acycliques) et on extrait le produit avec 80 ml d'éthanol. Le solide est éliminé par filtration et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est lavé avec 10 ml d'éther de pétrole. Les produits sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol aqueux (20% de  $\text{H}_2\text{O}$ ). Il est important d'éviter l'introduction simultanée des réactifs sur la silice en raison d'une réaction possible entre le chlorure du thionyle et l'o-phénylène-diamine.<sup>14</sup>