



SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES DE LA BENZIMIDAZO[1,2-*c*]QUINAZOLINE ♦

R.A. Harmaoui¹, Y. Hajbi², D. Aziane¹, S. Lazar³, J.M. Leger⁴,
C. Jarry⁴, E.M. Essassi^{1*}, G. Guillaumet²

¹*Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique,
Université Mohammed V Rabat, Maroc*

²*Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR-CNRS 6005,
Université d'Orléans, France*

³*Laboratoire de Biochimie, Faculté des Sciences et Technique, Université
Hassan II-Mohammedia, Maroc*

⁴*EA 2962, Pharmacochimie, Université Victor Segalen Bordeaux II,
France*

*Correspondance: E-mail : emessassi@yahoo.fr

Abstract: The condensation of 2-(2-aminophenyl)benzimidazoles **2**, prepared starting from *o*-phenylenediamines, with the diethylacetylenedicarboxylate in ethanol afforded a new derivatives of benzimidazo[1,2-*c*]quinazoline **3** with satisfactory yields. The exact structure of **3a** was established by X-ray diffraction.

Keywords: *o*-phénylènediamine, 2-(2-aminophényl)benzimidazole, benzimidazo[1,2-*c*]-quinazoline, diéthylacétylènedicarboxylate.

Résumé: La condensation des 2-(2-aminophényl)benzimidazoles **2**, préparés à partir des *o*-phénylènediamines, avec le diéthylacétylène-dicarboxylate dans l'éthanol a permis de synthétiser de nouveaux dérivés de la benzimidazo[1,2-*c*]quinazoline **3** avec des rendements satisfaisants. La structure exacte du composé **3a** a été établie par diffraction aux RX.

Mots clés: *o*-phénylènediamine, 2-(2-aminophényl)benzimidazole, benzimidazo[1,2-*c*]-quinazoline, diéthylacétylènedicarboxylate.

INTRODUCTION

Les systèmes renfermant à la fois le noyau quinazoline et benzimidazole constituent une classe importante de composés hétérocycliques. Ces produits occupent une place prédominante dans l'industrie des produits pharmaceutiques. En effet, ils sont utilisés comme agents sédatifs [1], antihelmintiques [2], radiosensitifs potentiels [3], antitumoraux [4-6].

Compte tenu de l'ensemble des propriétés que présente ce genre de composés, il nous a paru intéressant d'orienter nos recherches dans ce domaine afin de préparer de nouveaux dérivés de la benzimidazo[1,2-*c*]quinazoline **3** à partir des 2-(2-aminophényl)benzimidazoles **2** susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes (Figure 1).

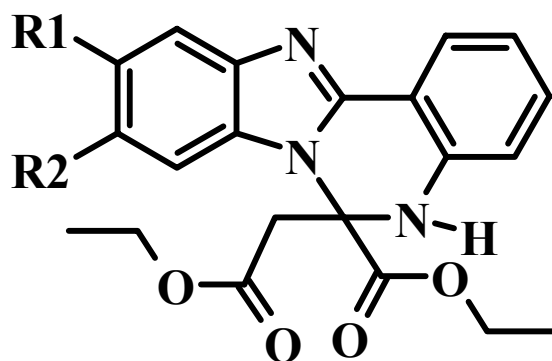


Figure 1.

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse des 2-(2-aminophényl)benzimidazoles **2**

D'après les différents résultats rapportés par la littérature [7-11] et en vue de synthétiser les 2-(2-aminophényl)benzimidazoles **2**, nous avons étudié la condensation des *o*-

phénylènediamines **1** d'une part avec l'acide anthranilique **4** et d'autre part avec l'anhydride isatoïque **5** selon 3 voies (Schéma 1).

La première voie est une réaction de condensation de l'acide anthranilique **4**, en quantité stoechiométrique, avec des *o*-phénylènediamines **1** dans l'acide polyphosphorique (APP) à 250°C pendant 4h a permis d'isoler les composés **2** avec des rendements satisfaisants (60-76 %).

En seconde voie, les 2-(2-aminophényl)benzimidales **2** sont préparées par action des *o*-phénylènediamines **1** avec l'anhydride isatoïque **5** dans le reflux de l'acide acétique pendant 2h (53-78%).

La dernière voie est une condensation des *o*-phénylènediamines **1** avec l'anhydride isatoïque **5** dans le reflux du *n*-butanol pendant 48h (45-70 %).

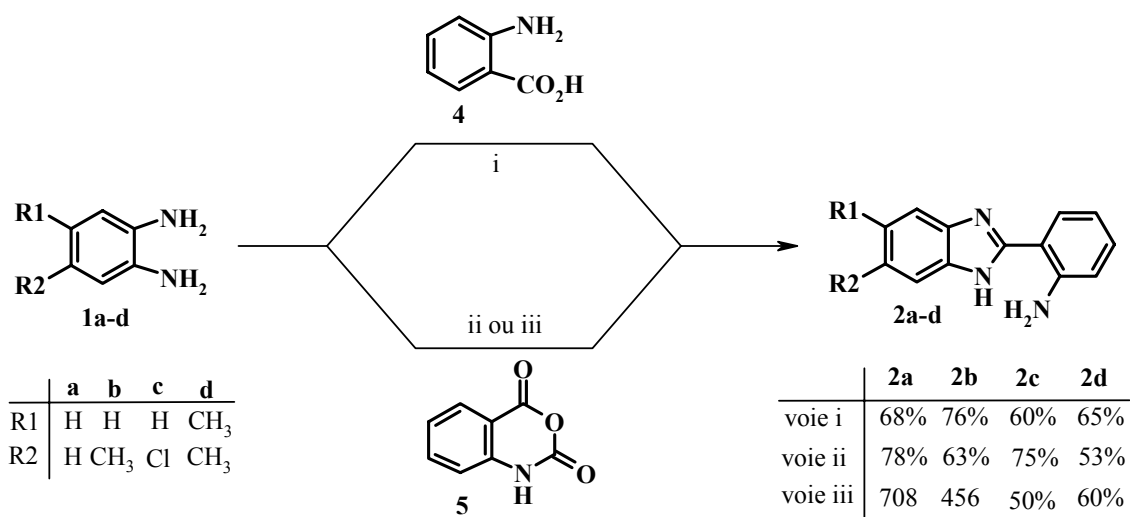
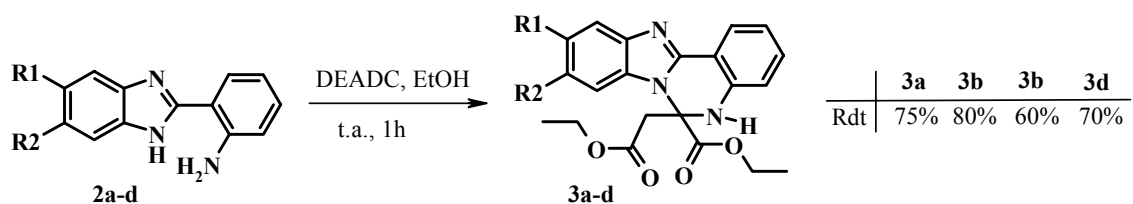


Schéma 1. (i) acide polyphosphorique, 250 °C, 4 h ; (ii) acide acétique, 100 °C, 2 h ; (iii) *n*-butanol, reflux, 48 h.

La structure des produits **2** a été caractérisée par les données spectrales IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, et SM.

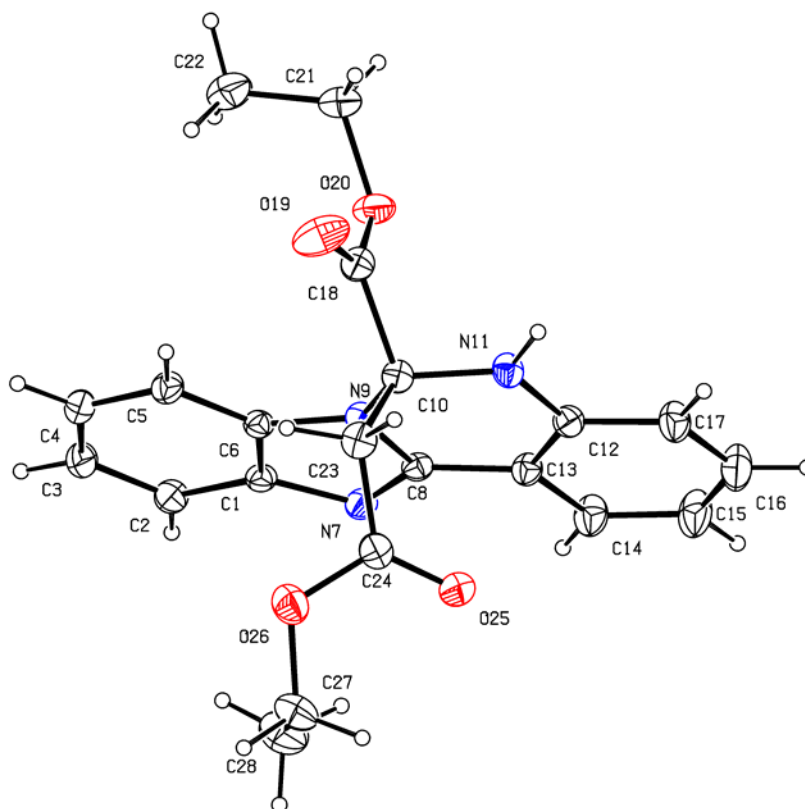
Synthèse des benzimidazo[1,2-c]quinazolines **3**

Les produits **3** peuvent être facilement obtenus par simple condensation des 2-(2-amino- phényl)benzimidazoles **2** avec le diéthylacétylènedicarboxylate (DEADC) dans l'éthanol à température ambiante pendant 1 h (Schéma 2).

*Schéma 2.*

Notons que dans le cas où le noyau benzénique est monosubstitué soit par un groupement méthyle (**3b**) ou un groupement chlore (**3c**) on obtient un mélange de deux isomères non séparables appelés isomères de position. En effet, le spectre de RMN¹H du produit **3b** montre la présence de deux signaux à 2,41 ppm et à 2,42 ppm intégrant trois protons correspondant au deux groupes méthyle lié au cycle benzénique.

De la même manière, la structure des composés **3** a été identifiée sur la base des données spectrales IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT 135 et SM. Une analyse cristallographique par diffraction aux rayons X, a été réalisée pour vérifier la structure exacte du composé **3a** (R₁=R₂=H) (Figure 2).

*Figure 2. Représentation ORTEP du composé 3a*

Etudes cristallographiques par rayons X

Dans le Tableau 1, sont réunis les données cristallographiques, les conditions des mesures et les résultats issus des affinements du composé **3a**. Grâce à cette représentation ORTEP, nous avons pu établir d'une façon formelle la structure du composé **3a**.

Tableau 1. Les données cristallographiques de la structure RX du composé **3a**

Formule brute	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄
Masse molaire	379,41 g.mol ⁻¹
Température	296(2) K
Système cristallin, groupe spatial	monoclinique, P 2 ₁ /n
Nombre de motif par maille	Z = 4
Paramètres cristallins	a = 8,977(1) Å, b = 17,125(2) Å, c = 12,783(2) Å α = 90°, β = 104,92(2)°, γ = 90°
Volume	1898,9(4) Å ³
Densité calculée	1,327 mg/m ³
Coefficient d'absorption	0,766 mm ⁻¹
F(000) (e ⁻ /maille)	800
Dimensions du cristallin	0,25 x 0,20 x 0,20 mm ³
Theta range	4,41 au 64,96°
Radiation	CuK _α (λ = 1.54178 Å)
Réflexions mesurées / unique	31050 / 3105
Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1,084
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0547, wR ₂ = 0,1529
Coefficient d'extinction	0,0219(17)
Largest diff. Peak and hole	0,435 et -0,307 Å ⁻³

PARTIE EXPERIMENTALE

Chimie

Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc de Köfler. Ils ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 1700. Les spectres RMN ont été mesurés sur un appareil Bruker Avance DPX250. Les déplacements chimiques (δ) ont été exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Perkin-Elmer SCIEX API 300. Les échantillons étant ionisés par la technique d'"ionspray" (IS). La CCM et la chromatographie sur colonne ont été effectuées respectivement sur des plaques de silice (Merck 60 F254) et sur gel de silice (Merck 60, 230-400 mesh).

Diffractions aux rayons X

Les paramètres des mailles cristallines et les intensités diffractées ont été mesurés sur un diffractomètre CAD4 d'Enraf-Nonius (radiation $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$, monochromateur en graphite). Les conditions des réseaux ont été affinées par la méthode des moindres carrés à partir des valeurs de θ de 25 réflexions de l'espace. Parmi les réflexions indépendantes collectées, seuls celles satisfaisantes à l'inégalité $I \geq 2 \sigma(I)$ ont été utilisées dans les affinements.

Synthèse des 2-(2-minophényl)benzimidazoles 2

Voie 1 : Un mélange équimolaire de l'*o*-phénylènediamine **1** (10,00 mmoles) et de l'acide anthranilique **4** (10,00 mmoles) est placé dans un ballon contenant 20 g d'acide polyphosphorique et chauffé lentement jusqu'au 250 °C puis laissé sous agitation à cette température pendant 4 h. Après avoir laissé refroidir la solution jusqu'à 100 °C, le mélange réactionnel est transféré dans un bécher contenant 60 mL d'eau puis neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 50 %. Le précipité obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : hexane/AcOEt : 80/20) puis recristallisé dans le mélange EtOH/H₂O.

Voie 2 : Dans un ballon de 100 mL, un mélange équimolaire de l'anhydride isatoïque **5** et de l'*o*-phénylènediamine **1** dans 40 mL de l'acide acétique est maintenu sous une agitation permanente à 100 °C pendant 2 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : hexane/AcOEt : 80/20).

Voie 3 : Un mélange équimolaire de l'anhydride isatoïque **5** et de l'*o*-phénylènediamine **1** dans le *n*-butanol (50 mL) est porté à reflux pendant 48 h. Après évaporation à sec, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : hexane/AcOEt : 80/20).

2-(2-minophényl)benzimidazoles 2a : F : 211-213°C ; IR (KBr) ν 1742 (C=N), 3375 et 3459 (N-H) cm^{-1} ; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ 6,67 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,8 \text{ Hz}$), 6,87 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9 \text{ Hz}$), 7,14-7,23 (m, 3H, H_{arom}), 7,30 (s, 2H, H_{arom}), 7,60 (s large, 2H, NH₂), 7,87 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,9 \text{ Hz}$), 12,10 (s large, 1H, NH) ; RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ 110,5, 111,2, 115,3, 115,4, 115,5, 116,68, 117,29, 127,7, 130,85, 134,0, 143,5, 148,7, 153,0 ; SM (IC) m/z 210 (M+1).

Synthèse des benzimidazo[1,2-c]quinazolines 3

Un mélange de 2-(2-aminophényl)benzimidazole (24,78 mmoles) et de diéthylacétylène-dicarboxylate (8,82 mmoles) dans 20 mL de l'éthanol est agité à température ambiante pendant 1h. Après filtration, les produits **3** ainsi obtenus sont recristallisés dans l'éthanol.

6-éthoxycarbonylméthyl-5,6-dihydro-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]quinazoline-6-carboxylate d'éthyle 3a : F : 140-142°C ; IR (KBr) ν 1732 (C=O), 1742 (C=N), 3310 et 3191 (N-H) cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1,10 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0$ Hz), 1,29 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,3$ Hz), 3,14 (d, 1H, CO- CH_2 , $J = 16,2$ Hz), 3,94 (d, 1H, CO- CH_2 , $J = 16,2$ Hz), 4,15-4,30 (m, 4H, CH_2 - CH_3), 6,14 (s large, 1H, NH), 6,78 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 6,93 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,19-7,32 (m, 3H, H_{arom}), 7,39 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 7,79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz), 8,12 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz) ; RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ 22,7, 22,9, 49,5, 70,5, 72,0, 83,8, 119,9, 120,5, 123,4, 128,9, 128,9, 131,8, 134,3, 140,9, 141,0, 149,6, 153,4, 155,6, 177,0, 179,3 ; SM (IC) m/z 380 (M+1).

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre au point une méthode d'accès rapide et efficace aux benzimidazo[1,2-c]quinazolines diversement substitués sur le noyau benzénique à partir des 2-(2-aminophényl)benzimidazoles préparés selon 3 voies.

Pour confirmer les structures des ces nouveaux dérivés benzimidazoquinazolines, nous avons fait appel à l'analyse spectroscopique notamment la RMN, IR, SM et les rayons X. Grâce à ces derniers, nous avons pu, sans ambiguïté, confirmer la structure proposée du composé **3a**.

De surcroît, l'utilisation de cette méthodologie permettra de générer des précurseurs clés accédant à des composés susceptibles de présenter une activité pharmacologique potentielle.

D'autres alternatives sont en cours de développement pour étendre le champ d'application de nos recherches à la synthèse des benzimidazo[1,2-c]quinazolines substitués sur l'atome d'azote.

REFERENCES

1. Opitz, W., Jacobi, H., Pelster, B.: *Eur. Patent Ger. Offen. De.*, 220,438(Cl. C07 D_{487/04}), 01 Dec **1983**, Appl. 29 May **1982**.
2. Pandey, M.P.: *Acta cien, Indica*, [Ser]. Chem., **1984**, 10, 178.
3. Kalinowska, T.: *Acta Pol. Pharm.*, **1985**, 42, 212.
4. Baguley, B.C.: DNA intercalating antitumor agents, *Anti-Cancer Drug Des.*, **1991**, 6, 1- 35.
5. Brana, W.F., Castello, J.M., Keilhauter, G., Machuca, A., Martin, Y., Redondo, C., Schlick, E., Walker, N.: Benzimidazo[1,2-c]quinazolines: a new class of antitumor compounds, *Anti-Cancer Drug Des.* **1994**, 9, 527-538.
6. Werbet, L.M., Angelo, M., Fry, D.W., Worth, D.F.: Basically substituted ellipticine analogues as potential antitumor agents, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1321-1322.

7. Steinberg, L.Y., Konchatov, S.A.: *Zn. Org. Khim.*, **1986**, **22**, 2466.
8. Cherkaoui, O.: *Diplôme d'Etudes Supérieures*, **1989**, Université Mohamed V, Rabat.
9. Aziane, D.: *Thèse Doctorat National*, **2000**, Université Mohamed V, Rabat.
10. Taylor, E.C., Yoneda, F.: *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1967**, **6**, 878.
11. Padmaja, J., Reddy, M.S., Ratnam, C.V.: *Indian. J. Chem*, **1988**, **27B**, 568