

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES 2-PHOSPHONOMETHYLBENZIMIDAZOLES N-ETHOXYCARBONYLES: NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-AMIDOBENZIMIDAZOLES ET AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-HYDRAZIDOBENZIMIDAZOLES

Abdallah Harizi<sup>a</sup>; Hedi Zantour<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département de chimie, Faculté des Sciences de Monastir Monastir 501 9, <sup>b</sup> Département de chimie, Faculté des Sciences, Campus Universitaire, Tunis, Tunisie

**To cite this Article** Harizi, Abdallah and Zantour, Hedi(2000) 'SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES 2-PHOSPHONOMETHYLBENZIMIDAZOLES N-ETHOXYCARBONYLES: NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-AMIDOBENZIMIDAZOLES ET AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-HYDRAZIDOBENZIMIDAZOLES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 162: 1, 219 — 229

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426500008045222

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426500008045222>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# **SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES 2-PHOSPHONOMETHYLBENZIMIDAZOLES N-ETHOXYCARBONYLES: NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-AMIDOBENZIMIDAZOLES ET AUX 2-PHOSPHONOMETHYL N-HYDRAZIDOBENZIMIDAZOLES**

ABDALLAH HARIZI<sup>a\*</sup> et HEDI ZANTOUR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Département de chimie, Faculté des Sciences de Monastir, Monastir 5019, Tunisie et <sup>b</sup>Département de chimie, Faculté des Sciences, Campus Universitaire, Tunis 1060, Tunisie

(soumis le 8 Février 2000)

A variety of 2-phosphonomethyl N-amidobenzimidazoles and 2-phosphonomethyl N-hydrazidobenzimidazoles has been efficiently synthesized by treatment of 2-phosphonomethyl N-ethoxycarbonylbenzimidazoles respectively with the appropriate primary amines and hydrazines. The structure of these products was confirmed by IR, NMR(<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P) spectroscopy and mass spectra.

**Keywords:** 2-phosphonomethyl N-amidobenzimidazoles; 2-phosphonomethyl N-hydrazidobenzimidazoles; 2-phosphonométhylbenzimidazoles N-éthoxycarbonylés

## **INTRODUCTION**

Malgré les vastes domaines d'applications<sup>1-4</sup> et les multiples voies de synthèse<sup>5-7</sup> des dérivés benzimidazoliques, ceux qui portent un groupement phosphorylé tel que le 2-phosphonométhylbenzimidazole restent très peu étudiés. A notre connaissance, une seule synthèse de ces composés a été avancée par Rasumov et coll.<sup>8,9</sup>; les auteurs font réagir l'orthophénylè-

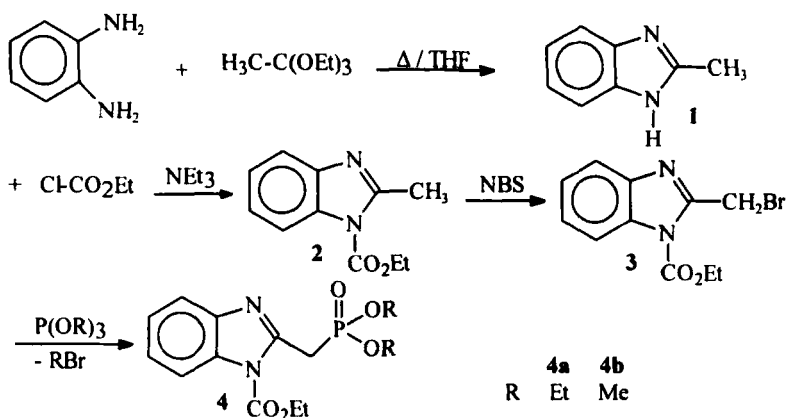
\* Correspondant.

nediamine avec des acétals phosphorylés pour obtenir les 2-phosphonoalkylbenzimidazoles avec de faibles rendements (de 6,5 à 23%).

C'est pourquoi nous souhaitons rapporter dans cet article une nouvelle approche originale des 2-phosphonométhylbenzimidazoles N-éthoxycarbonylés **4** ainsi que leurs réactivités vis-à-vis des amines primaires et des hydrazines en vue de synthétiser respectivement les 2-phosphonométhyl N-amidobenzimidazoles **5** et les 2-phosphonométhyl N-hydrazidobenzimidazoles **6** avec de bons rendements. Les méthodes spectroscopiques IR, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) et masse ont permis de déterminer sans ambiguïté la structure des composés phosphorylés **4**, **5** et **6**.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Notre stratégie consiste à construire la charpente benzimidazolique **1** par action de l'orthophénylènediamine avec un excès d'orthoacétate d'éthyle; cette structure sera traitée par le chloroformate d'éthyle en présence de triéthylamine dans de l'éther anhydre pour engendrer le 2-méthylbenzimidazole N-éthoxycarbonylé **2**. La bromation de **2**, effectuée par le N-bromosuccinimide, selon la méthode décrite dans la littérature<sup>10,11</sup> conduit au 2-bromométhylbenzimidazole N-éthoxycarbonylé **3**. Le composé **3** ainsi obtenu est traité par la trialkylphosphite<sup>12</sup> pour obtenir le 2-phosphonométhylbenzimidazole N-éthoxycarbonylé **4**. Le schéma-1 résume les différentes étapes que nous avons utilisées pour préparer les dérivés **4**.



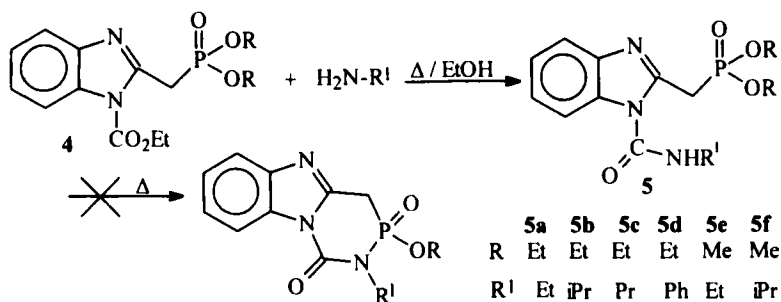
SCHEMA 1

Expérimentalement, nous avons remarqué que :

- la bromation directe du 2-méthyl-1-H-benzimidazole **1** aboutit à un mélange de composés bromés parmi lesquels nous avons pu identifier le N-bromo-2-méthylbenzimidazole. Pour que la réaction de bromation en **3** soit sélective, nous avons donc procédé, à une protection du groupement NH du benzimidazole **1** en préparant son homologue N-éthoxycarbonylé **2**.
- La réaction d'Arbusov réalisée sur le composé **3** a été menée sous reflux de toluène qui donne le meilleur rendement; avec des solvants organiques tel que l'ether, le CCl<sub>4</sub> ou le CHCl<sub>3</sub>, ce rendement est inférieur à 10%.

### Action des amines primaires sur les composés **4**

L'action des amines primaires sur les 2-phosphonométhylbenzimidazoles N-éthoxycarbonylés **4** a engendré sous reflux d'éthanol les N-amido-2-phosphonométhylbenzimidazoles **5**. (schéma-2). Signalons que la cyclisation de ces amides a échoué même sous reflux prolongé dans différents solvants organiques (éthanol, toluène, xylène..) et même en appliquant la méthode proposée par Finet et coll.<sup>13</sup> qui consiste à chauffer ce type de composés ouverts, sous atmosphère d'argon, dans le 1, 2-diméthoxyéthane et en présence d'une quantité catalytique d'hydruire de sodium. Cet échec peut être expliqué par le fait que l'azote amide est peu nucléophile car son doublet est conjugué avec la fonction carbonyle et que l'atome de phosphore est un centre faiblement électrophile vu le pouvoir électrodonneur des deux groupements alcoyles.

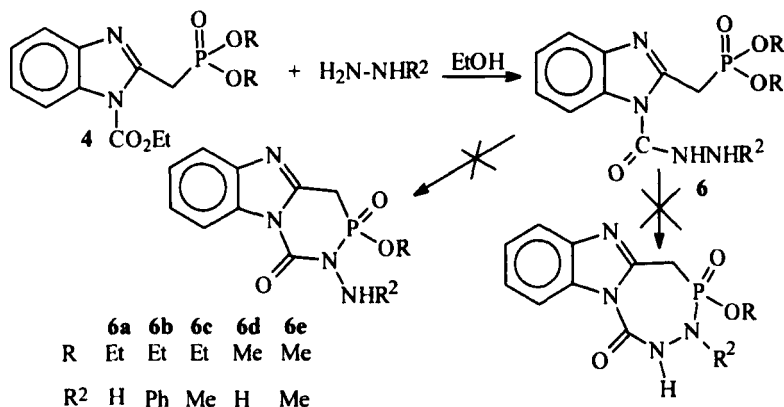


SCHEMA 2

Signalons que Ben Akacha et coll.<sup>14</sup> ont montré au cours d'un travail antérieur, que lorsque l'atome de phosphore porte des groupements nucléofuges (diméthylamino par exemple), les hydrazones phosphorylées sont susceptibles de se cycliser après attaque du motif "NHR" sur le site phosphoré en oxydes de diazaphospholines-1,2,3.

### Action des hydrazines sur les composés 4

La synthèse de nouvelles N-hydrazidobenzimidazoles phosphorylés **6** s'effectue avec de bons rendements par addition, dans de l'éthanol absolue, des hydrazines sur les benzimidazoles phosphorylés **4** (schéma-3). La réaction s'arrête au stade des produits ouverts **6** et toutes les tentatives de leur cyclisation sont échouées, malgré que la molécule dispose de deux sites nucléophiles (les deux atomes d'azote); ceci peut être expliqué par le fait que l'azote amide est peu nucléophile et que l'attaque par le deuxième azote sur l'atome de phosphore est empêché vue le caractère mauvais nucléofuge du groupement OR du phosphore. Signalons que ce type de non cyclisation des produits ouverts a été signalé par Volovenko et coll<sup>15</sup> lors de l'étude de la réactivité des 2-cyanométhylbenzimidazoles.



SCHEMA 3

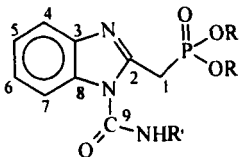
### ETUDE SPECTROSCOPIQUE

Les benzimidazoles de type **1**, **2**, **3**, **4**, **5** et **6** ont été identifiés grâce à leurs spectres IR, RMN du <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P et de masse.

- En IR les bandes de vibrations de valence  $\nu_{\text{P=O}}$  et  $\nu_{\text{P-O-C}}$  des composés **4**, **5** et **6** raisonnent respectivement vers 1235 et 1035  $\text{cm}^{-1}$ ; celles des groupements NH et  $\text{NH}_2$  (composés **1**, **5** et **6**) dans la région de 3200 à 3400  $\text{cm}^{-1}$ . L'absorption relative au vibreur C=O apparaît sous forme d'une large et intense bande vers 1690  $\text{cm}^{-1}$  pour les composés **5** et **6** et vers 1735  $\text{cm}^{-1}$  pour les autres composés.
- l'examen des données de RMN du  $^1\text{H}$  des composés **4**, **5** et **6** montre que les signaux relatifs aux déplacements chimiques des deux hydrogènes du groupement méthylène  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de l'atome de phosphore apparaissent toujours sous forme d'un doublet vers 3,2 ppm avec une constante de couplage  $^2J_{\text{P-H}}$  de l'ordre de 22 Hz<sup>1,6,17</sup>; de plus le déplacement chimique des hydrogènes du noyau aromatique et des groupements introduits raisonnent sur les spectres conformément aux données de la littérature<sup>16-18</sup>.
- Sur les spectres de RMN  $^{31}\text{P}$ , on remarque que la variation des substituants R, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> est sans effet appréciable sur le déplacement chimique de l'atome du phosphore (entre 0 et 1 ppm) qui apparaît vers 25 ppm, ce qui correspond bien à un phosphore P<sup>IV</sup><sup>16,17</sup>.
- Les déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  des composés **5** et **6** sont consignés dans le tableau suivant, celles des autres composés dans la partie expérimentale. Ces données sont en accord avec la structure des produits synthétisés. On note que les déplacements chimiques des carbones C1 et C2 restent presque inchangés (de 0 à 1 ppm) respectivement vers 34,5 ppm et 158 ppm. Le signal du carbone du groupement C=O est présent à 195,5 ppm pour les produits **5** et **6** et vers 202 ppm pour les produits **2**, **3** et **4**.
- A fin de confirmer la structure des composés **4**, **5** et **6**, on a eu recours à la spectrométrie de masse, ceci nous a permis de retenir essentiellement la formule brute (pic moléculaire M<sup>+</sup>) et le pic de base pour chaque composé. Signalons que la coupure principale se produit entre le groupe amide ou hydrazide et le noyau benzimidazolique, ce qui a toujours engendré un pic de base formé par l'ion ( $^+\text{O}\equiv\text{C-NHR}'$ ) avec R'=Et, iPr, Pr, Ph,  $\text{NH}_2$ , NHMe et NHPh.

Les caractéristiques spectrales ainsi que les données de la spectrométrie de masse des produits synthétisés sont données dans la partie expérimentale.

TABLEAU I RMN du  $^{13}\text{C}$  pour les 2-phosphonométhylbenzimidazoles N-substitués **5** et **6** ( $\delta$  en ppm)



**R**

$^{10}\text{CH}_3$

$^{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$

$^{11}$

**R'**

$^{13}\text{CH}_3$

$^{12}\text{CH}_2\text{CH}_3$

$^{13}$

$^{12}\text{CH}$

$^{13}\text{CH}_3$

$^{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

$^{13}$


$^{14}$

$\text{NHCH}_3$

$^{12}$

$\text{NHPh}$

$^{15-20}$



$^{15-20}$

|           | C1   | C2    | C9    | C10  | C11  | C12  | C13  | C14  | C3-8    | C15-20 |
|-----------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|---------|--------|
| <b>5a</b> | 34,5 | 157,2 | 196,0 | 61,2 | 16,1 | 36,8 | 15,3 | —    | 120–145 | —      |
| <b>5b</b> | 34,0 | 158,3 | 195,6 | 62,0 | 15,8 | 37,7 | 14,8 | —    | 118–143 | —      |
| <b>5c</b> | 34,8 | 157,5 | 195,8 | 61,6 | 16,5 | 38,0 | 21,2 | 14,6 | 117–144 | —      |
| <b>5d</b> | 34,2 | 158,0 | 195,2 | 61,5 | 15,6 | —    | —    | —    | 118–144 | —      |
| <b>5e</b> | 35,0 | 156,8 | 195,4 | 58,2 | —    | 36,5 | 15,0 | —    | 118–143 | —      |
| <b>5f</b> | 34,6 | 157,0 | 196,0 | 58,0 | —    | 38,2 | 14,6 | —    | 117–145 | —      |
| <b>6a</b> | 35,2 | 158,3 | 194,6 | 61,4 | 16,2 | —    | —    | —    | 118–144 | —      |
| <b>6b</b> | 34,8 | 157,8 | 194,8 | 61,2 | 16,6 | —    | —    | —    | 117–145 | —      |
| <b>6c</b> | 35,0 | 158,0 | 195,4 | 61,8 | 15,8 | 41,2 | —    | —    | 118–145 | —      |
| <b>6d</b> | 34,6 | 157,0 | 196,2 | 58,2 | —    | —    | —    | —    | 120–144 | —      |
| <b>6e</b> | 34,4 | 158,0 | 195,7 | 58,5 | —    | —    | —    | —    | 118–145 | —      |

## CONCLUSION

Nous avons proposé dans ce travail une méthode efficace et originale de synthèse des 2-phosphonométhylbenzimidazoles N-éthoxycarbonylés **4**, ainsi que leurs réactivités vis-à-vis des amines primaires et des hydrazines en vue d'obtenir respectivement les N-amido benzimidazoles phosphorylés **5** et les N-hydrazidobenzimidazoles phosphorylés **6**. Cette synthèse a pu être effectuée dans de bonnes conditions et les rendements étaient bons (65 %) à excellents (90%). La cyclisation des composés **5** et **6** sera de nouveau essayée afin d'aboutir à des hétérocycles trinocléaires phosphorylés.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres du RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans  $\text{CDCl}_3$ , sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS comme référence interne pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$  et par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% comme référence externe pour le  $^{31}\text{P}$ . Pour la RMN du proton les multiplicités des signaux sont indiqués par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, s. l : singulet large.

Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans  $\text{CHCl}_3$  sur un spectromètre Perkin Elmer modèle 681 dont la précision de mesure est de  $2\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine de  $400$  à  $3500\text{ cm}^{-1}$ .

Les points de fusion ont été déterminés au moyen de capillaires à l'aide d'un appareil Büchi 510 et sont donnés en degrés Celcius.

Les spectres de masse ont été effectués en impact électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse.

Le contrôle des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince et les benzimidazoles synthétisés ont été purifiés par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant un mélange d'éther de pétrole / acétate d'éthyle (70/30) pour les composés **4**, **5** et **6**.

### Préparation du 2-méthyl-1-H-benzimidazole: **1**

On porte sous reflux d'orthoacétate d'éthyle (20ml) pendant 04 heures,  $10^{-2}$  mole d'orthophénylènediamine en présence de quelques gouttes d'acide acétique glacial; puis on chasse l'excès d'orthoester pour recueillir un produit solide qu'on recrystallise dans le THF.

**1**: Rdt= 90 %,  $F^\circ\text{C}$ = 266, IR: 3220 (NH); RMN $^1\text{H}$ : 2,5(s, 3H); 7,2–7,9(m, 4H); 8,5(s, NH, 1H);

### Préparation du 2-méthyl N-éthoxycarbonylbenzimidazole : **2**

A une solution de  $10^{-2}$  mole de 2-méthyl-1-H-benzimidazole **1** et de  $10^{-2}$  mole de triéthylamine en suspension dans de l'éther anhydre (80 ml), on ajoute à froid ( $0^\circ\text{C}$ ) goutte à goutte de chloroformate d'éthyle ( $10^{-2}$  mole); Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, on récupère un solide qu'on lave à l'eau distillée pour faire dissoudre le chlorhydrate de

triéthylamine formé au cours de la réaction, le produit **2** désiré est recristallisé dans l'éthanol.

**2:** Rdt=83 %, F°C= 120, IR: 1735 (CO<sub>2</sub>Et); RMN<sup>1</sup>H: 2,5(s, 3H); 1,1(t, 7,2 Hz, 3H); 4,0(q, 7,2 Hz, 2H); 7,2–8,0(m, 4H); RMN<sup>13</sup>C: 22(-CH<sub>3</sub>), 15,8(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 60,4(O-CH<sub>2</sub>-), 203,3(C=O), 124–155(c. arom.).

### Préparation du 2-bromométhyl N-éthoxycarbonylbenzimidazole: **3**<sup>10</sup>

A une suspension de 10<sup>-2</sup> mole de N-bromosuccinimide dans 100 ml de CCl<sub>4</sub>, on ajoute 1,1.10<sup>-2</sup> mole de 2-méthyl N-éthoxycarbonylbenzimidazole **2** en présence de 15 mg de peroxyde de benzoyle comme catalyseur; on effectue une irradiation à l'aide d'une lampe à 200 w jusqu'au déclenchement de la réaction qui doit être immédiatement contrôlée en maintenant le reflux du solvant constant pendant trois heures. Après filtration de la succinimide, on chasse le solvant et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétone / ether de pétrole : 60 / 40), le solide finalement obtenu est recristallisé dans l'hexane.

**3:** Rdt= 74 %, F°C= 178, IR: 1735 (CO<sub>2</sub>Et); RMN<sup>1</sup>H: 4,7(s, CH<sub>2</sub>Br, 2H); 1,1(t, 7,2 Hz, 3H); 4,0(q, 7,2 Hz, 2H); 7,2–7,8(m, 4H); RMN<sup>13</sup>C: 45,8(CH<sub>2</sub>Br), 16,0(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 61,2(O-CH<sub>2</sub>-), 202,5(C=O), 122–156(c. arom.).

### Préparation des 2-phosphonométhyl-N-éthoxycarbonylbenzimidazoles: **4a-b**

A une solution du dérivé **3** (10<sup>-2</sup> mole) dans 80 ml de toluène, on ajoute 1,1.10<sup>-2</sup> mole de trialkylphosphite; le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant 08 heures, après traitement classique, le produit est chromatographié sur colonne et recristallisé dans l'hexane.

**4a:** Rdt= 72 %, F°C= 160, IR: 1735 (CO<sub>2</sub>Et), 1225(P=O), 1050(P-O-); RMN<sup>1</sup>H: 3,3(d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub>=22 Hz, 2H); 1,1(t, 7,2 Hz, 3H); 1,2(t, 7,5 Hz, 3H); 4,0(q, 7,2 Hz, 2H); 4,2(q, 7,5 Hz, 2H); 7,2–7,8(m, 4H); RMN<sup>13</sup>C: 35,0(CH<sub>2</sub>-P(O)), 16,1(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 61,2(O-CH<sub>2</sub>-), 15,8(CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 60,6(CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 201,7(C=O), 120–157(c. arom.), RMN<sup>31</sup>P= 24,8; m/z(intensité relative): 340(M<sup>+</sup>, 22), 73(CO<sub>2</sub>Et, 100), 267(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Et, 10), 29(13).

**4b:** Rdt= 68 %, F°C=148, IR: 1735 (CO<sub>2</sub>Et), 1225(P=O), 1040(P-O-); RMN<sup>1</sup>H: 3,4(d, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub>=22 Hz, 2H); 1,1(t, 7,0 Hz, 3H); 4,0(q, 7,0 Hz, 2H);

4,1(s, 6H); 7,2–7,8(m, 4H);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$ : 35,4( $\text{CH}_2\text{-P(O)}$ ), 58,2( $\text{O-CH}_3$ ), 15,8( $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 60,3( $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 201,2( $\text{C=O}$ ), 120–156(c. arom.),  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ : 25,2;  $m/z$ (intensité relative): 312( $\text{M}^+$ , 18), 73( $\text{CO}_2\text{Et}$ , 100), 239( $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$ , 8), 29(15).

### Préparation des 2-phosphonométhyl N-amidobenzimidazoles: 5a-f

On porte sous reflux d'éthanol (30 ml) un mélange de  $10^{-2}$  mole d'un composé **4** et  $1,2 \cdot 10^{-2}$  mole d'amine primaire; après la conversion totale du composé **4**, et purification du résidu récupéré comme précédemment, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

**5a**: Rdt= 75 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 152, IR: 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =23 Hz, 2H); 1,1(t, 3H); 1,2(t, 7,5 Hz, 3H); 4,0(q, 2H); 4,2(m, 2H); 7,2–7,9(m, 4H), 8,4(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ = 24,7;  $m/z$ (intensité relative): 339( $\text{M}^+$ , 18), 267( $\text{M}^+ - \text{CONHEt}$ , 15), 72(CONHEt, 100).

**5b**: Rdt= 77 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 157, IR: 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =24 Hz, 2H); 1,0(d, 6H); 1,2(t, 7,3 Hz, 3H); 2,3(m, 1H); 4,2(m, 2H); 7,2–8,0(m, 4H); 8,3(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ = 25,1;  $m/z$ (intensité relative): 353( $\text{M}^+$ , 20), 267( $\text{M}^+ - \text{CONHiPr}$ , 9), 86(CONHiPr, 100).

**5c**: Rdt= 72 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 146, IR: 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =22 Hz, 2H); 1,0(t, 3H); 1,2(t, 7,4 Hz, 3H); 1,6(m, 2H); 2,2(t, 2H); 4,2(m, 2H); 7,2–7,8(m, 4H), 8,5(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ = 24,6;  $m/z$ (intensité relative): 353( $\text{M}^+$ , 21), 267( $\text{M}^+ - \text{CONHPr}$ , 12), 86(CONHPr, 100).

**5d**: Rdt= 83 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 188, IR: 3330 (NH); 1680 (C=O), 1230(P=O), 1045(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =23 Hz, 2H); 1,2(t, 7,5 Hz, 3H); 4,2(m, 2H); 7,2–8,1(m, 9H), 8,3(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ = 24,8;  $m/z$ (intensité relative): 387( $\text{M}^+$ , 21), 267( $\text{M}^+ - \text{CONHPh}$ , 8), 120(CONHPh, 100), 77(Ph, 10).

**5e**: Rdt= 65 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 136, IR: 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1050(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,2(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =23 Hz, 2H); 1,0(t, 7,3Hz, 3H); 3,1(q, 7,3Hz, 2H); 4,0(s, 6H); 7,2–7,9(m, 4H), 8,1(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}$ = 25,5;  $m/z$ (intensité relative): 311( $\text{M}^+$ , 20), 239( $\text{M}^+ - \text{CONHEt}$ , 10), 72(CONHEt, 100).

**5f**: Rdt= 68 %,  $\text{F}^\circ\text{C}$ = 145, IR: 3335 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,2(d,  $^2J_{\text{P-H}}$ =22 Hz, 2H); 1,0(d, 6H); 2,2(m, 1H);

4,0(s, 6H); 7,2–7,8(m, 4H), 8,3(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}=25,4$ ;  $m/z$ (intensité relative): 325( $\text{M}^+$ , 26), 239( $\text{M}^+-\text{CONHiPr}$ , 8), 86( $\text{CONHiPr}$ , 100).

### Préparation des 2-phosphonométhyl N-hydrazidobenzimidazoles: 6a-e

A une solution du benzimidazole phosphorylé **4** ( $10^{-2}$  mole) dans 30 ml d'éthanol, on ajoute  $1,2 \cdot 10^{-2}$  mole d'hydrazine ou d'un de ses dérivés; on laisse le mélange sous agitation pendant 24 heures; on procède ensuite à une purification par colonne chromatographique pour isoler le composé **6**, qui sera recristallisé dans l'éthanol.

**6a:** Rdt= 75 %, huile, IR: 3330 (NH); 3280( $\text{NH}_2$ ), 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}=22$  Hz, 2H); 1,2(t, 7,4 Hz, 3H); 4,2(m, 2H); 7,2–7,8(m, 4H), 8,5(s, NH, 1H), 5,6(s.l.,  $\text{NH}_2$ , 2H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}= 25,0$ ;  $m/z$ (intensité relative): 326( $\text{M}^+$ , 22), 267( $\text{M}^+-\text{CONHNH}_2$ , 10), 59( $\text{CONHNH}_2$ , 100).

**6b:** Rdt= 78 %,  $\text{F}^\circ\text{C}= 212$ , IR: 3320 (NH); 3340 (NH); 1690 (C=O); 1230(P=O); 1050(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}=23$  Hz, 2H); 1,2(t, 7,4 Hz, 3H); 4,2(m, 2H); 7,2–7,8(m, 9H), 8,5(s, NH, 1H), 5,6(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}= 24,6$ ;  $m/z$ (intensité relative): 402( $\text{M}^+$ , 26), 267( $\text{M}^+-\text{CONHNHPh}$ , 6), 135( $\text{CONHNHPh}$ , 100), 77(Ph, 12).

**6c:** Rdt= 78 %,  $\text{F}^\circ\text{C}= 172$ , IR: 3330 (NH); 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1045(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}=24$  Hz, 2H); 1,3(s, 3H), 1,1(t, 7,4 Hz, 3H); 4,1(m, 2H); 7,2–7,8(m, 9H), 8,5(s, NH, 1H), 5,6(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}= 25,2$ ;  $m/z$ (intensité relative): 340( $\text{M}^+$ , 28), 267( $\text{M}^+-\text{CONHNHMe}$ , 12), 73( $\text{CONHNHMe}$ , 100).

**6d:** Rdt= 73 %, huile, IR: 3340 (NH); 3280( $\text{NH}_2$ ), 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}=23$  Hz, 2H); 3,8(s, 6H); 7,2–7,8(m, 4H), 8,3(s, NH, 1H), 5,8(s.l.,  $\text{NH}_2$ , 2H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}= 25,6$ ;  $m/z$ (intensité relative): 298( $\text{M}^+$ , 16), 239( $\text{M}^+-\text{CONHNH}_2$ , 10), 59( $\text{CONHNH}_2$ , 100).

**6e:** Rdt= 80 %,  $\text{F}^\circ\text{C}= 163$ , IR: 3320 (NH); 3340 (NH); 1690 (C=O), 1230(P=O), 1040(P-O-);  $\text{RMN}^1\text{H}$ : 3,3(d,  $^2J_{\text{P-H}}=24$  Hz, 2H); 1,3(s, 3H); 3,8(s, 6H); 7,2–7,8(m, 9H), 8,4(s, NH, 1H), 5,5(s, NH, 1H);  $\text{RMN}^{31}\text{P}= 25,8$ ;  $m/z$ (intensité relative): 374( $\text{M}^+$ , 20), 239( $\text{M}^+-\text{CONHNHPh}$ , 14), 135( $\text{CONHNHPh}$ , 100), 77(Ph, 10).

### Références

1. A. F. Pozharskii, A. D. Garnovskii et A. M. Simonov; *Russ. Chem. Rev.* **35**(2), 122, (1966).
2. K. Kubo, Y. Inada, Y. Sugiura, M. Ojima et T. Naka; *J. Med. Chem.*, **36**, 1772 (1993).
3. M. Murray, A.J. Ryan et P.J. Little; *J. Little; J. Med. Chem.* **25**, 887 (1982).
4. M. Winn et J. Kynel; U.S. 4. 093, 726; *Chem. Abstr.* **89**, 197600n (1978).
5. E. Alcalde, I. Dinarès, L.P. Garcia et T. Roca; *synthesis*, 395 (1992).
6. H. Wang, R.E. Partch et Y. Li; *J. Org. Chem.* **62**, 5222 (1997).
7. M.A. Philips; *J. Chem. Soc.* 2393 (1928).
8. A.I. Razumov et P.A. Gurevich; *Tr. Kazan. Khim. Tekhnol. Inst.* **36**, 480 (1967); *Chem. Abstr.* **70**, 20160a (1969).
9. A.I. Razumov et P.A. Gurevich; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **37**, 1537 (1967); *Zokha 4; Zh. Obshch. Khim.*, **37**, 1620 (1967).
10. B. B. Jarvis et J. C. Saukaitis; *J. C. Saukaitis; J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7708 (1973).
11. B. P. Czech, D. H. Desai, J. Koszuk, A. Czech, D. A. Babb, T. W. Robinson et R. A. Bartsch; *J. Het. Chem.*, **29**, 867 (1992).
12. A. Rached, G.B. Mouysset, M. Payard, J. Bellan, R. Bonnafeous, P. Loiseau et P. Gayral; *Eur. J. Med. Chem.* **27**, 425 (1992).
13. J.P. Finet, C. Frejaville, R. Lauricella, F. Le Moigne, P. Stipa et P. Tordo; *Phosphorus and Sulfur*, **81**, 17 (1993).
14. A. Ben Akacha, N. Ayed et B. Baccar; *Phosphorus and Sulfur*, **55**, 205 (1991).
15. Y. M. Volovenko, T. V. shokol, I. B. Kulil et F. S. Babichev; *Ukr. Khim. Zh.* **61**(7-8), 131 (1995); *Chem. Abstr.* **125**, 275737r (1996).
16. Y. K. Rodi, L. Lopez, J. Bellan, J. Barrans et E. M. Essassi; *Phosphorus and Sulfur*, **85**, 225 (1993).
17. A. Harizi, B. Hajjem, H. Zantour et B. Baccar; *Phosphorus and Sulfur*, (accepté pour publication le : 6 / 7 / 1999).
18. A. Harizi, B. Hajjem et B. Baccar; *Revue Roumaine de Chimie*, **43**. 35 (1998).