



THESE



Présenté à

N° d'ordre : 345 / 2001

I'Unité de Formation et de Recherche des Sciences des Structures de la Matière et de Technologie

UNIVERSITE DE COCODY-ABIDJAN

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE TROISIEME CYCLE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Par

SISSOUMA Drissa

Maître ès-Sciences

**SYNTHESE DE DERIVES DE BENZIMIDAZOLE THIOSUBSTITUES EN POSITION-2.
VOIE D'ACCES AUX ANTHELMINTHIQUES**

Soutenu le 28 juin 2001 devant la commission d'examen

Président :	M N'GUESSAN Yao T	<i>Professeur à l'Université de Cocody</i>
Examineurs :	MM KOUKOUA Gérard	<i>Professeur à l'Université de Cocody</i>
	KONE Ali	<i>Professeur à l'Université de Cocody</i>
	TOURE Seikou Amadou	<i>Maître de Conférence à l'Université de Cocody</i>
	NEMLIN G. Jean	<i>Docteur d'Etat Chef du</i>
		<i>Programme Technologie au CNRA</i>
Directeur de thèse :	TEA Gokou Célestin.	<i>Professeur à l'Université de Cocody</i>

Au nom de **DIEU** LE TRÈS MISÉRICODIEUX, LE TOUT CLÉMENT

Lis car ton **Seigneur** le Très Noble
C'est Lui qui a enseigné par la plume
Il a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas.

Sourate 96 ; Versets 3, 4 et 5.

Ceux qui révèrent **Dieu**, le plus parmi Ses serviteurs, ce sont surtout les savants.

Sourate 35 ; Verset 28.

Et au dessus de tout homme de science, il y a l'**Omniscient**.

Sourate 12 ; Verset 76

À feu **Béré SISSOUMA**, mon Père

À mes mamans **Hawa SISSOUMA, DAO Mariam, KONÉ Natogoma**

À ma fiancée bien-aimée, **KONATÉ Waraba**

À tous mes Frères et Sœurs **Moumouni, Adama, Issiaka, Alimata, Korotoum, yacouba**, etc...

À tous mes Amis sincères

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences des Structures, de la Matière et de Technologie, dirigé par le professeur **N'GUESSAN Yao Thomas**.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur **N'GUESSAN Yao Thomas** qui a bien voulu m'accueillir dans son Laboratoire et m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Il a toujours manifesté la plus grande bienveillance à mon égard et n'a ménagé ni son temps ni sa personne pour m'apporter tout le soutien dont j'avais besoin pour mener à bien ce travail. Qu'il trouve ici la marque de ma respectueuse reconnaissance.

J'exprime toute ma reconnaissance à Monsieur le professeur **TEA Gokou Célestin**, Doyen de l'UFR SSMT pour m'avoir initié à la recherche en m'acceptant dans son équipe. Malgré ses nombreuses occupations, il a dirigé mes travaux et a toujours prêté une oreille attentive aux différentes difficultés que j'ai rencontrées. Qu'il trouve dans son ces mots toute ma gratitude et mon infinie reconnaissance.

Monsieur le Professeur **TOURÉ Amadou Seikou** a co-dirigé mes travaux et a bien voulu me communiquer sa rigueur scientifique. Il m'a toujours prodigué de sages conseils et a mis du matériel à ma disposition afin que je puisse travailler dans de bonnes conditions. En plus de cela, il a fait preuve d'une grande disponibilité à mon égard tout au long de mes recherches. Qu'il en soit remercié et que **DIEU** lui accorde sa grâce et sa miséricorde.

Il m'est particulièrement agréable de remercier monsieur le Professeur **KOUKOUA Gérard** qui a accepté non seulement de juger ce travail mais aussi d'être l'un des rapporteurs. Qu'il soit remercié pour toute la gentillesse et la disponibilité dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie particulièrement le Professeur **KONÉ Ali** qui a accepté de participer au jury de thèse malgré ses nombreuses occupations.

Que le Docteur **NEMLIN Jean** trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait non seulement de juger ce travail mais aussi d'être l'un des rapporteurs.

C'est avec un réel plaisir que je remercie tous les enseignants des Laboratoires de Chimie Organique Structurale et Biologique pour toutes les connaissances qu'ils m'ont apportées et continuent de m'apporter. Il s'agit des professeurs **DJAKOURÉ, DEGNY, AHIBO, BAMBA, GOLI** ; des Docteurs **TUÉ BI, ADJOU, KANKO, ASSI, BOKA, TONZIBO, KOUA OI KOUA, ADEOTI**.

Que tous les Doctorants des Laboratoires de Chimie Organique Structurale et Biologique trouvent en ces mots l'expression de mon amitié et ma reconnaissance pour les soutiens et leur aide au cours de mes travaux. Ce sont : **SOLEYMANE, PÉPIN, BOTI, ASSAMOI, ATTIOUA, MAWA, PHILOMÈNE, TIMOTOU**.

Que **DRAMANE** et **ABDOULAYE** trouvent ici toute ma gratitude et ma reconnaissance pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi. Plus que des Amis, vous êtes des frères.

Il m'est particulièrement agréable de remercier mes cousins **JEAN** et **DRISSA** pour le soutien qu'ils m'ont apporté.

Aux familles **KONATÉ** et **DAGNOGO**, merci pour tout le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter. Que **DIEU** vous en récompense.

Je remercie Monsieur **KONE Zié Fernand** et sa femme **KONATE Nagana** pour toute l'amitié qu'ils m'ont témoignée.

À la famille **CISSE**, vous êtes pour moi une seconde famille. Que **DIEU** vous récompense pour le soutien incalculable que vous m'avez apporté durant toutes ces années.

Aux **CHERIF : MATHILDE, HAMED, MIRIAME, ADÉLAÏDE**, votre amitié m'est précieuse. Soyez en remercier.

Que tout le personnel administratif trouve ici, toute ma gratitude pour l'aide qu'il n'a cessé de m'apporter. Ce sont : tantie **AGNÈS, LÉONARD**, madame **KONÉ**, etc...

Que tous mes frères **en ISLAM** : **KONÉ Mogomaké, DIABY Souleymane, DIABY Daouda, OUATTARA Ali Rachid** et les familles **DIABY** et **SAVANÉ** soient remerciés pour leur amitié et leur soutien.

À tous ceux qui ont apporté un concours à la réalisation de cette œuvre.
Qu'ils en soient sincèrement remerciés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

a- Propriétés hétérodiéniques.....	3
b- Propriétés dipolarophiles.....	4
c- Propriétés électrophiles.....	5
d -Propriétés nucléophiles.....	5

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I- REACTIVITE DES SELS D'AMIDIUM VIS-À-VIS DES RÉACTIFS MONONUCLÉOPHILES.....	10
I-1-Réactivité des sels d'amidinium vis-à-vis du cyanure de potassium.....	11
I-2-Réactivité des sels d'amidinium vis-à-vis des amines.....	12
I-2-1-Cas où l'amine est différente de la diméthylamine.....	12
I-2-2-Cas où l'amine est aromatique.....	13
II- RÉACTIVITE DES SELS D'AMIDIUM VIS-À-VIS DES RÉACTIFS BIS-NUCLEOPHILES.....	13
II-1-Voie 1 : Double attaque en C ³	13
II-2-Voie2 : Double attaque en C ³ et C ¹	14
III-RÉACTION D'INTERCONVERSION HÉTÉROATOMIQUE.....	17
III-1-Interconversion S---Se entre une N'thioacylamidine et une N'-sélénioacylamidine.....	18
III-2- Interconversion Soufre - Oxygène (S---O).....	18
III-3-Interconversion Soufre -Azote (S---N).....	19

III-4-Interconversion Soufre – Méthylène (S---CH ₂)	20
IV- RAPPELS SUR LA SYNTHÈSE ET L'IMPORTANCE DES DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE.....	20
IV-1-Synthèse des dérivés du benzimidazole.....	20
IV-1-1-Condensation de l'orthophénylènediamine sur un acide carboxylique.....	21
IV-1-2-Condensation de l'orthophénylènediamine sur un dérivé bisulfite d'aldéhydes aromatiques.....	21
IV-1-3-Condensation de l'orthophénylènediamine sur un dérivé du furane (ou du thiophène).....	21
IV-1-4-Action du cyanothiasole sur l'aniline.....	21
IV-1-5-Condensation de l'orthophénylènediamine sur un carbamate....	22
IV-1-6- Condensation de l'orthophénylènediamine sur un chlorhydrate d'iminoester.....	22
IV-2-Intérêt du benzimidazole et de ses dérivés.....	23
IV-2-1-Activités anthelminthiques.....	23
IV-2-2-Autres activités.....	25
a-Activité antivirale.....	25
b-Activité anticancéreuse.....	26
c-Activité analgésique.....	27
d-Activité antibactérienne.....	28

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES SELS D'AMIDINIUM

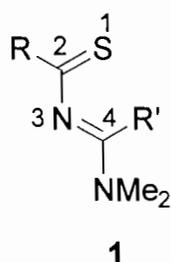
I- SYNTHÈSE DES N'-THIOACYLAMIDINES.....	30
II- SYNTHÈSE DES SELS D'AMIDINIUM.....	31
III-RÉACTIVITE DES IODURES DES 2-AZA-2-PROPÉNIMINIUM VIS-A-VIS DES RÉACTIFS NUCLÉOPHILES.....	32

III-1-Calculs théoriques MNDO et AM1 sur les iodures de 2-aza-2-propéniminium.....	33
III-1-1-Étude de la réactivité sous contrôle orbitalaire.....	37
III-1-2- Étude de la réactivité sous contrôle de charge.....	39
III-1-3-Les énergies.....	39
Conclusion.....	41
III-2-Action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium.....	41
III-2-1- Rappels.....	41
III-2-2- Résultats et discussions.....	43
III-2-2-a Voie A : double attaque en C ¹ ou C ³	44
III-2-2-b Voie B : double attaque en C ¹ et C ³	45
III-2-3- Action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium à basse température (-15 °C).....	48
III-2-4- Action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium à la température ambiante.....	48
III-3- Action des dithiocarbamates d'alkyle 1 et de benzyle sur les sels d'amidinium 3	49
III-3-1-Attaque du doublet du Soufre sur le carbone C ¹	52
III-3-2-Attaque du doublet du Soufre sur le carbone C ³	53
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	54
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	73
LISTE DES FIGURES	80
LISTE DES TABLEAUX.....	82
LISTE DES COMPOSÉS SYNTHÉTISÉS.....	83
SPECTRES DE QUELQUES COMPOSES.....	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le Laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université de Cocody-Abidjan s'intéresse depuis de nombreuses années à l'étude générale de la réactivité des hétérobutadiènes notamment à celle des *N'*-thioacylamidines ou 1-thia-3-aza-but-1,3-diène **1**.



R = Me, Et, OMe, OEt, SMe
SEt, SCH₂C₆H₅
R' = H, Me, CO₂R

N'-thioacylamidine ou
1-thia-3-aza-but-1,3-diène

Figure 1

Les nombreux résultats obtenus dans les laboratoires de synthèse organique des Universités d'Abidjan, de Nantes et de Rennes ont largement montré l'importance de ces composés comme précurseurs de nouveaux enchaînements hétéroatomiques linéaires ou cycliques¹. En effet, ils se sont avérés être d'excellents précurseurs de nombreux hétérocycles à cinq, six, ou sept chaînons qui ont révélé des propriétés pharmacologiques ou phytosanitaires très intéressantes (schéma 1).

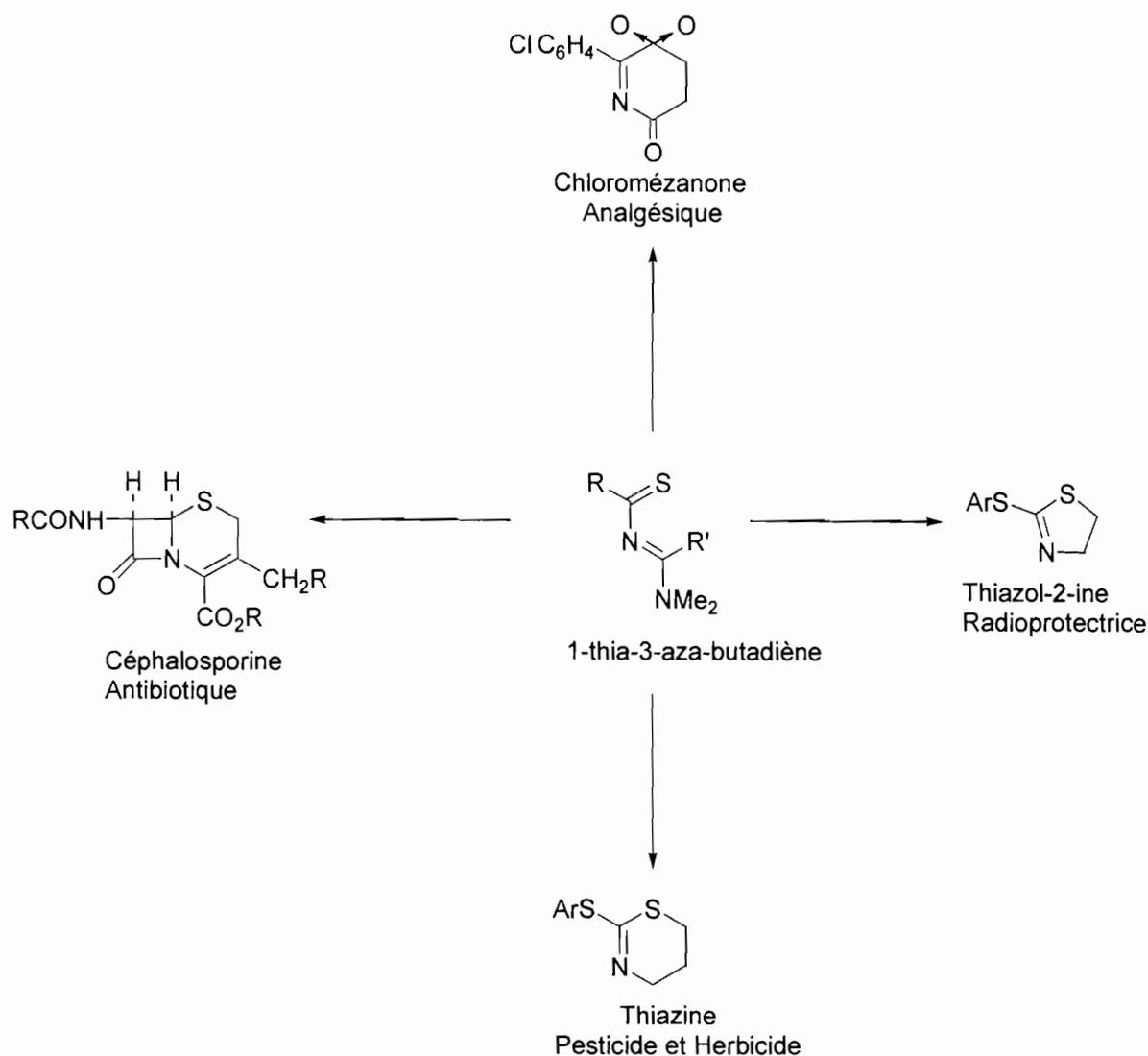


Schéma 2

L'intérêt de l'utilisation des *N'*-tioacylamidines est en partie lié :

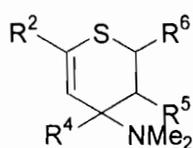
- à une préparation simple et rapide à partir de produits de départ le plus souvent commerciaux
- à une grande flexibilité au niveau de la substitution en position 2 et/ou 4 par un groupement aromatique, aliphatique, hétéroatomique ou fonctionnel ².
- à une stabilité qui permet un isolement et une manipulation aisés à température et atmosphère ambiantes
- à leur caractère ambident qui confère à cet enchaînement hétérodiénique une excellente flexibilité au niveau de la réactivité. Cette réactivité est liée d'une part au

caractère nucléophile du soufre du groupement thiocarbonyle et d'autre part au caractère électrophile du carbone C⁴ de la fonction amidine.

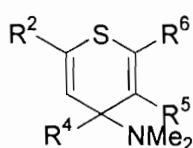
Rappelons de manière non exhaustive quelques aspects de la réactivité particulière des *N'*-tioacylamidines.

a- Propriétés hétérodiéniques

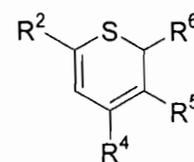
Les cycloadditions ($4\pi+2\pi$) réalisées à partir de ces hétérodiènes s'effectuent généralement sous contrôle $HO_{\text{diène}} - BV_{\text{diénophile}}$. La présence de substituants donateurs d'électrons en position 2 et 4 sur le squelette hétérodiénique, tout en renforçant le contrôle orbitalaire, contribue également à augmenter le rendement en cycloadduits et améliore la régiosélectivité de la réaction³. Les diénophiles utilisés sont habituellement de type électrophile comme les dérivés acryliques substitués par des groupements électroattracteurs. La présence du substituant dialkylamino en position 4 participe à la stabilisation des composés hétérodiéniques. Par synthèse convergente, on a pu accéder aux cycloadduits tels que les *4H*-1,3-thiazines et *6H*-1,3-thiazines^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15} (figure 2).



5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines



4H-1,3-thiazines



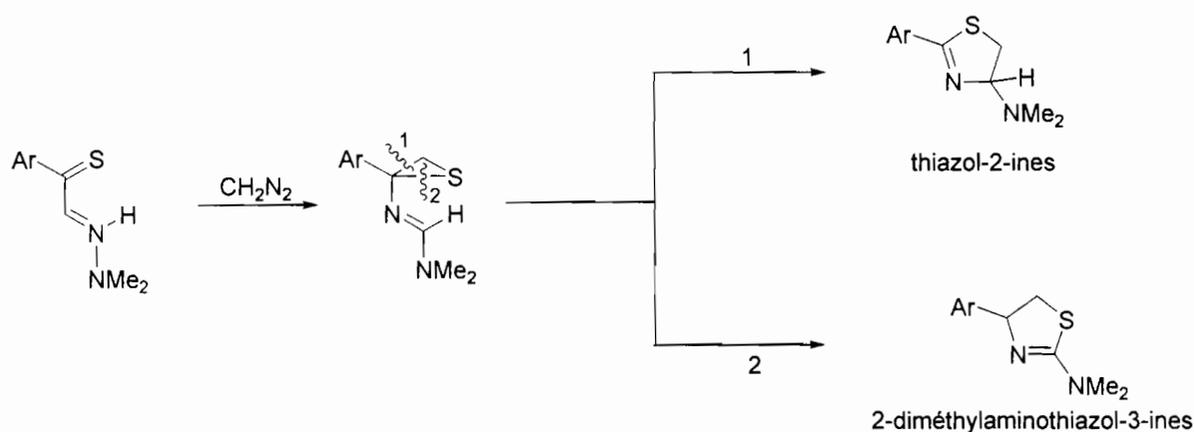
6H-1,3-thiazines

Figure 2

Ces dérivés thiaziniques ont été utilisés comme synthons et ont permis par synthèse multiétapes d'accéder à des céphalosporines (antibiotiques de type β -lactamique) et à une série de dihydro et tétrahydrothiazines à propriétés fongicides, herbicides et analgésiques précédemment signalés.^{16,17,18,19,20}

b- Propriétés dipolarophiles

Les propriétés dipolarophiles du groupement thiocarbonyle vis-à-vis du diazométhane ont permis d'accéder aux thiazol-2-ines et aux 2-diméthylaminothiazol-3-ines²¹. Ces réactions sont sous contrôle $HO_{\text{dipôle}}(CH_2N_2)-BV_{\text{dipolarophile}}$ (thioacylamidine) (schéma 2).



c-Propriétés électrophiles

Elles mettent en jeu le caractère électrophile du carbone C^4 de la fonction amidine vis-à-vis des réactifs nucléophiles tels que des méthylènes activés ou des carbanions provenant des ylures du soufre ou du phosphore. On a pu ainsi accéder à des thiazol-2-ines, des thiazoles^{22,23,24,25} et à des nouveaux enchaînements hétéroatomiques tels que les phosphoranes²⁶ (figure 3).

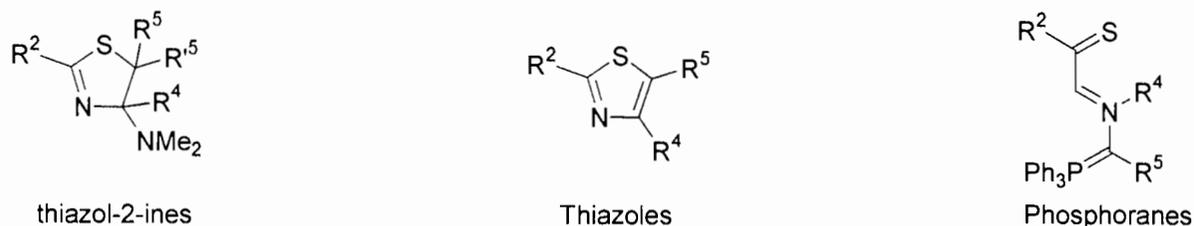


Figure 3

d- Propriétés nucléophiles

Elles sont liées au caractère nucléophile du soufre du groupement thiocarbonyle qui en présence de réactifs électrophile génèrent dans un premier temps des sels propéniminius pouvant évoluer ou non par cyclisation intramolécule vers des thiazinones, des thiazol-2-ines^{27,28,29} (figure 4).

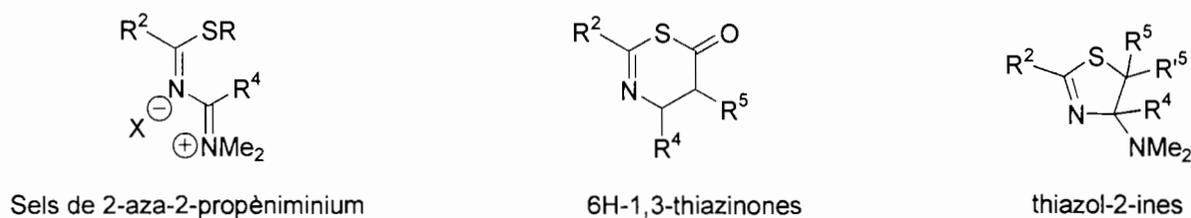


Figure 4

L'ensemble des résultats précédemment décrits permet de considérer les *N*'-thioacylamidines comme des synthons **S-C-N-C** et également comme précurseurs de synthons **C-N-C** tout en leur conférant de remarquables potentialités comme "building block" (briques de construction) en synthèse organique (schéma 3).

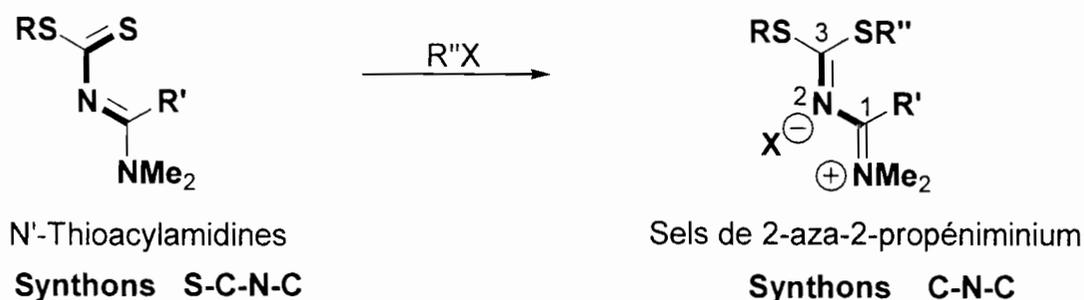


Schéma 3

La mise en œuvre des propriétés nucléophiles de la *N'*-thioacylamidine par alkylation de l'atome de soufre de manière à éviter l'hétérocyclisation intramoléculaire précédemment citée conduit avec des rendements quantitatifs aux sels de 2-aza-2-propéniminium³⁰. Les études de réactivité relative aux sels de 2-aza-2-propéniminium ont mis en évidence leur caractère bis-électrophile avec une très nette exaltation du caractère électrophile des carbonnes C² et C⁴ de la *N'*-thioacylamidine de départ. En effet, C.G TEA a montré que l'action de la pyrrolidine sur le sel de 2-aza-2-propéniminium conduit à la substitution du groupement diméthylamino en position 1 et du groupement thiométhyle³¹ en position 3.

Dans le but de développer et d'approfondir l'étude des réactions mettant en jeu le caractère bis-électrophile de nouveaux sels d'amidinium, nous avons entrepris d'étudier leur réactivité vis-à-vis des bis-nucléophiles notamment l'orthophénylène-diamine. L'objectif visé ayant pour finalité de réaliser la synthèse de nouveaux dérivés du benzimidazole dont les propriétés antiparasitaires plus particulièrement anthelmenthiques sont de loin les plus utilisées dans les produits pharmaceutiques commercialisés.

Notre travail se présente selon le plan suivant :

I- Rappels bibliographiques

II- Synthèse et réactivité des sels d'amidinium

Conclusion

Partie expérimentale

CHAPITRE I :
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'étude conformationnelle des *N'*-thioacylamidines par dipolemétrie^{32,33} et leurs propriétés nucléophiles déjà présentées suggèrent une très forte conjugaison de la molécule. La forme conjuguée peut être aisément piégée en lui opposant un agent alkylant permettant d'accéder aux sels d'amidinium³⁴ correspondants (schéma 3).

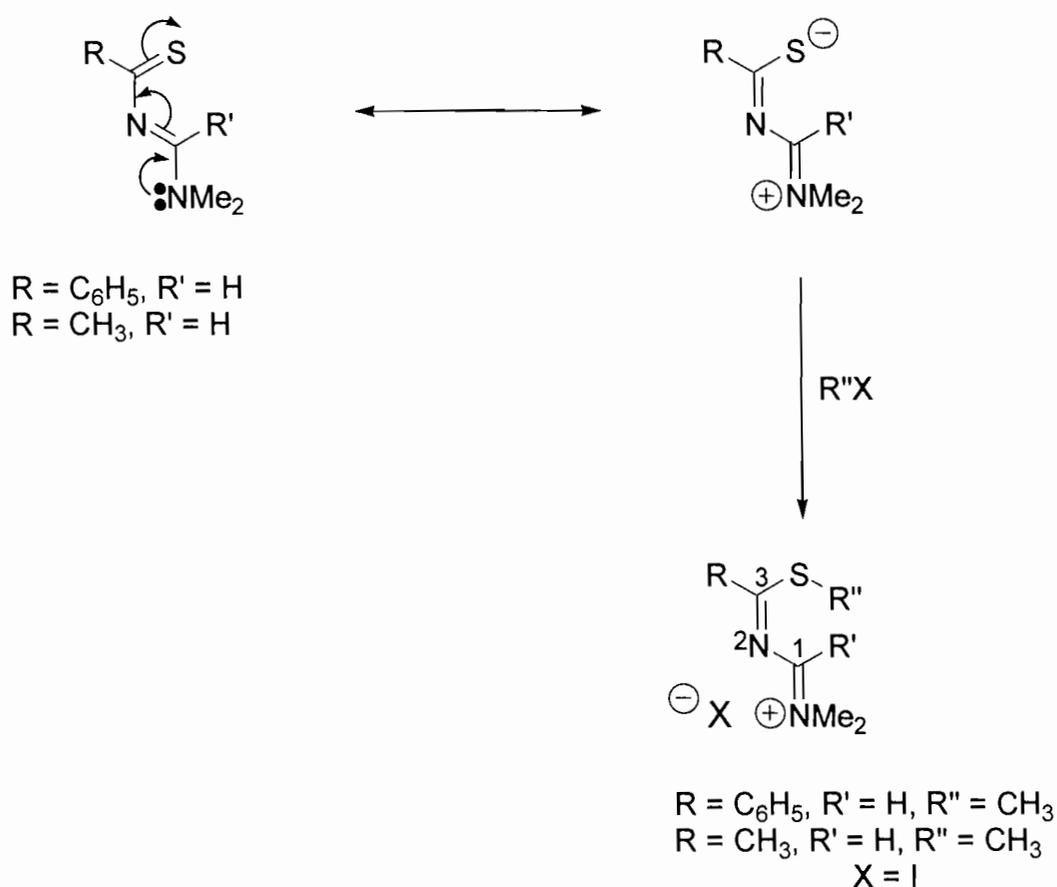


Schéma 3

De nombreux travaux mentionnés dans la littérature³⁵ illustrent parfaitement les propriétés électrophiles des carbones amidiniques C¹ et thiocarbonyle C³ des sels d'amidinium. Nous rappelons d'une manière non exhaustive les études de réactivité relatives à ces sels notamment, l'action des réactifs nucléophiles.

I- REACTIVITE DES SELS D'AMIDIUM VIS-A-VIS DES REACTIFS MONONUCLEOPHILES

L'action des réactifs mononucléophiles consiste dans un premier temps en une addition portant sur les carbones C¹ et / ou C³ selon un processus réversible. Les produits d'arrivée résultent généralement d'une réaction d'élimination selon un processus irréversible avec un réarrangement intramoléculaire éventuel. Au bilan, nous pouvons noter une substitution de groupement thioalkyle accompagnée ou non d'une réaction de transamination au niveau du groupement amidinique avec pour conséquence la formation d'une thioimine. Les différentes réactions que nous avons répertoriées se déroulent selon les voies A (schéma 4) et B (schéma 5).

- Voie A

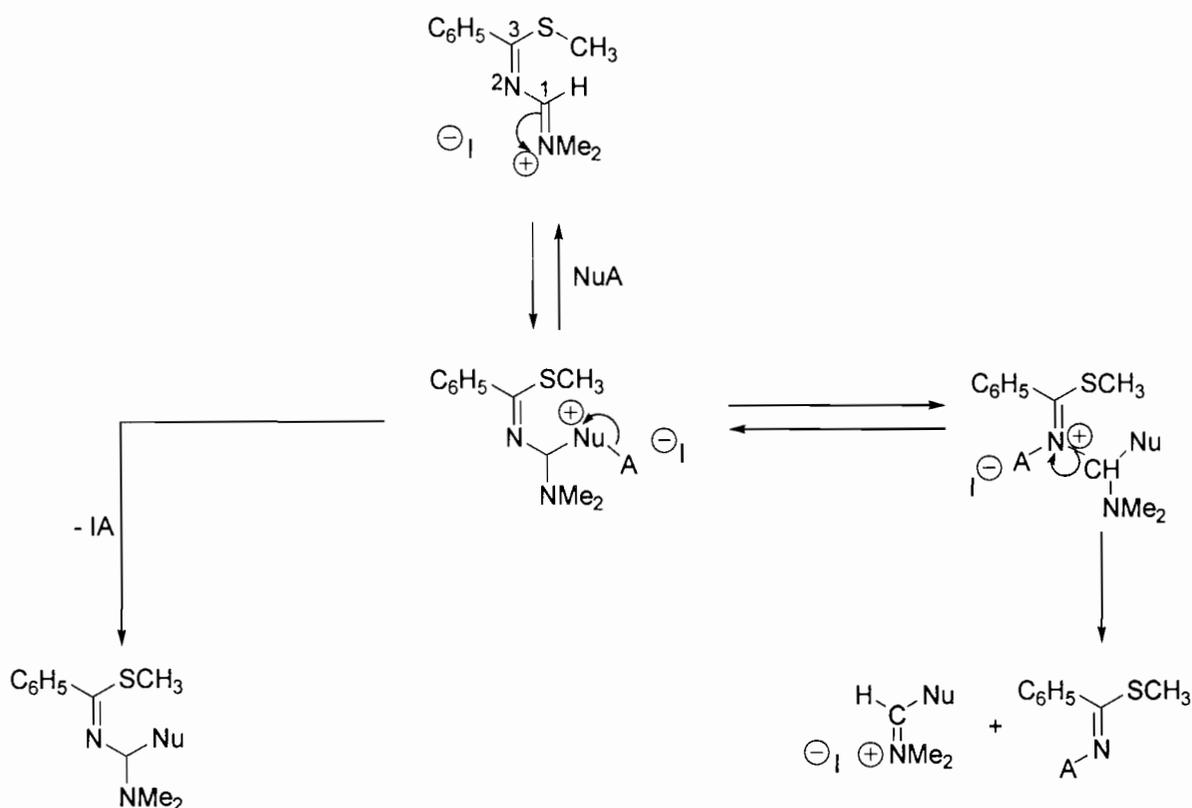
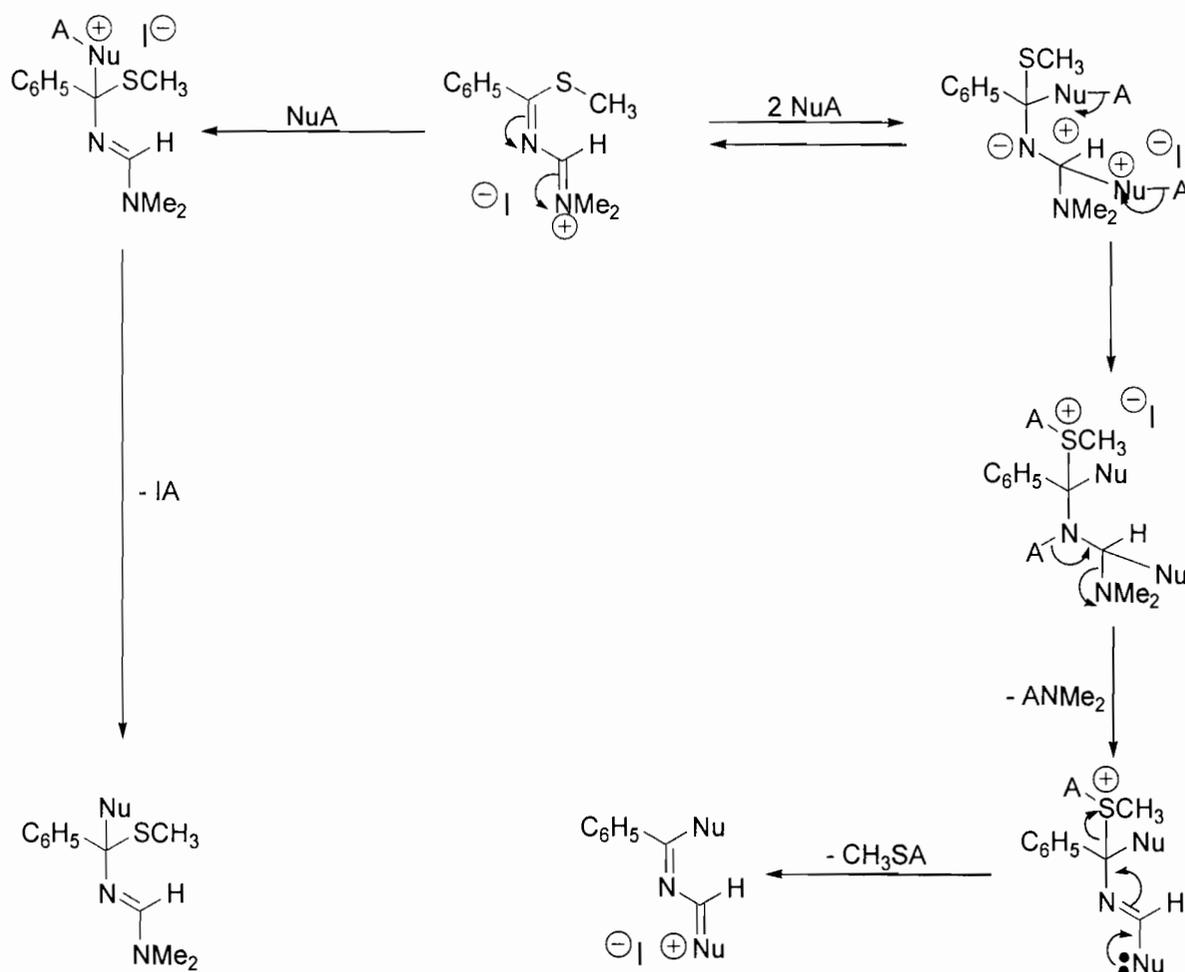


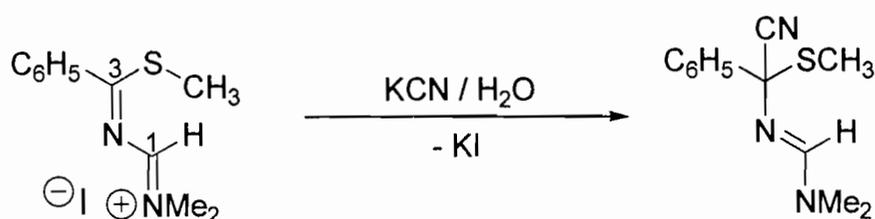
Schéma 4

-Voie B



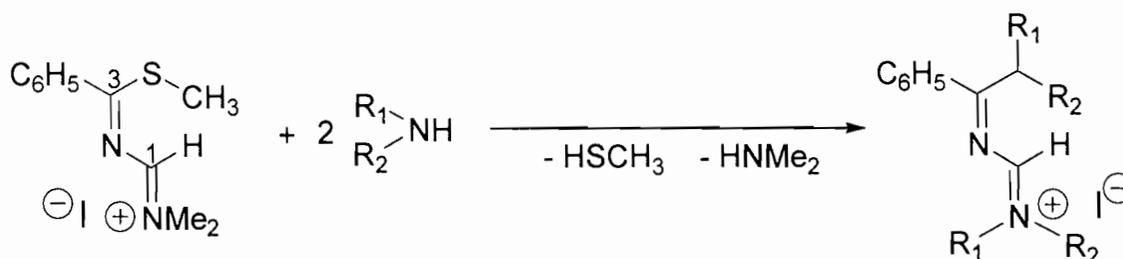
I-1- Réactivité des sels d'amidinium vis-à-vis du cyanure de potassium

C. Cellérin a montré que les sels d'amidinium réagissent en milieu aqueux sur le cyanure de potassium en donnant une amidinine substituée³⁶. Cette réaction permet de mettre en évidence la réactivité du carbone C³ (schéma 6).



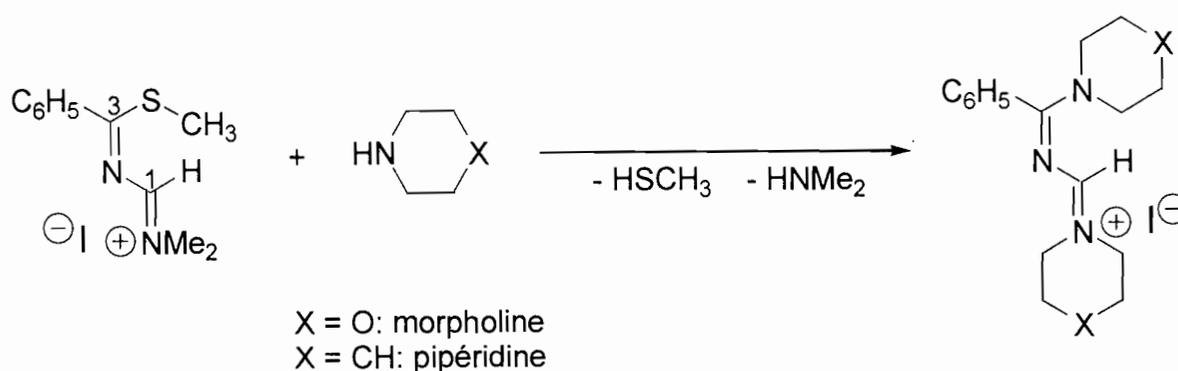
I-2- Réactivité des sels d'amidinium vis-à-vis des amines

C.G TEA ³⁷ a montré que les amines selon leur nature se substituent aux groupements nucléofuges des sels d'amidinium (thiométhyle et diméthylamino) en mettant alors en exergue les caractères électrophiles des carbones C¹ et C³.



I-2-1- Cas où l'amine est différente de la dialkylamine.

Dans ce cas, quelles que soient les proportions des réactifs, on obtient le composé symétriquement substitué. La substitution du groupement thiométhyle s'accompagne de la transamination (schéma 8).



I-2-2- Cas où l'amine est aromatique.

Les amines aromatiques réagissent différemment des alkylamines. Leur addition nucléophile n'est relative qu'à la réactivité du carbone amidinique C¹. La réaction de substitution résultante est en bon accord avec le caractère électrophile marquant de ce carbone (schéma 9).

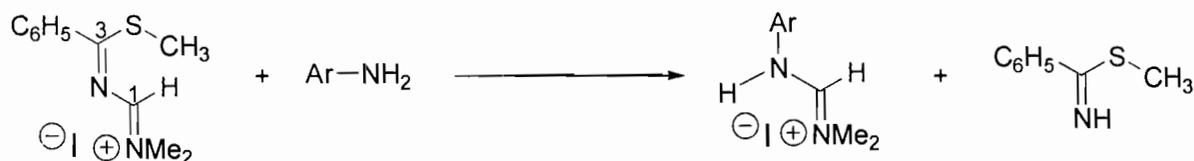


Schéma 9

Au bilan, l'action des amines sur les sels d'amidinium met en évidence la réactivité des carbones C¹ et C³.

II- REACTIVITE DES SELS D'AMIDIUM VIS-A-VIS DES REACTIFS BIS-NUCLEOPHILES

L'action des bis nucléophiles permet d'accéder généralement à des hétérocycles. Nous présentons deux types de schéma réactionnel qui permettent d'expliquer la formation des différents hétérocycles décrits dans la littérature³⁷.

II-1- Voie 1 : Double attaque en C³

Les deux attaques de type nucléophile sur le carbone C³ provoquent d'une part, le départ du groupement thioalkyle et d'autre part la libéralisation d'une amidine (schéma 10).

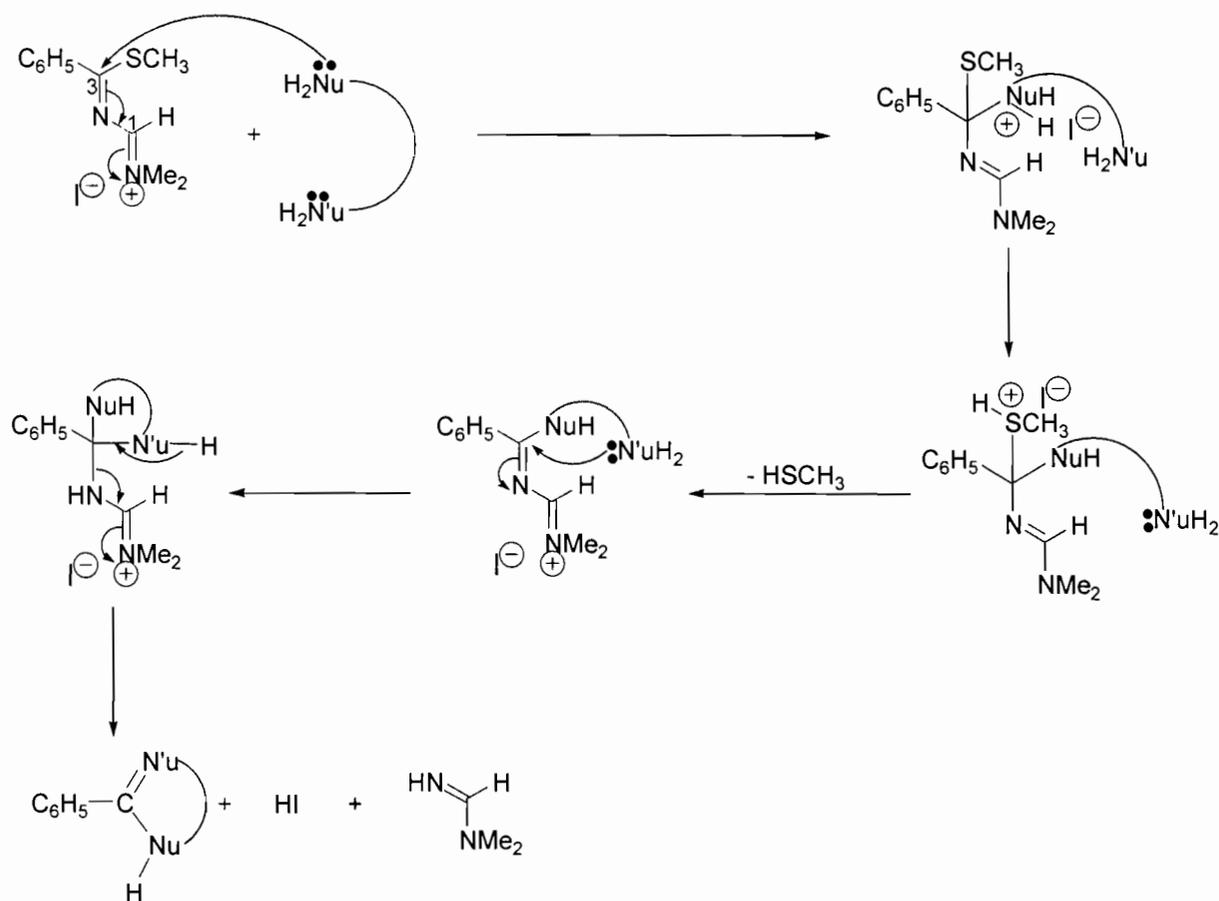


Schéma 10

L'illustration de cette double attaque est corroborée par les hétérocycles à cinq chaînons³⁸ mentionnés ci-dessous (schéma 11).

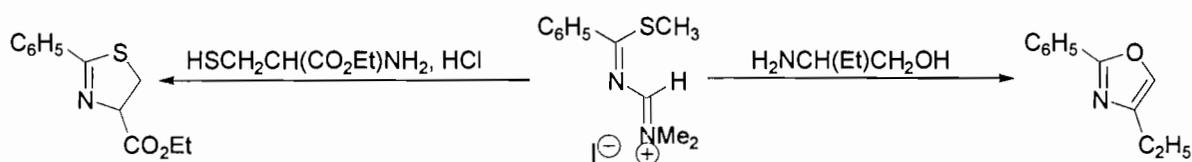


Schéma 11

II-2- Voie 2 : Double attaque en C¹ et C³

L'attaque dans ce cas peut indistinctement porter sur les deux carbones électrophiles C¹ et C³. L'addition sur le carbone C³ entraîne la libération du thiol. La seconde attaque en C¹ permet l'hétérocyclisation suivie de la libération de l'amine

secondaire. Une attaque initiale sur le carbone C¹ suivie d'une deuxième addition sur le carbone C³ conduirait au même résultat à savoir, le départ du thioalkyle sous forme de thiol et la réaction d'hétérocyclisation avec élimination de l'amine secondaire (schéma 12).

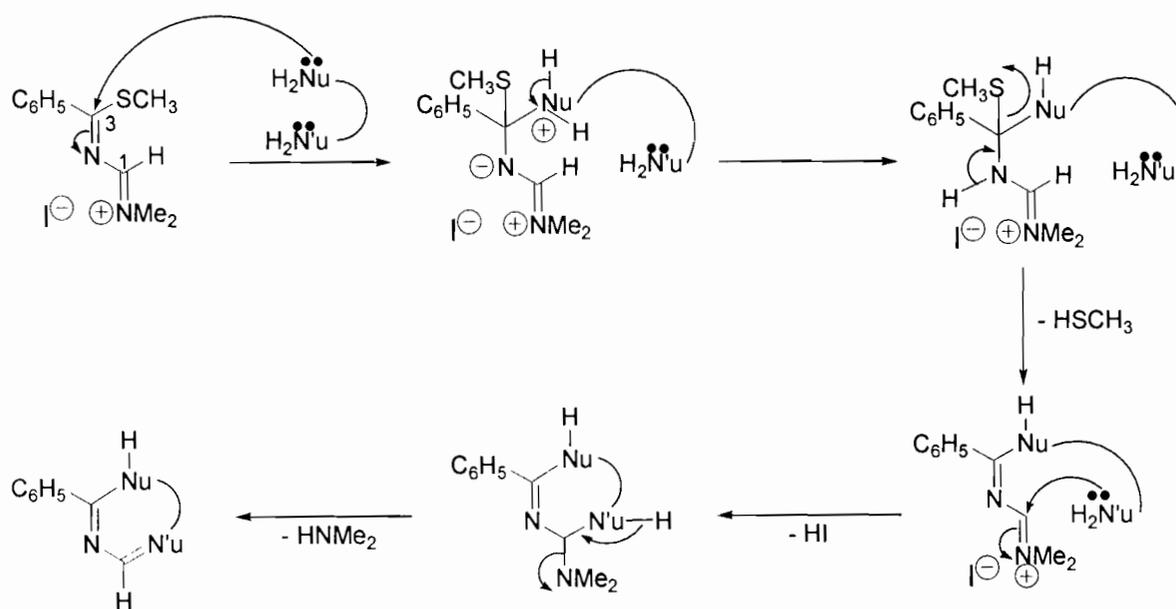


Schéma 12

Ce mécanisme permet d'expliquer la formation de dérivés imidazoles³⁹ en accord avec l'exemple ci-dessous (schéma 13).

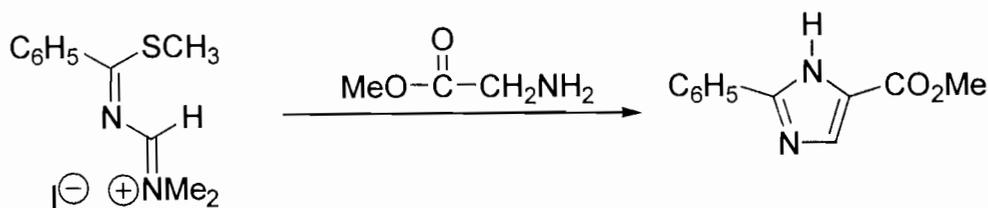


Schéma 13

Les analogues des sels d'amidinium notamment, les dérivés de type 2-azahalogéno-propénimanium opposés à des bis-nucléophiles appropriés ont permis d'accéder à des hétérocycles de type benzimidazole, benzoxazole et triazine ⁴⁰ (schémas 14, 15 et 16).

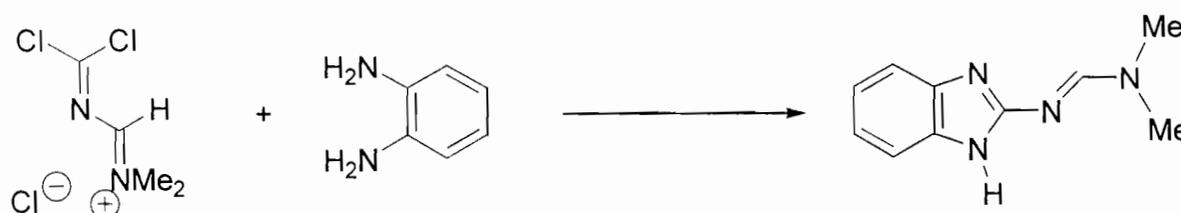


Schéma 14

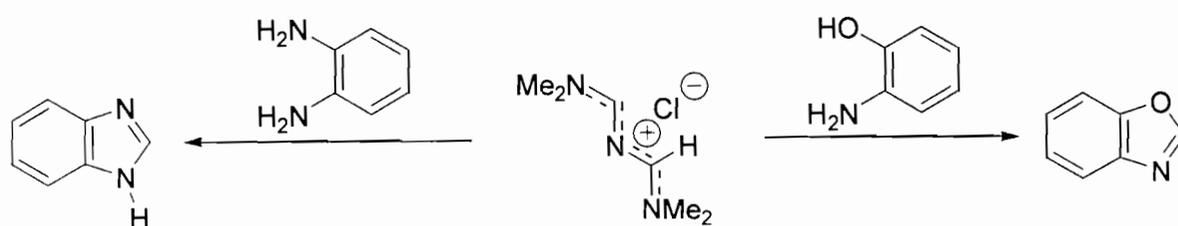


Schéma 15

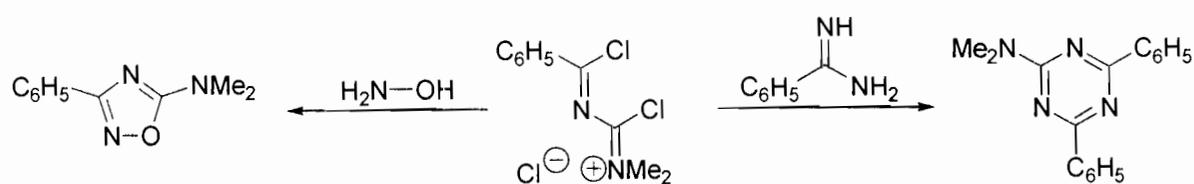


Schéma 16

III-1- Interconversion S---Se entre une N'-thioacylamidine et une N'-sélénioacylamidine

Le traitement du sel d'amidinium sulfuré (ou sélénié) par la sélénobenzamide (ou la benzamide) conduit à la N'-sélénioacylamidine (ou la N'-thioacylamidine) ⁴¹ (schéma 18).

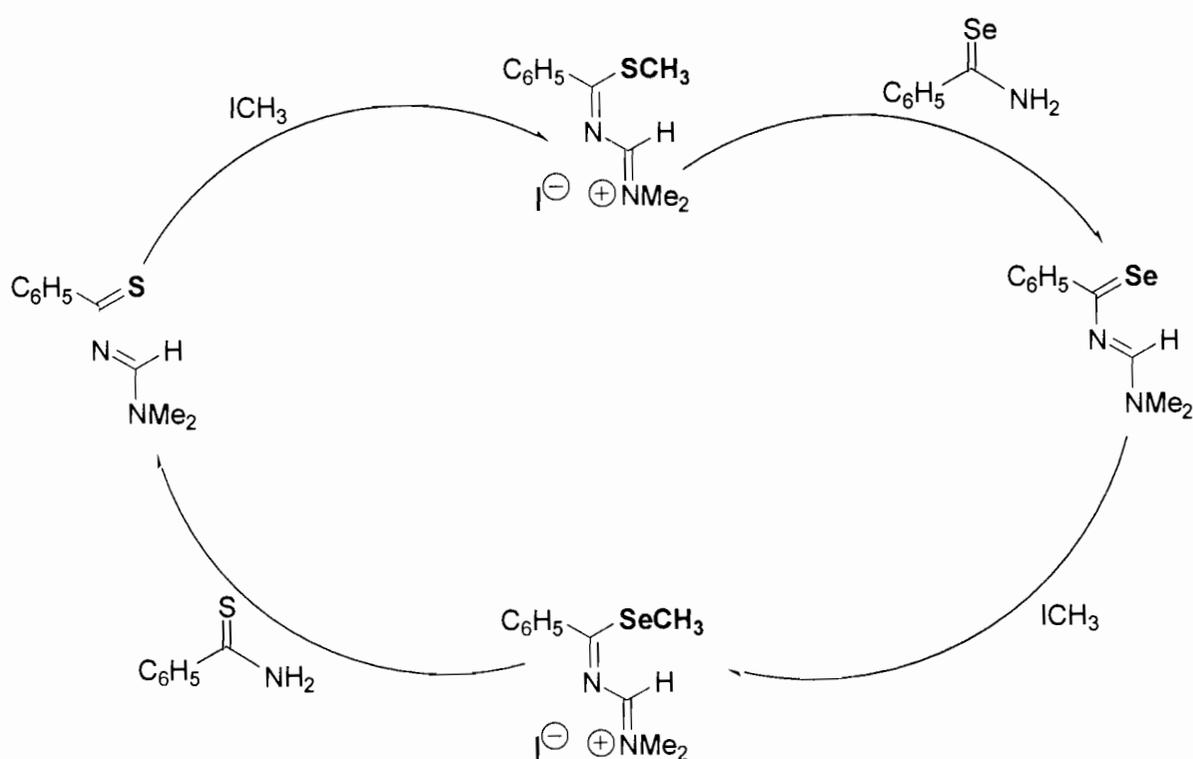


Schéma 18

III-2- Interconversion Soufre-Oxygène (S---O)

L'action de l'acétate d'argent sur les sels d'amidinium aboutit à une amidine où le Soufre est remplacé par l'Oxygène ⁴² (schéma 19).

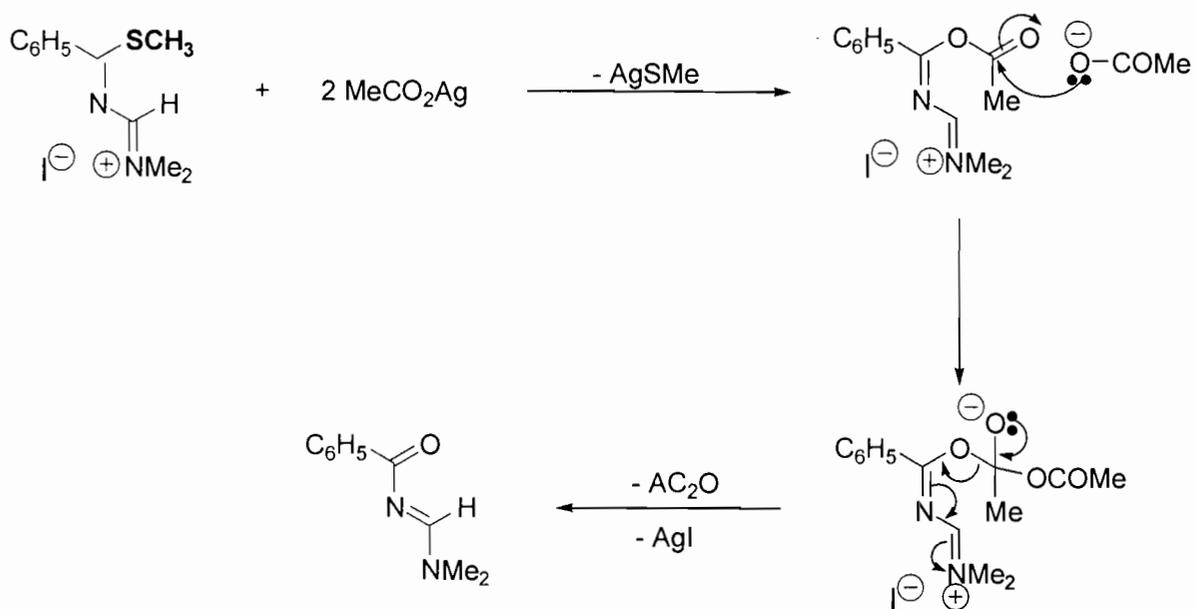


Schéma 19

III-3 Interconversion soufre azote (S---N)

Par action du paratoluène sulfonamide sur les sels d'amidinium, le soufre des *N'*-thioacylamidines peut être remplacé par l'azote⁴³ (schéma 20).

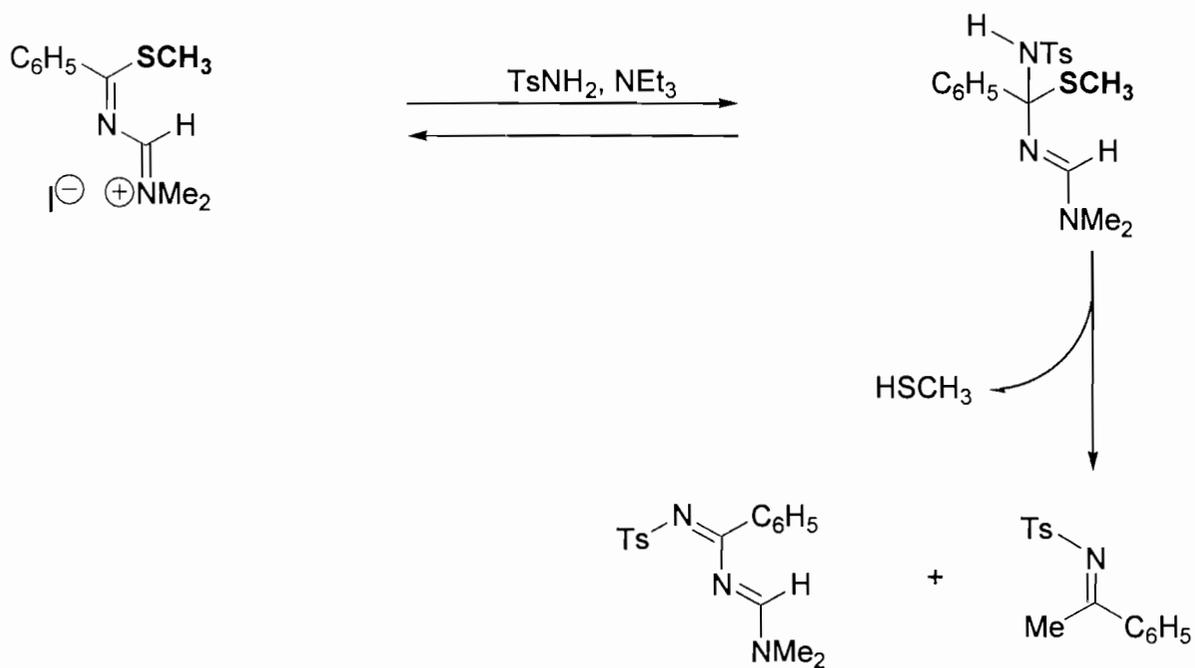


Schéma 20

III-4 Interconversion Soufre –Méthylène(S---CH2)

Le traitement en milieu basique de l'iodure de 3-méthyl-2-aza-2-propéniminium donne le 3-aza -1,3-pentadiène. Le bilan correspond au remplacement du soufre par un atome de carbone⁴⁴ (schéma 21).

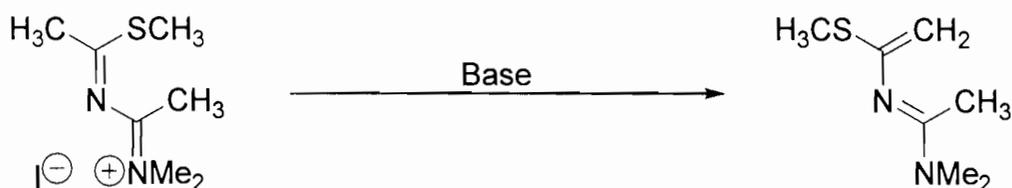


Schéma 21

IV- Rappels sur la synthèse et l'importance des dérivés du benzimidazole.

IV-1-Synthèse des dérivés du benzimidazole .

La littérature fournit plusieurs modes d'obtention du benzimidazole et de ses dérivés. Ils sont obtenus habituellement en opposant à l'orthophénylènediamine un acide ou un dérivé d'acide carboxylique .

IV-1-1-Condensation del'orthophénylènediamine sur un acide carboxylique

C'est la méthode d'obtention des dérivés du benzimidazole la plus simple et la plus utilisée⁴⁵. Elles permet d'accéder à un grand nombre de dérivés du benzimidazole dont l'un des représentants figure dans le schéma ci-dessous (schéma 22).

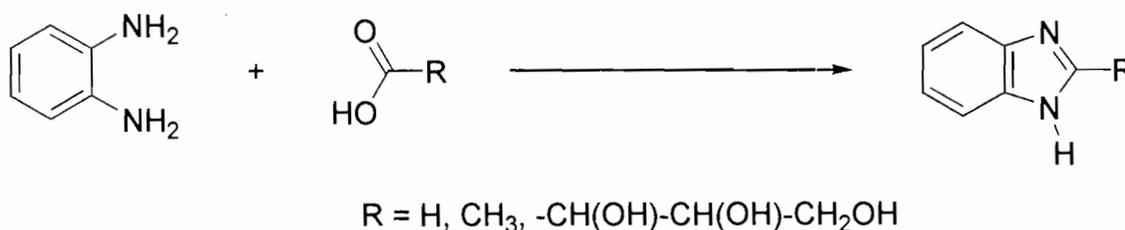


Schéma 22

IV-1-2- Condensation de l'orthophénylènediamine sur un dérivé bisulfite d'aldéhydes aromatiques

Des dérivés du benzimidazole ayant en position 2 un groupement aromatique peuvent être synthétisés en opposant à l'orthophénylènediamine des dérivés bisulfite d'aldéhydes aromatiques^{46,47,48} (schéma 23).

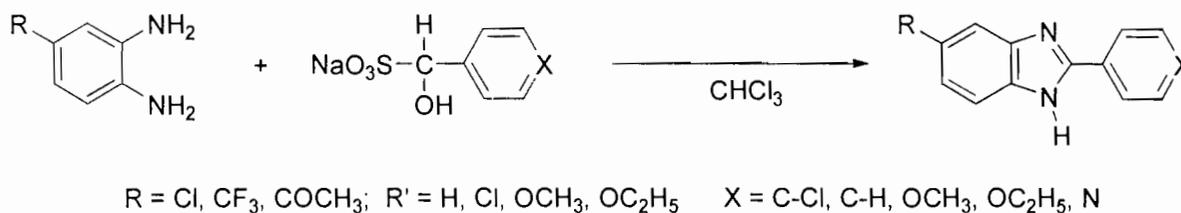


Schéma 23

IV-1-3- Condensation de l'orthophénylènediamine sur un dérivé du furanne (ou du thiophène)

La condensation de l'orthophénylènediamine sur les dérivés furanniques ou thiophéniques^{49,50,51,52,53,54,55} donne une série de benzimidazoles ayant un groupement nitrothiényle ou nitrofuryle en position 2 (schéma 24).

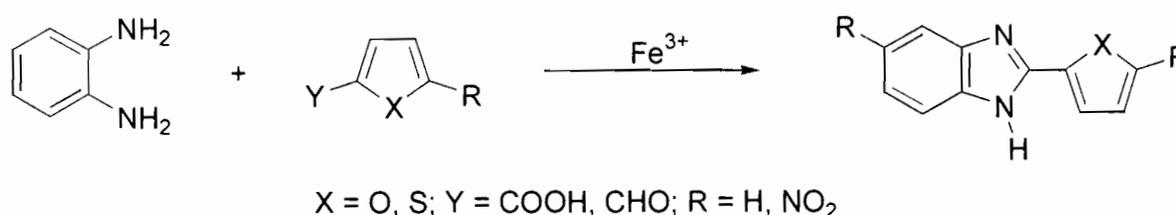


Schéma 24

IV-1-4- Action du cyanothiazole sur l'aniline

L'aniline réagit sur le cyanothiazole en présence de HCl gaz pour donner un intermédiaire qui, par cyclisation aboutit au thiabendazole⁵⁶ (schéma 25).

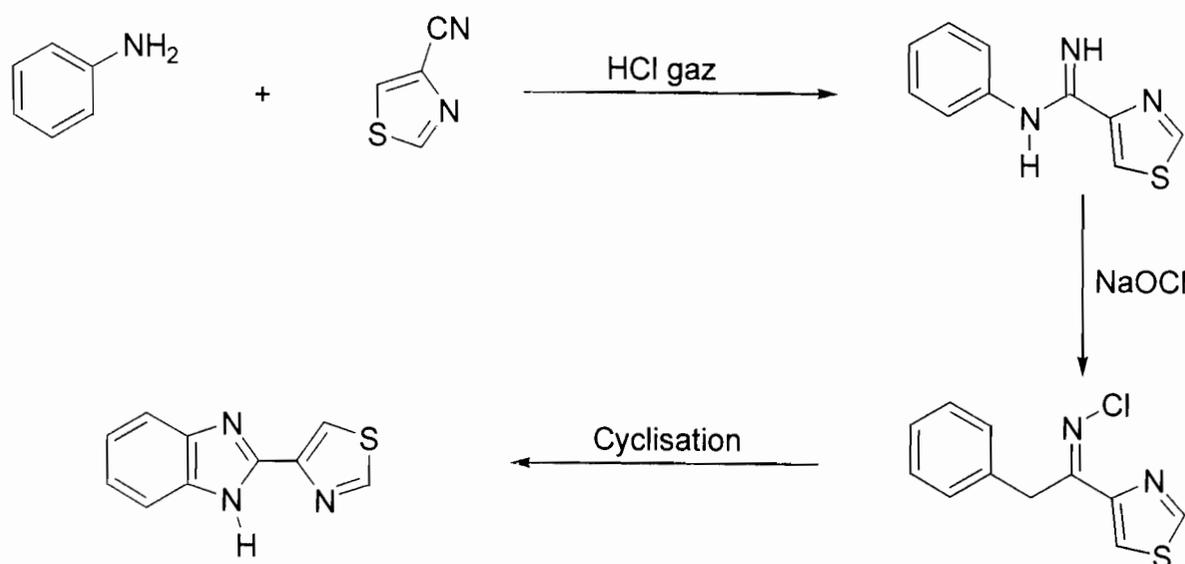


Schéma 25

IV-1-5-Condensation d'un dérivé de l'orthophénylènediamine sur un carbamate

L'action des thiocarbamates sur l'orthophénylènediamine donne, après élimination d'un thiol et d'une molécule d'ammoniac, des dérivés du benzimidazole⁵⁷ (schéma 26).

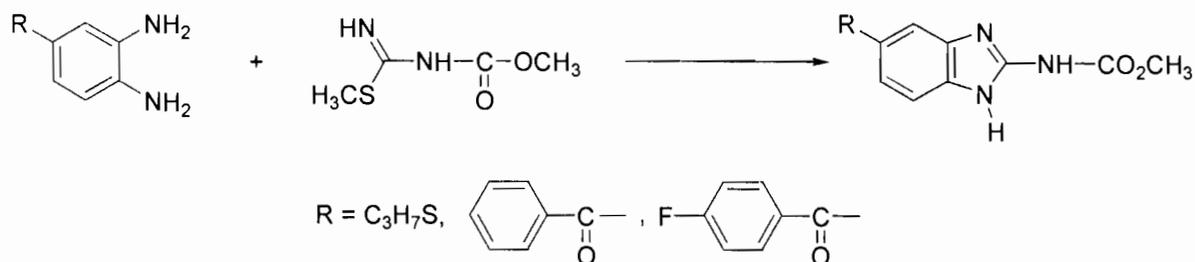


Schéma 26

On obtient ainsi l'albendazole, le flubendazole et le mébendazole qui sont parmi les produits pharmaceutiques les plus utilisés et les plus efficaces dans la lutte contre les nématodoses et cestodoses intestinales^{58, 59, 60, 61}.

IV-1-6- Condensation de l'orthophénylènediamine sur un chlorhydrate d'iminoester

Les dérivés iminoesters réagissent sur l'orthophénylènediamine pour donner, après le départ d'un alcool et de l'ammoniac, des benzimidazoles ⁶² ayant en position-2 des groupements benzyles substitués en para (schéma 27).

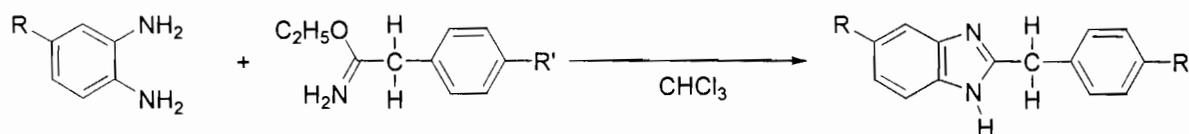


Schéma 27

IV-2- Intérêt du benzimidazole et de ses dérivés

Le benzimidazole est le noyau d'un très grand nombre de composés présentant des activités thérapeutiques. Ces dérivés sont représentés par la formule générale ci-dessous (figure 5) :

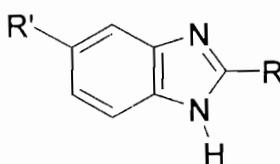


Figure 5

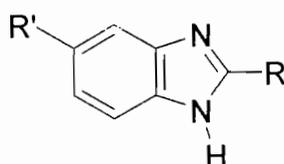
IV-2-1- Activités anthelminthiques.

C'est la principale propriété reconnue aux dérivés du benzimidazole ^{63,64,65,66}. Les maladies parasitaires notamment, les helminthiases constituent à n'en pas douter un problème médical crucial, mais elles revêtent surtout un aspect socio-économique tout en posant un véritable problème de santé publique. Brown révèle que plus d'un milliard cent millions de personnes sont affectés en Afrique, en Asie en Amérique du Sud et dans les Caraïbes ⁶⁷. Chaque année 5 à 18 millions d'enfants meurent de

diarrhée où les nématodoses intestinales joueraient un rôle important dans l'étiologie des diarrhées aiguës. L'enquête réalisée par les Professeurs Doucet et Assalé du Laboratoire de parasitologie d'Abidjan confirme une forte prévalence d'ascaridioses, de nécalorose, de trichocéphalose et d'anguillulose aussi bien en zone urbaine qu'en zone forestière ⁶⁸. La mise au point d'agents antiparasitaires demeure donc plus que jamais d'actualité. La découverte la plus déterminante dans le domaine de la chimiothérapie des helminthiases intestinales depuis la dernière guerre mondiale, se trouve être incontestablement les dérivés du benzimidazole (figure 5).

En faisant varier R et R' (figure 5), on obtient les familles de dérivés benzimidazoliques commercialisés par les grands groupes pharmaceutiques internationaux (tableau I).

Tableau I : Anthelminthiques benzimidazoliques usuels



R	R'	Nomenclature	Nom commercial	Fabricant
	HN-CO ₂ CH ₃	5-benzoyl, benzimidazole-2-carbamate de méthyle ou mébendazole	Vermox	JANSSEN-CILAG
H ₃ -CH ₂ CH ₂ -S	HN-CO ₂ CH ₃	5-propylthio, benzimidazole-2-carbamate de méthyle ou Albendazole	Zentel	SMITH KLINE & BEECHAM
	HN-CO ₂ CH ₃	Parafluoro-5-benzoyl, benzimidazole-2-carbamate de méthyle ou Flubenzole	Fluvermal	JANSSEN-CILAG
H		2-4-thiazolyl)benzimidazole ou thiabendazole	Mintezol	MERCK SHARP DOME

IV-2-2- Autres activités

Les dérivés du benzimidazole au-delà des propriétés anthelminthiques ont révélé bien d'autres propriétés qui retiennent de plus en plus l'attention des groupes de recherche pharmaceutiques.

a- Activité antivirale

Des études ont montré que des dérivés du benzimidazole possédaient une forte activité antivirale⁶⁹. Nous citerons parmi ces molécules :

- l' α -hydroxy-2-benzyl benzimidazole (α HBB) (figure 6).

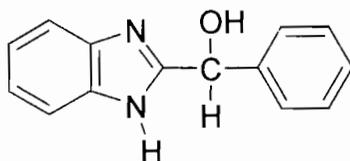


Figure 6

Il serait inhibiteur sélectif de l'A.R.N. contenu dans les entérovirus et à un degré moindre des entérovirus et du virus de la chorioméningite lymphocytaire et des aréna virus.

- les dérivés halogénés :

- le dichloro-5,6 et le trichloro-4,5,6,1- β -D ribofuranosyl-benzimidazole.

Ces molécules présentent une analogie structurale avec l'AZT (figure 7).

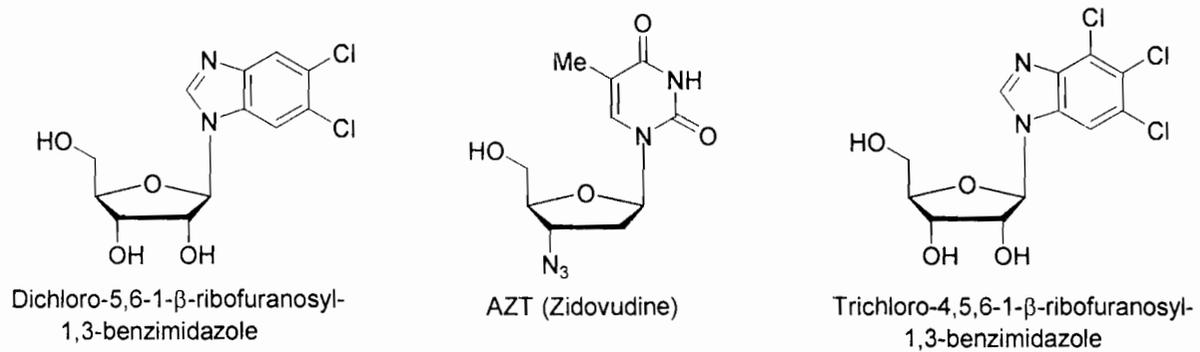


Figure 7

Elles inhiberaient l'A.R.N. des virus influenza et para influenza responsables de la grippe , des oreillons ,de la poliomyélite ,de l'encéphalomyocardite.

- Les dérivés de l'urée

Certains dérivés du benzimidazole présenteraient une forte activité sur les coxakie virus mais aussi une puissante activité immunosuppressive (figure 8).

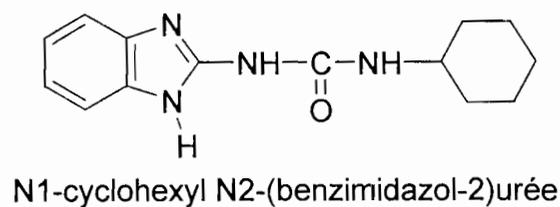


Figure 8

b-Activité anticancéreuse

Un certain nombre de dérivés du benzimidazole présenterait une activité anticancéreuse ⁷⁰. Parmi ceux-ci, nous citerons :le mébendazole, le parbendazole et surtout le cambendazole qui agirait par déformation du fuseau mitotique (figure 9).

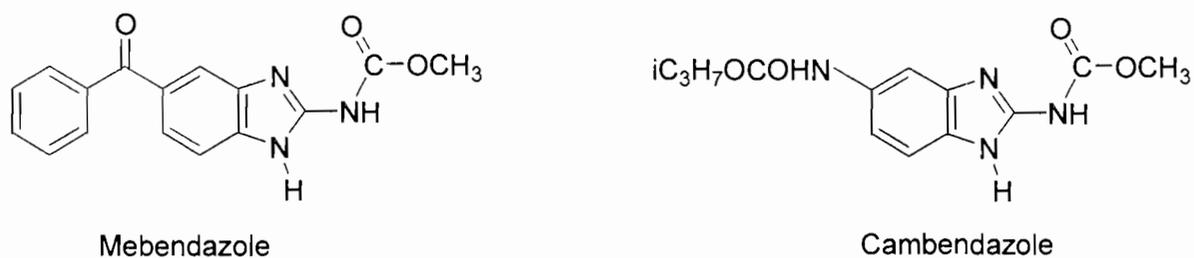


Figure 9

Une autre molécule mise au point par une équipe de chercheurs de JANSSEN PHARMACEUTICA présenterait de nouvelles perspectives en matière de lutte anticancéreuse. Il s'agit du [5-(2-thiénylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle ou Nocodazole (figure 10)

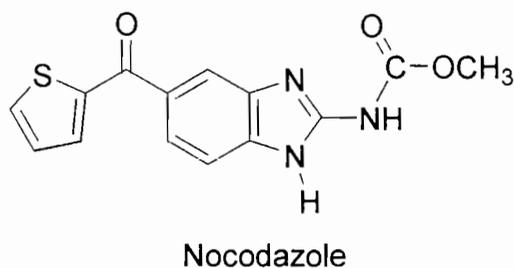


Figure 10

c- Activité analgésique

Certains dérivés du benzimidazole présenteraient des propriétés analgésiques supérieures à celles de bon nombre de molécules commerciales telles que l'acide acétylsalicylique (Aspirine) et la chlorepromazine^{73,74}. Parmi ces molécules, on peut citer : le 2-benzyl benzimidazole, 2-phényl benzimidazole etc ... (figure 11).

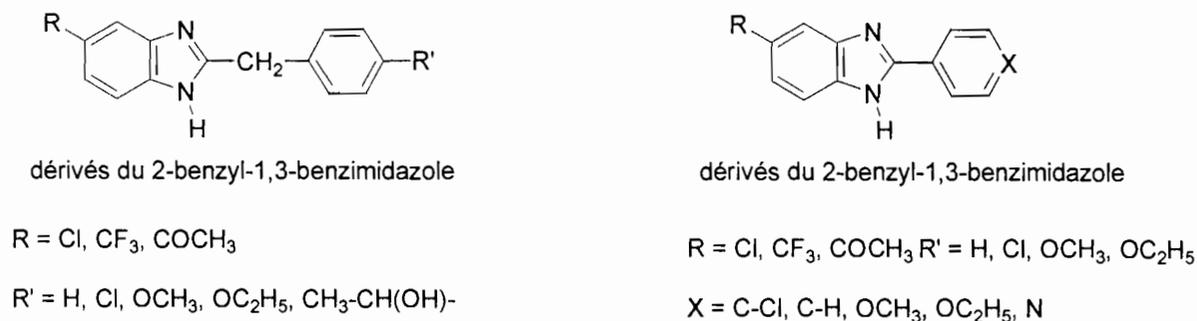


Figure 11

d- Activité antibactérienne

Les dérivés nitrofuryles ou nitrothiényles benzimidazoles ont manifesté d'importantes propriétés antibactériennes ⁷⁵ contre les germes gram⁺ et gram⁻ (figure 12)

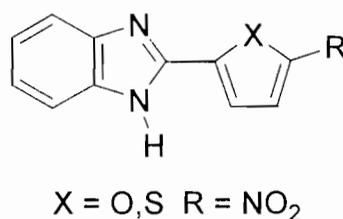


Figure 12

L'intérêt et l'importance des dérivés du benzimidazole nous ont conforté dans l'étude de réactivité des sels d'amidinium appliquée à la mise au point de nouvelles molécules comportant notamment des groupements thioalkylés ou thioarylés fixés en position-2 sur le noyau benzimidazole. Une telle étude pourrait contribuer à l'établissement de nouvelles relations structure - activités.

CHAPITRE II :
SYNTHESE ET REACTIVITE
DES SELS D'AMIDINIUM

I- SYNTHÈSE DES *N'*-THIOACYLAMIDINES

Les *N'*-thioacylamidines sont préparées selon différentes méthodes décrites dans la littérature ^{76, 77}. Nous avons retenu la méthode décrite par H. Elingsfeld et H. Weidinger ⁷⁸. Elle consiste à condenser le diméthylacétal du *N,N'*-diméthylformamide sur les dithiocarbamates d'alkyle et de benzyle **1a**, **1b** et **1c** préalablement préparés selon la méthode de M. Délépine ⁷⁹. Cette méthode facile à mettre en œuvre permet d'accéder à des *N'*-thioacylamidines diversement substituées ⁸⁰ (schéma 28).

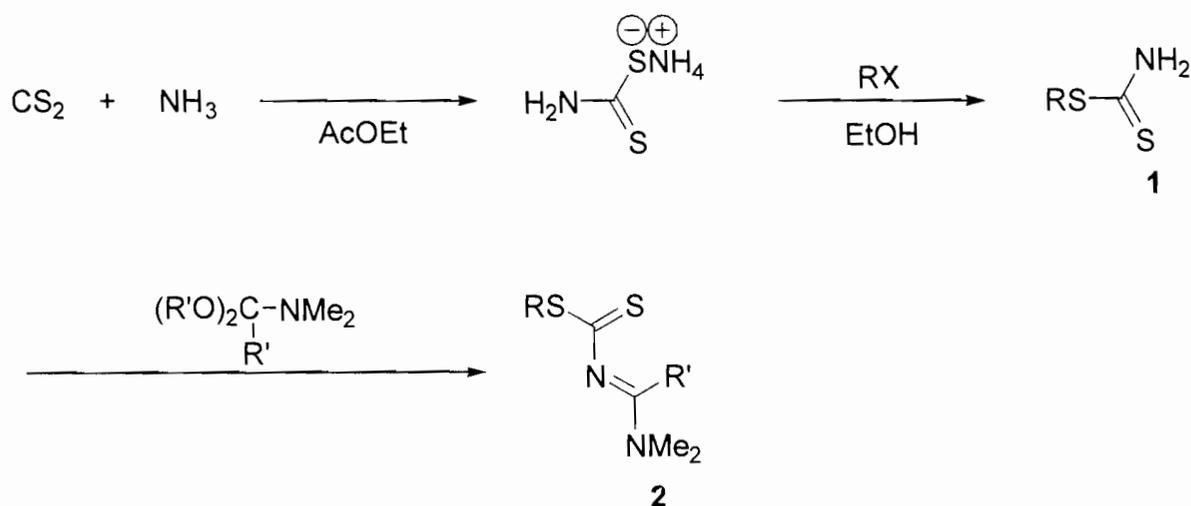


Schéma 28

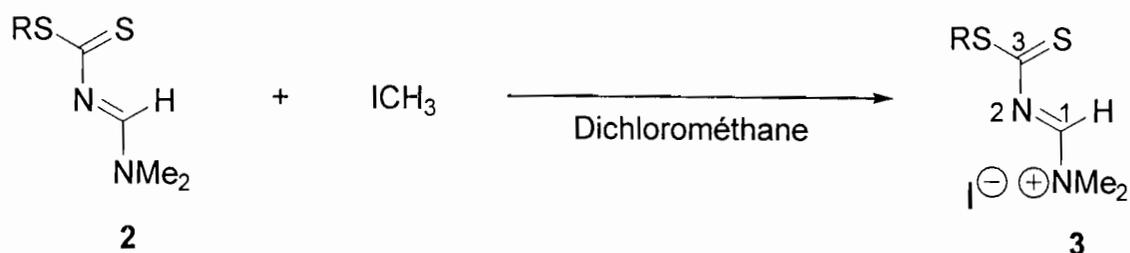
Les rendements obtenus pour les composés 1 et 2 sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau II : Rendements des composés 1 et 2

Composés	R	Rendement %
1a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	90
1b	CH ₃ -CH ₂ -	74
1c	CH ₃ -	85
2a	C ₆ H ₅ -CH ₂	90
2b	CH ₃ -CH ₂	60
2c	CH ₃ -	83

II- SYNTHÈSE DES SELS D'AMIDIINIUM

Les *N'*-thioacylamidines précédemment obtenues sont facilement transformées en sels d'Amidinium en les opposant à l'iodure de méthane avec des rendements quantitatifs et à froid³⁰ (schéma 29).



Les rendements obtenus sont consignés dans le tableau ci-après :

Tableau III : Rendements des composés 3

Composés	R	Rendement %
3a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	quantitatif
3b	CH ₃ -CH ₂ -	quantitatif
3c	CH ₃ -	quantitatif

Il a déjà montré que sur un plan méthodologique, la transformation des *N'*-thioacylamidines en leurs sels d'amidinium permet d'exalter le caractère électrophile des carbones C¹ et C³. Nous nous sommes donc proposés d'entreprendre l'étude de la réactivité des iodures de 2-aza-2-propéniminium vis-à-vis des nucléophiles.

III- REACTIVITÉ DES IODURES DE 2-AZA-2-PROPÉNIMINIUM VIS-À-VIS DES RÉACTIFS NUCLÉOPHILES

III-1- Calculs théoriques MNDO, AM1 et PM3 effectués sur les sels de 2-aza-2-propéniminium

Nous avons entrepris une étude théorique sur des sels d'amidinium obtenus afin de déterminer leur réactivité et leur stabilité. Les structures électroniques de ces espèces ont été donc calculées grâce aux méthodes MNDO, AM1 et PM3. Les modélisations en calculs théoriques portent généralement sur des molécules isolées, simulant ainsi un état proche de l'état gazeux. En réalité, la plupart des réactions chimiques se déroulent à l'état condensé et portent plutôt sur un nombre élevé de molécules de même nature ou de nature différente. Dans le premier cas, les interactions intermoléculaires sont négligées alors que dans le second, elles sont importantes. Dans ce travail, nous raisonnons sur le cas d'un système mettant en jeu deux molécules isolées à savoir : le sel d'amidinium et l'orthophénylènediamine. Nous nous sommes intéressés à deux types d'approche : l'approche sous contrôle de charge d'une part, et l'approche sous contrôle orbitalaire d'autre part. Le rôle particulier des orbitales frontières dans la détermination de la voie préférentielle d'une réaction est d'une importance capitale. De même, on sait bien que le comportement des atomes est avant tout déterminé par les électrons de l'orbitale périphérique. Ainsi la plus haute orbitale occupée joue un rôle important lorsque la molécule est opposée à des réactifs électrophiles alors que pour des réactifs nucléophiles c'est la plus basse orbitale vacante qui joue le rôle essentiel (figure 13).

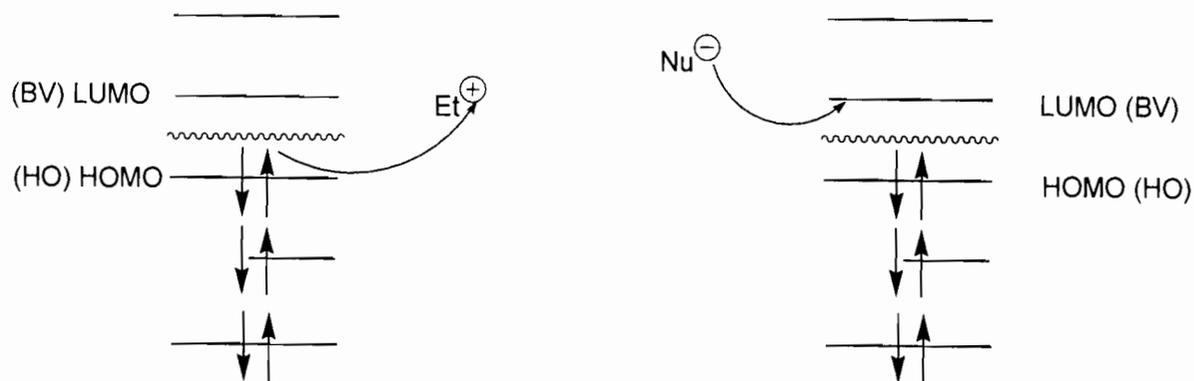


Figure 13

Les Tableaux IV, V, VI, VII, VIII, IX et X contiennent les résultats des calculs effectués.

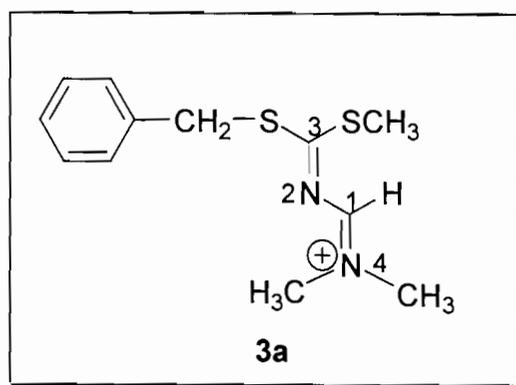


Tableau IV : coefficients de l'orbitale 2pz de la BV et de la HO du composé 3a par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.

Atomes	HO			BV		
	MNDO	AM1	PM3	MNDO	AM1	PM3
C ¹	-0.0012	-0.0216	0.0145	0.4913	0.4246	-0.4675
N ²	-0.0039	-0.0637	-0.0447	0.1279	0.0865	-0.1086
C ³	0.0027	0.0270	0.0143	-0.5927	-0.5564	0.5548
N ⁴	0.0016	0.0451	0.0350	-0.2810	-0.2746	0.370

Tableau V : Charge totale des principaux atomes du composé 3a par les méthodes MNDO, AM1 et PM3

Atomes	MNDO	AM1	PM3
C ¹	0.3887	0.1623	-0.0285
N ²	-0.4092	-0.2907	-0.1720
C ³	-0.0122	-0.2899	-0.1503
N ⁴	0.2904	-0.1838	0.2931

Tableau VI : coefficients de l'orbitale 2pz de la BV et de la HO du composé 3b par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.

Atomes	HO			BV		
	MNDO	AM1	PM3	MNDO	AM1	PM3
C ¹	-0.0090	0.0009	-0.0146	-0.4851	0.4765	-0.4756
N ²	-0.2126	-0.1919	-0.3967	-0.1376	0.1096	-0.1831
C ³	0.0156	0.0409	0.0031	0.5901	-0.6041	0.5411
N ⁴	0.1066	0.1416	0.2260	0.2764	-0.3310	0.3869

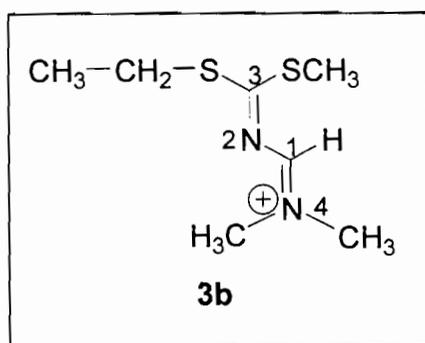


Tableau VII : Charge totale des principaux atomes du composé 3b par les méthodes MNDO, AM1 et PM3

Atomes	MNDO	AM1	PM3
C ¹	0.3882	0.1588	-0.0244
N ²	-0.4113	-0.2920	-0.1354
C ³	-0.0117	-0.2977	-0.1622
N ⁴	0.2920	-0.1543	0.3508

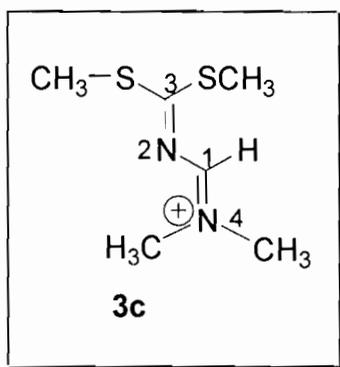


Tableau VIII : Coefficients de l'orbitale 2pz de la BV et de la HO du composé 3c par les méthodes MNDO, AM1 et Pm3

Atomes	HO			BV		
	MNDO	AM1	PM3	MNDO	AM1	PM3
C ¹	-0.0106	-0.0263	-0.0049	0.4827	-0.4765	-0.5025
N ²	-0.2445	-0.2611	-0.2663	0.1419	0.1096	-0.1354
C ³	0.0177	0.0528	0.0015	-0.5885	0.6041	-0.5890
N ⁴	0.1192	0.1861	0.1946	-0.2745	-0.3310	0.4195

Tableau IX : Charge totale des principaux atomes du composé 3c par les méthodes MNDO, AM1 et PM3

Atomes	MNDO	AM1	PM3
C ¹	0.4035	0.1587	-0.0266
N ²	-0.4562	-0.3090	-0.2521
C ³	0.0069	-0.2984	-0.1499
N ⁴	-0.3197	-0.1663	0.3292

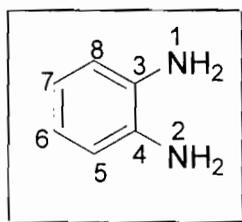


Tableau X : coefficients de l'orbitale 2p_z de la BV et de la HO de l'ortho-phénylènediamine par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.

Atomes	HO			BV		
	MNDO	AM1	PM3	MNDO	AM1	PM3
C ¹	0.2925	0.4462	0.4106	0.0446	0.1281	-0.0580
N ²	0.2917	0.4462	0.4088	0.0452	0.1277	-0.0607

Tableau X : coefficients de l'orbitale 2pz de la BV et de la HO de l'orthophénylènediamine par les méthodes MNDO, AM1 et PM3

Atomes	MNDO	AM1	PM3
N ¹	-0.2274	-0.4247	0.0624
N ²	-0.2272	-0.4247	-0.0607

À partir des résultats des calculs susmentionnés, nous entreprendrons une première étude sous contrôle orbitalaire et une seconde sous contrôle de charge.

III-1-1- Étude de la réactivité sous contrôle orbitalaire.

L'analyse des résultats relatifs aux orbitales moléculaires des sels d'amidinium montre que dans la basse vacante (LUMO), les coefficients des carbones C¹ et C³ l'emportent sur ceux des autres carbones. Ces deux carbones possèdent les plus larges lobes dans la basse vacante. Ce résultat indique que l'interaction orbitalaire aura lieu en priorité sur ces deux centres. La grandeur du coefficient du carbone C³ peut s'expliquer par la densité électronique autour de ce carbone. Bien que dans le cas général, il soit nécessaire de prendre en considération la corrélation de toutes les orbitales moléculaires, c'est l'interaction des orbitales moléculaires limites des réactifs qui joue le rôle déterminant pour le choix de l'orientation optimale des molécules réagissant au début de la réaction. Cette idée fut émise par FUKUI qui considère comme plus aisées, les réactions chimiques dans lesquelles l'orientation réciproque des réactifs assure le meilleur recouvrement de la dernière orbitale occupée d'une molécule avec la première vacante de l'autre. Ainsi donc, les interactions les plus fortes se produisent généralement entre les orbitales frontières.

Selon les règles de FUKUI, les réactions électrophiles se font de préférence sur l'atome ayant le coefficient le plus important dans la plus haute occupée (HOMO).

Les réactions nucléophiles quant à elles se font de préférence sur l'atome ayant le coefficient le plus important dans la basse vacante (LUMO). Pour des attaques de types orbitaire, on pourrait donc s'attendre à une plus grande réactivité des sites des carbones C^1 et C^3 pour les sels d'amidinium et des sites des azotes N^1 et N^2 de l'orthophénylènediamine. La valeur absolue du coefficient orbitalaire de C^3 étant supérieure à celui de C^1 , on pourrait envisager une attaque orbitaire préférentielle sur le carbone C^3 en priorité. Les valeurs des coefficients orbitaires 2Pz et les charges calculées suivant la méthode AM1 sont indiqués dans la figure 14.

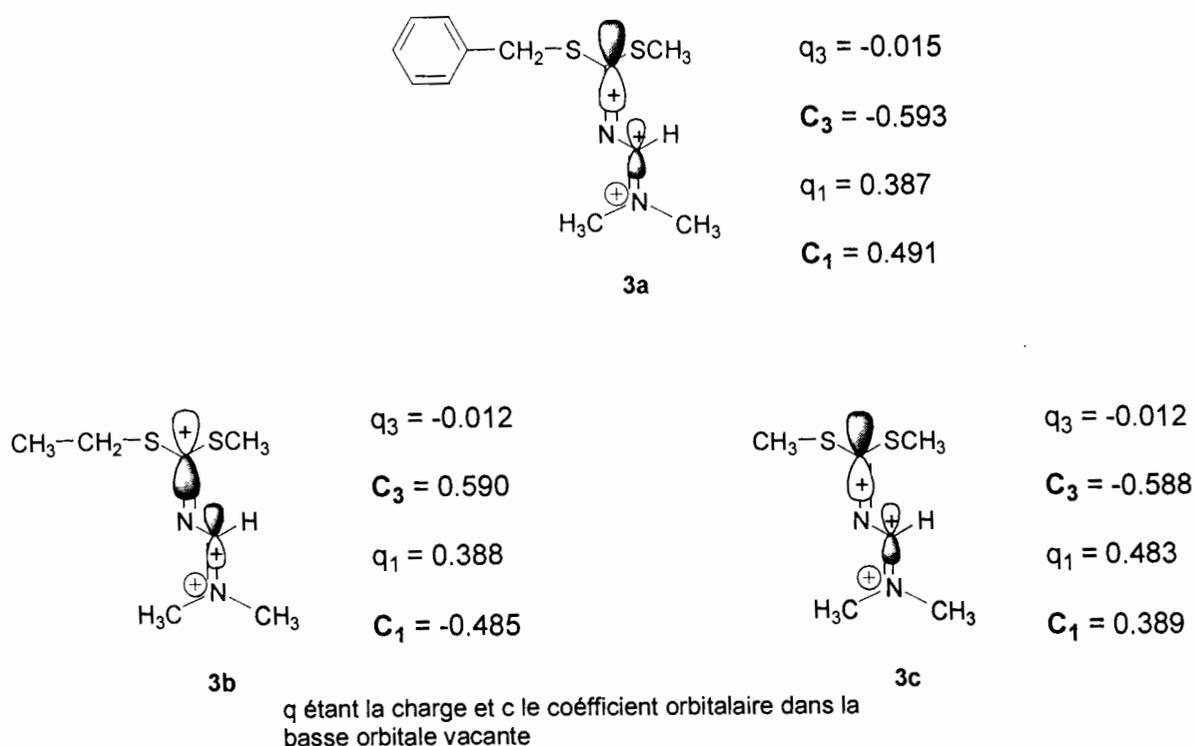


Figure 14

III-1-2- Etude sous contrôle de charge

La distribution des charges sur les atomes (voir tableaux V, VII, IX et XI) montre que pour les sels d'amidinium, les carbones C¹ et C³ portent le plus souvent des charges de signes contraires. Le carbone C¹ a une charge positive relativement élevée tandis que la charge du carbone C³ est négative. Pour l'orthophénylènediamine, N¹ et N² portent les charges négatives les plus importantes. Par contre, l'agent électrophile est attaqué de préférence par les sites présentant les plus fortes concentrations en densité électronique et par conséquent les plus grandes charges négatives. Sous contrôle de charge, les calculs MNDO, AM1 et PM3 effectués sur les sels d'amidinium, montrent une augmentation du caractère électrophile en passant du carbone C³ au carbone C¹.

Ce fait peut s'expliquer par la présence des deux atomes de soufre liés au carbone C³. En effet, ces deux atomes de soufre possèdent des charges positives élevées (voir tableaux V, VII, IX et XI). Cet environnement entraîne une augmentation de la densité électronique du carbone C³ qui se comporterait par conséquent comme un électrophile faible. Sous contrôle de charge, le carbone C¹ l'emporterait sur le carbone C³. En ce qui concerne l'orthophénylènediamine (tableaux X et XI), les sites des azotes N¹ et N² portant les charges négatives les plus élevées constitueront les sites nucléophiles préférentiels.

III-1-3- Les énergies

Les résultats des calculs théoriques AM1 suggèrent que le composé **3b** avec une enthalpie de formation de $\Delta H_f = 178.66$ Kcal/mole est plus stable que le composé **3c** ($\Delta H_f = 181.86$ Kcal/mole) et le composé **3a** ($\Delta H_f = 196.42$ Kcal/mole) serait le moins stable. On pourrait donc s'attendre à une plus grande réactivité du composé **3a**. L'analyse des résultats en ce qui concerne les énergies des orbitales frontières montre que l'écart d'énergie $\Delta E_{\text{HO-BV}}$ entre la haute occupée (HOMO) et la basse vacante (LUMO) décroît quand on passe du composé **3a** au composé **3b** puis au composé **3c** (voir figure 15)

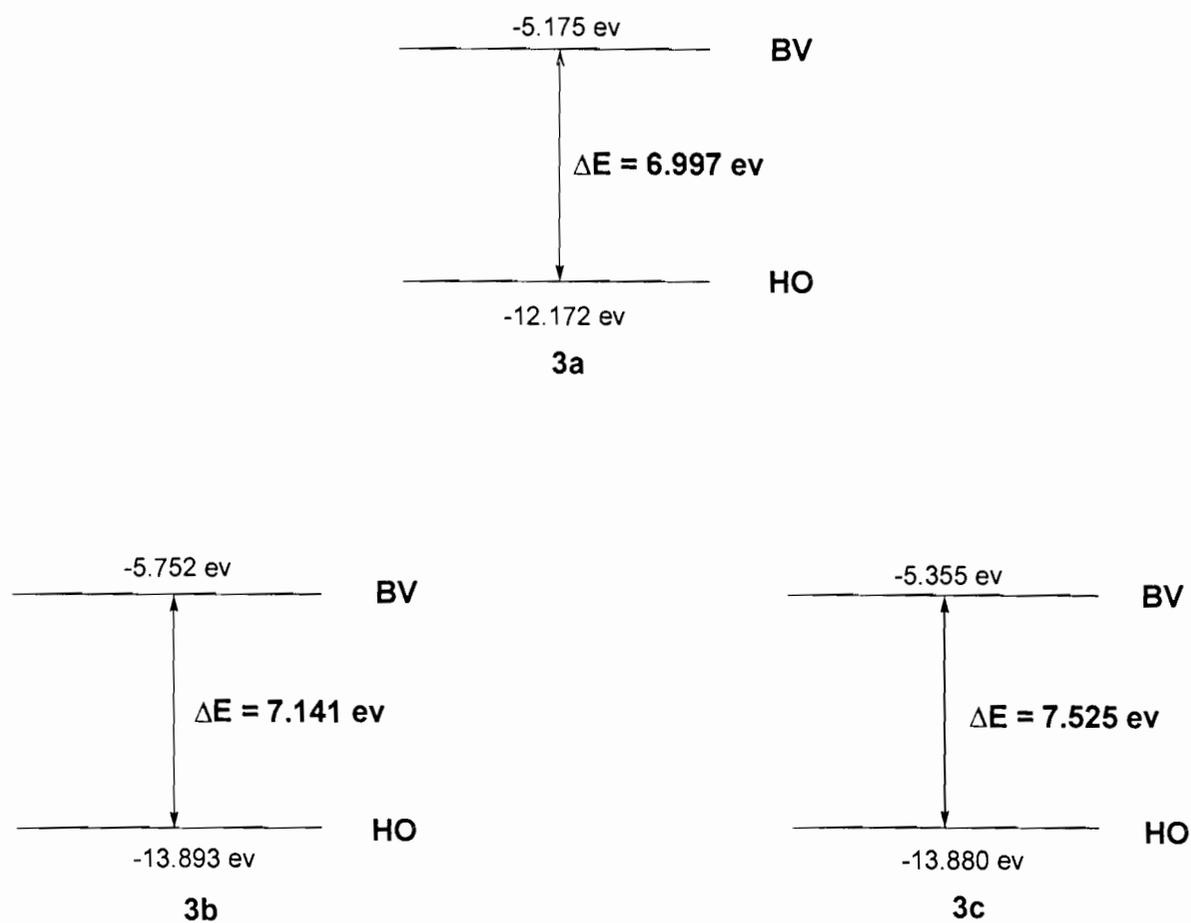


Figure 15

En ce qui concerne l'orthophénylènediamine l'écart d'énergie entre la haute occupée (HOMO) et la basse vacante (LUMO) est beaucoup plus élevé (8.316 eV). Le composé conserverait une forte réactivité vis-à-vis des réactifs nucléophiles.

Conclusion

Les résultats des calculs théoriques MNDO, AMI et PM3 effectués sur les différents sels d'amidinium confirment le caractère bis-électrophile de ces composés. Les carbones C¹ et C³ seront sujets à des attaques nucléophiles. On remarque que le carbone C³ possède un lobe plus large (voir figure 14), l'interaction orbitalaire pourrait donc avoir lieu en premier entre ce carbone et le nucléophile. Mais le carbone C¹, possédant le lobe le moins large, porte une charge positive plus importante. L'interaction de charge est donc privilégiée entre ce dernier et le nucléophile. On pourrait alors envisager une attaque préférentielle soit sous contrôle orbitalaire soit sous contrôle de charge. Dans tous les cas, les valeurs des coefficients orbitaux et les charges des deux carbones C¹ et C³ montrent qu'un bis-nucléophile pourrait réagir aussi bien par interaction orbitalaire que par interaction de charge. Il semble raisonnable de suggérer deux types d'attaque :

- Double attaque en C¹ ou C³
- Les carbones sont attaqués l'un après l'autre. Le nucléophile se liera préférentiellement à l'un des deux carbones soit sous contrôle de charge.

III-2- Action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium

III-2-1- Rappels

C. Cellérin a montré qu'à 5°C, l'iodure de 3-phényl-3-thiométhyl-2-aza-2-propénimanium réagit avec l'orthophénylènediamine en donnant d'une part le 2-phényl-1,3-benzimidazole **8** et d'autre part la 2-phényl-1,3,5-benzotriazépine³³ **9** (schéma 30).

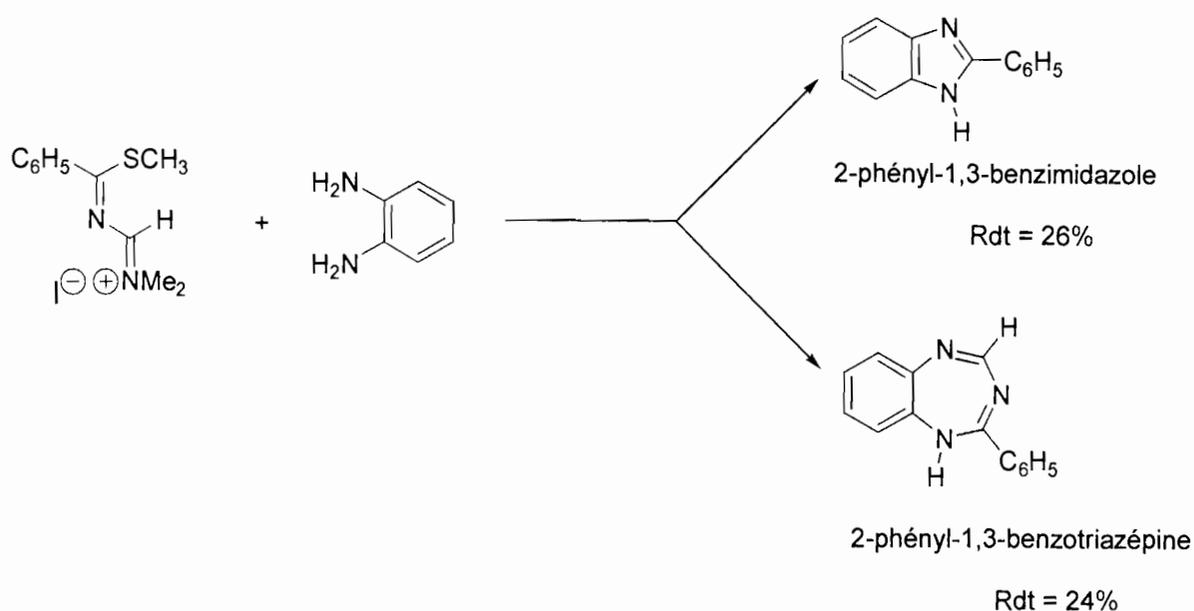


Schéma 30

Le 2-phényl-1,3-benzimidazole résulterait d'une double attaque de l'orthophénylènediamine (réactif bis-nucléophile) sur le carbone C³ tandis que la 2-phényl-1,3,5-benzotriazépine proviendrait d'une double attaque du bis-nucléophile en C¹ et C³. La relative similitude des rendements ne permet pas de conclure quant à la réactivité prédominante de l'un des deux carbones.

Compte tenu de l'importance des propriétés biologiques des composés benzimidazoliques, nous avons initié une étude qui s'articulera autour de la synthèse de nouveaux dérivés à propriétés pharmaceutiques potentielles. L'originalité de notre approche réside dans la fixation d'un groupement labile en position-2, position clé

dans la pharmacomodulation de ces composés. Une telle flexibilité ouvrirait un nouveau champ d'application biologique et des nouvelles perspectives sur le plan synthétique.

III-2-2- Résultats et discussions

Nous avons pu accéder au cours de cette étude au 1,3-benzimidazole **4** et au 2-thioalkyl (ou thiobenzyl)-1,3-benzimidazole **5** en faisant réagir à 0°C les sels d'amidinium sur l'orthophénylènediamine (schéma 31).

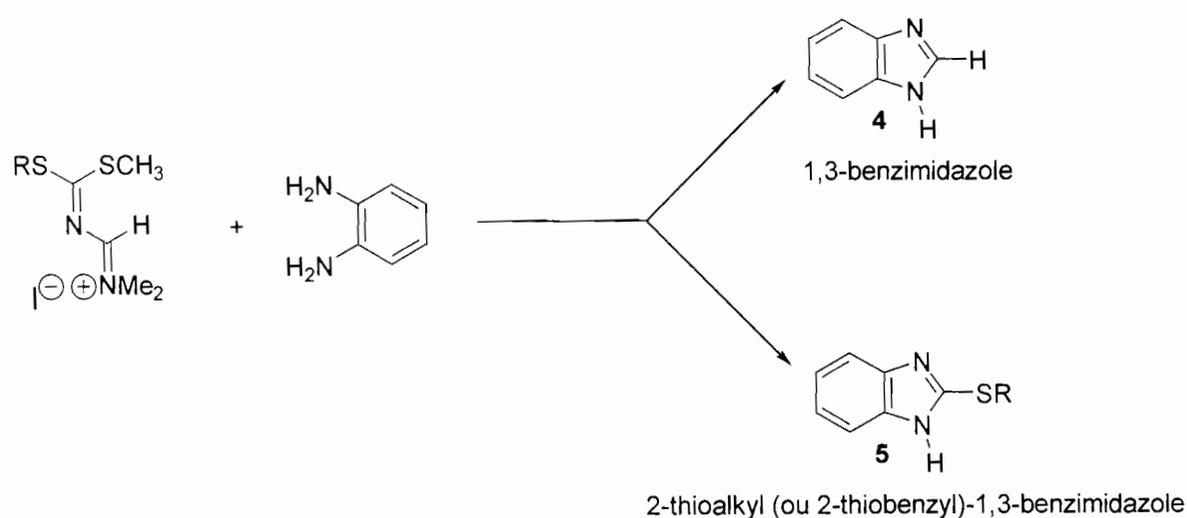


Schéma 31

Les rendements obtenus sont consignés dans le tableau ci-après

Tableaux XII : Rendements des composés 4 et 5

Composés	R	Rendements %
5a ; 4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	20.4 ; 52
5b ; 4	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	17.85 ; 35
5c ; 4	$\text{CH}_3\text{-}$	21.2 ; 51.5

Une étude spectroscopique (RMN ^1H et ^{13}C) du composé **4** révèle la présence de déplacements chimiques à $\delta^1\text{H} = 8.36$ ppm caractéristique du proton iminique $\text{H}-\text{C}=\text{N}$ et $\delta^{13}\text{C} = 141.789$ ppm caractéristique du carbone iminique $\text{C}=\text{N}$. Cette structure est confirmée par la spectrométrie de masse ($M^+ = 118$) et l'Infra-Rouge. On note des vibrations à 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$) ; 1200 cm^{-1} ($\text{C}-\text{N}$) et 3016 cm^{-1} ($\text{N}-\text{H}$).

Nous proposons deux mécanismes probables basés sur le caractère électrophile des carbones C^1 et C^3 pour expliquer la formation des composés **4** et **5**.

III-2-2-a- Voie A : Double attaque en C^1 et C^3

Lorsque la double attaque a lieu sur le carbone C^1 , le 1,3-benzimidazole **4** se forme après le départ de la thioimine et de l'amine secondaire (schéma 32). La réaction peut se dérouler alors soit sous contrôle de charge soit sous contrôle orbitalaire.

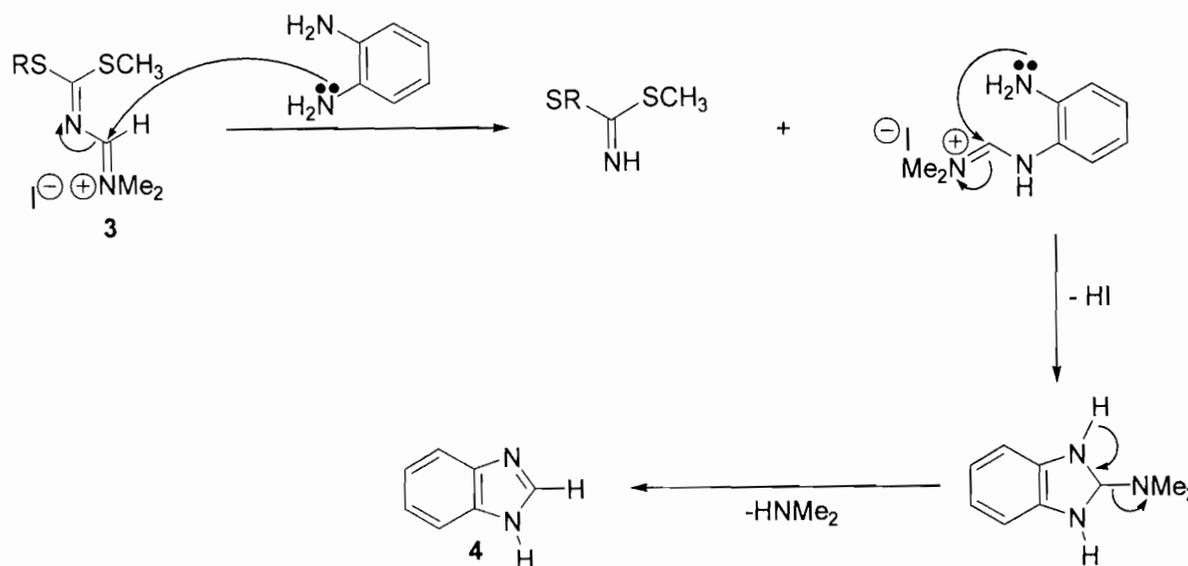
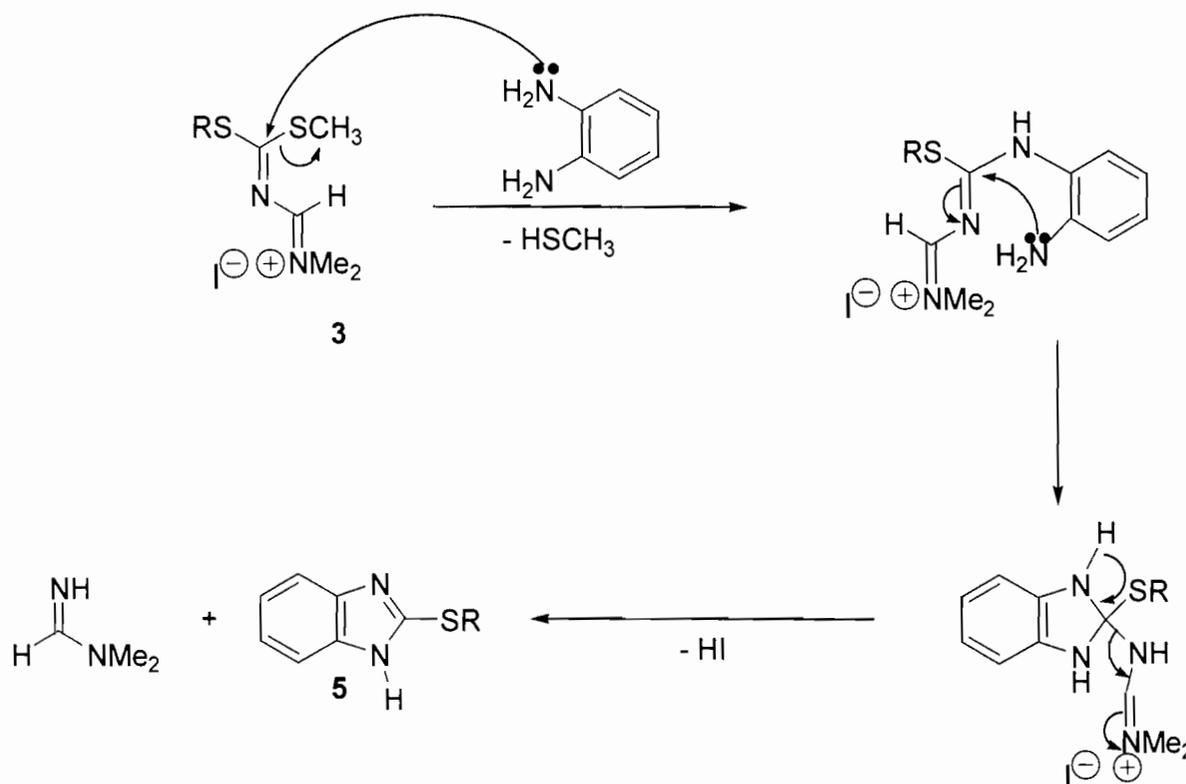


Schéma 32

Lorsque la double attaque porte sur le carbone C^3 on obtient après élimination du thiol et de l'amidine, le 2-thioalkyl-1,3-benzimidazole **5**. On aura ainsi une réaction sous contrôle orbitalaire (schéma 33).



Ainsi on se rend compte que la double attaque a lieu en C^1 , le composé obtenu a un rendement largement supérieur à celui de la double attaque en C^3 . Cela est en accord avec les résultats des calculs théoriques AM1, PM3 et MNDO qui ont montré que le carbone C^1 pouvait être attaqué tant par interaction orbitaire que par interaction de charge.

III-2-2-b- Voie B : Double attaque en C^1 et C^3

Elle suppose la formation préalable d'un hétérocycle à sept chaînons, la 2-thioalkyl-1,3,5-benzotriazépine **6** qui évoluerait par la suite vers la formation du 1,3-benzimidazole **4**. Il s'agit en somme d'une double attaque en C^1 et C^3 avec une double élimination du thiol et de l'amine (schéma 34). Il est à noter que l'attaque peut indistinctement porter sur le carbone C^1 ou le carbone C^3 . Mais compte tenu des résultats du calcul MNDO, AM1 et PM3 nous supposons que les attaques se feront préférentiellement par interaction orbitaire. Dans ce cas, la première attaque aura lieu sur le carbone C^3 suivie de celle du carbone C^1 . En nous référant au résultat de C.

Cellérin, nous pensions obtenir le composé de type benzotriazépine. En dépit de nos différentes tentatives, nous n'avons pu isoler ce composé.

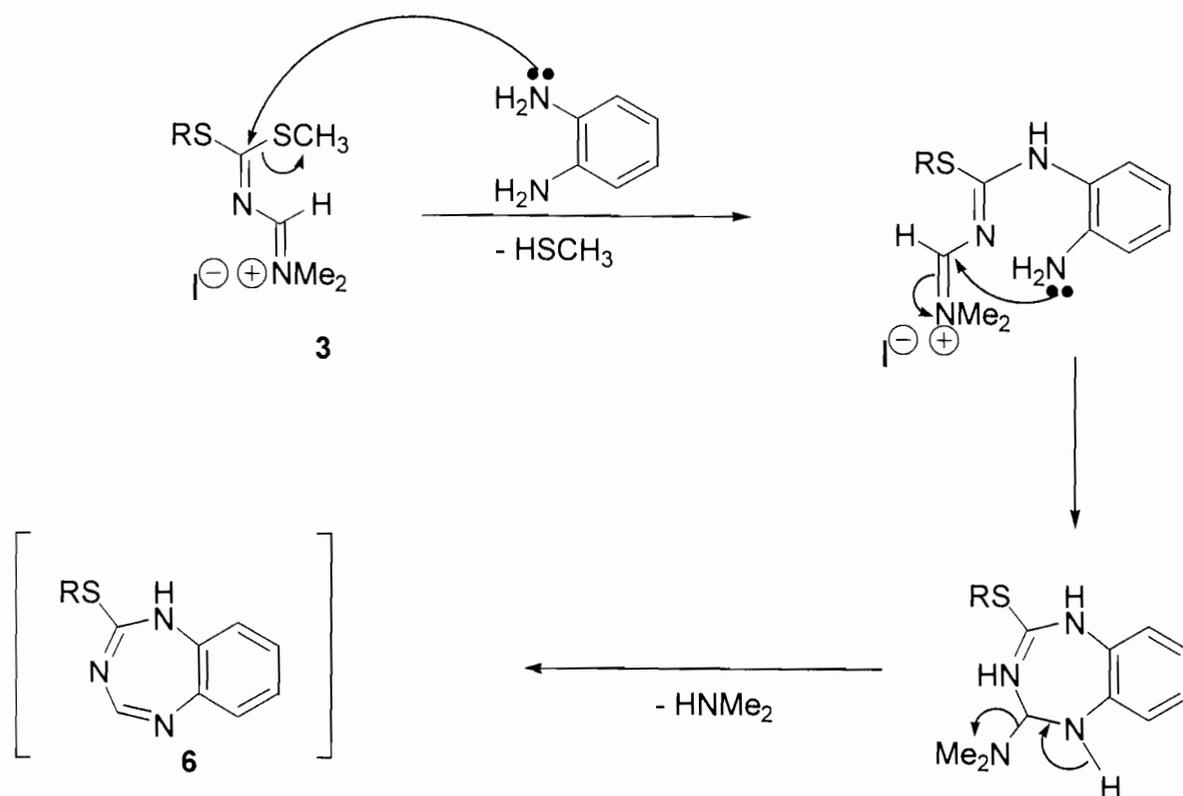


Schéma 34

Le composé **6** (2-thioalkyl-1,3,5-benzotriazépine) peut évoluer par thermolyse vers la formation du composé **4**. En effet, du fait de son caractère électrophile, le carbone C⁴ subit l'attaque nucléophile du doublet de l'azote N¹. Ce mécanisme est semblable à celui établi par ÜGI dans la synthèse des β-lactames. Cette différente attaque aboutit à la formation d'un composé tricyclique très contraint. Les contraintes de cycle provoquent une évolution de celui-ci en 1,3 benzimidazole plus stable (schéma 35).

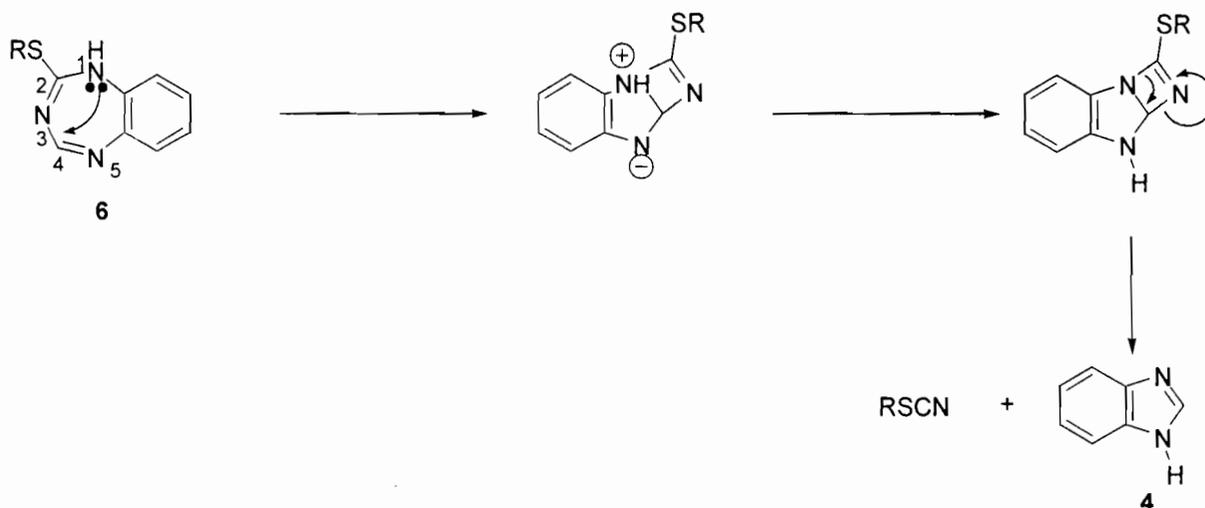


Schéma 35

À l'analyse de ces deux chemins réactionnels, et au vu des résultats expérimentaux, nous sommes amenés à penser que la formation des composés **4** et **5** serait un processus cumulé des réactions des voies A et B. En d'autres termes la formation des composés **4** et **5** pourrait se faire aussi bien par intersection orbitalaire que par interaction de charge. Une telle approche permet d'expliquer le rendement élevé du composé **4**.

Au bilan, il apparaît que l'action de l'orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium serait un processus compétitif entre la formation des composés **4** et **5** liée à la réactivité des carbones C¹ et C³. Nous avons tenté d'orienter la réaction vers la formation préférentielle de l'un des deux produits en jouant sur des considérations thermodynamiques.

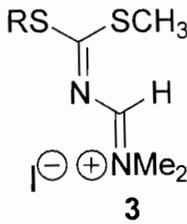
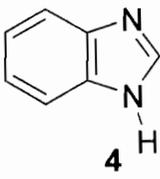
III-2-3- Action de l' orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium à très basse température (-15° C)

L'abaissement de la température de 0°C à -15°C ne modifie pas les rendements des composés **4** et **5**.

III-2-4- Action de l' orthophénylènediamine sur les sels d'amidinium à température ambiante

La réaction menée à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 24 heures, entre l' orthophénylènediamine et les sels d'amidinium n'aboutit qu'à un seul produit : le 1,3-benzimidazole **4**. Les rendements obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : Rendement du composé **4 à la température ambiante**

 <p style="text-align: center;">3</p>	 <p style="text-align: center;">4</p>
R	Rendement
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	75,2
C ₂ H ₅ -	54
CH ₃	77,26

Les facteurs thermodynamiques mettraient fin à la compétition entre la formation des composés **4** et **5**. L'obtention du composé **4** (le plus stable) nous indique que la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique comme l'a indiqué C. Cellérin.

III-3- Action des dithiocarbamates d'alkyle 1 et de benzyle sur les sels d'amidinium 3

Le traitement à reflux dans le dichlorométhane des sels d'amidinium **3b** et **3c** par les dithiocarbamates pris comme nucléophile, a permis d'isoler les *N'*-thioacylamidines correspondants. Les rendements varient selon la nature du substituant en position 2 du dithiocarbamates considéré (schéma 36)

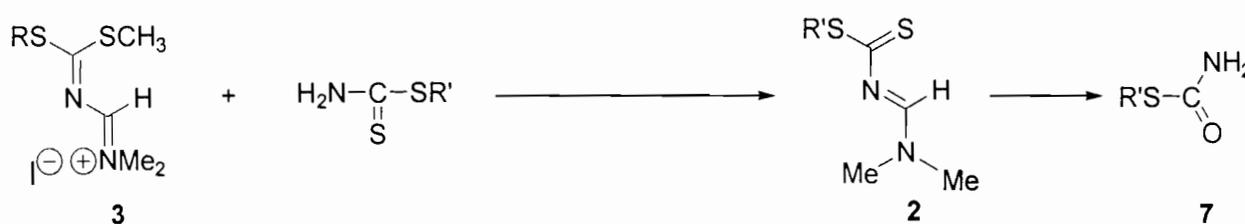


Schéma 36

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau XIV : rendement des composés 2 et 7

Composés	R	Rendements %
2a ; 7a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	6 ; 40
2c ; 7c	CH ₃ -	40 ; faible

La formation de la *N'*-thioacylamidine s'expliquerait par l'attaque du doublet de l'azote sur le carbone C¹ (schéma 37)

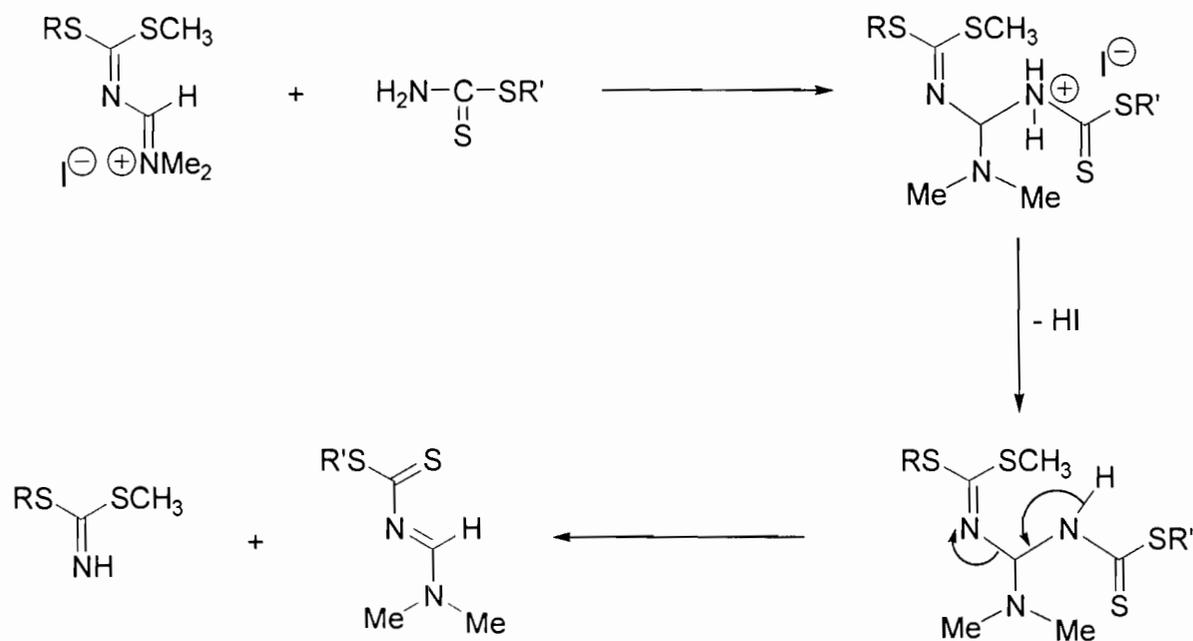


Schéma 37

Ces résultats permettent de mettre en évidence, comme pour le 3-phényl-2-aza-2-propénimanium que les 3-thioalkyl-2-aza-2-propénimanium peuvent être considérés comme des équivalents des orthoamides dans l'obtention des N' -thioacylamidines comme indiqué dans le (schéma 38).

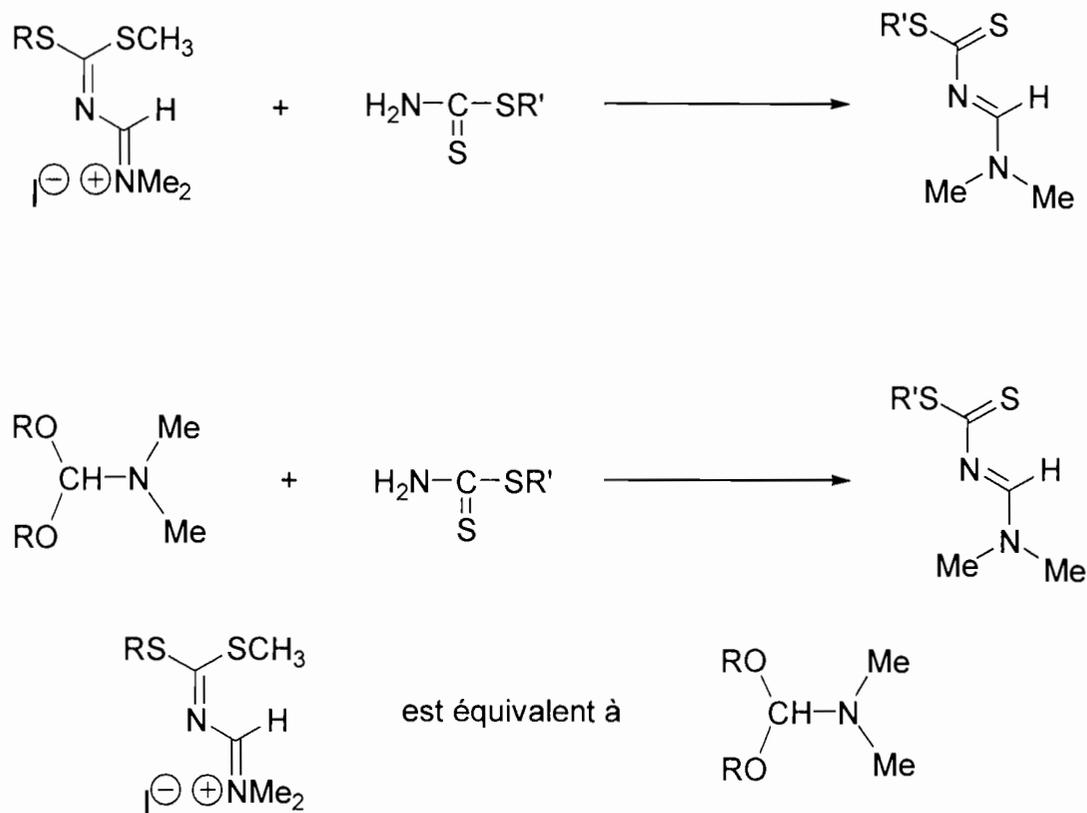


Schéma 38

En plus de l'obtention de la *N'*-thioacylamidine, nous avons observé la formation d'un produit secondaire. Une étude spectroscopique RMN (^1H et ^{13}C) de ce produit secondaire dans le cas où $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ a révélé la présence d'un déplacement chimique $\delta^{13}\text{C} = 168.3$ ppm, caractéristique de la fonction $\text{C}=\text{O}$ amide. La structure du composé a été confirmée par analyse spectrométrique SDM ($\text{M}^+ = 167$ correspondant à la masse du thiobenzylamide). Dans ce cas particulier le thiobenzylamide **7** est isolé majoritairement (Rdt = 40%). Par contre pour $\text{R}' = \text{CH}_3$ le composé secondaire n'a pu être identifié car il était en faible quantité.

Dans le but de comprendre la formation de ce composé inattendu, nous avons procédé dans un premier temps à l'hydrolyse acide de la *N'*-thioacylamidine. Cette réaction n'aboutit qu'à la formation du dithiocarbamate (schéma 39).

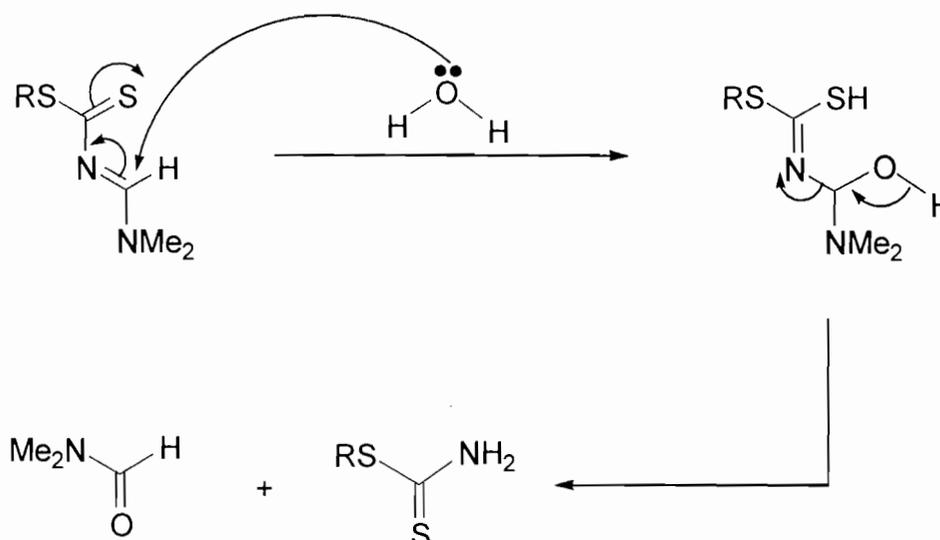


Schéma 39

Dans un second temps, nous avons proposé les différents mécanismes probables permettant d'accéder au thiobenzylamide. Ces mécanismes résultent de la réaction l'attaque nucléophile du soufre du dithiocarbamate. Cette attaque peut porter aussi bien sur le carbone C¹ que sur le carbone C³.

III-3-1- Attaque du doublet du soufre sur le carbone C¹

Elle donne un intermédiaire réactionnel dont l'hydrolyse permet d'obtenir le thioalkylamide (schéma 40).

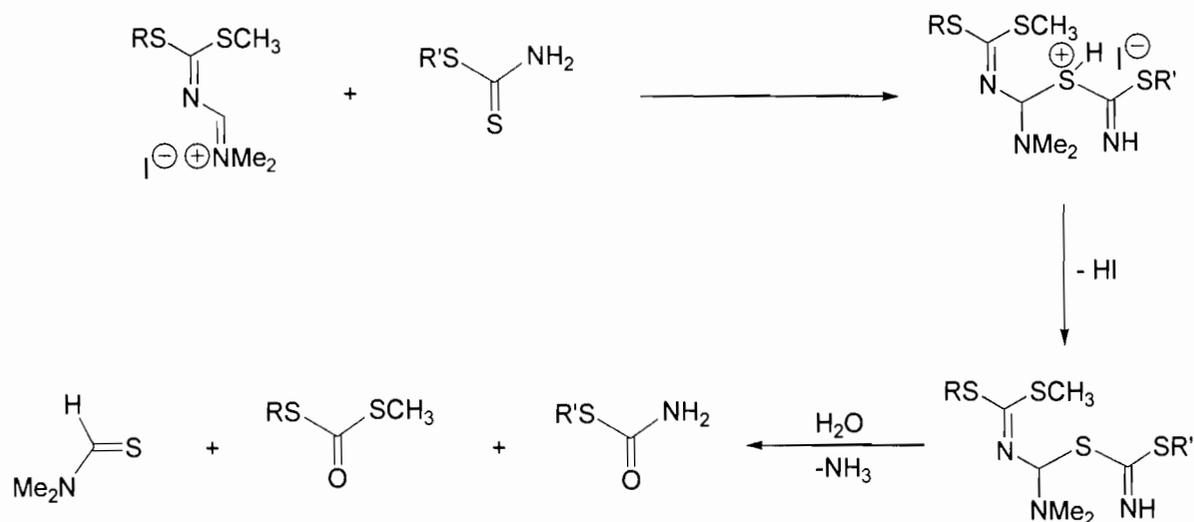


Schéma 40

III-3-2- Attaque du doublet du soufre sur le carbone C³

L'intermédiaire issu de l'attaque du doublet du soufre sur le carbone C³ peut évoluer vers la formation du thiobenzamide par action d'une molécule d'eau (schéma 41)

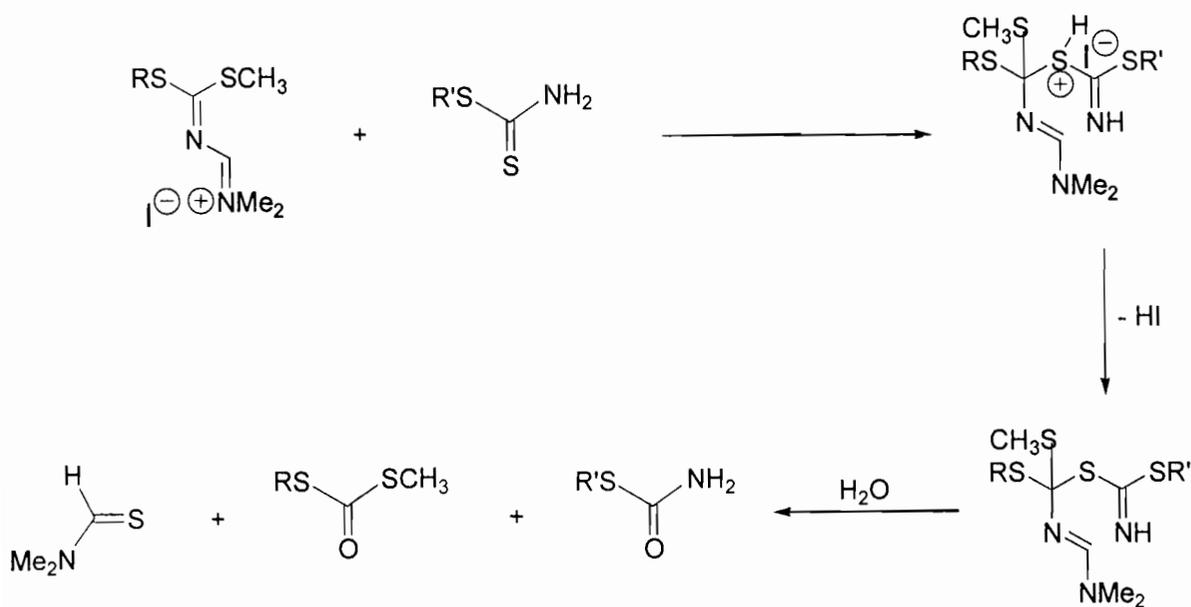


Schéma 41

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au terme de cette étude, nous avons pu accéder aux sels d'amidinium notamment les sels de thioalkyle et de thioaryle diversifiés avec des rendements quantitatifs. Une étude théorique nous a permis d'établir leur réactivité et leur stabilité relative. Ces calculs de réactivité aussi bien sous contrôle de charge que sous contrôle orbitalaire ont démontré sans équivoque la généralisation du caractère bis-électrophile de ces composés dans la mesure où il n'existait pas de données à notre connaissance sur les dérivés thiosubstitués. Les conclusions de cette étude théorique ont permis de mieux appréhender les mécanismes réactionnels lorsque ces composés sont à des bis-nucléophiles.

Une meilleure compréhension des relations structure/ réactivité des sels d'amidinium nous a permis de mettre au point une nouvelle approche synthétique des dérivés benzimidazoliques de type 2-thioalkyl ou thioaryl substitués qui ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et ^{13}C , IR, Masse). Les composés originaux que nous avons obtenus bien que n'ayant pas encore fait l'objet de tests biologiques, permettent d'espérer des propriétés pharmacologiques intéressantes au vu d'analogues structuraux commercialisés sur le marché.

Nous avons su au cours de cette étude, orienter la réaction vers la formation exclusive du benzimidazole en faisant varier les facteurs thermodynamiques.

La méthodologie d'approche que nous avons mise en œuvre contrairement aux autres méthodes classiques a permis de synthétiser le noyau benzimidazolique possédant un groupement labile en sa position active-2. Ainsi, au lieu de s'en tenir au seul radical ester glycolique fixé en cette position, nous aurons la possibilité de fixer en position-2 les radiaux aussi variés que possible capables de produire une pharmacomodulation du noyau actif (schéma 42).

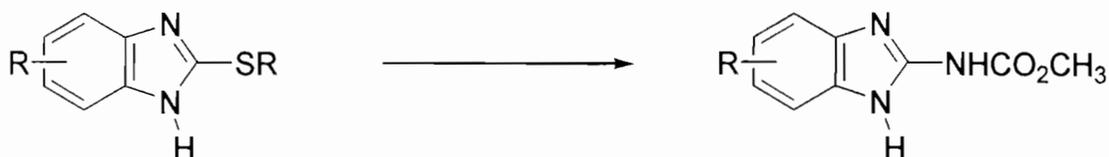


Schéma 42

Notre méthode permettrait de remplacer le groupement SR par les radicaux d'acides aminés aussi divers que la lysine, l'alanine etc...

Il serait désormais possible de fixer en position-2, n'importe quel reste d'ester aminé en dehors du glycinate et de surcroît, notre méthode est l'une des rares à notre connaissance capable de produire une substitution nucléophile autre que les dérivés d'acides aminés dans cette perspective de synthèse.

Cette originalité offre de nouvelles perspectives en matière de lutte antiparasitaire, car elle autorise une pharmacomodulation multiforme et variée sur la molécule la plus utilisée et la plus active sur les vers intestinaux. Cette flexibilité est recherchée en vue d'activer et d'exalter l'activité antiparasitaire voire antivirale des dérivés du benzimidazole.

Les perspectives de développement de ce nouvel axe de recherche sur les dérivés benzimidazoliques permettent d'espérer leur utilisation probable comme antiviraux et anticancéreux. En effet, un couplage avec un sucre donnerait un nucléoside semblable à des formes déjà commercialisées ou en voie de l'être telles que la 2', 3'-didésoxy inosine, les nucléosides carbocycliques (carbovir et abacavir) ou l'AZT (Zidovudine) (figure 16)

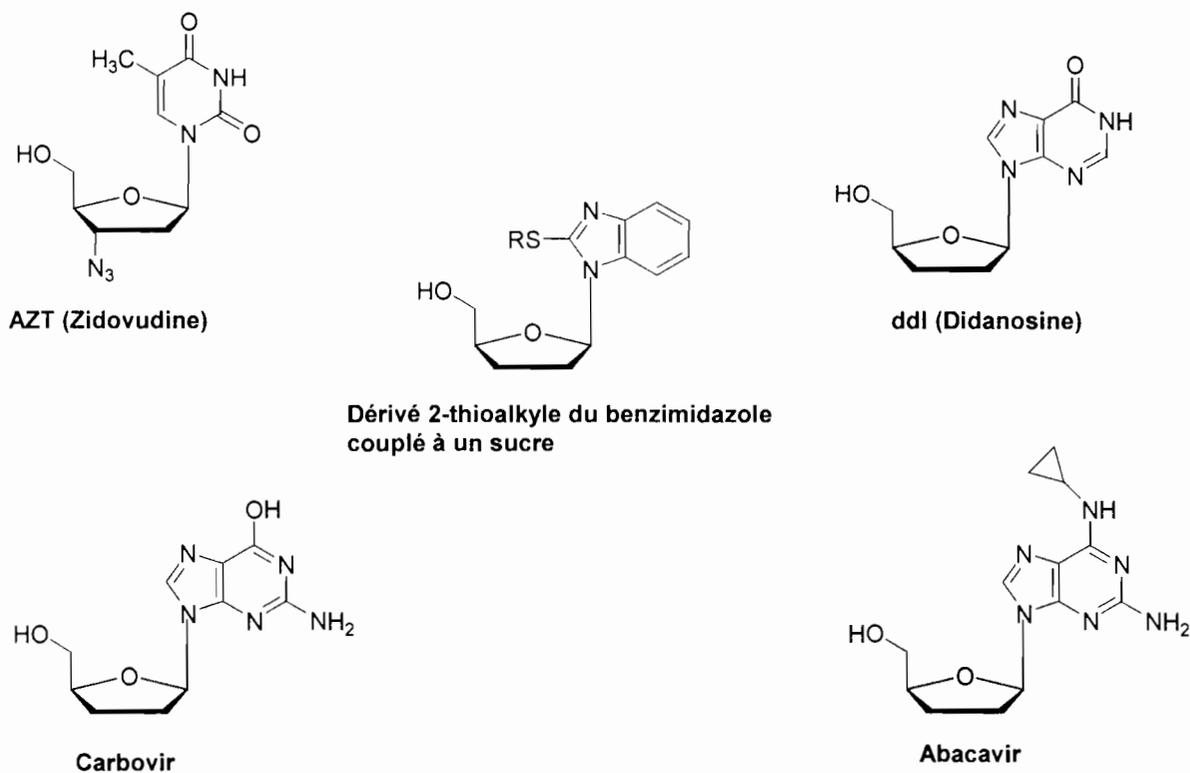


Figure 16

On pourrait aussi accéder à des inhibiteurs de pompe à électrons (schéma 43)

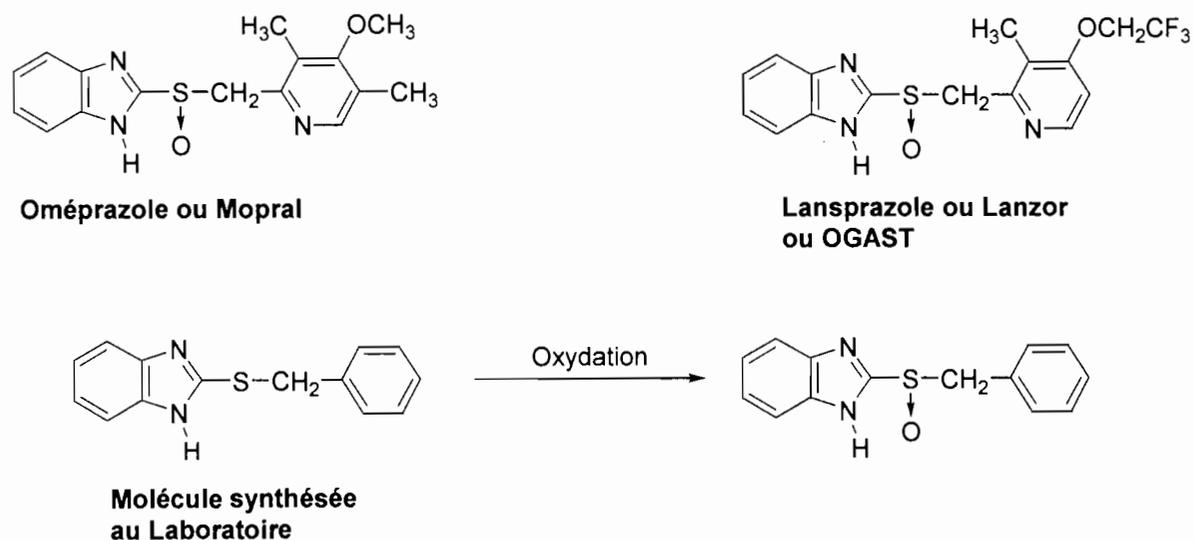


Schéma 43

Toutes les dernières références bibliographiques mettent un accent particulier sur ces nouvelles propriétés biologiques dont l'exploitation pourrait s'avérer extrêmement intéressante.

PARTIE EXPERIMENTALE

GÉNÉRALITÉS :

• Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) ont été réalisés sur un appareil BRÜKER AC 200 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du TMS (tétraméthylsilane) pris comme référence interne. Les spectres ont été enregistrés dans des solvants deutériés. Les constantes de couplage (J) sont indiquées en hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s	singulet	q	quadruplet
d	doublet	m	multiplet
t	triplet		

• Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre HP 5889 A quadripolaire.

I.E.= impact électronique

C.I. = ionisation chimique (réalisée par l'ammoniac)

• Spectrométrie infra-rouge

Les spectres infra-Rouge (I.R.) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre BRÜKER IFS 45 WHR à transformée de Fourier, dont les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

• Points de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide du banc de KÖFLER.

● Purification des solvants de réaction

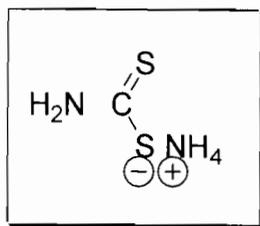
Les solvants utilisés pour faire les réactions sont :

- le dichlorométhane distillé sur du P_2O_5 et conservé sur du $CaCl_2$.
- l'éthanol distillé sur du sodium (Na).

● Chromatographies

Les chromatographies analytiques sur couches minces (ccm) ont été réalisées avec des plaques MERCK d'aluminium ou plastiques recouvertes de gel de silice 60F₂₅₄ (épaisseur 0.25 mm). Les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées avec de la silice granulométrie 0.04-0.06 mm.

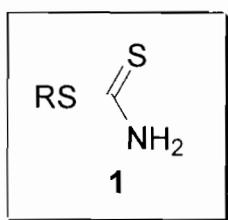
Dithiocarbamate d'ammonium



Dans une solution de 300 mL d'acétate d'éthyle, contenant 150 mL de sulfure de carbone (CS₂), maintenue à 20-30°C, on fait passer un courant d'ammoniac sous vive agitation pendant une heure. Le dithiocarbamate d'ammonium formé précipite. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes supplémentaires afin que la réaction soit complète. Le précipité jaune est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole. Il se décompose à la chaleur.

Rendement quantitatif.

Dithiocarbamate d'alkyle et de benzyle 1 :



Une mole de dithiocarbamate d'ammonium (110 g) est mise en suspension dans 300 mL d'alcool à 96° sous vive agitation. On ajoute goutte à goutte une mole d'halogénure d'alkyle. La réaction est exothermique. Le mélange est maintenu à reflux pendant 20 minutes, puis on le laisse revenir à la température ambiante.

L'halogénure d'ammonium précipite par addition d'éther diéthylique. On essore et le filtrat est repris à l'éther. Après décantation et séchage sur sulfate de sodium, le

solvant est éliminé. Le résidu est alors cristallisé dans un mélange éther diéthylique-éther de pétrole.

***Dithiocarbamate de benzyle la R = C₆H₅CH₂ ; M = 183,3 g/mol.**

Rdt = 90%, F°C = 90-91, cristaux blancs.

• RMN ¹H (CDCl₃, 200 Mhz)

δ (ppm) : 4.5 (s, 2H, CH₂) ; 7 (2H, NH₂) ; 7.35 (m, 5H, C₆H₅).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 Mhz)

δ (ppm) : 41.6 (CH₂) ; 127.6-135.8 (C₆H₅) ; 201.9 (C=S).

• SDM E.I. (M⁺ = 183) ; m/z (%) : 124 (12) ; 92 (11) ; 91 (100) ; 65 (18) ; 60 (12) ; 45 (11).

***Dithiocarbamate d'éthyle : 1 b R = C₂H₅ ; M = 121.23 g/mol.**

• Rdt = 51% ; F°C = 39-40 ; cristaux jaunes.

δ (ppm) : 1.35 (t, 3H, CH₃, J = 7.4 Hz) ; 3.2 (q, 2H, CH₂, J = 7.4 Hz) ; 7.3 (2H, NH₂)

• RMN ¹³C(CDCl₃, 200 Mhz)

δ (ppm) : 13.8 (CH₃) ; 31.2 (CH₂) ; 203.7 (C=S).

***Dthiocarbamate de méthyle : 1c** $R = CH_3$; $M = 107.2$ g/mol

• Rdt = 71%, $F^\circ C = 41$; cristaux jaunes.

• RMN 1H ($CDCl_3$, 200 Mhz)

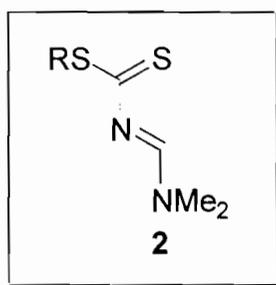
δ (ppm) : 2.62 (s, 3H, CH_3) ; 7.28 (2H, NH_2).

• RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 200 Mhz)

δ (ppm) : 19.5 (CH_3) ; 203.7 ($C=S$).

• SDM E.I. ($M^+ = 107$), m/z (%): $M+1 = 108$ (54); 107 (100); 60 (83); 59 (11); 49 (10); 48 (12); 47 (10); 45 (19); 28 (17).

***N'*-thioacylformamidines 2:**



A 0,02 moles de thioamide **1**, on ajoute 0,02 moles d'orthoamide. Le mélange est maintenu à la température ambiante pendant 1 heure sous agitation magnétique. Après évaporation de l'alcool formé, le résidu est cristallisé dans l'éthanol.

*** 4-diméthylamino-2-thiobenzyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2a**

$R = C_6H_5CH_2$; $M=238$ g/mol;

• Rdt = 90%; $F^\circ C=93-94$; cristaux jaunes.

• RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz)

δ (ppm) : 3 et 3.2 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4.4 (s, 2H, CH₂) ; 7.26 (m, 5H, C₆H₅) ;
8.5 ppm (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C(CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 32.2 et 41.7 (N(CH₃)₂) ; 157 ppm (C=N) ; 218.7 ppm(C=S)

*** 4-diméthylamino-2-thioéthyl-1-thia-3-aza-but-1,2-diène 2b**

R=C₂H₅; M= 176 g /mol

• Rdt = 60%; huile jaune.

*** 4-diméthylamino-2-thiométhyl-1-thia-3-aza-but-1,2-diène 2b**

R=CH₃; M= 162 g /mol

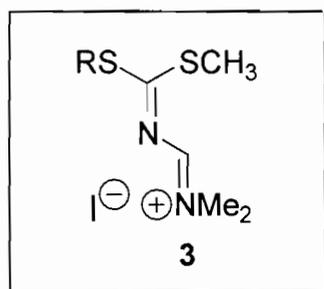
• Rdt = 83 %, F^oC= 83-84, cristaux jaunes.

• RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz)

δ (ppm) : 2.6 (s, 3H, CH₃) ; 3.2 et 3.26 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8.66 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C (CDCl₃; 200 MHz)

δ (ppm) : 36.3 et 41.9 (N(CH₃)₂) ; 157 (C=N) ; 220.9 (C=S).

Sels d'amidinium 3.

A 7 mmole de *N'*-thioacylamidine **2** dissoute dans du chlorure de méthylène anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 1.2 équivalents d'iodure de méthyle contenu dans du chlorure de méthylène anhydre. Le mélange est agité à la température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au bout de 7 heures d'agitation, le solvant est évaporé. Le sel d'amidinium précipite immédiatement.

*** 3-thiobenzyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propénimnium 3a**

R=C₆H₅CH₂ ; M=380.3 g/mol ; Rendement quantitatif ; cristaux jaunes.

• RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz)

δ (ppm) : 2.79 (s, 3H, SCH₃) ; 3.2 et 3.74 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4.58 (s, 2H, CH₂) ;

7.33-7.41 (m, 5H, C₆H₅) ; 9.06 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 17.7 (CH₃S) ; 34.6 (CH₂) ; 38.9 et 44.9 (N(CH₃)₂) ; 128.5-132.8 (C₆H₅) ;

156 (C=N) ; 198.9 (C=N⁺)

• SDM m/z (%) : 126 (9) ; 115 (63) ; 91 (100) ; 65 (17) ; 45 (14) ; 44 (18) ; 42 (20) ;

39 (10) ; 28 (12).

*** 3-thioéthyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propéniminium 3b**

R=C₂H₅; M= 318 g/mol ; Rendement quantitatif ; cristaux jaunes.

• RMN 1H (CDC1₃, 200MHz)

δ (ppm) : 1.46 (t, 3H, CH₃, J = 7.4 Hz) ; 2.80 (s, 3H, CH₃, J = 7.4 Hz) ;

3.38 (q, 2H, CH₂) ; 3.48 et 3.78 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 9.05 (s, 1H, CH).

• RMN ¹³C(CDC1₃, 200 MHz)

δ (ppm) : 13.1 (CH₃) ; 17.3 (SCH₃) ; 29.1 (CH₂) ; 38.6 et 44.6 (N(CH₃)₂) ;

156.3 (C=N) ; 199.5 (C=N⁺).

• SDM m/z (%) : 116 (8) ; 115 (100) ; 45 (14) ; 44 (24) ; 42 (37).

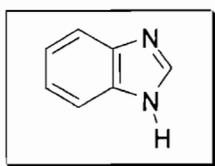
*** 3,3-diméthylthio-2-aza-2-propéniminium 3c**

R=CH₃; M= 304 g/mol ; Rendement quantitatif ; cristaux jaunes.

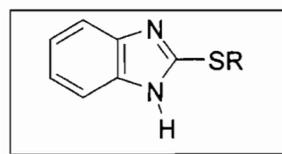
• RMN 1H (CDC1₃, 200MHz)

δ (ppm) : 2.80 (s, 6H, SCH₃) ; 3.50 et 3.76 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8.93 (s, 1H, CH).

1,3-benzimidazole 4 et 2-thiosubstitué-1,3-benzimidazole 5



4: C₇H₆N₂; M = 118.14 g/mol



5a: R = C₆H₅CH₂; C₁₄H₁₂N₂S; M = 240.32 g/mol.

5b: R = C₂H₅; C₉H₁₀N₂S; M = 178.26 g/mol.

5c: R = CH₃; C₈H₈N₂S; M = 164.23 g/mol.

1.5 g du composé **3** sont dissous dans 20 ml de dichlorométhane anhydre. La solution est maintenue à 0°C et l'on ajoute 0.46 g (1.1 éq., 4.3 mmole.) d'orthophénylènediamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à 0°C et suivi par chromatographie sur couche mince (ccm) pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Elution : hexane/acétate d'éthyle : 70/30.

****1,3-benzimidazole 4***

- Rdt = 52% ; F°C = 170 ; cristaux blancs.
- RMN ¹H (Acétone , 200 Mhz) :
δ (ppm) : 7.31 et 7.7 (2 q, 4H, C₆H₄) ; 8.36 (s, 1H, CH) ; 12.6 (1H, NH).
- RMN ¹³C (Acétone, 200 Mhz)
δ (ppm) : 115.1-121.6 (C₆H₄) ; 141.8 (C=N).
- Infra Rouge (Kbr) cm⁻¹: 1625 (C=N), 1200 (C-N); 3016 (N-H).
- SDM (E.I.), M⁺ = 118, m/z (%) : M+1 = 119 (9) ; 118 (100) ; 91 (38) ; 90 (10) ; 64 (21) ; 63 (24) ; 39 (10).

****2-thiobenzyl-1,3-benzimidazole 5a***

- R = C₆H₅CH₂ ; Rdt = 20.40% ; F°C=122 ; cristaux blancs.
- RMN ¹H (Acétone, 200 Mhz)
δ (ppm) : 4.09 (s, 2H, CH₂) ; 7.19-7.35 (2m, 9H, groupements benzéniques) ; 12.5 (1H, NH).
- RMN ¹³C (Acétone, 200 Mhz):
δ (ppm) : 34.3 (CH₂) ; 116.5-127.9 (C₆H₅) . 168.3 (C=N).

- SDM (E.I.), m/z (%): 167 (27); 123 (33); 92 (10); 91 (100); 65 (19); 45 (14); 44 (12)

****2-thioéthyl-1,3-benzimidazole 5b***

- R = C₂H₅ ; Rdt = 17.85% ; F°C = 166 ; cristaux blancs.

- RMN ¹H (Acétone, 200 Mhz)

δ (ppm) : 1.41 (t, 3H, CH₃, J=7.2 Hz); 3.31 (q, 2H, CH₂, J = 7.2 Hz);

7.09-7.47 (2m, 4H, C₆H₄).

- RMN ¹³C (Acétone, 200 MHz):

δ (ppm): 15.6 (CH₃); 26.7 (CH₂); 114.7-120.6 (C₆H₄); 151.2 (C=N).

- SDM (E.I.), M⁺ = 178, m/z (%) : 178 (96) ; 164 (29) ; 163 (32) ; 150 (100) ; 145 (88) ; 131 (18) ; 122 (30) ; 118 (23).

****2-thiométhyl-1,3-benzimidazole 5c***

- R = CH₃ ; Rdt = 21.2%. F°C = 205; cristaux blancs.

- RMN ¹H (Acétone, 200 Mhz) :

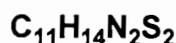
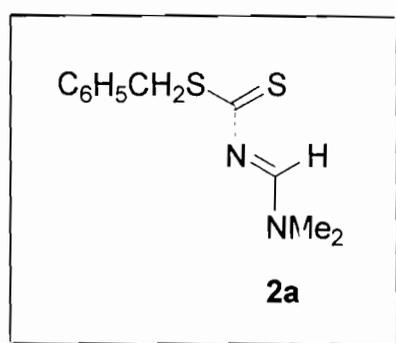
δ (ppm) : 2.88 (s, 3H, CH₃); 7.26-7.65 (2m, 4H, C₆H₄).

- RMN ¹³C (Acétone, 200 Mhz)

δ (ppm) : 13.969 (CH₃S); 115-121.4 (C₆H₄); 151.4 (C=N).

- SDM (E.I.), M^+ = 164, m/z (%) : 164 (100) ; 131 (88) ; 122 (31) ; 119 (25) ; 118 (18) ; 64 (14) ; 63 (22).
- Infra rouge (Kbr) cm^{-1} : 3050 (N-H) ; 1625 (C=N) ; 1220 (C-H).

4-diméthylamino-2-thiobenzyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2a.

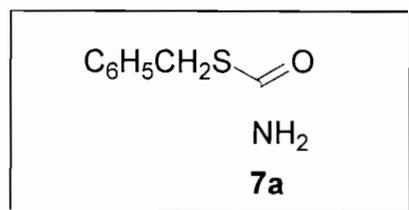


A 1.5 g (5 mmol.) d'iodure de 3,3-dithiométhyl-2-aza-2-propénimanium **3c** dissous dans 20 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 1 g (1.1 éq. 5.5 mmole) de dithiocarbamate de benzyle **1a**. Le mélange est porté à reflux et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (ccm) pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur le gel de silice.

Elution : hexane/dichlorométhane : 70/30. On obtient 6% de thia-3-aza-but-1,3-diène et 40% de thiobenzylamide.

****4-diméthylamino-2-thiobenzyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2a.***

- Rdt = 6% ; $F^\circ\text{C}$ = 93-94 ; cristaux jaunes.

thiobenzylamide 7a.****C₈H₉ONS*M = 167 g/mol.**

- Rdt = 40% ; F^oC = 126 ; cristaux blancs.

- RMN ¹H (acétone, 200 Mhz)

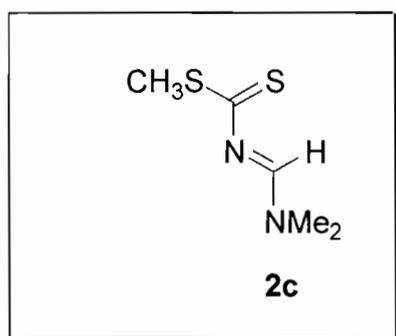
δ (ppm) : 4.10 (s, 2H, CH₂); 6.93 (2H, NH₂); 7.19-7.35 (m, 5H, C₆H₅).

- RMN ¹³C (acétone, 200 Mhz):

δ (ppm) : 34.1 (CH₂) ; 127.6-140 (C₆H₅) 168.3 (C=O).

SDM (E.I), M = 167, m/z (%); 167 (25), 124 (41); 92 (10); 91 (100); 65 (24);

45 (20); 44 (11); 28 (22).

4-diméthylamino-2-thiométhyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2c.**C₅H₁₀N₂S₂****M = 162.28 g/mol.**

A 1.5 g (5 mmol.) d'iodure de 3-thiéthyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propénimium **3b** dissous dans 20 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 0.6 g (1.1 éq., 5.5 mmol.) de dithiocarbamate de méthyle **1c**. Le mélange est porté à reflux et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (ccm) pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur gel de silice.

Elution : hexane/dichlorométhane : 70/30.

• Rdt = 40% ; F°C = 83-84 ; cristaux blancs.

• RMN ^1H (CDCl_3 , 200 Mhz)

δ (ppm) : 2.6 (s, 3H, CH_3); 3.2 et 3.26 (2s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 8.66 (s, 1H, CH);

• RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 Mhz)

δ (ppm) : 36.3 et 41.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 157 ($\text{C}=\text{N}$); 220.9 ($\text{C}=\text{S}$).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BOGER, C.; WEINRED, S.M., *Academic press*, **1987**, 47.
- 2 TEA, C.G., CHEHNA, M.; PRADERE, J.P.; DUGUAY, G.; TOUPET, L. *Phosphorus and Sulfur* , **1986**, 27, 327.
- 3 DESIMONI, G.; TACCONI, G.; BARCO, A.; POLLINI, P. *American Chemical Society*, **1983**, Washington, DC
- 4 MESLIN, J.C.; QUINIOU, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* , **1979**, 7-8, 347.
- 5 PRADERE, J.P; ROZE, J.C.; DUGAY.; GUEVEL, A.; TEA, G.C.; QUINIOU, H. *Sulfur Lett.* **1983**, 1, 115.
- 6 TEA, G.C.; PRADERE, J.P.; QUINIOU, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1545.
- 7 TEA, G.C.; PRADERE, J.P; VILLIERAS, J.; QUINIOU, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3713.
- 8 TEA, G.C.; PRADERE, J.P.; ROZE, J.C.; QUINIOU, H.; DANION-BOURGOT, R.; DANION, D.; TOUPET, L. *Can. J. Chem.* **1986**, 8, 205
- 9 PRADERE, J.P.; ROZE , J.C. ; QUINIOU ,H. ; DANION –BOURGOT , R. ; DANION , D.; TOUPET, L. *Can .J Chem.* **1996**, 8, 205.
- 10 TEA,G.C.; PRADERE,J.P; QUINIOU, H. *Synthetic commun.* **1986** ,16, 79.
- 11 CHEHNA, M.; PRADERE, J.P; QUINIOU, H.*Synthetic commun.* **1987**, 17, 1971.
- 12 CELLERIN, C.; TEA, G.C.; PRADERE, J.P.; GUINGANT, A.; GUENOT, P., *Sulfur Lett.* **1988**, 8, 205.
- 13 CHENA, M.; PRADERE, J.P.; QUINIOU, H.; LEBOTLAND, D.; TOUPET, L. *Phosphorus, sulphur and Silicon.* **1989**, 42, 15.
- 14 RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; HATTON, V.; MESLIN, J.C. *Sulfur Lett.* **1993**, 16, 191.

- 15 PRADERE, J.P.; ABOUDELFIIDA, A.; TONNARD, F.; CELLERIN, C.; ANDRIAMANAMIHAJA, M.; JOUSSEAUME, B.; TOUPET, L.; GUENOT, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 610
- 16 MESLIN, J.C.; RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; QUINIOU, H. *Synthesis*, **1980**, 453.
- 17 ROZE, J.C.; PRADERE, J.P.; DUGUAY, G.; GUEVEL, A.; QUINIOU, H.; POIGNANT, S. *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 1169
- 18 RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; MESLIN J.C.; SHARRARD, F.; BENHADDA, D.; TOUPET, L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **1989**, 44, 87.
- 19 LESS, M.; CHENA, M. RIAHI, M.A; DUGAY, G; QUINO, H. *J. Chem. Soc. Chem. commun.*, **1984**, 157
- 20 TULOUP, R.; DANION-BOUGOT, R.; DANION, D.; PRADERE, J.P.; TOUPET, L. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 1125.
- 21 DANION-BOUGOT, R.; TULOUP, R.; DANION, D.; PRADERE, J.P.; TONNARD, *Sulfur Lett.*, **1987**, 9, 245.
- 22 MESLIN, J.C.; QUINIOU, H. *Synthetic*, **1974**, 298
- 23 MESLIN, J.C.; QUINIOU, H. *Tetrahedrons*, **1975**, 31, 298.
- 24 GUEMAS, J.P.; LESS, M.; RELIQUET, A.; VILLERAS, J. *Phosphorus and Sulfur*, **1982**, 12, 325.
- 25 GUEMAS, J.P.; VILLERAS, J. *Phosphorus and Sulfur*, **1986**, 26, 299.
- 26 MESLIN, J.C.; RELIQUET, A.; RELIQUET, F.; TEA, C.G. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1978**, 286, 397.
- 27 TEA, C.G.; CHEHNA, M; PRADERE, J.P.; DUGAY, G; TOUPET, L *Phosphorus and Sulfur*, **1986**, 27, 327.
- 28 RIAHI, M.A; PRADERE, J.P., *C.R., Acad. Sc. Paris*, **1981**, 293, 671.
- 29 RELIQUET, A.; MESLIN, J.C.; RELIQUET, F.; BENHADDA, D.; BOSSARD, B. *Sulfur Lett.*, **1987**, 7, 49

- 30 MESLIN, J.C. ; RELIQUET, A. ; RELIQUET, F. ; TEA, C.G. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1978**, **286**, 397.
- 31 TEA, C.G. *Thèse de 3^{ème} cycle de l'Université de Nantes*, **1978**.
- 32 TOURE, S.A. *Thèse de Doctorat d'Etat de l'Université d'Abidjan*, **1995**
- 33 CELLERIN, C. *Thèse de Doctorat de L'Université de Nantes*, **1990**.
- 34 MESLIN, J.C. *Thèse de Doctorat de L'Université de Nantes*, **1983**.
- 35 RIAHI, M. *Thèse de Doctorat 3^{ème} cycle de l'Université de Nantes*, **1983**
- 36 CELLERIN, C. ; PRADERE, J.P. ; DANION, D. ; TONNARD, F. *C.R. Acad.*, **1991**, II, 517.
- 37 GOLD, H.G. *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 956.
- 38 CELLERIN, C. ; PRADERE, J.P. ; DANION, D. ; TONNARD, F. *C.R. Acad. Sci.*, **1991**, II, 517.
- 39 HEINDEL, N.D.; CHUN, M.H. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 18, 1439.
- 40 GUPTON, J.P. *Aldrichimica, Acta*, **1986**, 19-2, 43.
- 41 PURSEIGLE, F. *Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes*, **1997**.
- 42 MANH, T.G.; PURSEIGLE, F. ; DUBREUIL, D. ; PRADERE, J.P. ; GUINGANT, A.; DANION-BOURGOT, R. ; DANION, D. ; TOUPET, L. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 2821-2828.
- 43 MANH, T.G. *Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes*, **2000**.
- 44 MOREL, G.; MARCHAND, E. ; PRADERE, J.P. ; TOUPET, L. ; SINBANDHIT, S. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10095.
- 45 WAGNER, E.C.; MILLET, W.H. *ibid.*, **1943**, 2, 65.
- 46 PAGLIETTI, G.; PIRISI, M.A.; LORIGA, M.; GRELLA, G.E. ; SPARATORE, F. ; SATTA, M. ; MANCA, P. *Il Farmaco-Ed Sc.*, **1990**, 43, 215-226.
- 47 RIDLEY, H.F. ; SPICKETT, R.G.W. ; TIMMIS, G.M. ; *J. Het. Chem.*, **1965**, 2, 453.
- 48 BORSCHE, W. ; BARTHEINHEIER, J., *Ann.*, **1952**, 553, 250.

- 49 PEDINNI, M.; DE MEO, G.; RICCI, A.; BASTIANINI, L.; JACQUIGNON, P., *Il Farmaco*, **1990**, 45(3), 303-312.
- 50 BOEHRINGER, C.F. ; SOEHNE, *Chem. Abstr*, **1963**, 58, 9088f.
- 51 WEIDENHAGEN, R., *Ber.*, **1936**, 69, 22263.
- 52 ROMBI, M.; DICK, P.R., *Chem. Abstr.*, **1974**, 80, 108526s.
- 53 HARNISCH, H. *Chem. Abstr.*, **1975**, 83, 79240y.
- 54 STEPHEN, F.F.; BOWER, J.D., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971 et **1950**, 1722.
- 55 DUNN, G.L.; ACTOR, P.; DI PASQUO, J. *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 751.
- 56 SENTILLES, L.; CARRIE, *J. Med. Afr. Noire*, **1982**, 29 (special), 33-36.
- 57 RAEMAEKERS, A.H.M.; VAN GELDERY, J.L.H.; ROEVENS, I.F.C.; JANSSEN, P.A.J. *Res.*, **1978**, 28 (1-4), 586-594.
- 58 DIVS, A. *Ouvrage de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*, Genève **1974**.
- 59 GIROUD, J.P. ; MATHE, G. ; MEYNIEL, G.; *Paris-Expansion Scientifique Française*, **1978**, 1, 1173-1180.
- 60 BROWN, M.W. *Anthelmintics news and old. Clin. Pharm. Ther.* **1969**, 10, 5-21.
- 61 BRUCKER, G.; DEVELOUX, M. *Encyclopédie Medico. Chirurgical, Maladies infectieuses et parasitaires*, **1970**, 4 (tome II), 19-20.
- 62 HUNGER, A. ; KEBRLE, J. ; ROSSI, A. ; HOFFMANN, K., *Helv. Chim. Acta.*, **1960**, 43, 800 et 1032.
- 63 BRUCKER, G.; DEVELOUX, *Encyclopédie médicochirurgical; Maladies infectieuses et parasitaires*; **1970**, 4 (Tome II), 19-20.
- 64 THOMAS, LUGANET, J. ; HERAUT L. ; BIOT, J.; SAGNET, H.; MAFART, Y.; REVIL, H. *Med Afr Noire*, **1969**, 16(2), 216-229.
- 65 VAKIL, B.J.; DALAI, N.J.; ENJETTI, E. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1975**, 78(7), 154-158.

- 66 OUATTARA, L.; CHIEDOU, T.C. *Publications Médicales Africaines*, **1989**, 99, 61-65.
- 67 BROWN, M.D. ; and All. Antiparasitic Drugs. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1764
- 68 DOUCET;J.; ASSALE, G. *Med. Afr. Noire*, **1982**, 29 (8-9), 573-576.
- 69 KOFFI, C., *Doctorat d'Etat en pharmacie de l'Université d'Abidjan*, **1994**.
- 70 BURGER, A. *Burger's Medicinal Chemistry*, Ed by Manfred E. wolf New-york, **1977**, part.II, 4th, 516-518.
- 71 ATASSI, G.; SCHAUS, C.; TAGNON, H.J. *Europ. j. Cancer*, **1975**, 11, 599.
- 72 DE BRABANDER, M.J. ; VAN DE VEIRE, R.M.L. ; AERTS, F.E.M. ; BORGERS, M. ; JANSEEN, P.A.J. *Cancer Res.*, **1976**, 19, 389.
- 73 LEBKÜCHER, J.; LENKE, D. *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 800.
- 74 MOUSSERON, M.; KAMENKA, J.M.; STENGER, A. *Chim Therap.*, **1967**, 2, 95.
- 75 PEDINI, M.et Coll. *Il Farmaco-Ed.Sc.*, **1988**, 43 (11) 935-942.
- 76 LIEBSCHER, J. ; HARTMANN, H., *Synthetis*, **1976**, 403.
- 77 LIEBSCHER, J., *Synthetis*, **1982**, 1084.
- 78 WEIDINGER, H.; ELINGSFELD, H., *Bel. Patent 629972, 1963, German Patent application (DOS) 23 362 Badische Anilin und Soda fabrik AG, C A*, **1964**, 61, 1803.
- 79 DELEPINE, M.; BULL, *Soc Chim Fr*, **1902**, 27, 228.
- 80 TEA, C.G., *Thèse de Doctorat D'Etat de l'Université de Nantes*, **1985**.
- 81 UGI, I. ; AIGNER, H. ; GLASHSL, G. ; SEIKOU, T.A. ; ZYCHLINSKY, H.V. *New Reagents and Methods for the synthetis of Peptides β -Lactans and Oligonucleotides, Natural Product Chemistry* , ATTA-UR RAHMAN *SPRINGER- VERLAG-BERLIN –HEIDELBERG*. **1986**,pp 457-484,

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : <i>N'</i> -thioacylamidine.....	1
Figure 2 : 4H et 6H-1,3-thiazines.....	4
Figure 3 : Thiazoles, Thiazolines, et phosphoranes.....	5
Figure 4 : Sels de 2-aza-2-propéniminium, Thiazol-2-ines, 6H-1,3-thiazinones.....	6
Figure 5 : Dérivés benzimidazoliques.....	22
Figure 6 : α -hydroxy-2-benzyl-1,3-benzimidazole.....	24
Figure 7 : Dichloro-5,6,1- β -D ribofuranosyl-benzimidazole, AZT et Trichloro-4,5,6-1- β -D ribofuranosyl-benzimidazole.....	25
Figure 8 : <i>N</i> ₁ -cyclohexyl, <i>N</i> ₂ -(benzimidazol-2) urée.....	25
Figure 9 : Mébendazole et Cambendazole.....	26
Figure 10 : Nocodazole.....	26
Figure 11 : Dérivés du phényl-1,3-benzimidazole et du 2-benzyl-1,3-benzimidazole.....	27
Figure 12 : Nitrofuryles et Nitrothiényles benzimidazole.....	27
Figure 13 : Attaques électrophile et nucléophile sur les orbitales frontières	32
Figure 14 : Coefficients orbitaux de la BV des carbones C ¹ et C ³	37
Figure 15 : Ecart d'énergie entre la HO et la BV des composés 3.....	39
Figure 16 : AZT, ddI, Benzimidazole couplé à un sucre , carbovir Abacavir.....	56

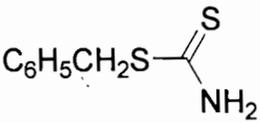
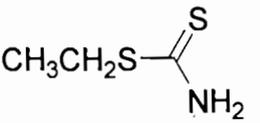
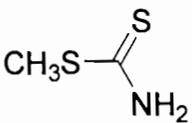
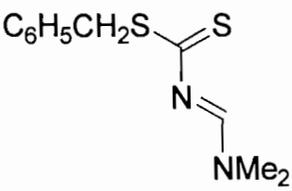
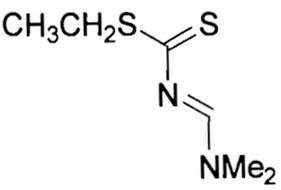
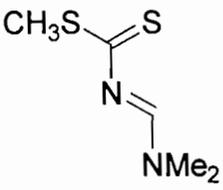
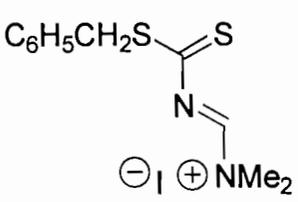
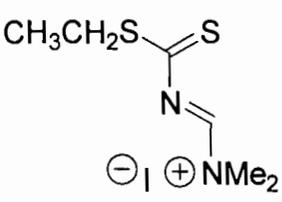
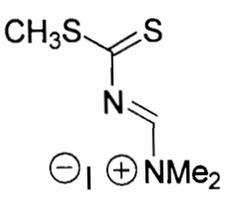
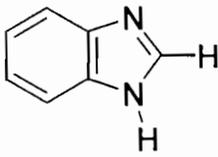
LISTE DES TABLEAUX

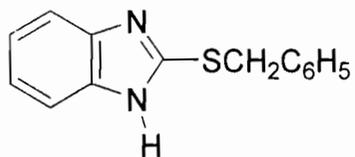
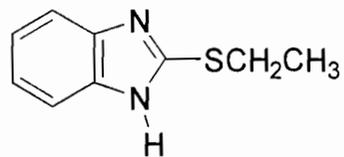
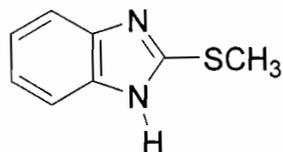
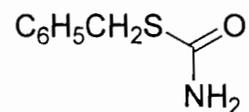
Liste de tableaux

Tableau I : Anthelminthiques benzimidazoliques usuels.....	24
Tableau II : Rendements des composés 1 et 2	30
Tableau III : Rendements des composés 3	31
Tableau IV : Coefficients de l'orbitale 2Pz de la BV et de la HO du composé 3a par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	33
Tableau V : Charge des principaux atomes du composé 3a par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	34
Tableau VI : Coefficients de l'orbitale 2Pz de la BV et de la HO du composé 3b par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	34
Tableau VII : Charge des principaux atomes du composé 3b par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	35
Tableau VIII : Coefficients de l'orbitale 2Pz de la BV et de la HO du composé 3c par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	35
Tableau IX : Charge des principaux atomes du composé 3c par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	36
Tableau X : Coefficients de l'orbitale 2Pz de la BV et de la HO de l'orthophénylènediamine par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	36
Tableau XI : Charge des principaux atomes de l'orthophénylènediamine par les méthodes MNDO, AM1 et PM3.....	37
Tableau XII : Rendements des composés 4 et 5	43
Tableau XIII : Rendements des composés 4 à la température ambiante.....	48
Tableau XIV : Rendements des composés 2 et 7	49

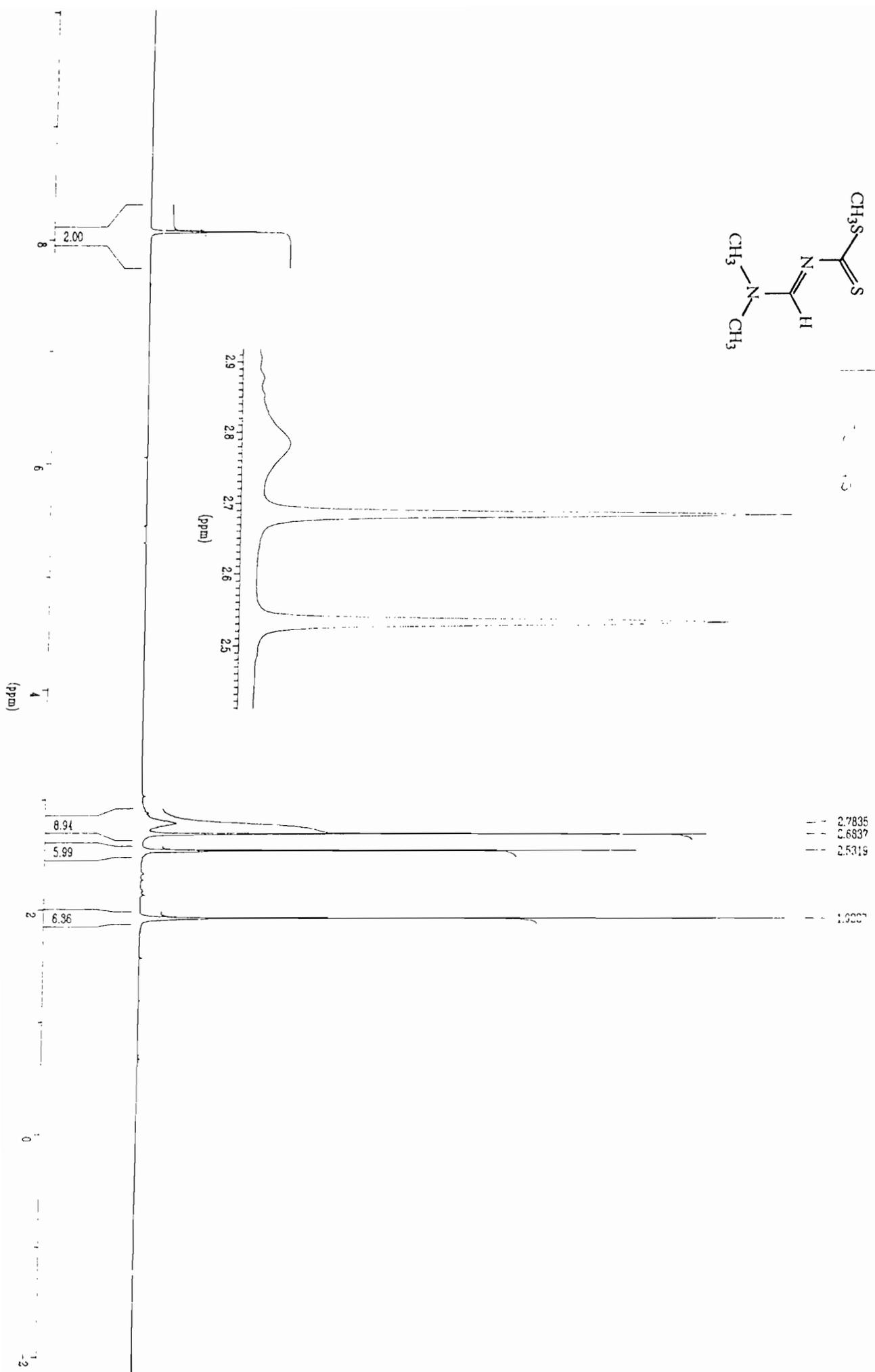
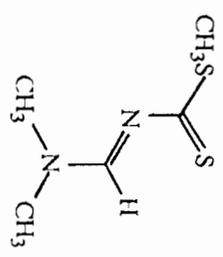
**LISTE DES COMPOSES
SYNTHETISES**

Liste des composés synthétisés

<p>Dithiocarbamate de benzyle 1a</p> 	<p>Dithiocarbamate d'éthyle 1b</p> 
<p>Dithiocarbamate de méthyle 1c</p> 	<p>4-diméthylamino-2-thiobenzyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2a</p> 
<p>4-diméthylamino-2-thioéthyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2b</p> 	<p>4-diméthylamino-2-thiométhyl-1-thia-3-aza-but-1,3-diène 2c</p> 
<p>3-thiobenzyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propénimanium 3a</p> 	<p>3-thioéthyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propénimanium 3b</p> 
<p>3,3-dithiométhyl-2-aza-2-propénimanium 3c</p> 	<p>1,3-benzimidazole 4</p> 

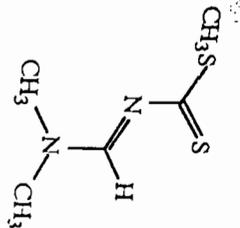
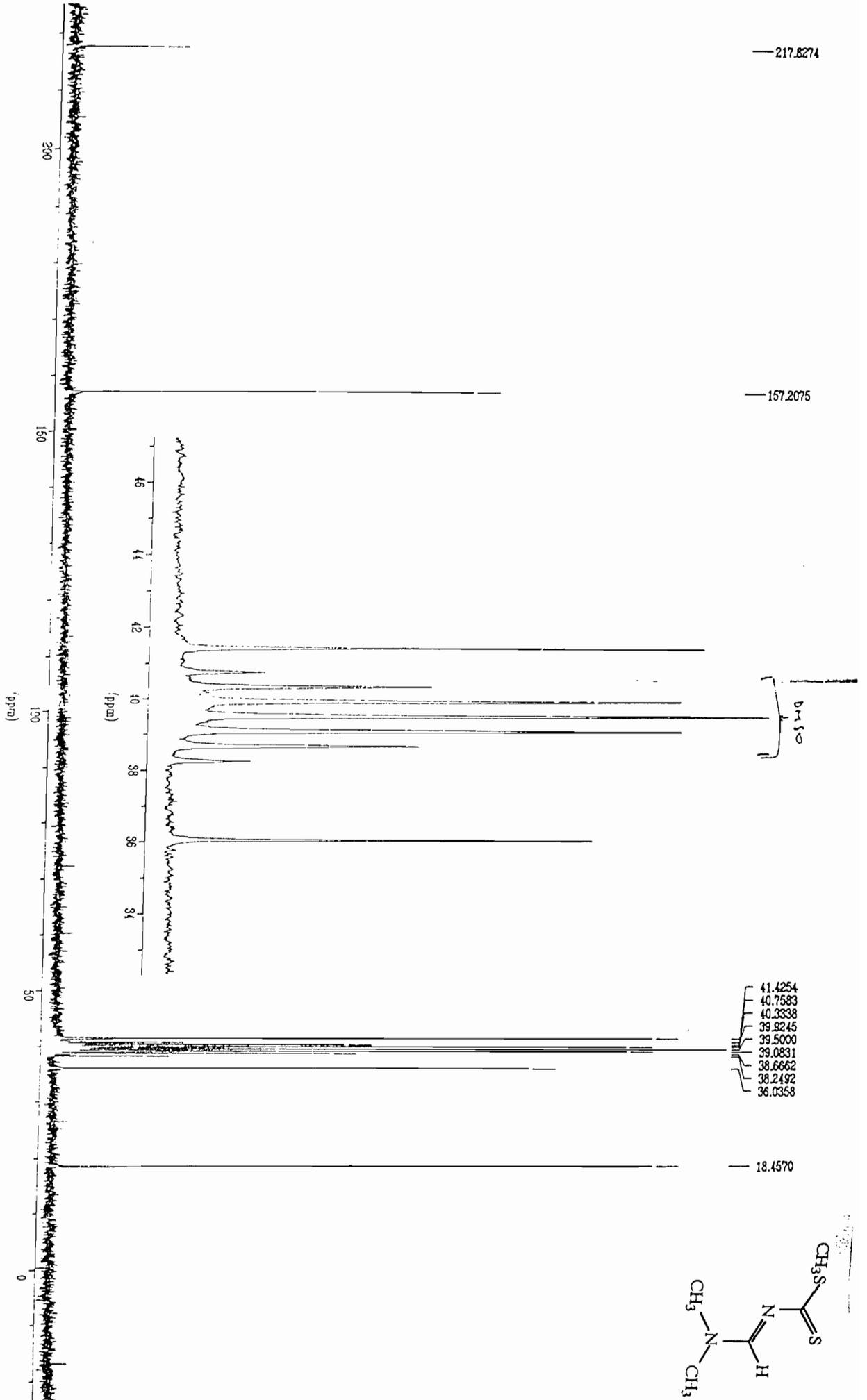
2-thiobenzyl-1,3-benzimidazole **5a**2-thioéthyl-1,3-benzimidazole **5b**2-thiométhyl-1,3-benzimidazole **5c**Thiobenzylamide **7a**

**ANNEXE : SPECTRES DE
QUELQUES COMPOSES
SYNTHETISES**



— 217.6274

— 157.2075



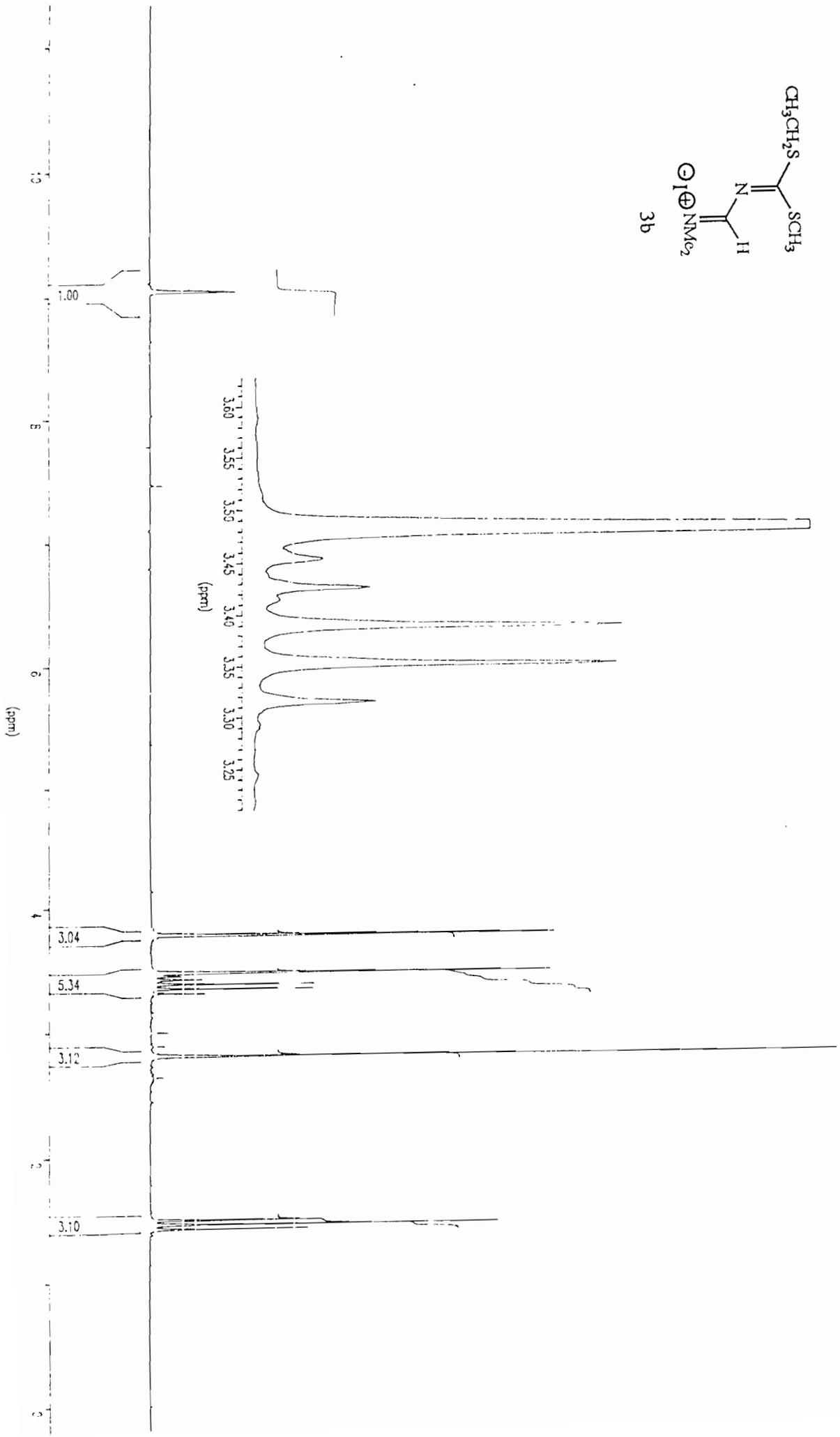
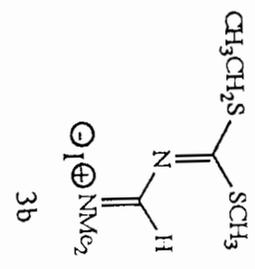
9.0532
9.0486
9.0448

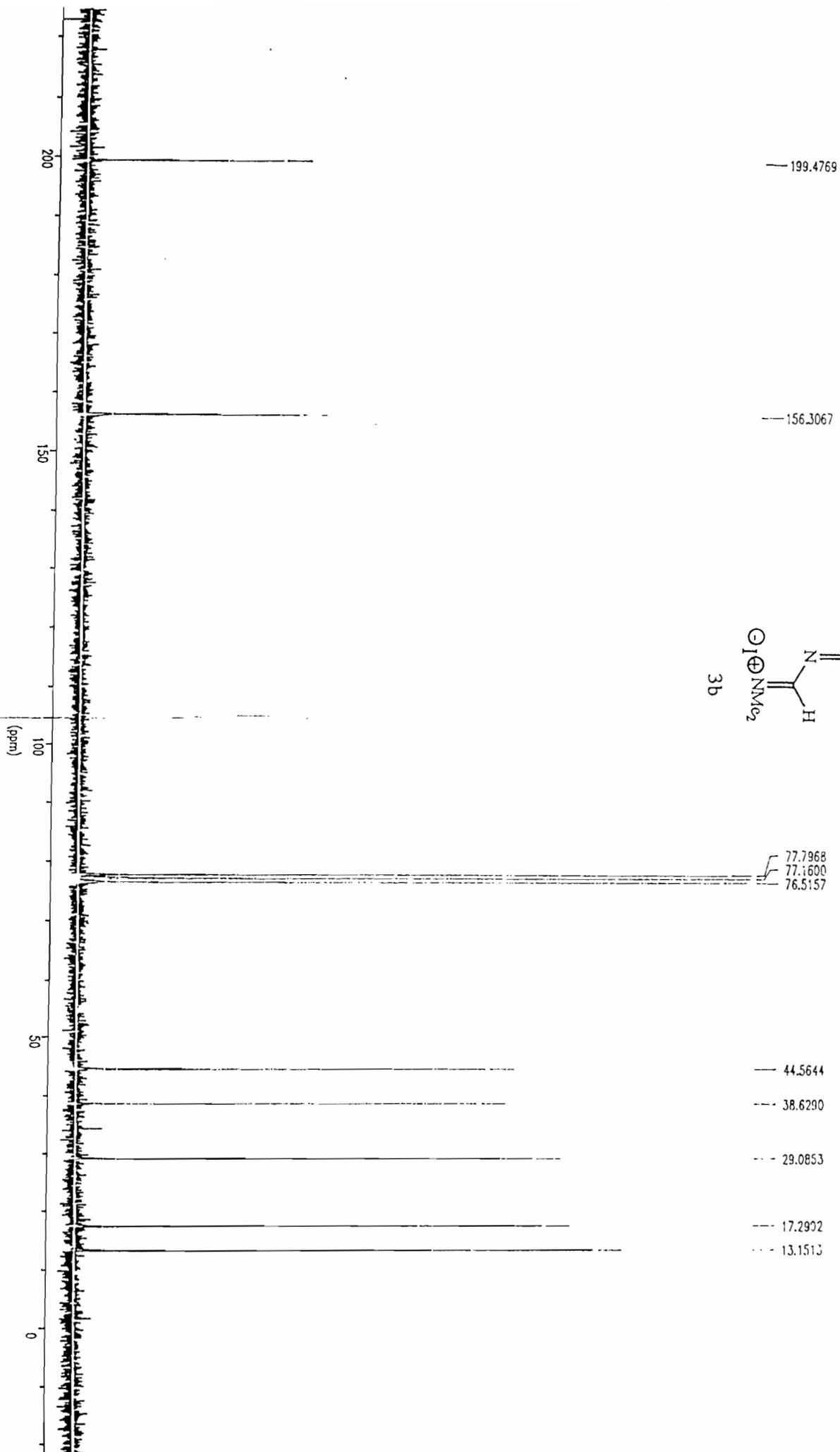
50175

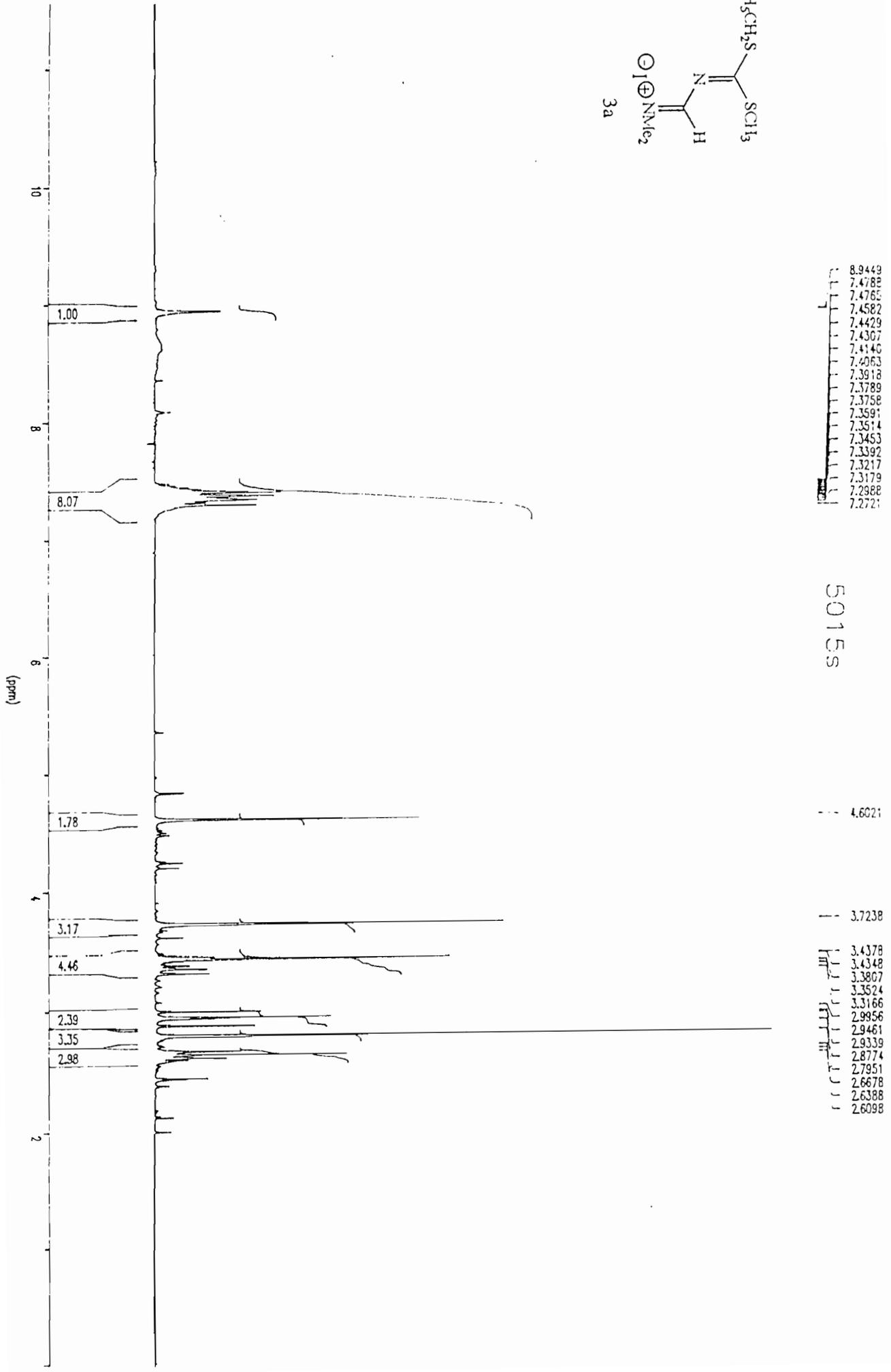
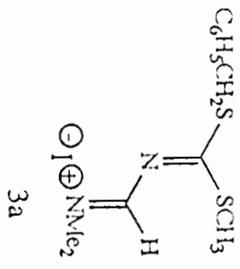
3.7855
3.4943
3.4798
3.4538
3.4264
3.3898
3.3524
3.3151

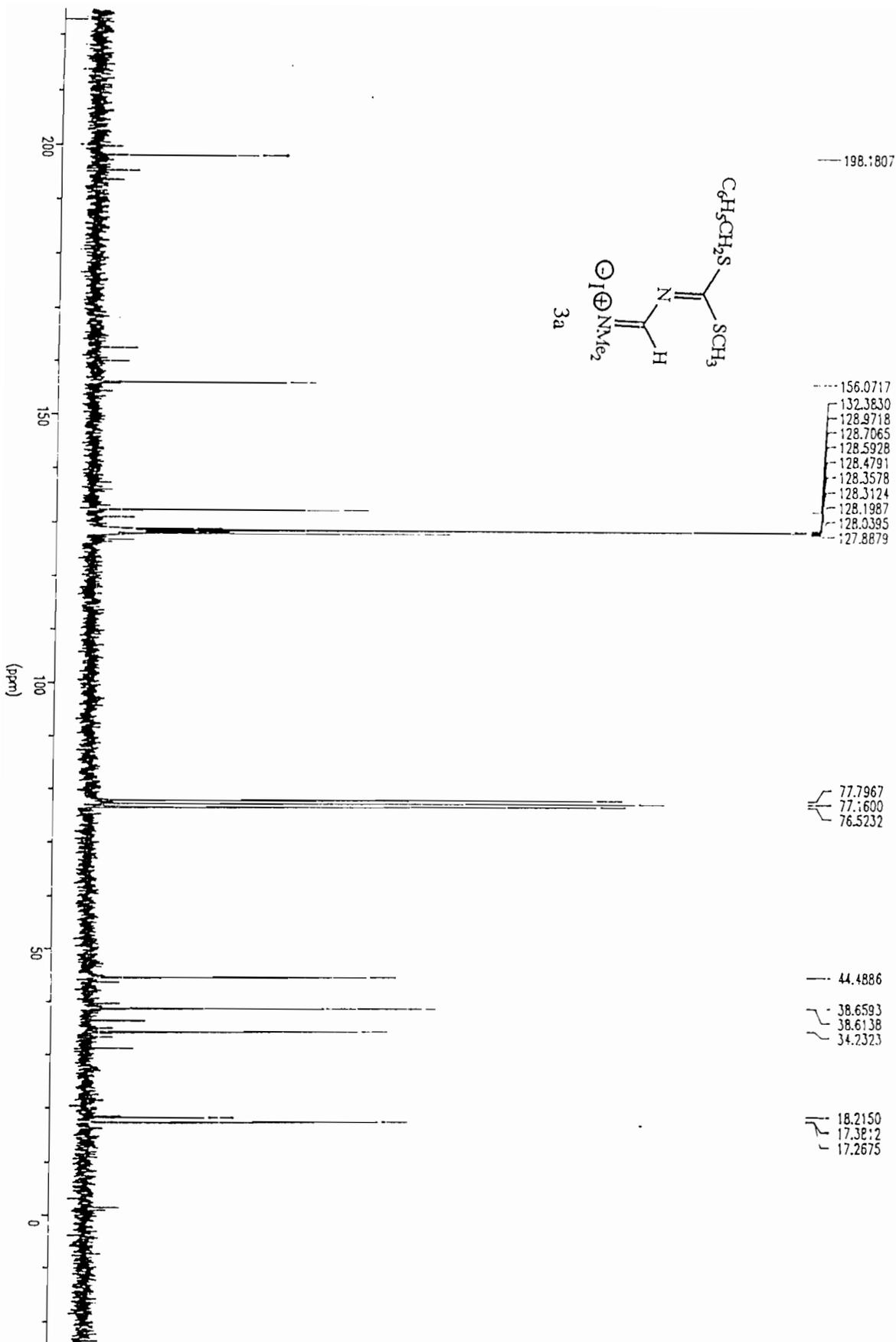
2.8081

1.5051
1.4677
1.4303







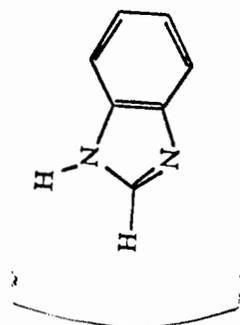


*** Current Data Parameters

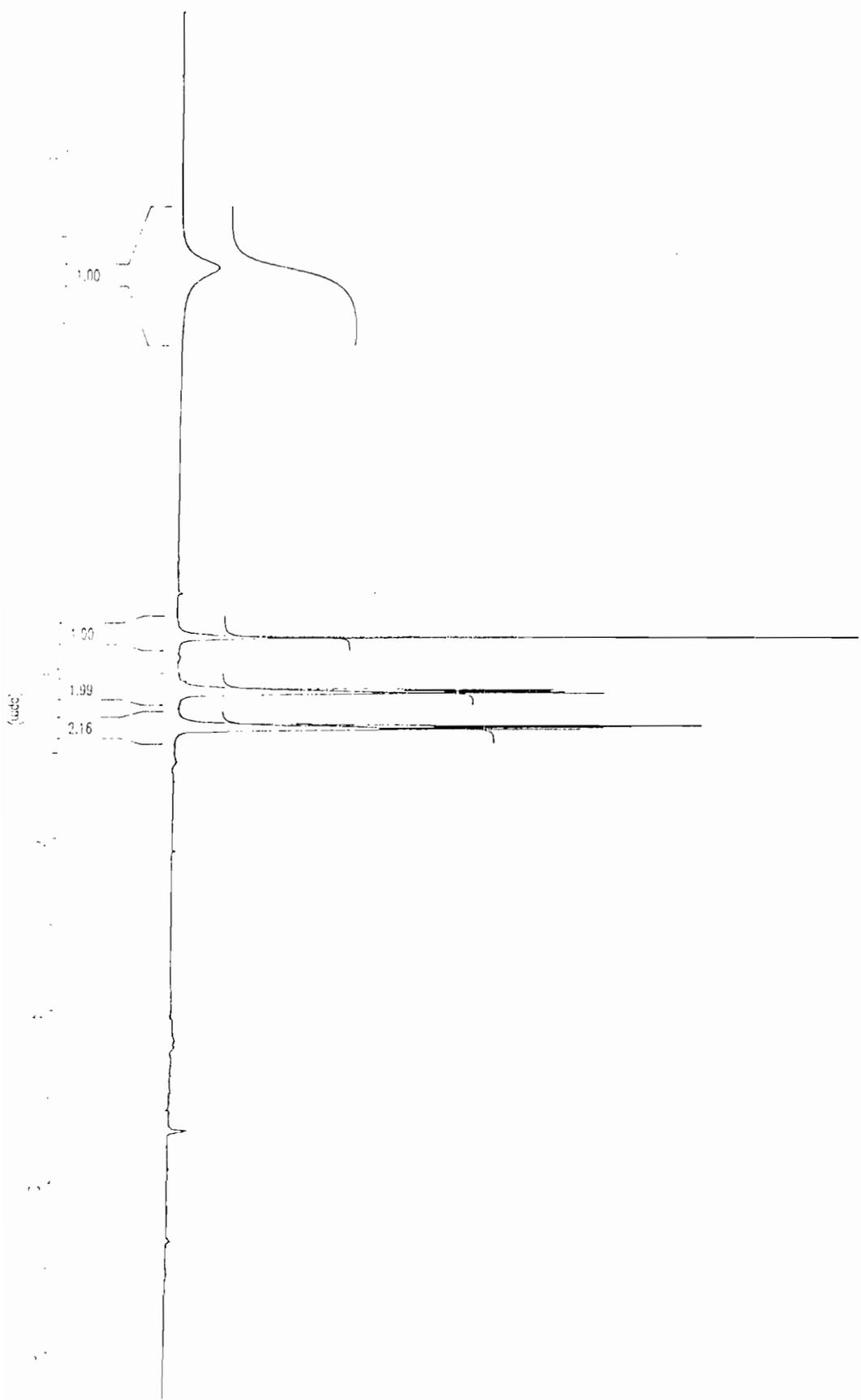
NAME : JU2205
 EXPNO : 132
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQmod : qseq
 AUNM : XQ2AU
 DECTAT : DO
 DS : 2
 INSTRUM : AM
 LOCNUC : Lock ?
 NS : 1000
 NUCLEUS : Nuc ?
 O1 : R396.39 H:
 O2 : 3154.53 H:
 PULPROG :
 RO : 20 H:
 SF01 : 50.3283964 M:
 SOLVENT : Solvent ?
 SW : 250.3059 Pf
 SWH : 12500.000 H:
 TD : 0
 TE : 297 K
 VD : 0.0000000 sr
 YMAXe : 0
 YMINo : 0



12.6383

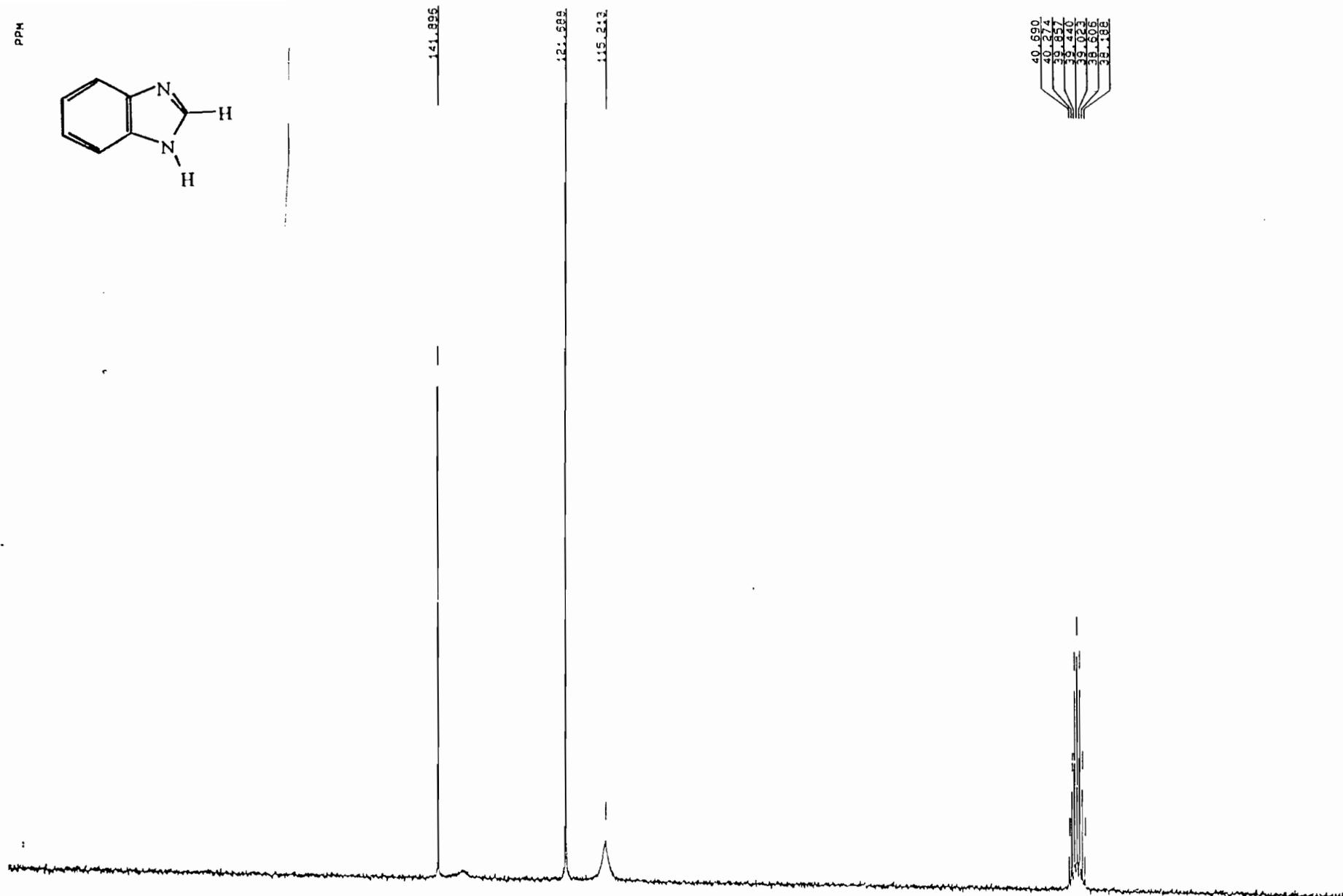
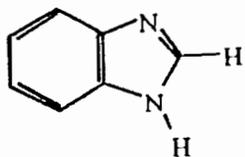


8.3662
7.7502
7.7343
7.7209
7.7050

7.3171
7.3012
7.2878
7.2720

*** Current Data Parameters ***
 NAME : AA2MAS3 \$TO2J
 EXPNO : 320
 PROCNO : 1
 *** Processing Parameters ***
 NCPRO : -3
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SR : 3097.27 Hz
 NCPRO : -3

PPM



40.690
40.274
39.857
39.440
39.023
38.606
38.186



SE190S.141
AU PROG:
X02.AU
DATE 20-9-97

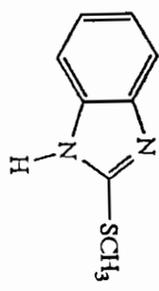
SF 50.324
SY 50.0
O1 8658.669
SI 65536
TD 65536
SW 12500.000
HZ/PT 381

PW 0.0
RC 0.0
AQ 2.621
RG 320
NS 400
TE 297

FW 15700
O2 4089.399
DP 21H D0

LB 1.000
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.006P
F2 -4.988P
HZ/CM 309.121
PPM/CM 6.143
SR 3581.69

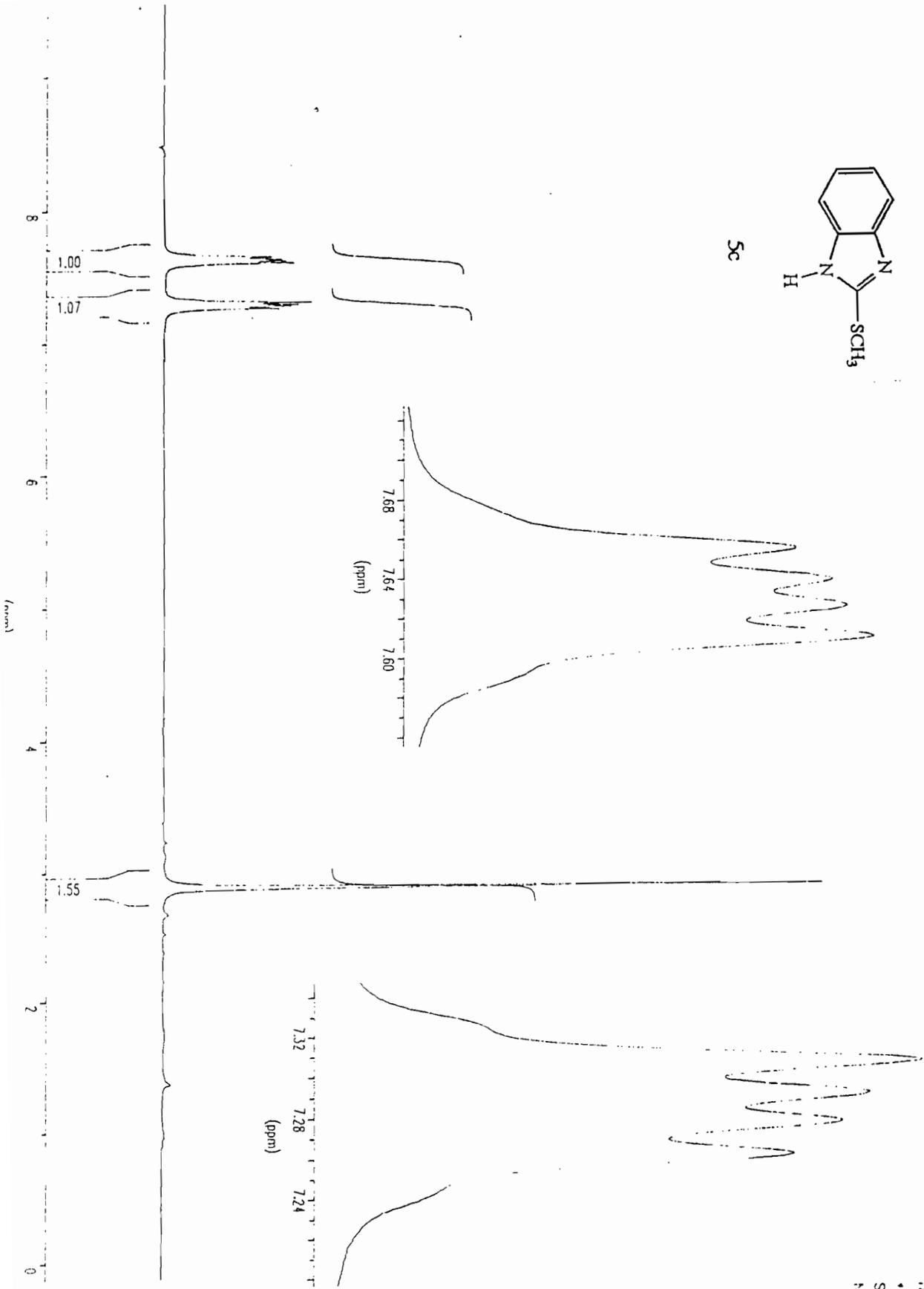
7.6549
 7.6389
 7.6252
 7.6099
 7.3065
 7.2904
 7.2767
 7.2667



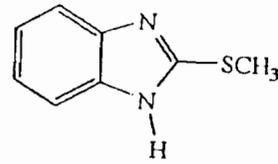
5c

2.8055

*** Current Info Parameters ***
 NAME : A5102352
 EXPNO : 320
 PROCNO :
 *** Processing Parameters ***
 NCHS : -1
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SR : 3097.27 Hz
 NCHS : -1



AA501302



5c

PPM	INTEGRATION
7.23	1.00
7.18	1.00
7.13	1.00
7.08	1.00
7.03	1.00
6.98	1.00
6.93	1.00
6.88	1.00
6.83	1.00
6.78	1.00
6.73	1.00
6.68	1.00
6.63	1.00
6.58	1.00
6.53	1.00
6.48	1.00
6.43	1.00
6.38	1.00
6.33	1.00
6.28	1.00
6.23	1.00
6.18	1.00
6.13	1.00
6.08	1.00
6.03	1.00
5.98	1.00
5.93	1.00
5.88	1.00
5.83	1.00
5.78	1.00
5.73	1.00
5.68	1.00
5.63	1.00
5.58	1.00
5.53	1.00
5.48	1.00
5.43	1.00
5.38	1.00
5.33	1.00
5.28	1.00
5.23	1.00
5.18	1.00
5.13	1.00
5.08	1.00
5.03	1.00
4.98	1.00
4.93	1.00
4.88	1.00
4.83	1.00
4.78	1.00
4.73	1.00
4.68	1.00
4.63	1.00
4.58	1.00
4.53	1.00
4.48	1.00
4.43	1.00
4.38	1.00
4.33	1.00
4.28	1.00
4.23	1.00
4.18	1.00
4.13	1.00
4.08	1.00
4.03	1.00
3.98	1.00
3.93	1.00
3.88	1.00
3.83	1.00
3.78	1.00
3.73	1.00
3.68	1.00
3.63	1.00
3.58	1.00
3.53	1.00
3.48	1.00
3.43	1.00
3.38	1.00
3.33	1.00
3.28	1.00
3.23	1.00
3.18	1.00
3.13	1.00
3.08	1.00
3.03	1.00
2.98	1.00
2.93	1.00
2.88	1.00
2.83	1.00
2.78	1.00
2.73	1.00
2.68	1.00
2.63	1.00
2.58	1.00
2.53	1.00
2.48	1.00
2.43	1.00
2.38	1.00
2.33	1.00
2.28	1.00
2.23	1.00
2.18	1.00
2.13	1.00
2.08	1.00
2.03	1.00
1.98	1.00
1.93	1.00
1.88	1.00
1.83	1.00
1.78	1.00
1.73	1.00
1.68	1.00
1.63	1.00
1.58	1.00
1.53	1.00
1.48	1.00
1.43	1.00
1.38	1.00
1.33	1.00
1.28	1.00
1.23	1.00
1.18	1.00
1.13	1.00
1.08	1.00
1.03	1.00
0.98	1.00
0.93	1.00
0.88	1.00
0.83	1.00
0.78	1.00
0.73	1.00
0.68	1.00
0.63	1.00
0.58	1.00
0.53	1.00
0.48	1.00
0.43	1.00
0.38	1.00
0.33	1.00
0.28	1.00
0.23	1.00
0.18	1.00
0.13	1.00
0.08	1.00
0.03	1.00
0.00	1.00

7.23

7.13

7.03

7.23



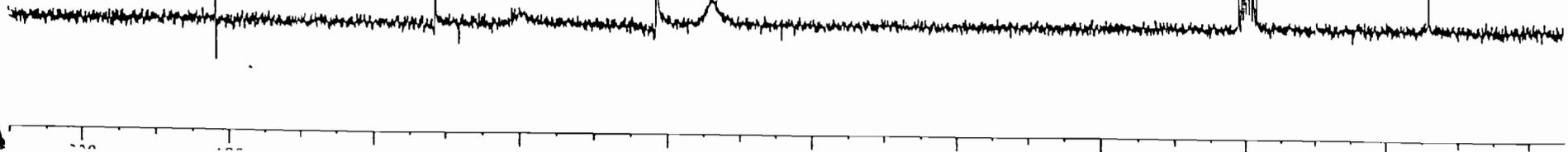
OC130S.103
AU PROG:
X02.AU
GATE 13-10-97

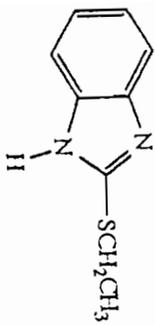
SF 50.324
SY 50.0
O1 8658.669
SI 65536
TD 65536
SW 12500.000
HZ/PT .381

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.621
RG 400
NS 400
TE 297

FW 15700
O2 4089.395
DP 21H 00

LB 1.000
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.00E
F2 -4.98E
HZ/CH 309.121
PPM/CH 6.14E
SR 3571.39





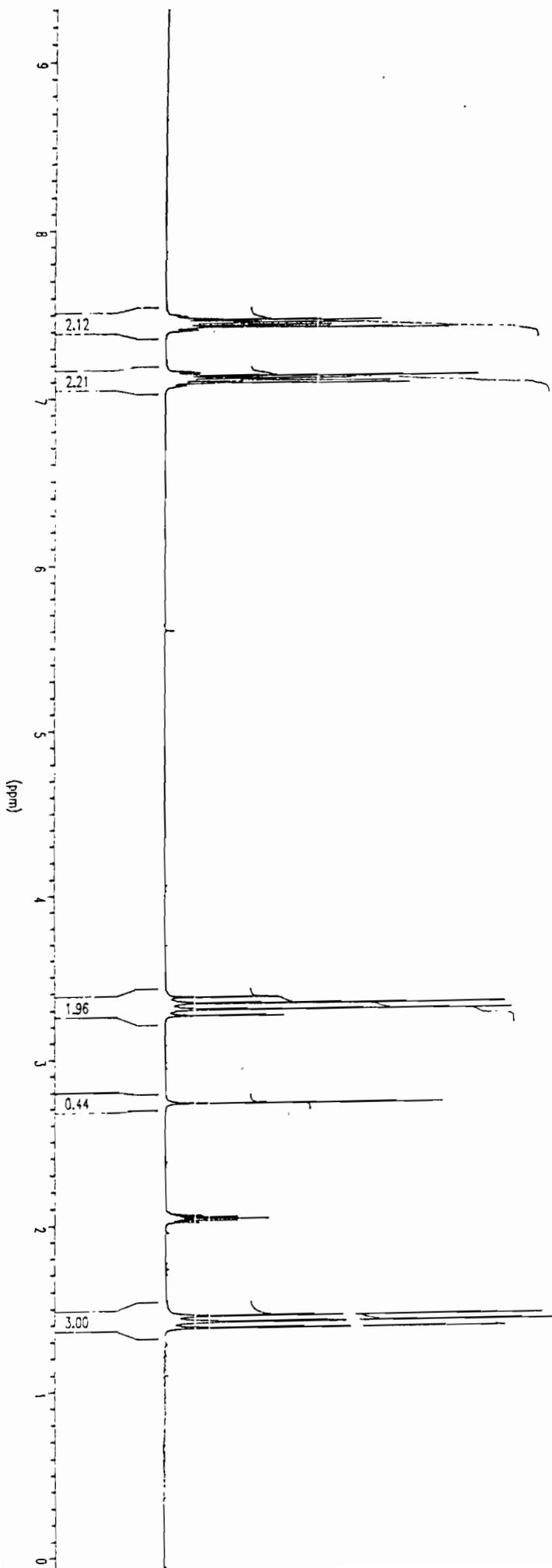
Sb

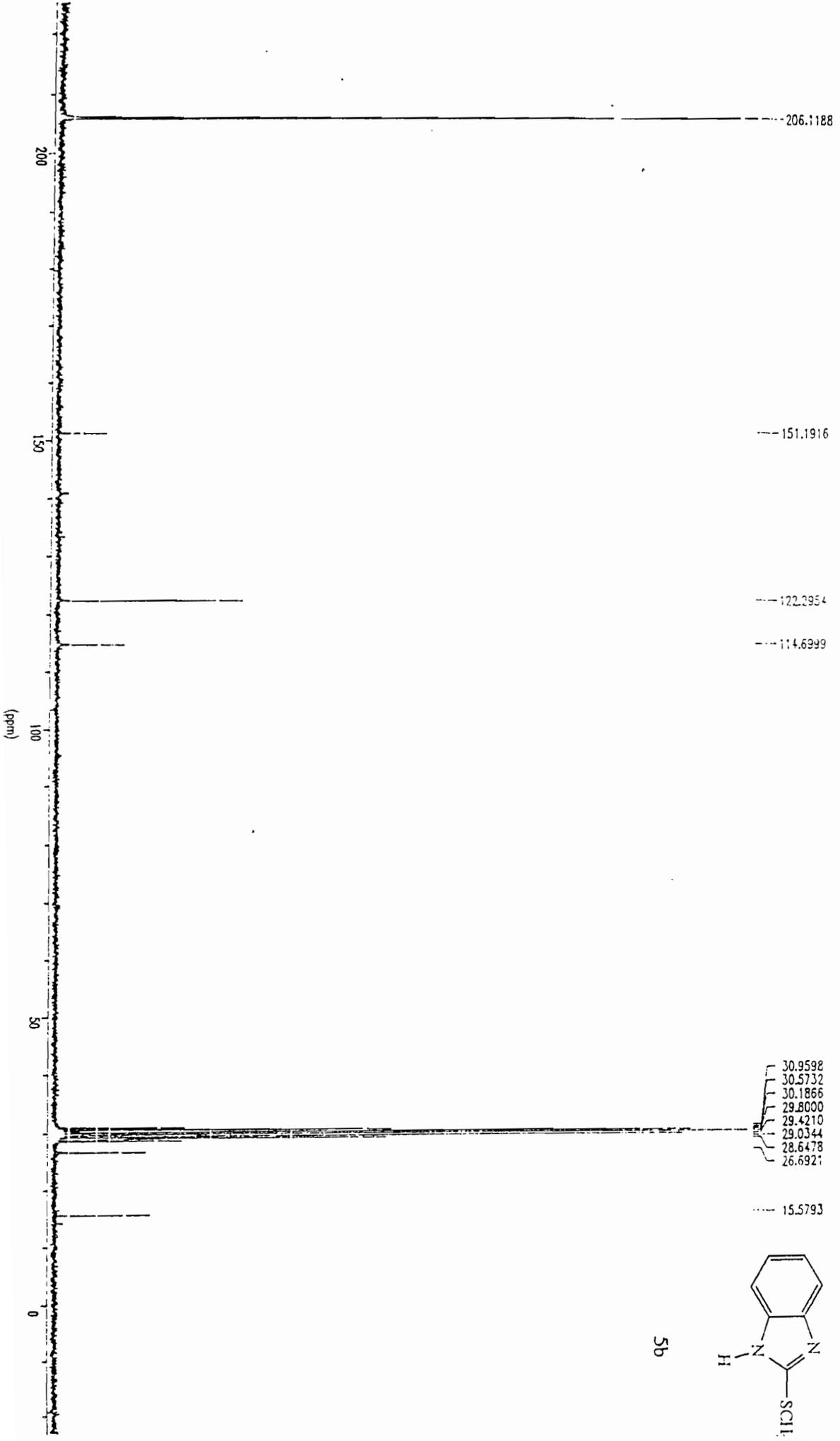
7.4731
7.4571
7.4441
7.4426
7.4273
7.4098
7.1574
7.1399
7.1247
7.1102
7.0942

5030S1

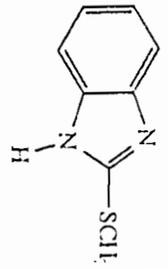
3.3765
3.3392
3.3020
3.2668

1.4484
1.4118
1.3752





5b

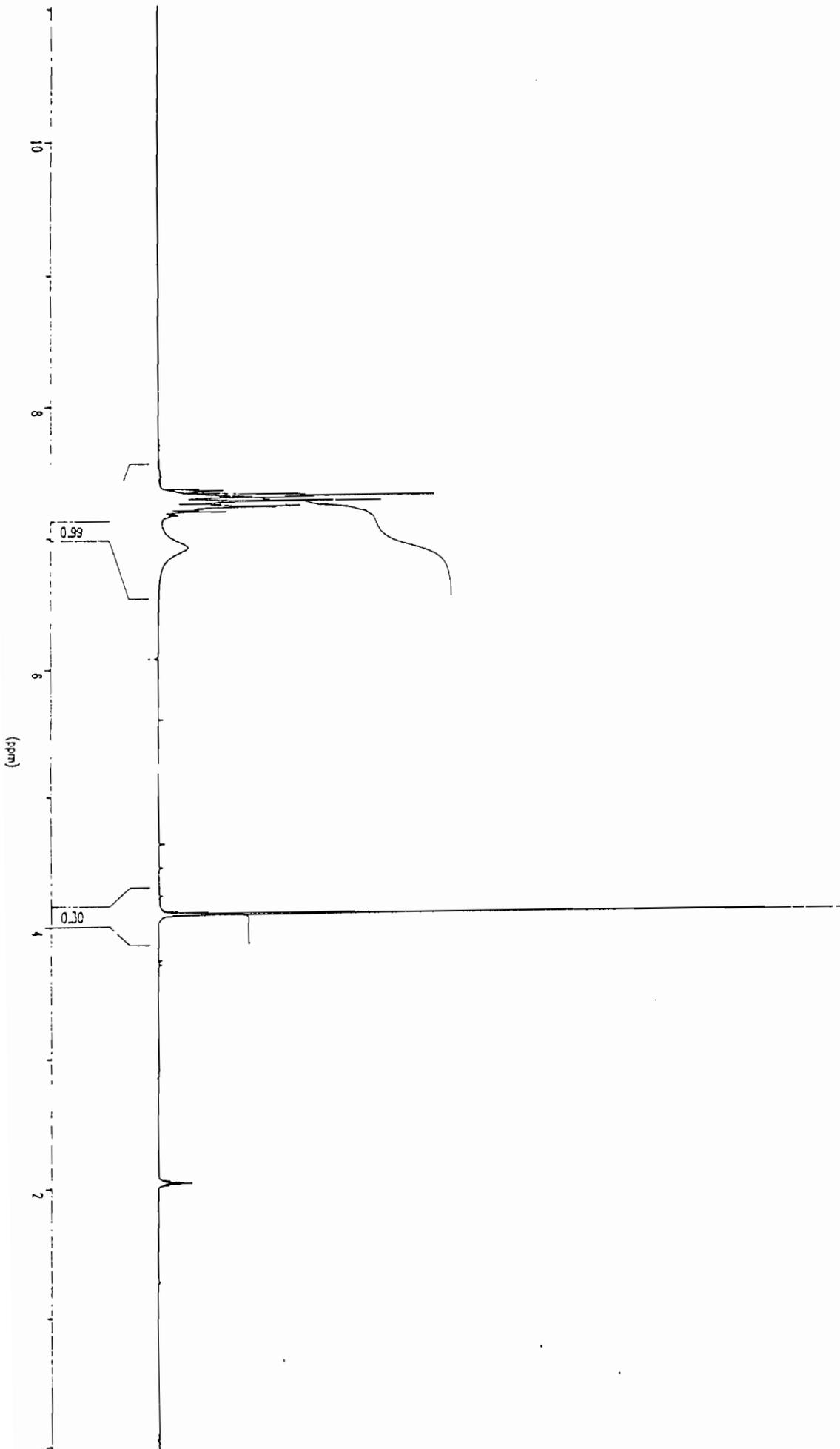
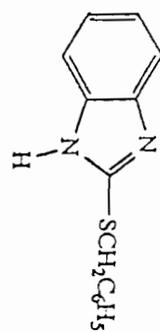


7.3564
7.3252
7.3160
7.3069
7.2863
7.2764
7.2657
7.2482
7.2413
7.2344
7.2299
7.1978
6.9180

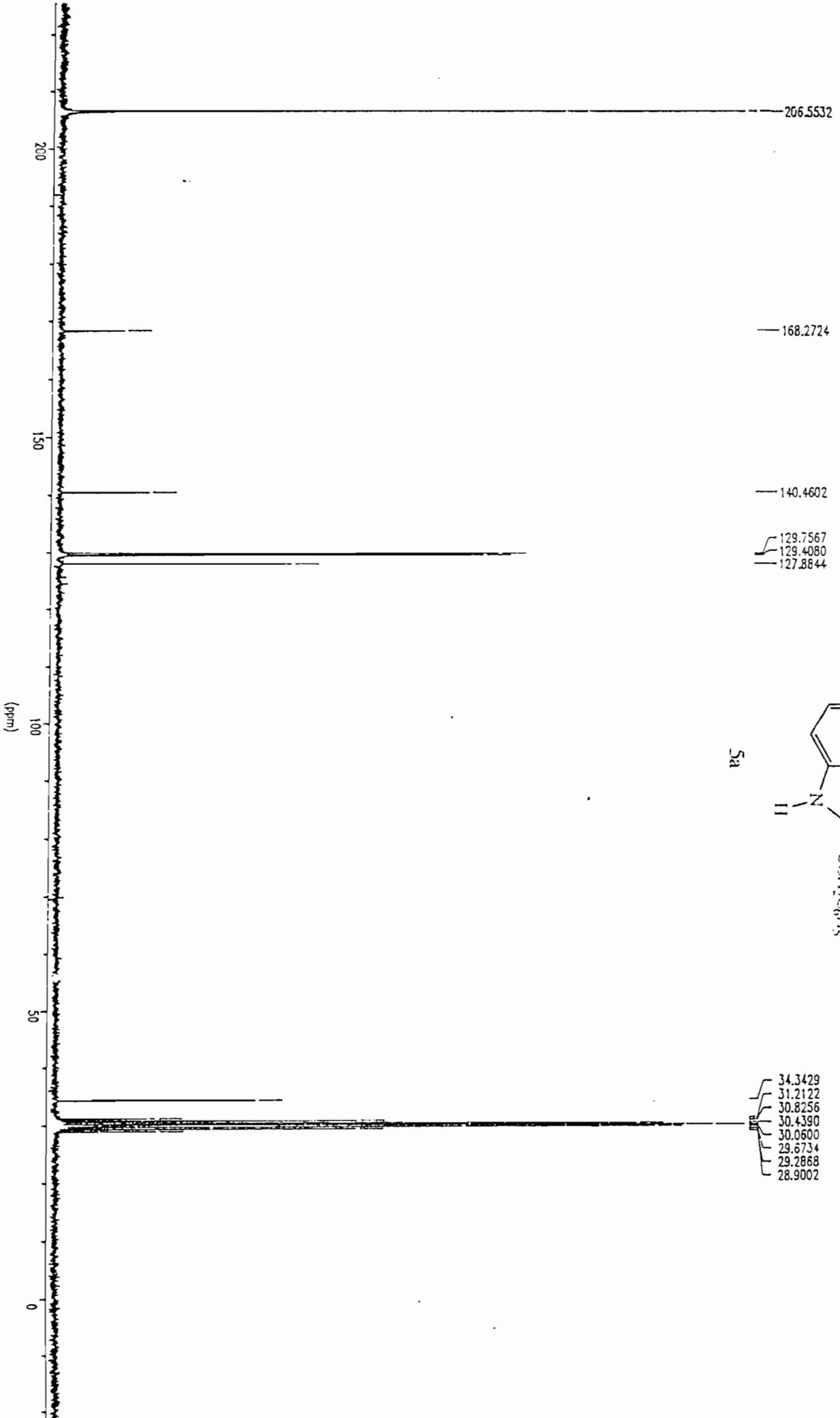
5024S1

4.0940

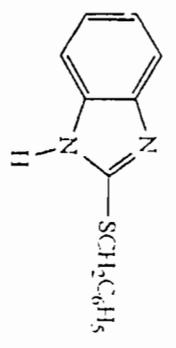
5a

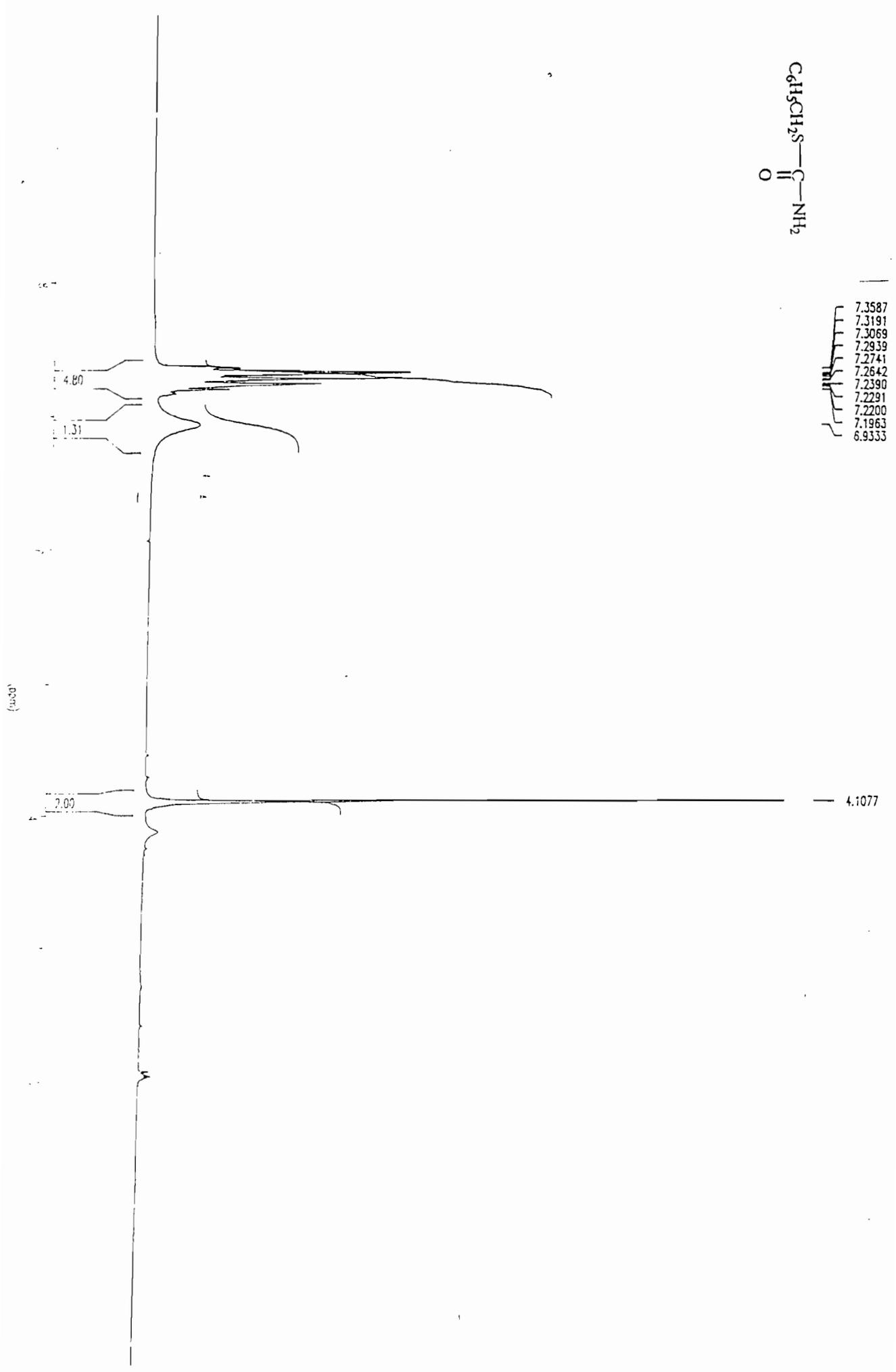
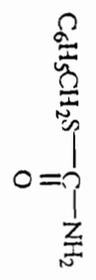


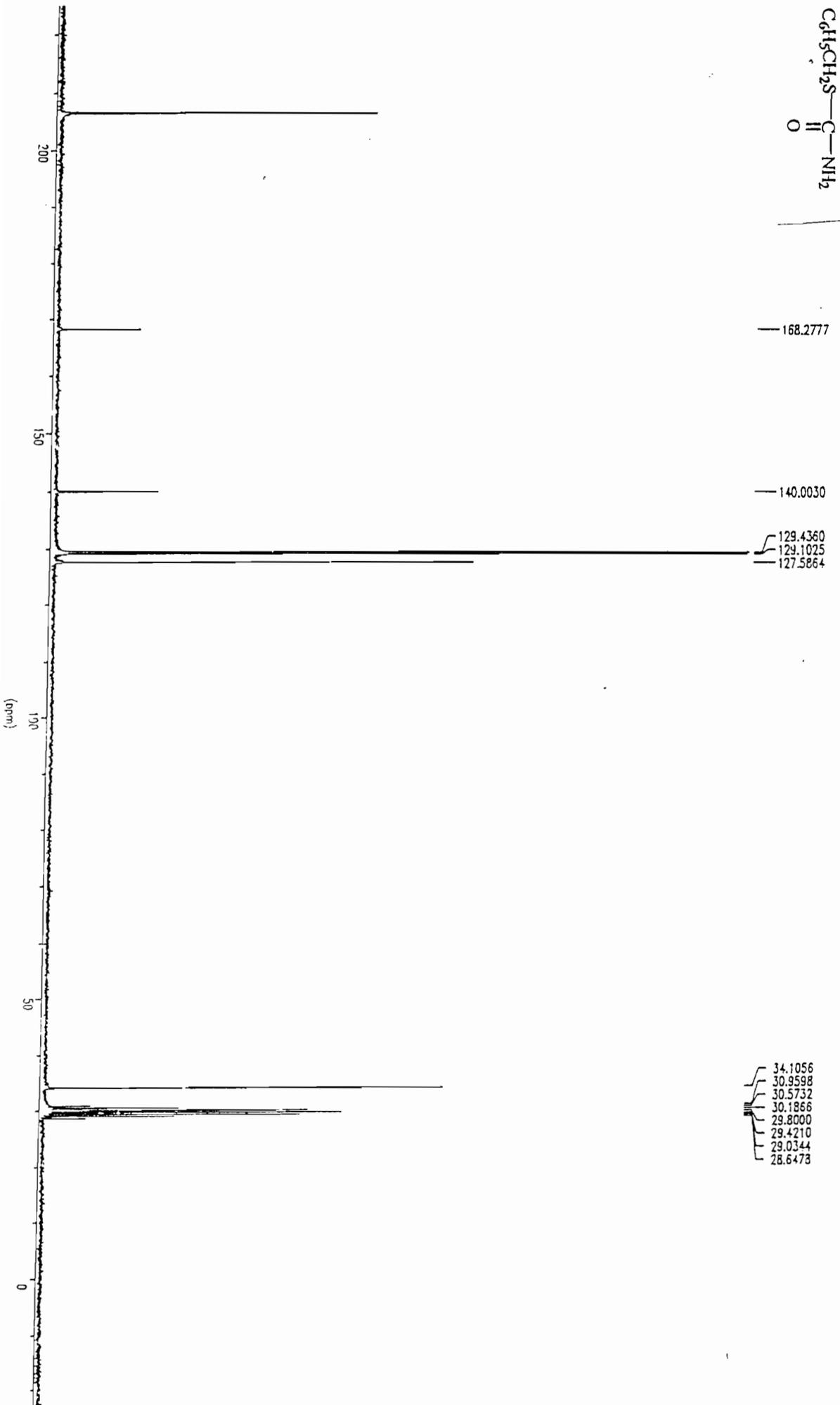
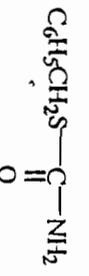
507451



5a







RESUME

Dans ce travail, nous avons pu accéder par action de l'iodure de méthyle sur les *N'*-thioacylamidines aux iodures de 2-aza-2-propéniminium diversement substitués en position-3 par des groupements thiobenzyle, thioéthyle et thiométhyle. Les *N'*-thioacylamidines sont obtenus par condensation d'un orthoamide sur les dithiocarbamates d'alkyle et de benzyle.

Nous avons abordé l'étude de la réactivité de ces sels d'amidinium vis à vis des mononucléophiles et des bis-nucléophiles. Les calculs théoriques MNDO, AM1 et PM3 ont montré une grande réactivité du carbone amidinique C¹ dans les interactions de charge et une prédominance du carbone thiocarbonyle C³ dans les interactions orbitales.

L'action de l'orthophénylènediamine sur ces sels d'amidinium a permis d'aboutir au 1,3-denzimidazole d'une part et à des dérivés du benzimidazole thiosubstitués en position-2. Ces derniers pourraient, par une réaction de substitution, donner non seulement des anthelminthiques benzimidazoliques usuels mais aussi de nouveaux composés potentiellement actifs.

D'un point de vue méthodologique, l'action des dithiocarbamates d'alkyle sur les sels d'amidinium précédemment a permis de montrer que les iodures de 3-thioalkyl-3-thiométhyl-2-aza-2-propéniminium pouvaient être considérés comme des équivalents des orthoamides dans la synthèse des *N'*-thioacylamidines.

Les composés synthétisés ont été identifiés par spectroscopie RMN(¹H et ¹³C), Infra Rouge et spectrométrie de masse (SDM).

Mots clés :

Dithiocarbamates
N'-thioacylamidines
sels d'amidium

3-thioalkyl-3-thiométhyl-2aza-propéniminium
benzimidazole
anthelminthiques