



**HAL**  
open science

# Méthodologie de synthèse d'imidazoles et de benzimidazoles. Approche de synthèse de la benzosceptrine et évaluation biologique.

Minh Quan Tran

► **To cite this version:**

Minh Quan Tran. Méthodologie de synthèse d'imidazoles et de benzimidazoles. Approche de synthèse de la benzosceptrine et évaluation biologique.. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS068 . tel-01260895

**HAL Id: tel-01260895**

**<https://theses.hal.science/tel-01260895>**

Submitted on 22 Jan 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS068

THESE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A  
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N°571  
Sciences Chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes  
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

**Monsieur Minh Quan TRAN**

Méthodologie de synthèse d'imidazoles et de benzimidazoles  
Approche de synthèse de la benzosceptrine et évaluation biologique

**Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 3 novembre 2015 :**

**Composition du Jury :**

Mme Marie-Christine SCHERRMANN	Professeur, Université Paris-Sud	Présidente du Jury
M. Gilles DUJARDIN	Professeur, Université du Maine	Rapporteur
Mme Delphine JOSEPH	Professeur, Université Paris-Sud	Rapporteur
M. Stéphane BACH	Ingénieur de Recherche, CNRS-Roscoff	Examineur
M. Thanh Binh NGUYEN	Chargé de Recherche, ICSN-CNRS	Examineur
M. Ali AL-MOURABIT	Directeur de Recherche, ICSN-CNRS	Directeur de thèse



## Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) de Gif-sur-Yvette sous la direction et l'encadrement de Messieurs Ali AL-MOURABIT, Directeur de Recherche et Thanh Binh NGUYEN, Chargé de Recherche au CNRS. Je remercie tous les responsables de l'école doctorale ED470-Paris Sud devenue ED 2MIB-Paris Saclay de m'avoir accompagné durant toutes ces années de M2R et de doctorat.

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse :

- Madame Delphine JOSEPH, Professeur à l'Université Paris-Saclay
- Monsieur Gilles DUJARDIN, Directeur de Recherche à l'Université du Maine
- Madame Marie-Christine SCHERRMANN, Professeur à l'Université Paris-Saclay
- Monsieur Stéphane BACH, Ingénieur de Recherches à la Station Biologique de Roscoff.

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements aux directeurs successifs de l'ICSN, le Professeur David CRICH, le Professeur Max MALACRIA et le Docteur Angéla MARINETTI, qui m'ont permis de réaliser mes travaux de thèse à l'ICSN.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur Ali AL-MOURABIT de m'avoir accepté et accueilli dans son laboratoire et de m'avoir soutenu pendant cette thèse. Merci pour la liberté d'action que tu m'as accordée dans la conduite de mes recherches, tous tes conseils dès que j'en avais besoin, pour ta disponibilité, ta confiance et également pour toutes les heures que tu as passées à relire ma thèse.

Je voudrais remercier tout particulièrement Monsieur Thanh Binh NGUYEN pour son soutien et les nombreux conseils judicieux qu'il a su me prodiguer presque tous les jours tout au long de ce travail. Tu es non seulement mon professeur, mais aussi mon grand frère et mon ami précieux. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Mais surtout, merci pour tes dépenses de temps pour moi.

J'aimerais maintenant remercier Madame Ludmila ERMOLENKO pour sa contribution au bon fonctionnement du laboratoire, notamment pour les commandes de produits, pour sa gentillesse et les nombreuses discussions au laboratoire. Je souhaite aussi remercier Madame Céline MORIOU pour son aide en HPLC.

Je remercie également tous les étudiants du laboratoire que j'ai pu côtoyer pendant ces trois ans pour l'atmosphère agréable, pour leur gentillesse, et aussi pour les nombreuses discussions tant scientifiques que quotidiennes au laboratoire. Un grand merci à Mathilde CORBIN pour son aide précieuse lors de la relecture du manuscrit de ma thèse.

Mes remerciements vont également aux personnes avec qui j'ai pu collaborer, notamment : Madame Elise TRAN HUU DAU, responsable de la modélisation moléculaire, qui a accepté de m'initier à la modélisation moléculaire; Monsieur Pascal RETAILLEAU pour son aide en Diffraction des rayons X; Monsieur Jean-François GALLARD, et Karim HAMMAD pour leur aide en RMN; Monsieur Nicolas ELIE pour son aide en HRMS. Un grand merci à toutes les équipes de l'ICSN pour leurs généreux dons en produits chimiques et pour l'ambiance de travail agréable dans l'Institut.

Je voudrais remercier Trang MAI pour son aide sur les terminologies de biologie et pour les discussions aimables pendant nos déjeuners.

Enfin, j'aimerais remercier Madame Corine RUELLO, secrétaire de l'Ecole Doctorale de Chimie de Paris-Saclay, pour son aide pour mes démarches administratives; et le service Science-Accueil pour son support précieux pour ma demande de titre de séjour de la dernière année de thèse.

- Parce qu'une thèse ne serait pas vivable sans des moments de détente et de loisirs, je voudrais ensuite remercier ceux qui m'ont accompagné dans ma vie hors du laboratoire. Tout d'abord, un grand merci à la chorale Hopcaquehuong pour tous les magnifiques moments partagés. En particulier un énorme merci à Madame Ngan-Ha NGUYEN et Monsieur Tich-Ky NGUYEN pour leur aide précieuse lors de mon opération à l'hôpital et de ma convalescence à la maison.

Je remercie chaleureusement Thao Nguyen LE LAM, une très bonne amie à moi, pour ton aide précieuse et amicale dans les moments difficiles et aussi les temps joyeux qu'on a passés ensemble.

- Pour finir, je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, ma petite sœur et tous les autres membres de ma grande famille qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études et m'encouragé à aller plus loin.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1.....</b>	<b>3</b>
<b>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES SCEPTRINES ET BENZOSCEPTRINES : ISOLEMENT ET STRATEGIE DE SYNTHÈSE .....</b>	<b>3</b>
1.1. FAMILLE DES BENZOSCEPTRINES : ORIGINE, STRUCTURE ET ACTIVITE BIOLOGIQUE.....	3
1.1.1. Pyrrole-2-aminoimidazole (P-2-AIs) .....	3
1.1.2. Benzosceptrines .....	4
1.2. RAPPELS DE SYNTHÈSE TOTALE DE LA SCEPTRINE-DERIVE PROCHE DE LA BENZOSCEPTRINE .	6
1.2.1. Rappels de synthèse totale de la sceptrine .....	7
1.2.2. Rétrosynthèse de la benzosceptrine.....	11
1.2.2.1. Approche via la formation du benzocyclobutène à partir d'un intermédiaire benzynique .....	12
1.2.2.2. Approche via électrocyclisation.....	13
1.2.2.3. L'approche via la cycloaddition 2+2 du benzo-bis-2-aminoimidazole et de l'alcène symétrique .....	13
<b>CHAPITRE 2.....</b>	<b>15</b>
<b>NOUVELLES SYNTHÈSES DE 2-AMINOENZIMIDAZOLES.....</b>	<b>15</b>
<b>APPLICATIONS A LA SYNTHÈSE DES ANALOGUES DE LA BENZOSCEPTRINE.....</b>	<b>15</b>
2.1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES 2-AMINOENZIMIDAZOLES .....	15
2.1.1. Formation des liaisons 2 et 5 du 2-AB .....	17
2.1.1.1. Condensation des <i>o</i> -phénylènediamines avec des halogénures de cyanogène .....	17
2.1.1.2. Condensation des <i>o</i> -phénylènediamines avec des cyanamides .....	18
2.1.1.3. Condensation des <i>o</i> -phénylènediamines avec des dichlorures de carboimidoyl .....	19
2.1.1.4. Condensation des <i>o</i> -phénylènediamines avec d'autres <i>bis</i> -électrophiles.....	19
2.1.1.5. Couplage des <i>o</i> -phénylènediamines sur les isothiocyanates.....	20
2.1.1.6. Couplage oxydant des <i>o</i> -phénylènediamines sur les isosélérocyanates.....	21
2.1.1.7. Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine avec des carbodiimides.....	21
2.1.1.8. Couplage oxydant des <i>o</i> -phénylènediamines sur les isonitriles.....	21
2.1.2. Formation de la liaison 1 du 2-AB.....	22
2.1.2.1. Remplacement du groupement chlorure par une amine .....	23
2.1.2.2. Remplacement du groupement acide sulfonique par une amine .....	23
2.1.2.3. C-H activation du 2-Hydrobenzimidazole catalysée par l'acétate de cuivre.....	24
2.1.3. Formation de la liaison 2 du 2-AB.....	25
2.1.3.1. Déshydrosulfuration-cyclisation des ( <i>o</i> -aminophényl)thiourées .....	25
2.1.3.2. Déshydratation-cyclisation des ( <i>o</i> -aminophényl)urées.....	26
2.1.3.3. Réduction des <i>o</i> -cyanoaminonitrobenzènes.....	27
2.1.3.4. Réarrangement des 1-aryl-2-cyanodiazétidinones.....	27
2.1.4. Formation de la liaison 3 du 2-AB.....	28
2.1.4.1. Amination de la liaison C-H - cyclisation des 3-nitrophénylguanidines .....	28
2.1.4.2. C-H amination-cyclisation des arylguanidines .....	28
2.1.4.3. C-X amination-déhalogénéation des <i>o</i> -haloarylguanidines.....	29
2.1.5. Formation des liaisons 1 et 4 du 2-AB.....	30
2.1.5.1. Addition-cyclisation en cascade entre des amines et des <i>o</i> - halogénophénylcarbodiimides.....	30
2.1.5.2. Addition-cyclisation entre des amines et des diarylcarbodiimides.....	30
2.1.5.3. Réaction en cascade d'un arylcyanamide avec l'acide arylboronique et une amine ...	31
2.1.6. Formation des liaisons 2 et 4 du 2-AB .....	32
2.1.7. Formation des liaisons 3 et 4 du 2-AB : Condensation d' <i>o</i> -dihaloarènes avec une guanidine substituée .....	33
2.1.8. Autre méthode : Formation du cycle benzénique.....	33

2.1.9.	<i>Idées de synthèse du benzo-bis-2-aminoimidazole via les méthodes connues</i>	34
2.2.	ADDITION-CYCLISATION DES NUCLEOPHILES 1,3-BIS-AZOTES SUR LA 1,4-BENZOQUINONE	37
2.2.1.	<i>Quinones</i>	37
2.2.2.	<i>1,4-Benzoquinone</i>	38
2.2.3.	<i>Bibliographie sur l'addition-cyclisation de 1,3-bis-nucléophiles sur la 1,4-BQ</i>	39
2.2.3.1.	Condensation des 1,3-C, <i>O</i> -bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ	39
2.2.3.2.	Condensation des 1,3-C, <i>N</i> -bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ-réaction de Nenitzescu	40
2.2.3.3.	Condensation des 1,3-S, <i>N</i> -bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ	42
2.2.3.4.	Condensation des 1,3- <i>N,N</i> -bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ	42
2.2.4.	<i>Nos travaux de l'addition-cyclisation de guanidines sur la 1,4-benzoquinone</i>	45
2.2.5.	<i>Addition-cyclisation de la 2-aminopyrimidine sur les 1,4-quinones<sup>95</sup></i>	52
2.3.	APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE BENZO-BIS-2-AMINOIMIDAZOLE <sup>95</sup>	55
2.3.1.	<i>Oxydation</i>	55
2.3.2.	<i>Addition-dismutation-déprotection</i>	56
2.3.2.1.	Rappels bibliographiques	56
2.3.2.2.	<i>Nos travaux</i>	58
<b>CHAPITRE 3</b>		<b>63</b>
<b>CHIMIE MEDICINALE :</b>		<b>63</b>
<b>SYNTHÈSE DE 2-AMINOIMIDAZOLES ET ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES</b>		<b>63</b>
3.1.	SYNTHÈSE DE 2-AMINOIMIDAZOLES	63
3.1.1.	<i>Réaction d'addition-cyclisation entre la 1,4-BQ et des amidines</i>	64
3.1.2.	<i>Déshydratation-aromatisation de l'adduit 60</i>	67
3.1.3.	<i>Halogénéation du produit aromatique 61</i>	69
3.1.4.	<i>Nitration du produit 61a</i>	70
3.1.5.	<i>Couplage oxydant d'<i>o</i>-phénylènediamines sur les isonitriles</i>	70
3.1.6.	<i>Couplage oxydant d'<i>o</i>-phénylènediamines sur les isothiocyanates</i>	74
3.1.7.	<i>Approche vers le benzo-bis-2-méthylimidazole, un analogue de benzosceptrine à partir du <i>p</i>-phénylènediacétamide</i>	76
3.2.	ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES	79
3.2.1.	<i>Produits de la chimiothèque</i>	79
3.2.2.	<i>Tests de cytotoxicité sur les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal)</i>	80
3.2.3.	<i>Tests d'inhibition de kinases</i>	81
3.2.4.	<i>Conclusion</i>	81
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b>		<b>83</b>
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE</b>		<b>87</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>159</b>

## Abréviations

<b>1</b>	1,4-BQ	1,4-benzoquinone
	1,4-NQ	1,4-naphtoquinone
<b>2</b>	2-AB	2-aminobenzimidazole
	2-AP	2-aminopyrimidine
<b>A</b>	ADN	acide désoxyribonucléique
<b>B</b>	bipy	bipyridine
<b>C</b>	<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
<b>D</b>	DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
	DIB	diacétoxyiodobenzène
	DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
	DIC	diisopropylcarbodiimide
	DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
	DMEM	Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	diméthylsulfoxyde
<b>E</b>	EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
	EDPBT	<i>bis</i> -tribromure de 1,1'-(éthane-1,2-diyl)dipyridinium
<b>I</b>	IC <sub>50</sub>	concentration inhibitrice médiane
<b>M</b>	MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<b>N</b>	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<b>P</b>	PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
	PMBG	<i>p</i> -méthoxybenzylguanidine
	P-2-AIs	pyrrole-2-aminoimidazole alcaloïdes
<b>R</b>	rdt	rendement
	RSA	relation structure à activité
<b>T</b>	TFA	acide trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	t.a.	température ambiante





# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'homme est né dans la Nature et, par conséquent, sa vie dépend fortement de la Nature. Depuis toujours, l'homme doit compter sur la nature pour résoudre ses problèmes de nourriture, de l'habillement, du logement, d'énergie et surtout de soins et de médicaments. En effet, depuis la préhistoire, l'homme savait déjà comment utiliser les composés naturels pour se soigner. Le monde végétal, grâce à sa facilité d'accès, a ainsi été exploité en premier dans le domaine pharmaceutique.

Ce n'est que plus récemment, au début des années 1960s que le milieu marin a commencé à susciter un grand intérêt scientifique pour les chimistes et les biologistes. En 2015, un total de 228 450 espèces marines a été découvert, allant des espèces algues aux baleines bleues, et on estime qu'il y a entre 500 000 et 2 millions d'organismes marins multicellulaires qui sont encore inconnues.<sup>1</sup> Avec environ 2000 nouvelles espèces marines identifiées chaque année, le monde marin est considéré comme ressource potentielle de nouveaux produits naturels tant au niveau des structures originales qu'au niveau des activités biologiques intéressantes. La recherche et la mise en valeur des composés d'origine marine est donc d'une grande importance.

A l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) de Gif-sur-Yvette, l'équipe qui m'a accueilli s'intéresse à l'extraction de métabolites à partir des éponges marines d'une part et à la recherche de nouvelles méthodologies pour la synthèse de ces métabolites et de leurs analogues bioactifs d'autre part. Dans ce contexte, les objectifs de ma thèse consistaient à :

- La mise au point des nouvelles méthodologies de synthèse
- L'application de ces méthodes à la synthèse des métabolites isolés par notre équipe et de leurs analogues
- La synthèse de dérivés de produits naturels pour les études de chimie médicinale
- La valorisation des produits synthétisés et analogues par les évaluations biologiques

---

<sup>1</sup> (a) <http://uk.businessinsider.com/r-oceans-yield-1500-new-creatures-many-others-lurk-unknown-2015-3?r=US&IR=T> (b) <http://news.discovery.com/animals/whales-dolphins/marine-species-unknown-121115.htm> (consulté le 8/9/2015)

Le travail présenté dans ce mémoire est organisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre consiste en une introduction de la famille des benzosceptrines : leurs origines, leurs structures et leurs activités biologiques. Cette partie commence par des rappels bibliographiques sur les synthèses totales de la sceptrine suivis par une rétrosynthèse de la benzosceptrine A et ses dérivés proches.
- Le deuxième chapitre présente l'étude de la méthodologie de synthèse de 2-aminobenzimidazoles et comment elle nous a permis d'accéder au noyau benzo-*bis*-2-aminoimidazole, une partie importante de la benzosceptrine.
- Le troisième chapitre est consacré à la préparation des dérivés de 2-aminobenzimidazoles pour la chimie médicinale. Ce travail est réalisé en élargissant la méthodologie mise au point, en effectuant des modifications chimiques sur les produits synthétisés et également en mettant au point des nouvelles méthodes de synthèse. Il est aussi rapporté dans ce chapitre les résultats des tests biologiques de la chimiothèque que nous avons constituée.

# **CHAPITRE 1**

**Rappels bibliographiques sur les sceptrines et  
benzosceptrines : isolement et strat égie de synth èse**



## CHAPITRE 1

# Rappels bibliographiques sur les sceptrines et benzosceptrines : isolement et stratégie de synthèse

### 1.1. Famille des benzosceptrines : origine, structure et activité biologique

Les **benzosceptrines**, isolées à partir d'éponges marines, sont des métabolites azotés à structures originales de type dimère de **pyrrole-2-aminoimidazole (P-2-AIs)** décrits très récemment par notre équipe.

#### 1.1.1. Pyrrole-2-aminoimidazole (P-2-AIs)

Les P-2-AIs constituent une famille d'alcaloïdes exclusivement d'origine marine et provenant d'éponges appartenant aux familles *Agelasidae*, *Halichondridae* et *Axinellidae*. C'est un groupe de molécules qui fait partie des métabolites les plus intéressants non seulement au niveau de la diversité structurale mais encore au niveau des activités biologiques.<sup>2</sup> D'un point de vue biosynthétique les études approfondies sur la biogenèse et la synthèse biomimétique proposent la clathrodine, l'hyménidine et l'oroidine comme précurseurs de tous les P-2-AIs (figure 1-1).<sup>3</sup> Ces précurseurs, proviennent eux même des acides aminés comme la proline, l'arginine, l'ornithine et la lysine.<sup>4</sup>

En ce qui concerne leur structure, ces trois monomères contiennent un groupement pyrrole carboxamide lié à un cycle 2-aminoimidazole via une chaîne de propénamine. Leurs congénères complexes dimériques et téramériques, se forment par de multiples modes de formation et transformation: tautomérisation, formation de liaisons C-C/C-N, cyclisation ainsi que des réarrangements en cascade et changement de degrés d'oxydation.<sup>2</sup>

Au niveau de l'intérêt biologique, les P-2-AIs présentent différentes activités très intéressantes, telles que des activités inhibitrices de kinases,<sup>5</sup> antibactérienne,<sup>6</sup> antifongique,<sup>6</sup> antibiofilm<sup>7</sup> et

---

<sup>2</sup> Appenzeller, J.; Al-Mourabit, A. In *Biomimetic Organic Synthesis*; Poupon, E., Nay, B., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2011, pp 225-269.

<sup>3</sup> Al-Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237.

<sup>4</sup> Genta-Jouve, G.; Cachet, N.; Holderith, S.; Oberhañsli, F.; Teyssié, J.-L.; Jeffree, R.; Al-Mourabit, A.; Thomas, O. P. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2298.

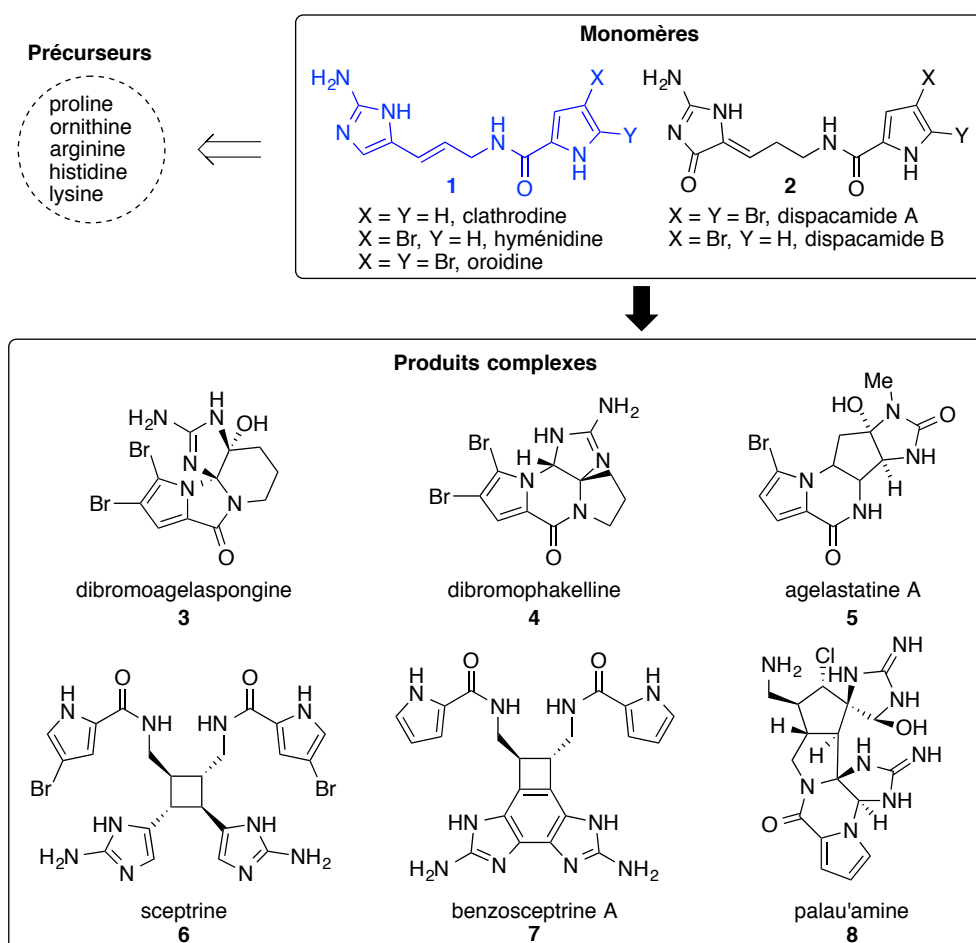
<sup>5</sup> Meijer, L.; Thumissen, A. M. W. H.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51.

<sup>6</sup> Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 122.

<sup>7</sup> Rogers, S. A.; Huigens III, R. W.; Cavanagh, J.; Melander, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, *54*, 2112.



antifouling.<sup>8</sup> C'est pourquoi au cours des trois dernières décennies, les P-2-AIs ont attiré beaucoup d'intérêts scientifiques dans des domaines multidisciplinaires. Jusqu'à aujourd'hui, il y a plus de 150 molécules de cette famille d'alcaloïdes qui ont été isolées et étudiées.<sup>9</sup>



**Figure 1-1.** Quelques exemples de la famille d'alcaloïdes P-2-AIs issus d'acides aminés

### 1.1.2. Benzoscepтрines

En 2009 et 2010, l'isolement des **benzoscepтрines A, B et C** a été rapporté.<sup>10</sup> La **benzoscepтрine A** a été isolée de l'éponge marine *Agelas cf. mauritiana* recoltée sur les récifs coraliens des îles Salomon. Les **benzoscepтрine B et C** ont été isolées de deux autres éponges *Phakellia sp.* et *Agelas dendromorpha* en Nouvelle-Calédonie.

<sup>8</sup> (a) Yamada, A.; Kitamura, H.; Yamaguchi, K.; Fukuzawa, S.; Kamijima, C.; Yazawa, K.; Kuramoto, M.; Wang, G.-Y.-S.; Fujitani, Y.; Uemura, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3061. (b) Donlan, R. M.; Costerton, J. W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 167.

<sup>9</sup> (a) Al-Mourabit, A.; Zancanella, M. A.; Tilvi, S.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1229. (b) Lejeune, C.; Tian, H.; Appenzeller, J.; Ermolenko, L.; Martin, M. T.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 903. (c) Ma, Y.; De, S.; Chen, C. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1145.

<sup>10</sup> (a) Appenzeller, J.; Tilvi, S.; El Bitar, H.; Martin, M. T.; Gallard, J. F.; Tran Huu Dau, E.; Debitus, C.; Laurent, D.; Moriou, C.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4874. (b) Tilvi, S.; Moriou, C.; Martin, M. T.; Gallard, J. F.; Sorres, J.; Patel, K.; Petek, S.; Debitus, C.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 720. (c) Kubota, T.; Araki, A.; Yasuda, T.; Tsuda, M.; Fromont, J.; Aoyama, K.; Mikami, Y.; Wächli, M. R.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7268.

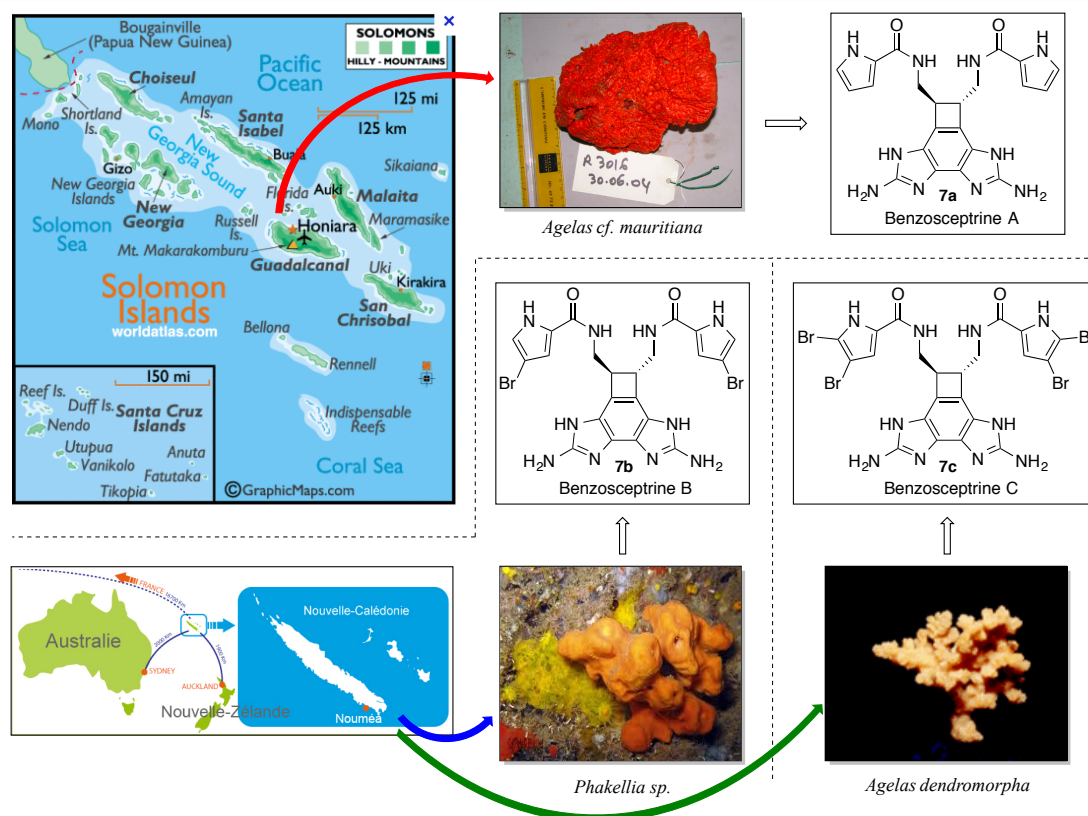


Figure 1-2. Origines géographique et taxonomiques des benzosceptrines<sup>11</sup>

Au niveau de la structure, ces composés sont des congénères dimériques de type P-2-AIs. Ils comportent un axe de symétrie  $C_2$ , un noyau de benzocyclobutène fusionné avec deux hétérocycles 2-aminoimidazole (figure 1-3).

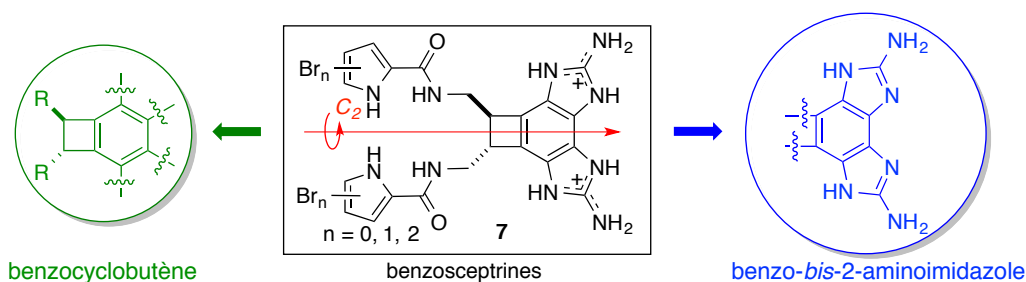


Figure 1-3. Structure des benzosceptrines

Selon les résultats préliminaires de tests biologiques, les benzosceptrines présentent des activités sur des kinases et en antibactérien. La **benzosceptrine B** montre une activité inhibitrice sélective de la kinase CK1 ( $IC_{50} = 0,68 \mu M$ ) alors que la **benzosceptrine C** possède une activité antibactérienne contre certaines bactéries et certains champignons (tableau 1-1).<sup>10c</sup>

<sup>11</sup> (a) <http://www.earth-of-fire.com/article-les-archipels-volcaniques-du-pacifique-sud-3-volcans-des-iles-salomon-et-santa-cruz-101761492.html> (b) <http://www.univ-nc.nc/international/unc-international/nouvelle-campus-international> (consulté le 8/9/2015)

**Tableau 1-1.** Activité antibactérienne de la benzosceptrine C

Bactérie	IC <sub>50</sub> (µg/mL)
<i>Bacillus subtilis</i>	13,0
<i>Escherichia coli</i>	13,0
<i>Micrococcus luteus</i>	6,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	6,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	13,0
<i>Candida albicans</i>	13,0
<i>Aspergillus niger</i>	13,0

En conséquence, leurs structures originales et leurs activités biologiques intéressantes en font des cibles de choix pour la synthèse totale accompagnée d'un développement méthodologique pour ce type de structures.

## 1.2. Rappels de synthèse totale de la sceptrine – dérivé proche de la benzosceptrine

Les **benzosceptrines** n'ayant jamais été synthétisées, nous avons étudié la bibliographie de synthèse totale de la **sceptrine**, un congénère très proche de notre molécule cible. Même si la benzosceptrine présente une structure plus complexe que la sceptrine, leurs synthèses totales peuvent avoir des approches communes. Nous allons donc passer en revue les approches et les stratégies mises en œuvre pour la synthèse de sceptrine afin de les mettre à profit dans notre stratégie pour les benzosceptrines.

En effet, les informations fournies par la détermination structurale, la biosynthèse,<sup>12</sup> la synthèse biomimétique des P-2-AIs<sup>9,13</sup> sont précieuses pour les études de synthèse totale de ce type de composés.

La première synthèse totale de la sceptrine a été rapportée en 2004,<sup>14</sup> suivie de celle des autres dimères : l'agéliférine, le nagélamide E, l'oxysceptrine et l'acide nakamurique en 2007.<sup>15</sup> Plus récemment, le succès le plus brillant dans ce domaine est la synthèse de la palau'amine, de l'axinellamine et de la massadine réalisée par Baran et coll. en 2011.<sup>16</sup> Ces auteurs ont profité

<sup>12</sup> (a) Stout, E. P.; Wang, Y.-G.; Romo, D.; Molinski, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4877. (b) Stout, E. P.; Morinaka, B. I.; Wang, Y.-G.; Romo, D.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 527. (c) Wang, X.; Morinaka, B. I.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 625.

<sup>13</sup> Wang, X.; Wang, X.; Tan, X.; Lu, J.; Cormier, K. W.; Ma, Z.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18834.

<sup>14</sup> (a) Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726. (b) Birman, V. B.; Jiang, X.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2369.

<sup>15</sup> (a) Baran, P. S.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674. (b) O'Malley, D. P.; Li, K.; Maue, M.; Zografos, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762.

<sup>16</sup> (a) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095. (b) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710.

de l'extraordinaire avancée dans la compréhension de la réactivité de cette famille de molécules des deux dernière décennies.

### 1.2.1. Rappels de synthèse totale de la sceptrine

Dès son premier isolement par Faulkner et Clardy en 1981,<sup>17</sup> la sceptrine s'est présentée comme une molécule intéressante et attirante non seulement pour les chimistes (en raison de sa structure originale) mais aussi pour les biologistes (grâce à ses activités antibactérienne, antivirale, antihistaminique et antimuscarinique).<sup>17,18</sup> La synthèse totale de cette molécule a été ainsi étudiée avec soin.

- Les premiers essais de synthèse de la sceptrine ont été réalisés par Baran en 2004.<sup>15b</sup> Au début, en suivant un protocole déjà publié,<sup>19</sup> le cyclobutane **11** (*trans-trans-trans en mélange avec le cis-trans-cis*) a été synthétisé via une photodimérisation de l'ester **10** obtenu par l'allylation de l'acide urocanique.

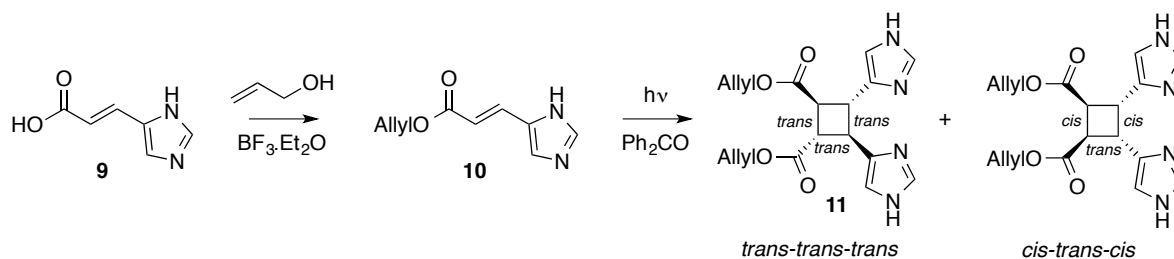
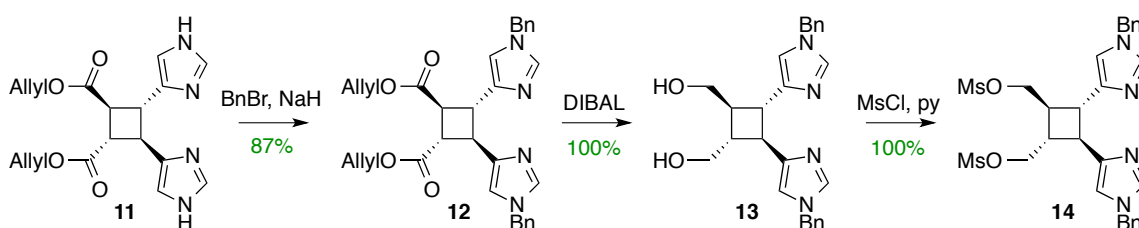


Schéma 1-1. Formation du cyclobutane *trans-trans-trans*

Ce produit cyclique **11** a ensuite été *N*-benzylé, réduit par le DIBAL et puis mésylé par le MsCl pour former le *bis*-mésylate **14** (schéma 1-2). Toutefois, cette synthèse a été bloquée suite à des échecs de toutes les tentatives d'amination du produit **14** et de son précurseur **13** (schéma 1-2).<sup>15b</sup>



<sup>17</sup> Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772.

<sup>18</sup> (a) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965. (b) Cafieri, F.; Carnuccio, R.; Fat-torusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Vallefucio, T. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2283. (c) Rosa, R.; Silva, W.; de Motta, E.; Rodriguez, A. D.; Morales, J. J.; Ortiz, M. *Experientia* **1992**, *48*, 885. (d) Vassas, A.; Bourdy, G.; Paillard, J. J.; Lavayre, J.; Pais, M.; Quirion, J. C.; Debitus, C. *Planta Med.* **1996**, *62*, 28.

<sup>19</sup> D'Auria, M.; Raicoppi, R. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *112*, 145.

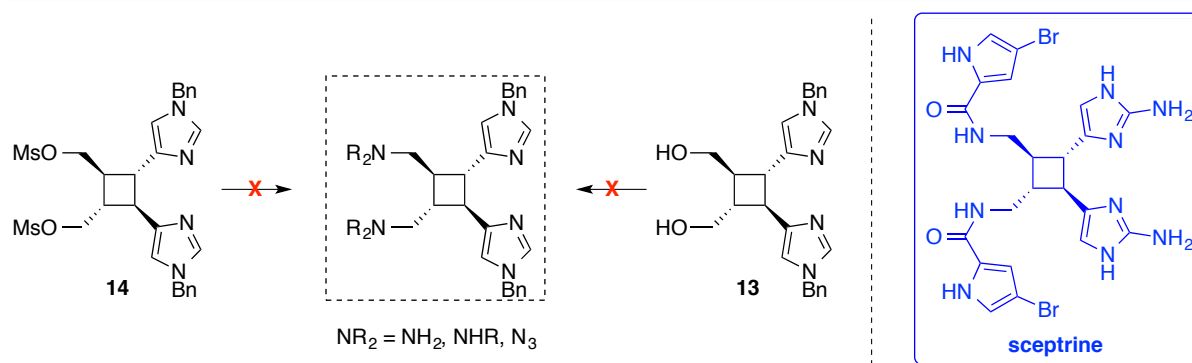


Schéma 1-2. Premier essai de synthèse de la sceptrine par Baran

Une deuxième stratégie a alors été proposée par la même équipe de Baran.<sup>14</sup> Au début, l'oxaquadracyclane **17** a été préparé par la cycloaddition [4+2] du 2,5-diméthylfuranne **15** et de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle.<sup>20</sup> Ce composé a ensuite été transformé en céto-ester de cyclobutane **18** via un réarrangement en conditions acides.<sup>21</sup> En comparaison avec la méthode précédente,<sup>14b</sup> cette transformation a constitué une alternative originale et efficace en raison de sa simplicité, de son bon rendement et surtout de sa diastéréosélectivité donnant uniquement le cyclobutane *trans-trans-trans*.<sup>13,14b</sup>

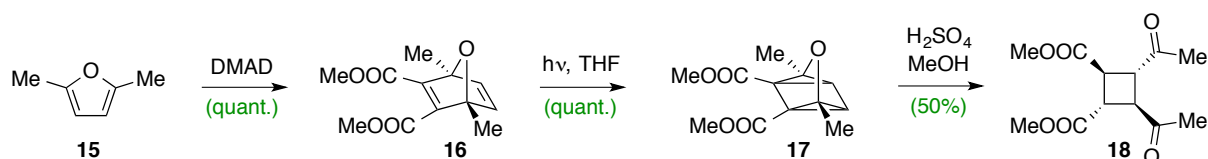


Schéma 1-3. Préparation du céto-ester de cyclobutane **18**

La protection des groupements cétones sous forme de cétals correspondants suivie d'une réduction des esters par le DIBAL a fourni quantitativement le diol **19** qui a été métylé puis traité par l'azoture de sodium pour former le diazoture **20**.

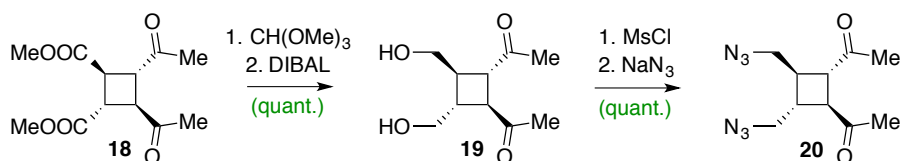


Schéma 1-4. Préparation du céto-azoture **20**

Les fonctions cétoniques de **20** ont été protégées une deuxième fois en les traitant par le triméthylorthoformiate  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  avant la réduction des azotures par l'hydrogénation en présence du catalyseur de Lindlar. Le produit obtenu a ensuite été traité par le

<sup>20</sup> Prinzbach, H.; Vogel, P.; Auge, W. *Chimia* **1967**, *21*, 469.

<sup>21</sup> Nelsen, S. F.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8385.

trichloroacétylbromopyrrole et puis par le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium pour former la chlorocétone **22**.

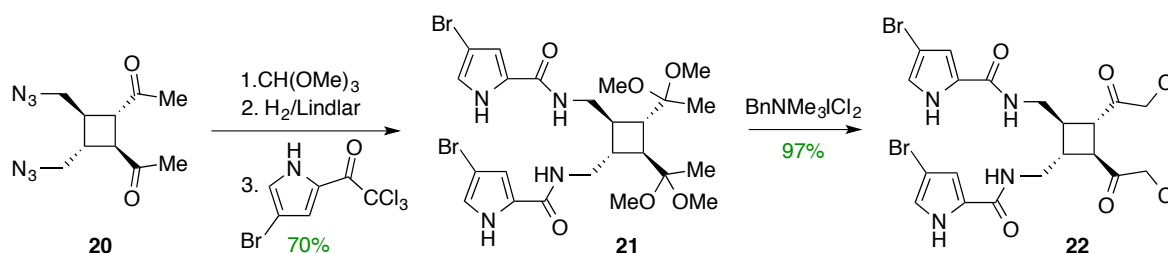


Schéma 1-5. Formation de l'intermédiaire cyclobutanique avancé **22**

Le produit **22** a été traité par le diformylamidure de sodium pour former **23**. L'amine a été libérée par un traitement du **23** avec HCl/MeOH. L'amino-cétone **24** a été condensée sur le cyanamide pour aboutir aux 2-aminoimidazoles de la sceptrine **25** avec un rendement de 72% sur les trois dernières étapes (schéma 1-6).

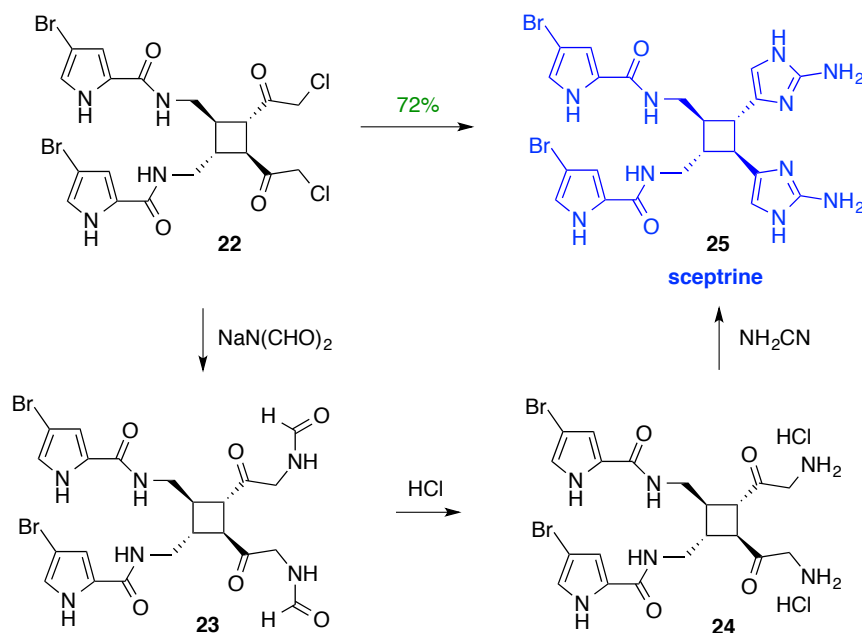


Schéma 1-6. Synthèse totale de la sceptrine de Baran

• Par ailleurs, Birman a également rapporté en 2004 une autre synthèse totale de la sceptrine.<sup>14b</sup> Cette synthèse est basée sur la cycloaddition [2+2] entre l'anhydride maléique **26** et le *trans*-1,4-dichloro-2-butène pour former le photoadduit **27**. Ce composé a ensuite été converti en diester méthylique **28**. Le rendement des deux étapes est de 78%.

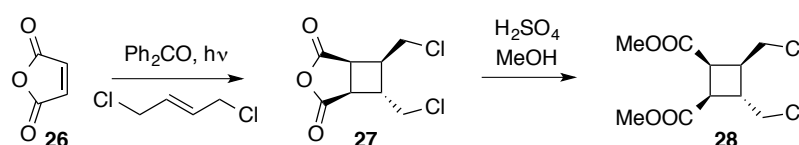


Schéma 1-7. Formation du produit diester méthylique **28**

Le traitement de l'ester diméthyle **28** avec l'azoture de sodium a donné le diazoture **29** avec 82% de rendement sans épimérisation. La configuration requise *trans-trans-trans* a été obtenue dans le diacide **30** par saponification/épimérisation du diester **29**.

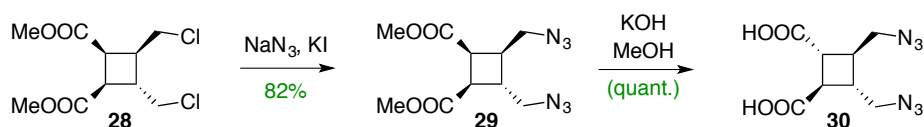


Schéma 1-8. Formation du diacide **30**

Le diacide **30** a ensuite été homologué par un traitement avec du chlorure de thionyle, puis du diazométhane et de l'acide bromhydrique pour conduire à la bromométhyle cétone **32**. Le rendement global de la transformation de **30** à **32** est de 72%.

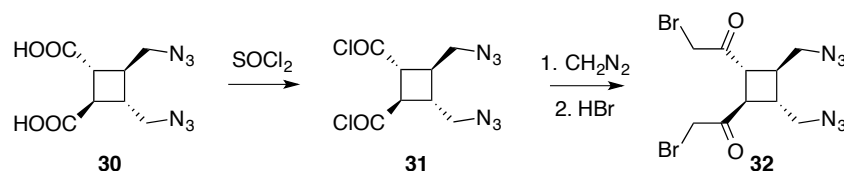


Schéma 1-9. Conversion de **30** à **32**

Le traitement de la cétone **32** avec la *tert*-butoxycarbonylguanidine a donné le produit *bis*-2-aminoimidazole **33** avec 30% de rendement. La réduction de Staudinger des groupements azotures en amines en traitant par la triphénylphosphine suivie de l'ammonolyse a donné le précurseur direct **34** de la sceptrine.

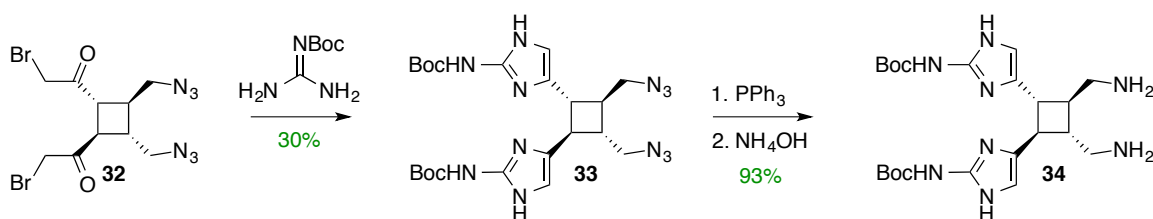


Schéma 1-10. Formation du précurseur direct **34** de la sceptrine

Ensuite, la réaction de la diamine **34** avec le 2-(trichloroacétyl)-4-bromopyrrole a donné la sceptrine diprotégée par un groupement Boc **35**. Finalement, via la déprotection par le TFA, la sceptrine bis-trifluoroacétate **36** a été obtenue avec 82% de rendement sur les deux dernières étapes. Le rendement global de cette synthèse totale est de 11%.

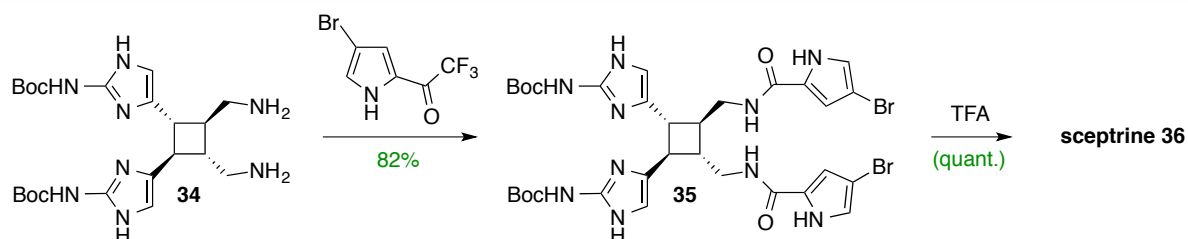


Schéma 1-11. Dernières étapes de synthèse de la sceptrine par Birman

- Globalement, il y a une certaine similitude dans les deux voies de synthèse décrites :
  - ✓ La formation du noyau cyclobutane *trans-trans-trans* est l'étape clé, et se fait lors des premières étapes de la synthèse. Ce cycle peut être construit verticalement ou horizontalement (schéma 1-12).

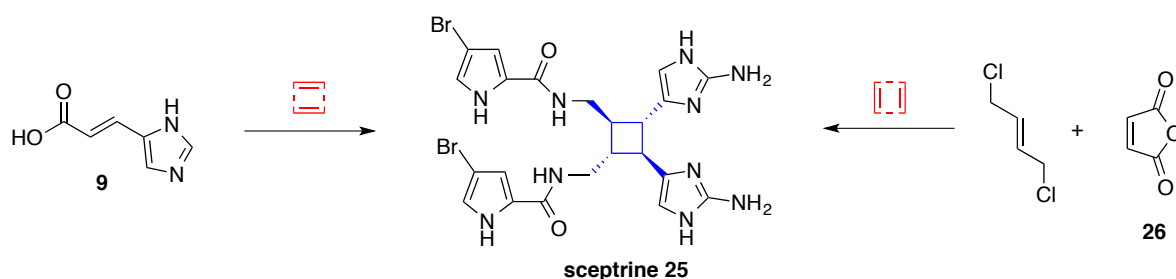


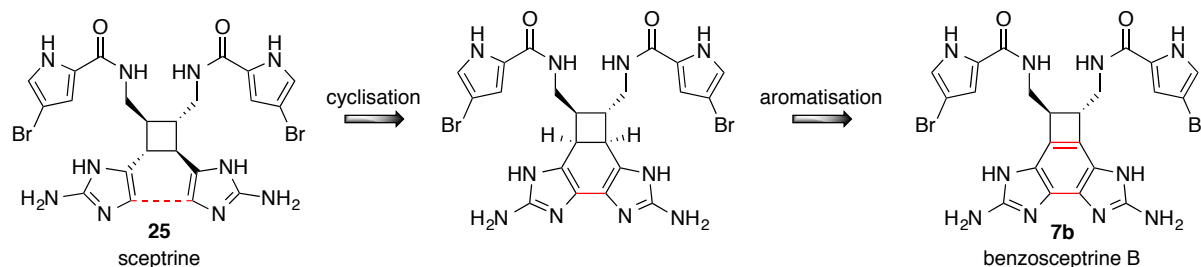
Schéma 1-12. Deux modes de formation du cyclobutane

- ✓ L'introduction du groupement pyrrole carboxamide se fait toujours à la fin de la synthèse.

### 1.2.2. Rétrosynthèse envisagée pour la benzosceptrine

Les différences entre la sceptrine et la benzosceptrine sont deux degrés d'oxydation et la présence d'un benzocyclobutane. En principe, si l'on peut créer une liaison entre les deux carbones CH- $sp^2$  des deux cycles imidazoliques et puis aromatiser le produit tétracyclique obtenu, la benzosceptrine peut être synthétisée à partir de la sceptrine (figure 1-4). Cependant, le problème principal de cette idée est l'étape de cyclisation car les deux imidazoles sont en configuration *trans*. Des calculs réalisés au laboratoire ont montré que l'énergie nécessaire pour réaliser la transformation directe demandait 46,46 kcal/mol. Cette transformation serait donc très défavorisée énergétiquement et demanderait de placer dans le même demi-espace les deux noyaux 2-aminoimidazoles initialement en position *trans* du cyclobutane.<sup>10a</sup>



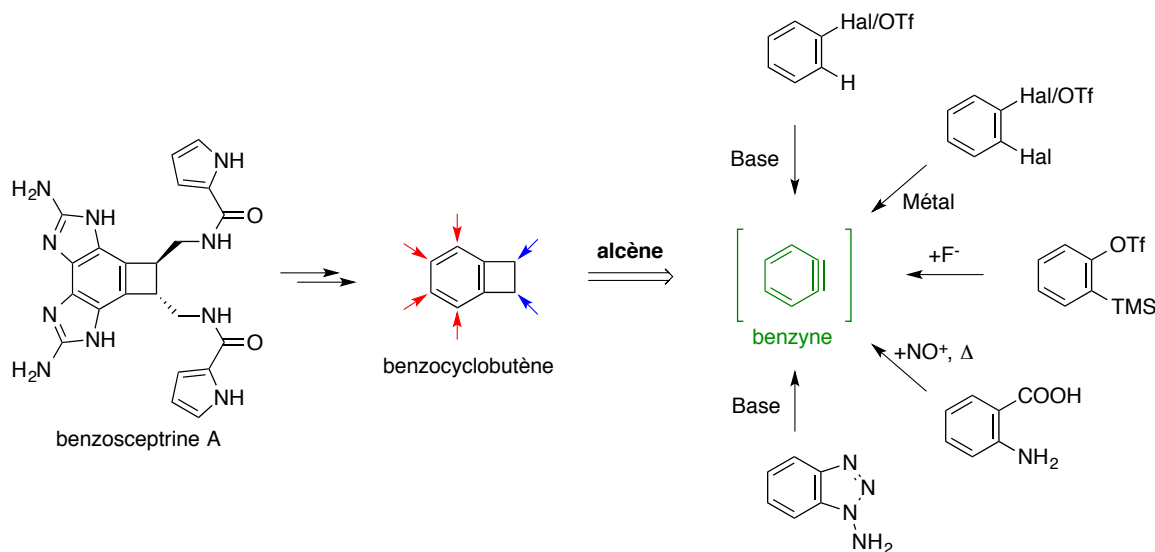


**Figure 1-4.** Lien structural entre la sceptrine et de la benzosceptrine et la question de conversion de la sceptrine *trans-trans-trans* en benzosceptrine

Dans ce contexte, nous avons proposé trois approches différentes pour la synthèse de la benzosceptrine.

#### 1.2.2.1. Approche via la formation du benzocyclobutène à partir d'un intermédiaire benzynique

Via cette approche, le benzocyclobutène serait synthétisé au début. Ensuite, la formation de deux cycles imidazole et l'introduction de deux groupements pyrrole carboxamide seraient effectuées sur ce produit cyclique (schéma 1-13).



**Schéma 1-13.** Première approche vers la synthèse de la benzosceptrine A

La synthèse du benzocyclobutène est proposée via la cycloaddition [2+2] entre un benzyne et un alcène.<sup>22</sup> Le benzyne de départ pourrait être préparé à partir de différents précurseurs comme indiqués sur le schéma 1-14.<sup>23</sup>

<sup>22</sup> (a) Kessar, S. V. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 483. (b) Wasserman, H. H.; Solodar, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4002.

<sup>23</sup> Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.

### 1.2.2.2. Approche via électrocyclisation

Une autre idée pour la synthèse de la benzosceptrine, via la coupure selon l'axe de symétrie  $C_2$  de la molécule, a été également envisagée via une réaction d'électrocyclisation.

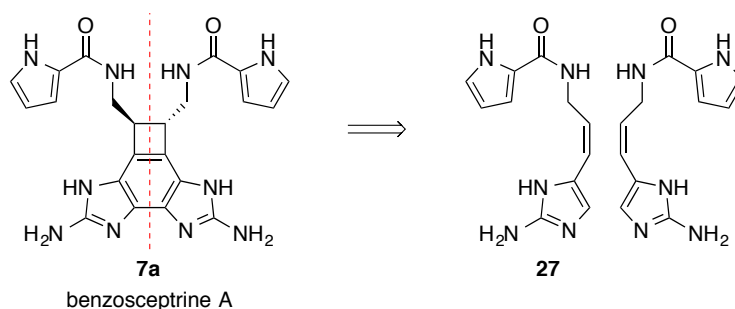


Schéma 1-14. Deuxième approche vers la synthèse de la benzosceptrine A

En fait, il y a quatre étapes qui ont été prévues dans cette stratégie. La première étape est la dimérisation du produit monomère **27** pour lier les deux cycles imidazoliques. Les deux étapes suivantes sont consécutivement les **électrocyclisations conrotatoire  $8\pi$**  et **disrotatoire  $6\pi$**  pour former le benzocyclobutane<sup>24</sup> Enfin, la réduction-aromatisation du benzocyclobutane en benzocyclobutène peut former la benzosceptrine (schéma 1-15).

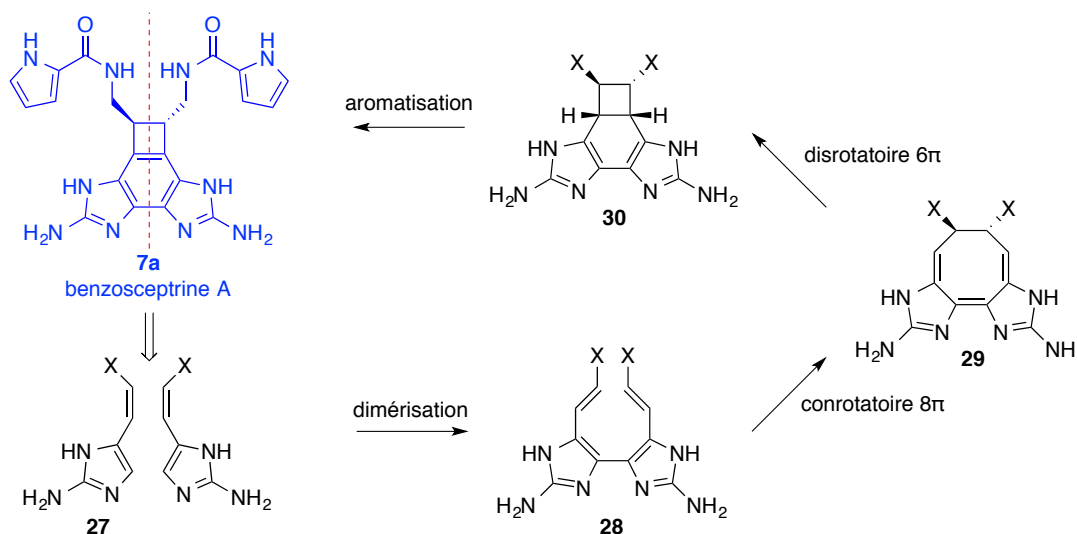


Schéma 1-15. Étapes de synthèse proposées incluant l'électrocyclisation

### 1.2.2.3. L'approche via la trimérisation d'alcyne

Par ailleurs, la synthèse totale de la benzosceptrine pourrait être réalisée par la trimérisation entre le  $N^1,N^2$ -di(pyrimidin-2-yl)ethyne-1,2-diamine et un dialcyne via la réaction de Vollhardt.<sup>25</sup> Le dialcyne de départ peut être préparé via le protocole de Mori<sup>26</sup> suivi d'une épimérisation (schéma 1-16).

<sup>24</sup> Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560.

<sup>25</sup> Lecker, S. H.; Nguyen, N. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856.

<sup>26</sup> Mori, K.; Amaike, M.; Oliver, J. E. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1185.

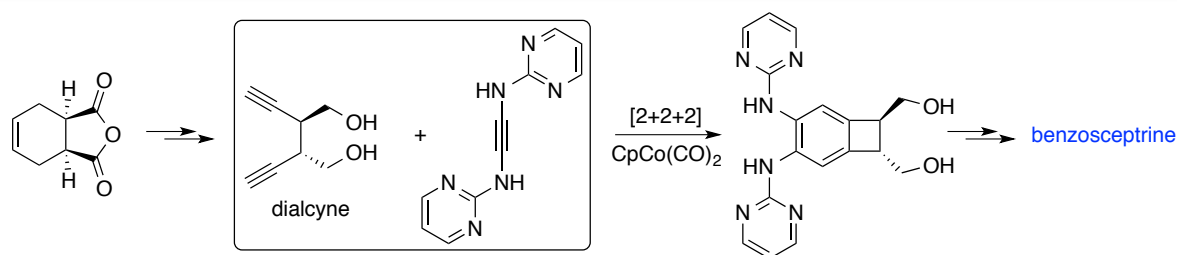


Schéma 1-16. Approche de synthèse de la benzosceptrine A via la trimérisation d'alcynes

#### 1.2.2.4. L'approche via la cycloaddition 2+2 du benzo-*bis*-2-aminoimidazole et de l'alcène symétrique

Un autre schéma de synthèse de la benzosceptrine est aussi proposé en se basant sur la cycloaddition du benzo-*bis*-2-aminoimidazole **37** et de l'alcène symétrique **38** suivie d'une aromatisation (schéma 1-17).

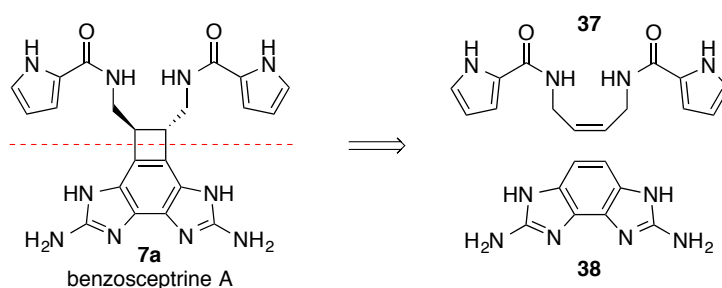


Schéma 1-17. Approche de synthèse de la benzosceptrine A via la cycloaddition 2+2

- Dans ce contexte, le sujet principal de ma thèse est la construction du noyau **benzo-*bis*-2-aminoimidazole 38** via la recherche méthodologique de **formation de liaisons C-N** pour la synthèse de 2-aminobenzimidazoles (figure 1-5).

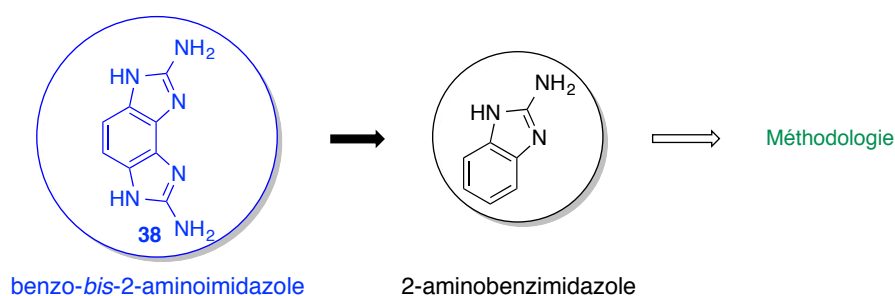


Figure 1-5.

Les études de la méthodologie de synthèse de 2-aminobenzimidazoles, y compris les rappels bibliographiques et nos travaux, seront présentées dans le chapitre suivant. Nous décrirons également dans cette partie une application de la méthode développée à la synthèse d'un analogue des benzosceptrines.

## **CHAPITRE 2**

**Nouvelles synthèses de 2-aminobenzimidazoles**

**Applications à la synthèse des analogues de la  
benzosceptrine**



## CHAPITRE 2

# Nouvelles synthèses de 2-aminobenzimidazoles Applications à la synthèse des analogues de la benzosceptrine

### 2.1. Rappels bibliographiques sur les 2-aminobenzimidazoles

Présent dans de nombreuses molécules naturelles bioactives, le noyau benzimidazole est une unité structurellement importante en chimie médicinale. En effet, ce motif a reçu une attention particulière en tant que cible thérapeutique pour le développement de pharmacophores. Par exemple, les 2-piperazinylnbenzimidazoles présentent des activités anti-inflammatoires et antihistaminiques; plusieurs 2-imidazylnbenzimidazoles possèdent une activité antifongique et peuvent être utilisés comme agents anti-ischémiques; et certains 2-phénoxylnbenzimidazoles sont connus pour être antiviraux.<sup>27</sup> Près d'un quart des 100 médicaments les plus vendus dans le monde aujourd'hui sont des dérivés du benzimidazole, par exemple le candésartan, l'oméprazole, l'albendazole, l'enviradine et le thiabendazole...<sup>28</sup>

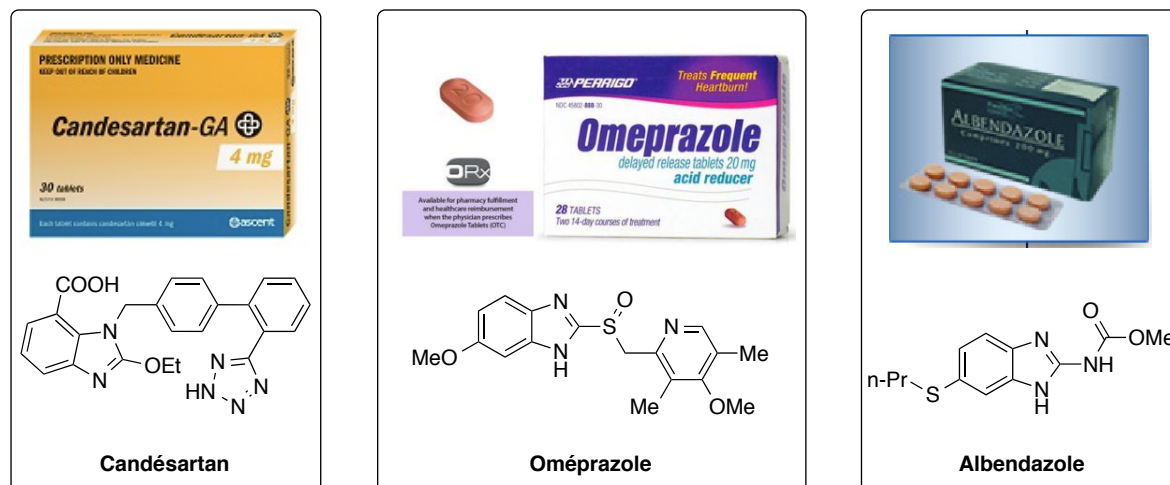


Figure 2-1. Médicaments benzimidazoliques<sup>29</sup>

Dès les années 2000, une enquête scientifique a révélé l'importance de la position 2 du benzimidazole au niveau des activités thérapeutiques des molécules.<sup>28</sup> Parmi les groupements testés, l'amine est considérée comme la plus polyvalente. Notamment, le 2-

<sup>27</sup> Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5618.

<sup>28</sup> Garg, K.; Bansal, Y.; Bansal, G.; Goel, R. K. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2690.

<sup>29</sup> (a) <http://www.actavis.com.au/en/products/candesartan.htm> (b) <http://www.drugs.com/omeprazole-images.html> (c) <http://www.detective-sante.com/traitements/3978.html> (consulté le 8/9/2015)

aminobenzimidazole (2-AB) est trouvé dans un certain nombre de molécules biologiquement actives comme les activités antivirales,<sup>30</sup> antihistaminiques,<sup>31</sup> et antibactériennes<sup>32</sup>... En outre, le 2-AB est aussi connu pour bloquer la fonction des microtubules dans les cellules.<sup>33</sup> C'est pourquoi la recherche de nouvelles méthodes de synthèse du 2-AB et de ses dérivés est pertinente pour la découverte de médicaments et a donc suscité un intérêt considérable.

Au niveau structural, le 2-AB est assez simple et ne contient que deux parties principales : la partie benzénique et la partie guanidinique diversement substituées (figure 2-2). Plusieurs méthodes de synthèse des 2-ABs ont ainsi été rapportées dans la littérature.<sup>34</sup>

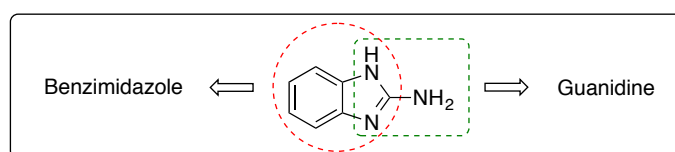


Figure 2-2. Structure du 2-AB

Du fait des progrès remarquables dans la préparation de 2-ABs, on peut classer approximativement les méthodes publiées en huit catégories différentes en fonction des liaisons formées lors de la transformation (figure 2-3).

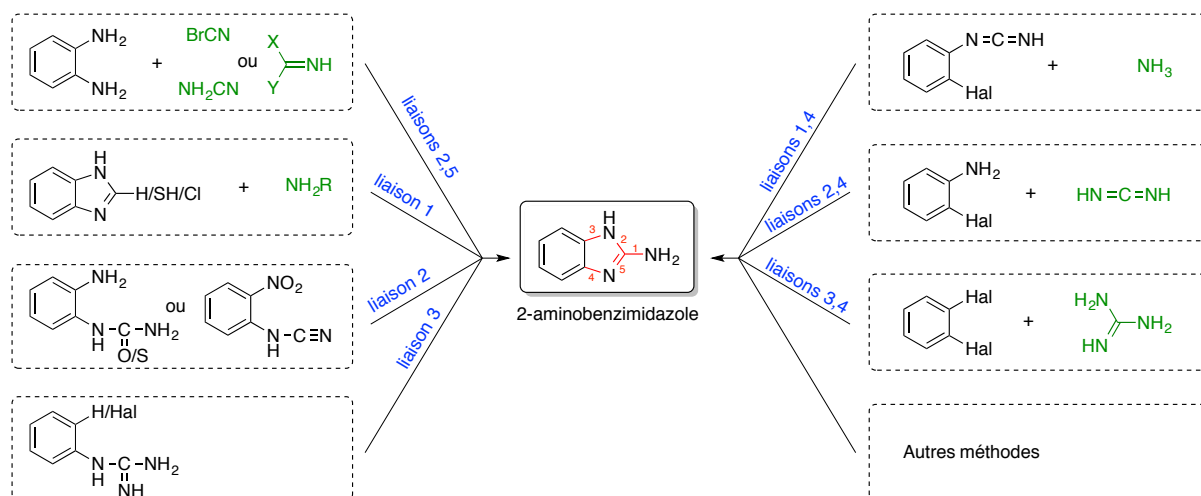


Figure 2-3. Voies de synthèse des 2-ABs passant par la formation des liaisons 1 à 5

<sup>30</sup> Bonfanti, J.-F.; Meyer, C.; Doublet, F.; Fortin, J.; Muller, P.; Queguiner, L.; Gevers, T.; Janssens, P.; Szel, H.; Willebrords, R.; Timmerman, P.; Wuyts, K.; Van Remoortere, P.; Janssens, F.; Wigerinck, P.; Andries, K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 875.

<sup>31</sup> (a) Iemura, R.; Kawashima, T.; Fukuda, T.; Ito, K.; Tsukamoto, G. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1178. (b) Lorenzi, S.; Mor, M.; Bordini, F.; Rivara, S.; Rivara, M.; Morini, G.; Bertoni, S.; Ballabeni, V.; Barocelli, E.; Plazzi, P. *V. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5647.

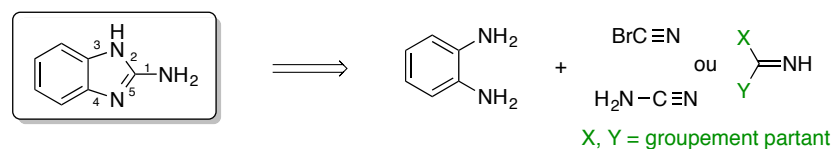
<sup>32</sup> Ozden, S.; Atabey, D.; Yildiz, S.; Goker, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1390.

<sup>33</sup> Mavrova, A. Ts.; Wesselinova, D.; Vassilev, N.; Tsenov, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 696.

<sup>34</sup> (a) Simonov, A. M.; Anisimova, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1979**, *15*, 705. (b) Grimmet, M. R. In *Imidazole and benzimidazole synthesis*; Meth-Cohn, O., Eds.; Academic Press, Inc.: California, 1997, pp 3-150.

### 2.1.1. Formation des liaisons 2 et 5 du 2-AB

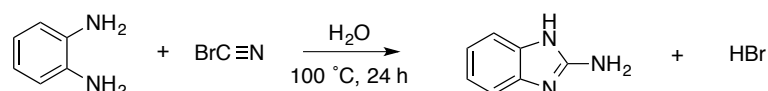
Cette méthode qui date de plus d'un siècle est considérée parmi les plus simples, efficaces et économiquement intéressantes pour la préparation de 2-ABs. Au fil du temps, il y a eu de nombreuses améliorations réalisées sur cette stratégie.



**Schéma 2-1.** Méthodes via la formation des liaisons 2 et 5 du 2-AB

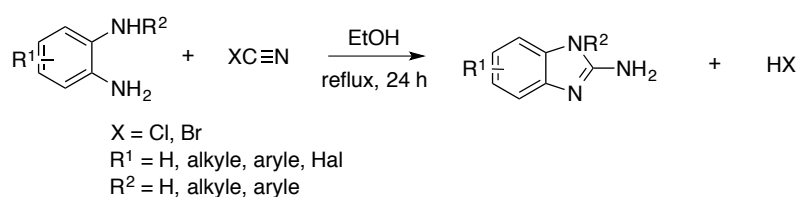
#### 2.1.1.1. Condensation des *o*-phénylènediamines avec des halogénures de cyanogène

Historiquement, le premier procédé de synthèse du 2-AB a été publié en 1908 par Pierron en traitant l'*o*-phénylènediamine avec le bromure de cyanogène.<sup>34a, 35</sup> Au début, cette condensation a été effectuée à 100 °C dans un milieu aqueux. Le rendement obtenu a parfois été peu reproductible en raison de la polymérisation du cyanamide intermédiaire dans ces conditions.



**Schéma 2-2.** Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le bromure de cyanogène

Pour surmonter cet inconvénient, la réaction a ensuite été réalisée dans un solvant organique comme le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le méthanol ou l'éthanol. Le rendement a ainsi été augmenté jusqu'à 80%.<sup>34a,36</sup> Le champ d'application de la réaction a également été élargi à différentes *o*-phénylènediamines (schéma 2-3).



**Schéma 2-3.** Condensation des *o*-phénylènediamines avec des halogénures de cyanogène

Les points forts de cette méthode sont la simplicité et le prix très peu coûteux des produits de départ nécessaires à la mise en œuvre de la réaction. Néanmoins, à cause de l'utilisation des

<sup>35</sup> Pierron, P. *Ann. Chim. Phys.* **1908**, 15, 189.

<sup>36</sup> (a) Pellizzari, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1919**, 49, 22. (b) Leonard, N. J.; Curtin, D. Y.; Beck, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2459. (c) Sawatari, K.; Mukai, T.; Suenobu, K.; Kamenozono, S.; Ika, T. *Chem. Abstr.* **1976**, 85, 63069. (d) Joseph, L. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 601.



halogénures de cyanogène, cette approche permet de synthétiser intrinsèquement seulement les 2-aminobenzimidazoles portant un groupement C<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

#### 2.1.1.2. Condensation des *o*-phénylènediamines avec des cyanamides

Pour surmonter les problèmes de la méthode utilisant les halogénures de cyanogène, de 1968 à 1973, il y avait certains rapports sur la préparation du 2-AB dans un milieu aqueux en employant la condensation d'*o*-phénylènediamine sur le cyanamide en présence d'un acide fort.<sup>37</sup>

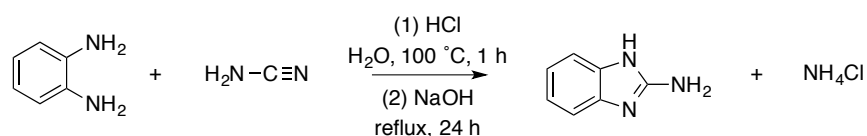


Schéma 2-4. Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le cyanamide

Ce changement a permis, d'une part, de donner le 2-AB pur avec un rendement quasi quantitatif, d'autre part, de rendre le procédé accessible à l'échelle industrielle. En fait, beaucoup de fongicides de 2-aminobenzimidazoles *N*-acylés ont été synthétisés par cette méthode avec de très bons rendements. Les cyanamides de départ ont été préparés *in situ* en traitant le cyanamide calcique par les chlorures d'acyle ou de carbamoyle correspondants (schéma 2-5).<sup>38</sup>

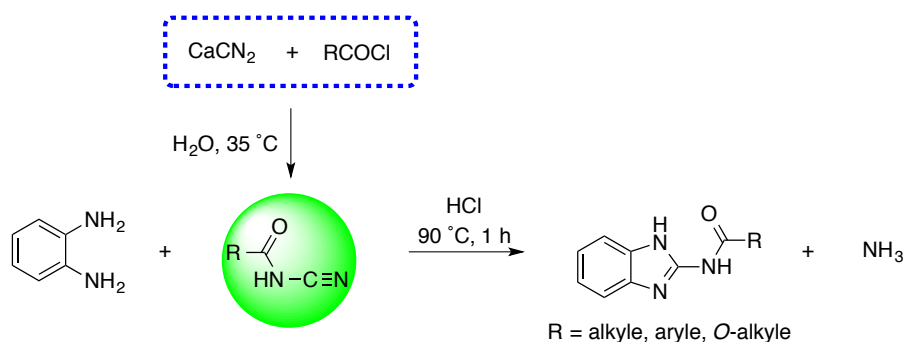


Schéma 2-5. La synthèse de fongicides de motif 2-AB

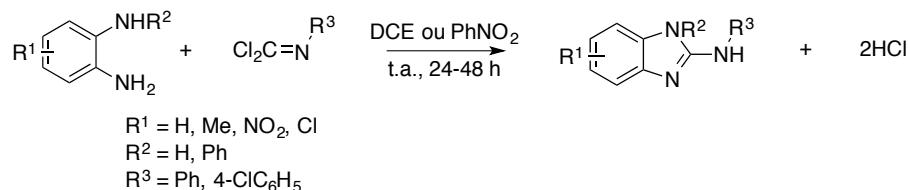
Cette méthode de synthèse des 2-ABs est simple, propre, peu coûteuse et économe en atome.

<sup>37</sup> (a) Craig, P.N.; Hoover, J. R. E. *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 96721. (b) Adams, C. D. W.; Schlatter, R. *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 57837 (1969). (c) Weiss, S.; Michaud, H.; Prietzel, H.; Krommer, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, *12*, 841. (d) Harsanyi, K.; Toth, G.; Simay, A.; Gonczi, C.; Takacs, K.; Aizert, I. K. *Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 78801.

<sup>38</sup> (a) Pilyugin, V. S.; Sapozhnikov, Yu. E.; Sapozhnikova, N. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 738. (b) Kadyrov, C. S.; Livshits, N. D.; Khasanov, S. A.; Atakuziev, A. A.; Gordeeva, A. V.; Akbarova, M. *Fungitsidy (Fungicides)*, Tashkent: FAN, 1980, 5.

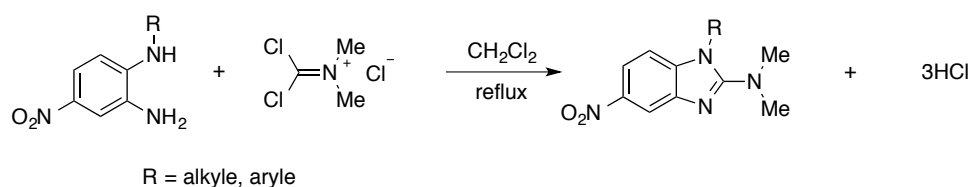
### 2.1.1.3. Condensation des *o*-phénylènediamines avec des dichlorures de carboimidoyl

Le premier exemple de la synthèse de 2-aminobenzimidazoles *N,N'*-disubstitués a été rapporté par Murphy en 1964.<sup>39</sup> Avec les dichlorures de *N*-phénylcarboimidoyl comme réactif, la réaction se déroule facilement à température ambiante dans le 1,2-dichloroéthane ou le nitrobenzène pour former le produit final avec des rendements autour de 80%.



**Schéma 2-6.** Condensation des *o*-phénylènediamines avec des dichlorures de carbonimidoyl

Sur le même principe, en 2006, Carpenter a rapporté la synthèse du 2-*N*-diméthylaminobenzimidazole à partir du 2-amino-1-anilino-4-nitrobenzène et du chlorure d'iminium de phosgène dans dichlorométhane à reflux<sup>40</sup> (schéma 2-7).

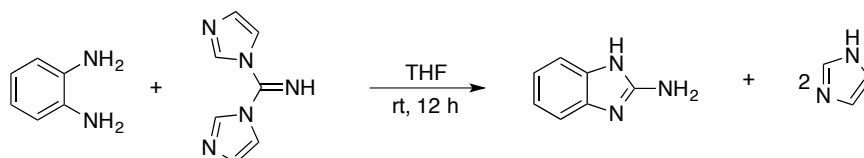


**Schéma 2-7.** Condensation des *o*-phénylènediamines avec le chlorure d'iminium de phosgène

L'inconvénient de cette voie est l'utilisation des carboimidoyles toxiques, corrosifs et très réactifs, limitant ainsi l'intérêt de la réaction.

### 2.1.1.4. Condensation des *o*-phénylènediamines avec d'autres *bis*-électrophiles

D'autres agents *bis*-électrophiles ont été utilisés pour la synthèse de 2-ABs. En effet, Hamilton a rapporté la préparation du 2-aminobenzimidazole non-substitué via le traitement du di(imidazole-1-yl)méthanimine avec l'*o*-phénylènediamine. La réaction a été réalisée dans le THF à reflux pendant 12 h et a donné le 2-AB avec 59% de rendement.<sup>41</sup>



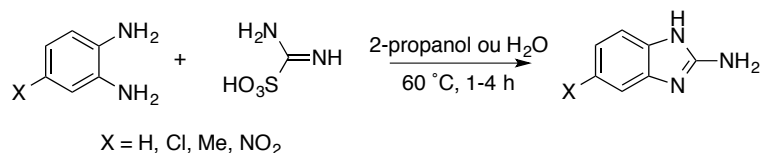
**Schéma 2-8.** Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le di(imidazole-1-yl)méthanimine

<sup>39</sup> Murphy, D. B. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1613.

<sup>40</sup> Carpenter, A. J.; Al-Barazanji, K. A.; Barvian, K. K.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Cooper, J. P.; Goetz, A. S.; Grizzle, M. K.; Hertzog, D. L.; Ignar, D. M.; Morgan, R. O.; Peckham, G. E.; Speake, J. D.; Swain, W. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4994.

<sup>41</sup> (a) Wu, Y.-Q.; Hamilton, S. K.; Wilkinson, D. E.; Hamilton, G. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7553. (b) Wu, Yong-Qian; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Hamilton, G. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 191.

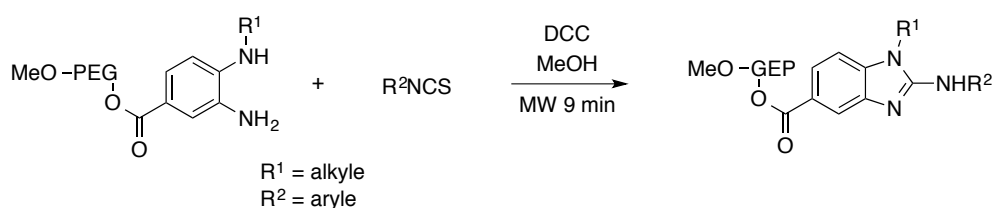
En 2011, Sadat a publié une autre synthèse de 2-ABs par réaction entre l'acide aminoiminométhanesulfonique et les *o*-phénylènediamines. Lorsque les deux composés de départ sont chauffés à 60 °C pendant 1 à 4 h dans des solvants protiques, le produit est formé avec des rendements allant jusqu'à 95%.<sup>42</sup>



**Schéma 2-9.** Condensation des *o*-phénylènediamines avec l'acide aminoiminométhanesulfonique

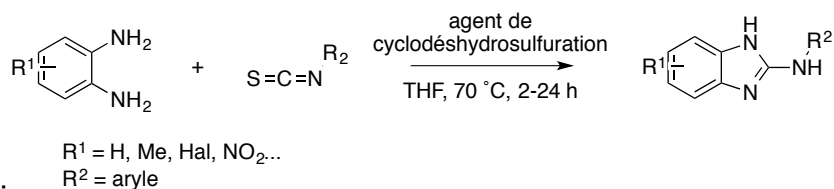
#### 2.1.1.5. Couplage des *o*-phénylènediamines sur les isothiocyanates

En 2002, une innovation de synthèse de 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-arylés a été rapportée par Sun.<sup>43</sup> Selon les auteurs, la préparation du produit bicyclique peut être réalisée via une réaction one-pot entre une diamine, un isothiocyanate dans le méthanol et en présence du DCC et sous l'irradiation micro-onde. Cette méthode a donné les 2-ABs avec un rendement quasi-quantitatif (de 86 à 97%).

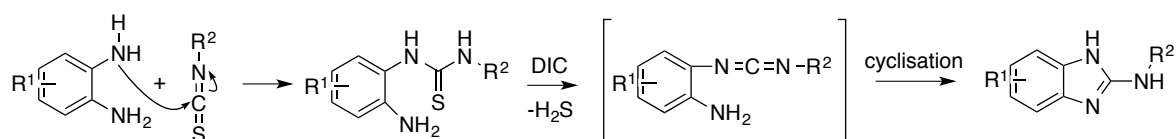


**Schéma 2-10.** Réaction entre les *o*-phénylènediamines et les isothiocyanates

En 2006, Downing a encore rapporté cette réaction dans des conditions thermiques classiques.<sup>44</sup> En fait, la réaction a été mise au point dans THF, à 70 °C pendant 2 à 24 h. Le produit final est alors formé avec un rendement allant jusqu'à 88%. Les carbodiimides supportés sur les polymères sont également testés pour faciliter la purification.



**Mécanisme :**



**Schéma 2-11.** Réaction one-pot entre les *o*-phénylènediamines et les isothiocyanates

<sup>42</sup> Mohanazadeh, F.; Nami, N.; Hosseini, S. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1055.

<sup>43</sup> Bendale, P. M.; Sun, C.-M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 359.

<sup>44</sup> Cee, V. J.; Downing, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3747.

### 2.1.1.6. Couplage oxydant des *o*-phénylènediamines sur les isosélénocyanates

Sur le même principe, en 2010, Shi a rapporté une synthèse des 2-ABs en utilisant l'isosélénocyanate comme *bis*-électrophile.<sup>45</sup> La réaction a été réalisée dans le DMF à 70 °C en présence d'oxygène.

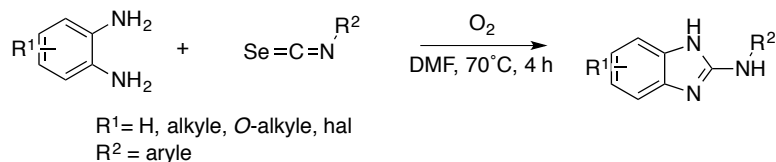


Schéma 2-12. Réaction one-pot entre les *o*-phénylènediamines et les isosélénocyanates

Par rapport au procédé utilisant les isothiocyantes, cette méthode a donné de meilleurs rendements (plus de 90%) bien que les isosélénocyanates de départ ne soient pas commerciaux.

### 2.1.1.7. Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec des carbodiimides

En 2011, Xie a publié une nouvelle approche synthétique des 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-substitués par la réaction entre l'*o*-phénylènediamine et le diisopropylcarbodiimide.<sup>46</sup>

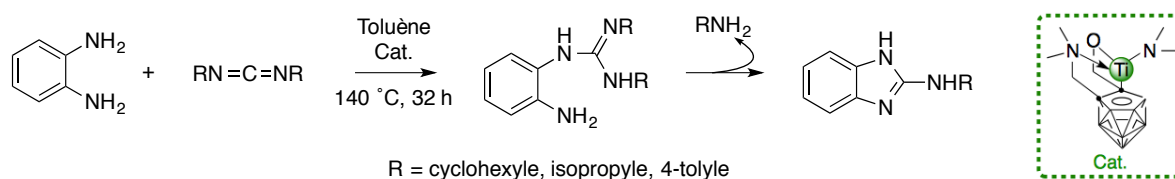


Schéma 2-13. Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les carbodiimides

Cette transformation, catalysée par le monoamide de titanacarborane (10 mol %, M = 318 g mol<sup>-1</sup>), comporte deux étapes d'addition suivies d'une cyclisation. Le rendement obtenu est entre 62 et 95%. Néanmoins, en comparaison avec les méthodes publiées jusqu'alors, cette stratégie nécessite un chauffage prolongé (32 h) à une température élevée (140 °C) et limite le champ d'application. En outre, le protocole est sensible à l'air et à l'humidité, compliqué et coûteux en raison de l'utilisation d'un catalyseur à base de titane.

### 2.1.1.8. Couplage oxydant des *o*-phénylènediamines sur les isonitriles

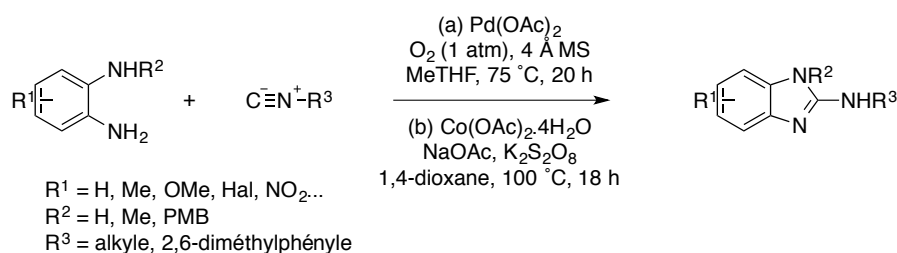
Plus récemment, en 2013, une autre synthèse de 2-ABs a été découverte par Ruijter<sup>47</sup> et Ji<sup>48</sup> via l'insertion oxydante d'isonitriles sur l'*o*-phénylènediamine.

<sup>45</sup> Xie, Y.; Zhang, F.; Li, J.; Shi, X. *Synlett* **2010**, 6, 901.

<sup>46</sup> Shen, H.; Wang, Y.; Xie, Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4562.

<sup>47</sup> Vlaar, T.; Cioc, R. C.; Mampuy, P.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 13058.

<sup>48</sup> Zhu, T.-H.; Wang, S.-Y.; Wang, G.-N.; Ji, S.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5850.

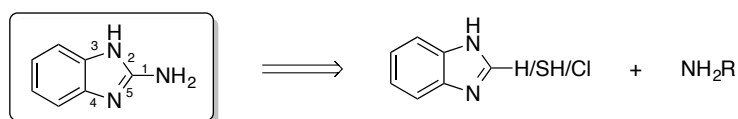


**Schéma 2-14.** Insertion oxydant des *o*-phénylènediamines sur les isonitriles

Ces couplages oxydants, catalysés par le Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence d'O<sub>2</sub> (Ruijter) ou par le Co(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O avec l'utilisation de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (Ji), ont donné un accès direct au noyau 2-aminobenzimidazole avec de bons rendements (jusqu'à 99% avec la méthode de Ruijter et 95% avec celle de Ji). Pourtant, en raison de l'utilisation des isonitriles, cette méthode est coûteuse et n'est pas applicable à la synthèse de 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-acylés ou 2-*N*-carbonylés. L'odeur désagréable des isonitriles est en général un inconvénient de cette méthode.

En résumé, la préparation de 2-ABs à partir des *o*-phénylènediamines est encore l'une des méthodes les plus classiques et efficaces. Au fil du temps, beaucoup d'améliorations réalisées rendent cette stratégie de plus en plus propre, simple, et également applicable aux différents réactifs. Cependant, l'utilisation des *o*-phénylènediamines, sensibles à l'oxydation, comme produits de départ parfois pose des problèmes dans ces conditions oxydantes. De plus, on ne peut pas synthétiser les 2-aminobenzimidazoles disubstitués sur l'azote guanidinique exocyclique via cette stratégie.

### 2.1.2. Formation de la liaison 1 du 2-AB



**Schéma 2-15.** Méthodes via la formation de la liaison 1 du 2-AB

La réaction qui consiste en la 2-amination du benzimidazole a aussi été utilisée pour la préparation de 2-ABs. Toutefois, cette méthode nécessite souvent des températures élevées pour insérer le groupement amino dans la position 2 du noyau benzimidazole.

### 2.1.2.1. Remplacement du groupement chlorure par une amine

Le remplacement du chlore par un groupement amino a été décrit pour la première fois par Rather en 1912.<sup>49</sup> Cependant, à l'époque, cette méthode a donné souvent de mauvais rendements en raison du chauffage prolongé et de la formation de sous-produits amino-bis(benzimidazoles) issus de la substitution intermoléculaire dans laquelle deux molécules de benzimidazole jouent le rôle électrophile et nucléophile.

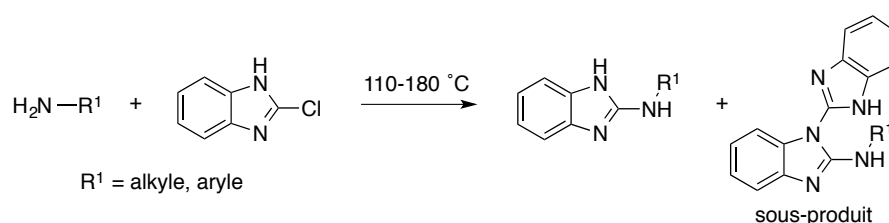


Schéma 2-16. Première 2-amination de 2-halobenzimidazoles

Plus récemment, en 1997 et 1999, pour synthétiser les dérivés de l'Astemizole, un agent antihistaminique bien connu, cette méthode a été employée en utilisant le catalyseur palladium/BINAP en présence du *tert*-butylate de potassium.<sup>50</sup> Sous la pression très haute, hyperbares (13kbar), le rendement est allé jusqu'à 91% (schéma 2-17).

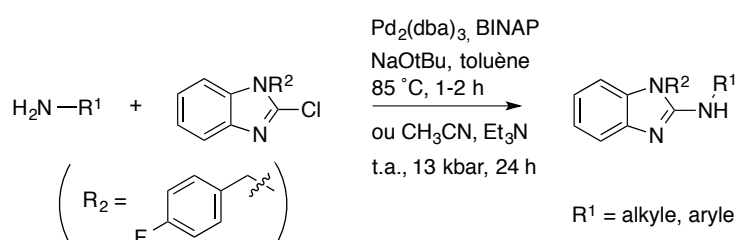


Schéma 2-17. 2-Amination du 2-chloro-1-(4-fluorobenzyl)benzimidazole

### 2.1.2.2. Remplacement du groupement acide sulfonique par une amine<sup>51</sup>

L'introduction du groupement 2-acide sulfonique en utilisant l'*o*-phénylènediamine et le disulfure de carbone comme produits de départ a été rapportée.

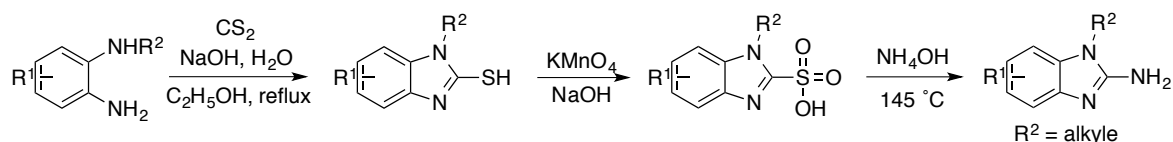


Schéma 2-18. 2-Amination des benzimidazoles-2-thiols

<sup>49</sup> Kym, O.; Rather, L. *Ber.* **1912**, *45*, 3238.

<sup>50</sup> (a) Hong, Y.; Tanoury, G.J.; Wilkinson, S.; Bakale, R.P.; Wald, S.A.; Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5607.

(b) Barrett, I. C.; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2439.

<sup>51</sup> Mavrova, A. T.; Denkova, P.; Tsenov, A. Y.; Anichina, K. K.; Vutchev, D. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6291.

En fait, le chauffage de l'*o*-phénylènediamine au reflux de l'éthanol avec du disulfure de carbone donne le thiol correspondant. Ce thiol a ensuite été oxydé par le permanganate de potassium pour conduire à l'acide benzimidazole-2-sulfonique. Finalement, via le traitement par de l'ammoniaque, le groupement sulfonique a été substitué par des amines pour former le 2-AB avec 48 à 70% de rendement (schéma 2-18).

### 2.1.2.3. C-H activation du 2-Hydrobenzimidazole catalysée par l'acétate de cuivre

En 2009, Schreiber a publié une synthèse de 2-ABs via la C-H activation du 2-H-benzimidazole.<sup>52</sup> La réaction a lieu à 120-140°C pendant 12 à 30h sous atmosphère d'oxygène, en présence d'un catalyseur de cuivre et de bases (schéma 2-19).

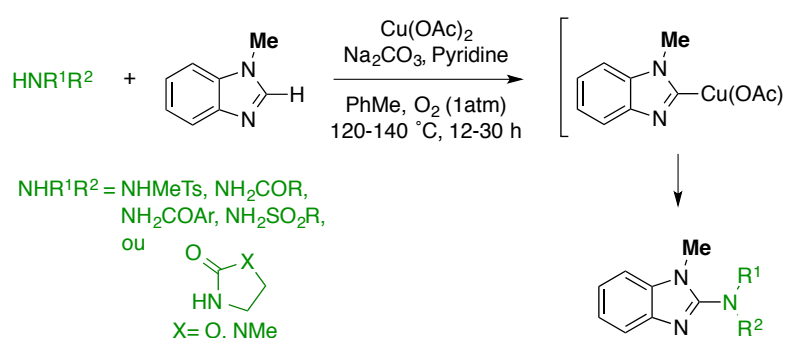


Schéma 2-19. 2-Amination des benzimidazoles 2-non-substitués

En général, cette méthode peut être appliquée à différents composés aromatiques tels que les benzimidazoles, les benzoxazoles, les benzothiazoles, ou même les benzènes... pour former les produits aminés correspondants avec des rendements de 22 à 97%. Les nucléophiles doivent supporter des conditions oxydantes et se limitent à des amides, sulfonamides, carbamates ou urées. Il est aussi à noter que cette méthode est utile pour synthétiser des 2-aminobenzimidazoles *N*-trisubstitués. Par contre, dans ce travail, le *N*<sup>1</sup> des substrats était toujours substitué par un groupement méthyle.

En conclusion, l'approche de formation de la liaison 1 via la substitution-amination sur les benzimidazoles est l'une des méthodes les plus simples pour la synthèse de 2-ABs. Cependant, les rendements obtenus ne sont pas toujours bons et le champ d'application de ces réactions est encore limité.

<sup>52</sup> (a) Wang, Q.; Schreiber, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178. (b) Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6500.

### 2.1.3. Formation de la liaison 2 du 2-AB

Les (*o*-aminophényl)urée/thiourée ou le (*o*-aminophényl)cyanamide sont également des précurseurs potentiels pour la synthèse de 2-ABs selon cette stratégie. La cyclisation intramoléculaire faisant intervenir des groupements fonctionnels portés par les positions ortho est généralement facilitée.

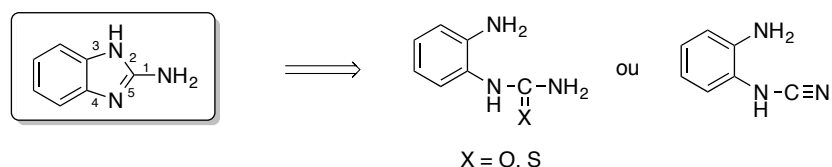


Schéma 2-20. Méthodes via la formation de la liaison 2 du 2-AB

#### 2.1.3.1. Déshydrosulfuration-cyclisation des (*o*-aminophényl)thiourées

Comme présentée dans la partie 2.1.1.5., la déshydrosulfuration-cyclisation des thiourées est un moyen efficace pour la synthèse de 2-ABs.<sup>53</sup> En général, cette méthode est préférée pour la synthèse des 2-aminobenzimidazoles 2-amino-alkylés, arylés, ou acylés... Le rendement obtenu est généralement acceptable (50-85%).

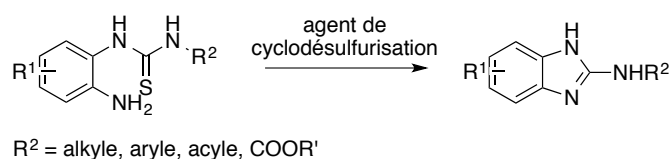


Schéma 2-21. Déshydrosulfuration-cyclisation des (*o*-aminophényl)thiourées

Les premiers agents de déshydrosulfuration utilisés sont  $\text{PbO}_2$ ,<sup>34a</sup>  $\text{HgO}$ ,<sup>54</sup>  $\text{HgCl}_2$ ,<sup>55</sup>  $\text{CuCl}$ ,<sup>56</sup>  $\text{MeI}$ ,<sup>57</sup> ou  $\text{TsCl}$ .<sup>58</sup> Plus récemment, l'iode hypervalent DIB,<sup>59</sup> les carbodiimides<sup>43</sup> (DCC, EDC), et le *bis*-tribromure de 1,1'-(éthane-1,2-diyl)dipyridinium (EDPBT)<sup>60</sup> sont employés comme nouveaux oxydants pour de meilleurs rendements. En fait, avec la présence d'un agent de déshydrosulfuration dans le chloroforme ou dans l'alcool,<sup>61</sup> la thiourée de départ se transforme en sel de thiouronium. Ce sel est ensuite désulfuré pour former le carbodiimide. Ce dernier se cyclise en 2-AB (schéma 2-22). Lorsque la cyclisation a été tentée en absence d'agent de désulfuration dans des conditions purement thermiques, le benzimidazole 2-thione a été obtenu.

<sup>53</sup> Seth, P. P.; Robinson, D. E.; Jefferson, E. A.; Swayze, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7303.

<sup>54</sup> Perkins, J. J.; Zartman, A. E.; Meissner, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 1103.

<sup>55</sup> Omar, A.-M. M. E.; Ragab, M. S.; Farghaly, A. M.; Barghash, A. M. *Pharmazie* **1976**, 31, 348.

<sup>56</sup> Wang, X.-J.; Zhang, L.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7167.

<sup>57</sup> Omar, A.-M. M. E. *Synthesis* **1974**, 1, 41.

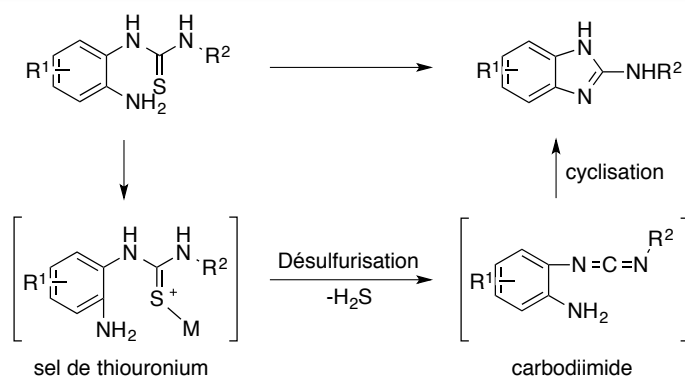
<sup>58</sup> Heinelt, U.; Schultheis, D.; Jager, S.; Lindenmaier, M.; Pollex, A.; Beckmann, H. S. G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9883.

<sup>59</sup> Ghosh, H.; Yella, R.; Nath, J.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6189.

<sup>60</sup> Yella, R.; Patel, B. K. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 754.

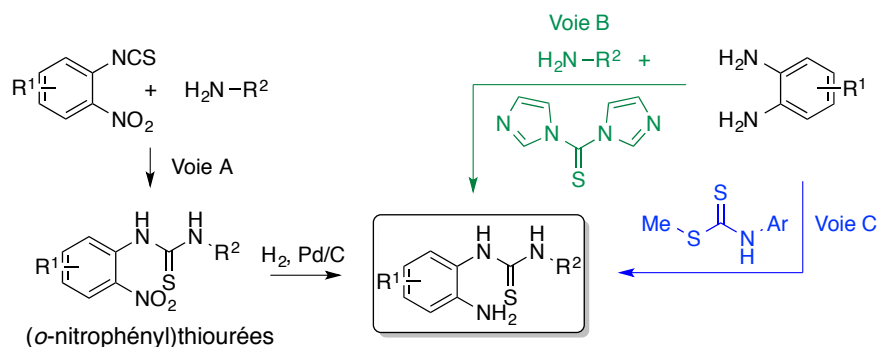
<sup>61</sup> (a) Craig, P. N.; Hoover, J. R. E. *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 96721. (b) Kiffer, D.; Levy, R. *Compt. Rend. C.* **1968**, 267, 1730.





**Schéma 2-22.** Mécanisme de la déshydrosulfuration-cyclisation des (*o*-aminophényl)thiourées

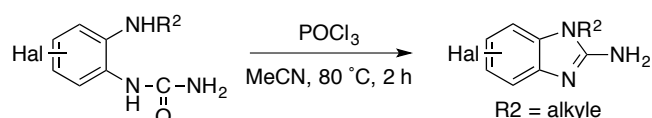
Les thiourées de départ ont été préparées soit via la réduction des 1'(*o*-nitrophényl)thiourées (voie A),<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> soit via la réaction entre l'*o*-phénylènediamine, l'amine et le thiocarbonyldiimidazole (voie B)<sup>54</sup>, ou à partir de l'*o*-phénylènediamine et le *N*-aryldithiocarbamate (voie C)<sup>62</sup> (schéma 2-23).



**Schéma 2-23.** Préparation des (*o*-aminophényl)thiourées

### 2.1.3.2. Déshydratation-cyclisation des (*o*-aminophényl)urées

Par ailleurs, les (*o*-aminophényl)urées sont aussi des précurseurs de 2-aminobenzimidazoles.<sup>63</sup> En traitant ces composés par le trichlorure de phosphore dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 2 h, les 2-ABs sont formés avec des rendements allant jusqu'à 80%.



**Schéma 2-24.** Déshydratation-cyclisation des (*o*-aminophényl)urées

Les *o*-aminophénylurées de départ sont préparées en trois étapes à partir des *o*-nitrochlorobenzènes commerciaux (schéma 2-25).

<sup>62</sup> Merchán, F.; Garín, J.; Martínez, V.; Meléndez, E. *Synthesis* **1982**, 482.

<sup>63</sup> (a) Ogura, H.; Takayanagi, H.; Yamazaki, Y.; Yonezawa, S.; Takagi, H.; Kobayashi, S.; Kamioka, T.; Kamoshita, K.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 923. (b) Deasy, R. E.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3688.

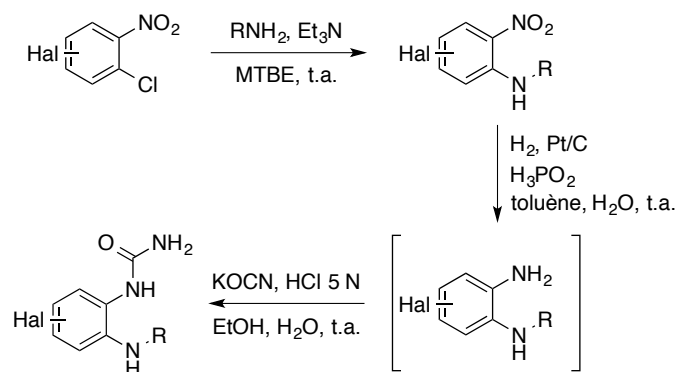


Schéma 2-25. Préparation des (*o*-aminophényl)urées

### 2.1.3.3. Réduction des *o*-cyanoaminonitrobenzènes

La réduction d'*o*-cyanamidonitrobenzènes suivie d'une cyclisation spontanée a conduit aux 2-aminobenzimidazoles *N*-non-substitués (schéma 2-26). Les réducteurs utilisés sont l'hydrogène activé par le nickel de Raney ou le système de fer-acide acétique.<sup>34a,64</sup>

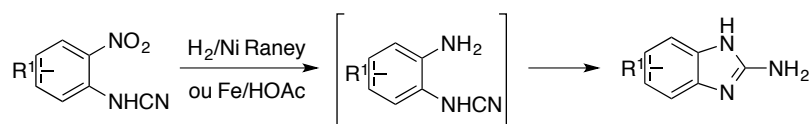


Schéma 2-26. Réduction des *o*-cyanoaminonitrobenzènes

### 2.1.3.4. Réarrangement des 1-aryl-2-cyanodiazétidinones

Le réarrangement thermique du diazétidinone en imidazo[1,2-*a*]benzimidazole est une méthode spécifique de synthèse du noyau 2-aminobenzimidazole (schéma 2-27). Dans ce cas, le produit de départ a été chauffé lentement jusqu'à 270°C. Le solide obtenu a ensuite été recristallisé dans la pyridine et le rendement obtenu est d'environ 70%.<sup>65</sup>

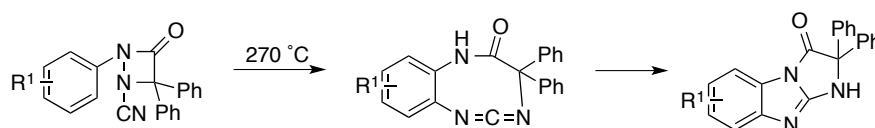


Schéma 2-27. Réarrangement des *N*-cyano-*N'*-arylhyaazines

Par rapport aux autres procédés, les méthodes passant par la formation de la liaison 2 du 2-AB citées ci-dessus sont assez simples à mettre en œuvre et elles donnent de bons rendements. Néanmoins, les précurseurs nécessaires ne sont pas commerciaux et leur préparation est souvent multi-étape.

<sup>64</sup> Schulze, J.; Tanneberg, H.; Matschiner H. *Z. Chem.* **1980**, *20*, 436.

<sup>65</sup> (a) Pellizari. *Gazz. Chim. Ital.* **1918**, *48*, 151. (b) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2179. (c) Bird, C. W.; Wong, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1251. (d) Bird, C. W.; Kapili, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4621. (e) Rousselle, D.; Ryckmans, T.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5249. (f) Bird, C. W.; Cobb, J.; Nyburg, S. C.; Parkins, A. W. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13161. (g) Teresa, M.; Carvalho, V. L.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3115.

### 2.1.4. Formation de la liaison 3 du 2-AB

Par ailleurs, les arylguanidines ont aussi été employées comme précurseurs de 2-ABs.

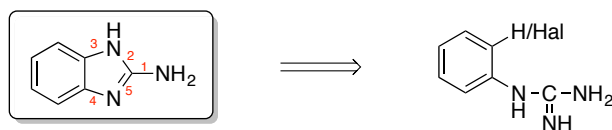


Schéma 2-28. Formation de la liaison 3 du 2-AB

#### 2.1.4.1. Amination de la liaison C-H - cyclisation des 3-nitrophénylguanidines

Le premier exemple de cette stratégie a été réalisé par Esser en 1991.<sup>66</sup> En traitant la diazépine avec *t*-BuOK dans le DMSO à t.a. pendant 24 h, le 2-AB correspondant se forme avec un rendement de 58%. Cette méthode a ensuite été élargie aux pyrimidines, imidazoles et guanidines disubstituées avec des rendements médiocres à moyens de 20 à 50% (schéma 2-29). Il est à noter que dans cette méthode, la présence au moins d'un groupement nitro en position *mé*ta du noyau aromatique est obligatoire.

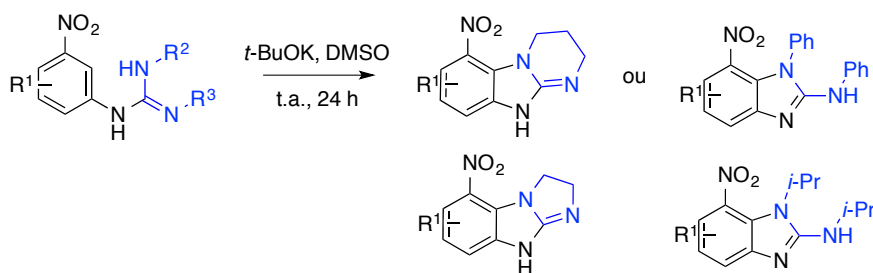
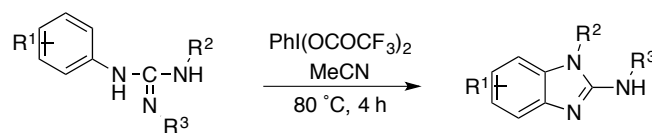


Schéma 2-29. Amination oxydante des *m*-guanidinonitrobenzenes

#### 2.1.4.2. C-H amination-cyclisation des arylguanidines

En utilisant l'iode hypervalent comme oxydant, la présence de groupement nitro sur le noyau aromatique n'est plus indispensable. Très récemment, un 2-AB a été synthétisé avec 70% de rendement en traitant la 1,3-diisopropyl-2-phénylguanidine dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 4 h en présence du  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  (1,1 éq) (schéma 2-30).<sup>67</sup> Quand les  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  sont différents, les *N*-aryles réagissent plus facilement que les *N*-alkyles.



$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alkyle, aryle}$

Schéma 2-30. Cyclisation oxydante des arylguanidines

<sup>66</sup> Esser, F.; Pook, K. H. *Synthesis* **1992**, 596.

<sup>67</sup> Chi, Y.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6274.

En fait, cette méthode possède certains avantages : des conditions réactionnelles relativement douces, un temps de réaction court et de bons rendements. En plus, les guanidines de départ peuvent être préparés facilement à partir des anilines et des carbodiimides commerciaux en une seule étape. À l'heure actuelle, cette méthode est très pratique et efficace pour la synthèse de 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-3-*N'*-disubstitués.

#### 2.1.4.3. C-X amination-déhalogénéation des *o*-haloarylguanidines

En 2003, Batey a mis au point le couplage intramoléculaire d'*o*-halophénylguanidines pour la synthèse de 2-ABs.<sup>68</sup> Dans cette méthode, le composé guanidinique en présence de catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol %, M = 1156 g/mol) à 80 °C pendant 16 h se cyclise en 2-AB avec des rendements quantitatifs. L'utilisation d'un autre système catalytique CuI/1,10-phénanthroline a aussi permis d'obtenir la même transformation avec des rendements allant de 58 à 98%.

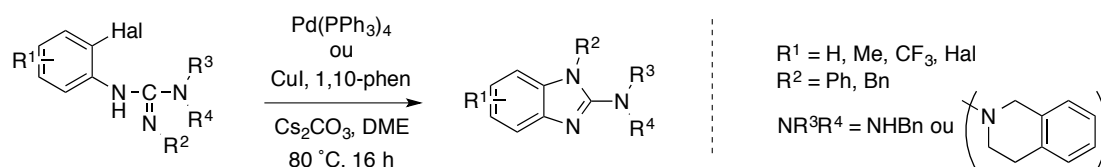


Schéma 2-31. Cyclisation des *o*-haloarylguanidines

Les produits de départ, *o*-halogénoarylguanidines, peuvent être synthétisés à partir des isothiocyanates d'*o*-haloaryles ou des *o*-halogénoanilines (schéma 2-32).

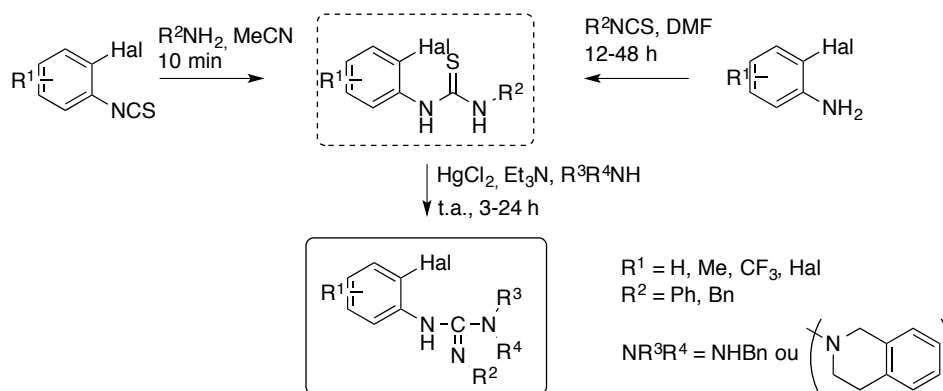


Schéma 2-32. Préparation des *o*-haloarylguanidines

Parmi toutes les méthodes existantes dans la littérature, cette approche est une des rares méthodes qui permette de synthétiser les 2-aminobenzimidazoles *N*-trisubstitués. Cependant, en raison de l'utilisation d'un catalyseur à base de palladium de haute masse molaire, l'inconvénient non négligeable de cette méthode est à la fois la sensibilité des réactifs et leur

<sup>68</sup> Evindar, G.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 133.

coût élevé. En outre, dans ce procédé, le groupement  $\text{NR}^3\text{R}^4$  est encore limité en  $-\text{NHBn}$  ou tétrahydroisoquinoline.

En conclusion, l'approche vers les 2-ABs via la formation de la liaison 3 du 2-AB est une méthode très récente et encore peu explorée. Avec les produits de départ facilement préparés à partir des composés commerciaux et moins chers, cette méthode est très prometteuse pour la synthèse des 2-ABs.

### 2.1.5. Formation des liaisons 1 et 4 du 2-AB

Une autre voie synthétique vers les 2-ABs est l'addition-cyclisation en cascade d'amines sur les arylcarbodiimides.

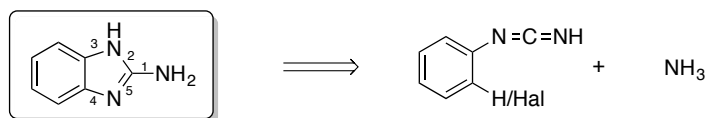


Schéma 2-33. Méthodes via la formation des liaisons 1 et 4 du 2-AB

#### 2.1.5.1. Addition-cyclisation entre des amines et des *o*-halogénophénylcarbodiimides

Cette méthode a été rapportée pour la première fois par Bao en 2009.<sup>27</sup> Catalysée par l'iodure de cuivre (10 mol%, et le ligand 1,10-phen à 70-80 °C pendant 20 h en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans le dioxane. La réaction fournit les 2-ABs *N*-di/trisubstitués avec de bons rendements de 70 à 95% (schéma 2-34). Cependant, le groupement  $\text{R}^2$  est restreint seulement en alkyle. La méthode n'est pas applicable aux diarylamines et à l'ammoniac.

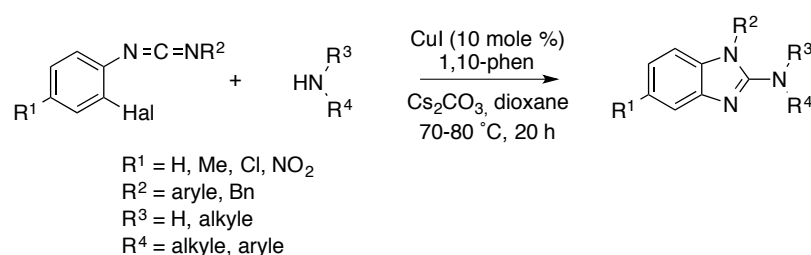


Schéma 2-34. Addition-cyclisation entre les amines et les *o*-halophénylcarbodiimides

#### 2.1.5.2. Addition-cyclisation entre des amines et des diarylcarbodiimides

En 2010, Bao a publié la voie de synthèse de 2-aminobenzimidazoles à partir des diarylcarbodiimides.<sup>69</sup> Par rapport aux résultats rapportés un an avant,<sup>27</sup> les carbodiimides non-halogénés ont été utilisés directement comme produits de départ. Alors, la cyclisation

<sup>69</sup> He, H.-F.; Wang, Z.-J.; Bao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2905.

oxydante se fait dans des conditions aérobiques en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  en tant que catalyseur. La réaction se déroule dans le toluène, pendant 20 h à 100 °C.

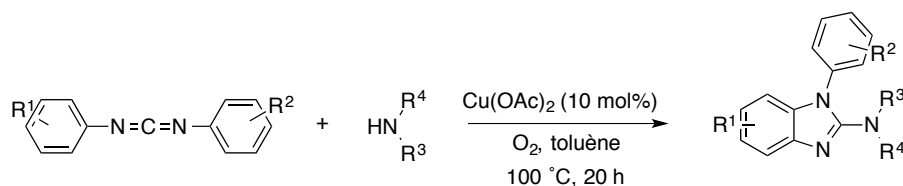


Schéma 2-35. Addition-cyclisation entre des amines et des diarylcarbodiimides

### 2.1.5.3. Réaction en cascade d'un arylcyanamide avec l'acide arylboronique et une amine

Un exemple de cette stratégie a été développé par Neuville en 2015.<sup>70</sup> Les 2-ABs se sont formés en mélangeant un arylcyanamide, un acide arylboronique et une amine à 100 °C dans le PhMe pendant 24 h en présence d'oxygène. La réaction est catalysée par le  $\text{CuCl}_2$  et la bipyridine en milieu basique de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

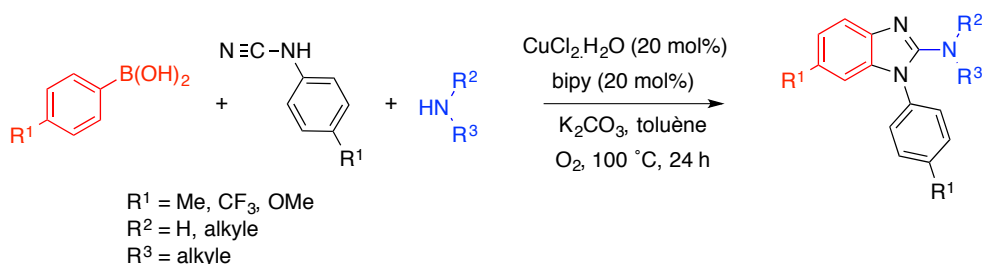


Schéma 2-36. Réaction en cascade entre le cyanamide, l'acide arylboronique et l'amine

Le mécanisme proposé passe par trois étapes principales. Au début, un complexe de cuivre entre l'acide arylboronique et le carbodiimide est formé. Ce complexe est ensuite oxydé par l' $\text{O}_2$  et puis réagit avec l'amine pour former une molécule de guanidine. Cette guanidine, via une activation C-H catalysée par le cuivre, se cyclise en 2-aminobenzimidazole (schéma 2-37).

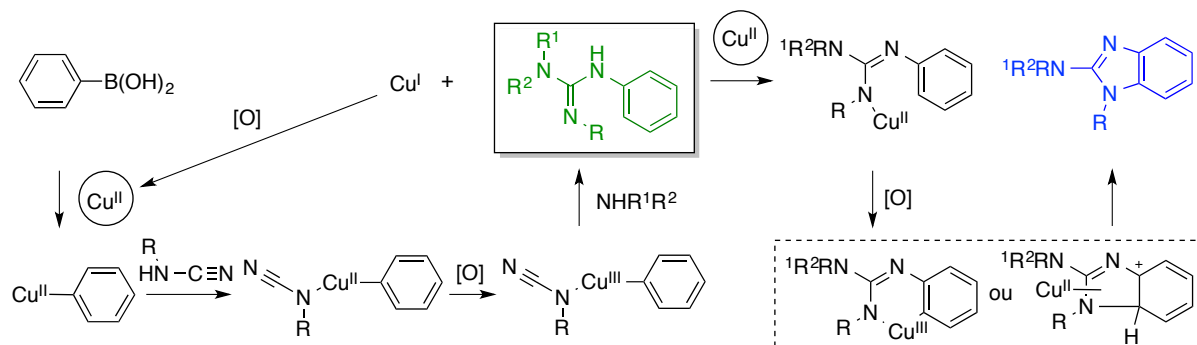
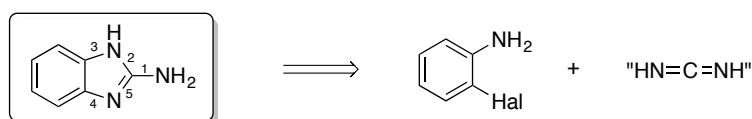


Schéma 2-37. Mécanisme de la réaction multicomposant

<sup>70</sup> Tran, L. Q.; Li, J. Neuville, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6102.

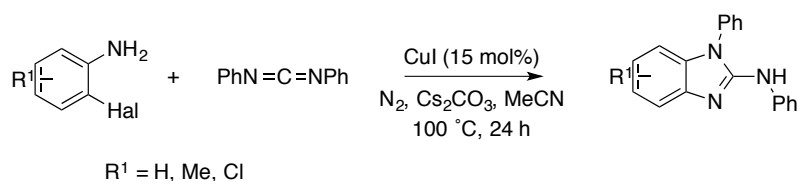
En conclusion, à partir des produits de départ commerciaux ou faciles à préparer, les méthodes par la formation des liaisons 1 et 4 du 2-AB peut conduire à différents 2-aminobenzimidazoles avec de bons rendements.

### 2.1.6. Formation des liaisons 2 et 4 du 2-AB



**Schéma 2-38.** Méthodes via la formation des liaisons 2 et 4 du 2-AB à partir des carbodiimides

Un autre moyen de synthèse de 2-ABs est l'addition-cyclisation en cascade d'*o*-haloanilines avec des carbodiimides. En 2010, Bao a rapporté le couplage croisé entre l'*o*-haloaniline et le diphenylcarbodiimide pour la synthèse de benzoxazoles et de benzimidazoles. La réaction, catalysée par l'iodure de cuivre, s'est déroulée à 100 °C pendant 24 h en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'acétonitrile.<sup>71</sup> Les rendements sont autour de 70%.



**Schéma 2-39.** Addition et cyclisation en cascade entre des carbodiimides et des *o*-halogénoanilines

Un autre protocole utilisant les mêmes motifs a été développé par Xi en 2011. Par rapport à son travail précédent, Xi a réussi à synthétiser différents 2-aminobenzimidazoles 2,3-disubstitués avec de bons rendements de 76 à 92% par une réaction one-pot simple (schéma 2-40).<sup>72</sup> Malheureusement, les *o*-haloanilines ne réagissent pas avec le cyanamide NH<sub>2</sub>CN et la synthèse du 2-aminobenzimidazole *N*-non-substitué n'est pas réalisée par cette méthode.



**Schéma 2-40.** Addition-cyclisation entre des carbodiimides et des *o*-haloanilines

<sup>71</sup> Shen, G.; Bao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 981.

<sup>72</sup> Wang, F.; Cai, S.; Liao, Q., C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3174.

2.1.7. Formation des liaisons 3 et 4 du 2-AB : Condensation d'*o*-dihaloarènes avec une guanidine substituée

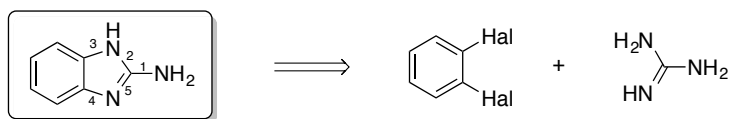


Schéma 2-41. Méthodes via la formation des liaisons 3 et 4 du 2-AB

En 2009, Mani a publié une méthode de synthèse de 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-disubstitués via l'addition-cyclisation en cascade des 1,2-diiodobenzènes avec les guanidines. Cette réaction est un exemple typique de formation des liaisons 3 et 4 du 2-AB qui a été effectuée dans le DMA, en présence du catalyseur iodure de cuivre (I)/DMEDA à 130-165 °C pendant 16 h (schéma 2-42).<sup>73</sup> Les rendements restent néanmoins encore faibles (29 à 59%). En plus, en raison de l'utilisation de 1,2-diiodobenzènes comme produits de départ, qui sont moins disponibles que les anilines, cette méthode n'a pas beaucoup d'applications pratiques.

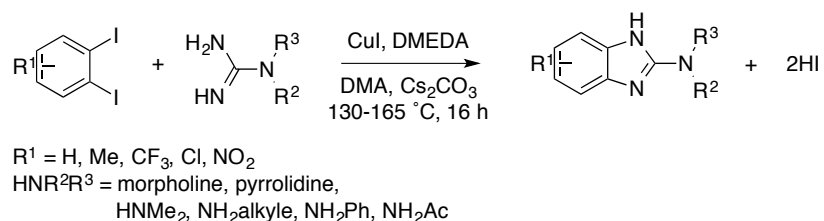


Schéma 2-42. Condensation des *o*-diiodobenzènes avec des guanidines substituées

2.1.8. Autre méthode : Formation du cycle benzénique

Dans la synthèse des kealiinines B et C, Looper a rapporté une formation de deux noyaux aromatiques du 2-AB par deux cyclisations successives d'une alpha-benzylpropargylguanidine.<sup>74</sup> La transformation a été effectuée en présence d'AgOAc et d'AcOH dans le dichlorométhane à 70 °C (schéma 2-43). L'intermédiaire a ensuite été traité par le NBS dans l'acétonitrile à 0 °C pour former le produit final. Le rendement global est d'environ 40%.

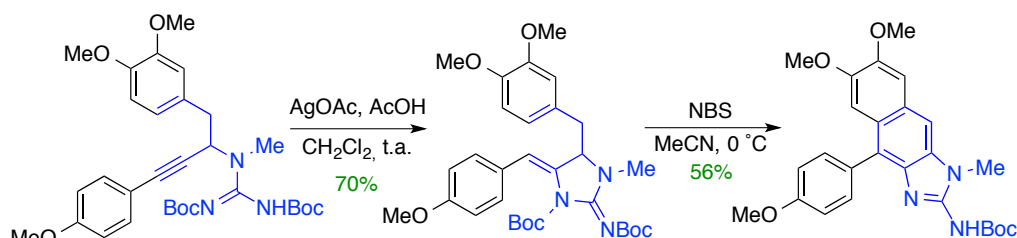


Schéma 2-43. Cyclisation de propargylguanidine

<sup>73</sup> Deng, X.; McAllister, H.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5742.

<sup>74</sup> Gibbons, J. B.; Gligorich, K. M.; Welm, B. E.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4734.



- En résumé, l'étude bibliographique ci-dessus a présenté les stratégies connues pour la synthèse de 2-ABs. Le principe général de ces stratégies (sauf 2.1.8.) est que le cycle imidazolique du 2-AB provient d'une réaction entre un électrophile avec un dérivé benzénique électro-enrichi (schéma 2-44).

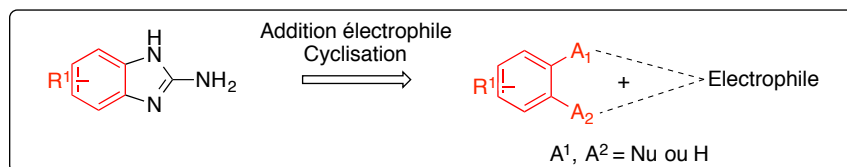


Schéma 2-44. Addition-cyclisation électrophile

Dans ce contexte, nos premières tentatives seront d'appliquer ces méthodes pour notre projet : la synthèse du **benzo-bis-2-aminoimidazole** dans le but de construire la **benzoscéptrine**.

### 2.1.9. Idées de synthèse du benzo-bis-2-aminoimidazole via les méthodes connues

L'idée proposée au départ est de **construire deux cycles imidazoles sur le benzène simultanément**. Les essais préliminaires ont tout de suite révélé beaucoup de problèmes importants : le premier est la préparation des produits de départ, notamment, pour créer en même temps deux cycles imidazoles via une de méthodes décrites ci-dessus. Il nous aurait fallu avoir soit le 1,2,3,4-tétraaminobenzène (schéma 2-45), soit la 2,3-dihalo-*p*-phénylènediamine (schéma 2-46), ou encore le 1,2,3,4-tétrahalogénobenzène (schéma 2-47) comme produit de départ.

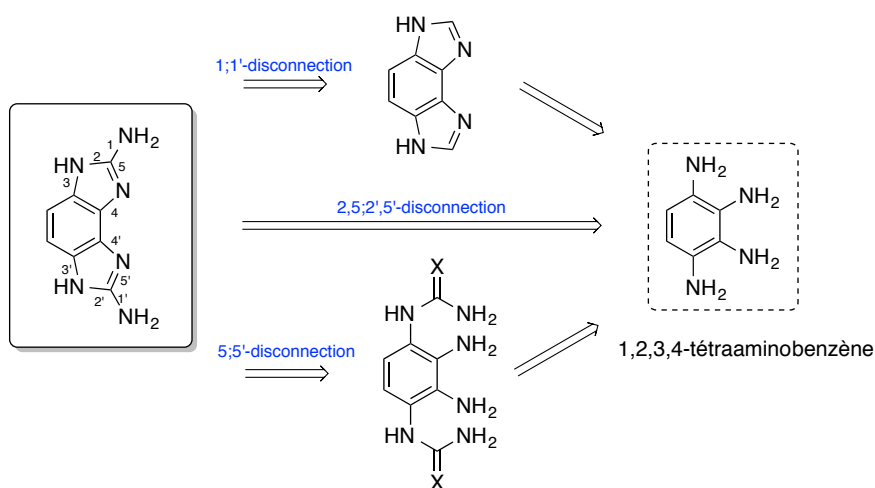


Schéma 2-45.

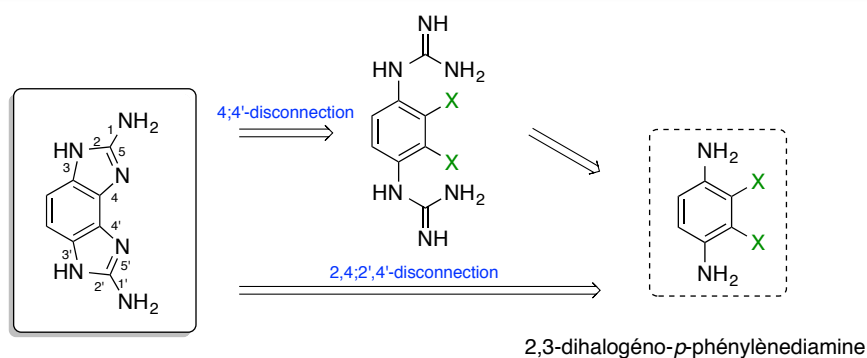


Schéma 2-46.

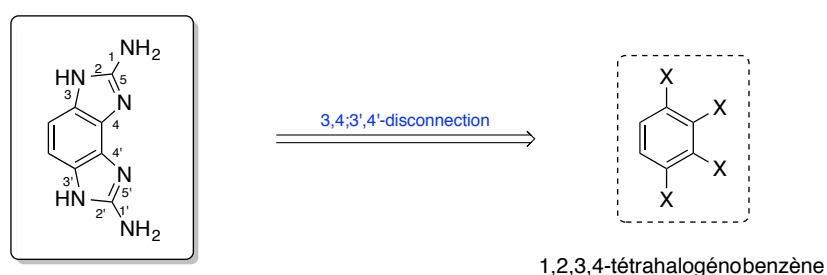


Schéma 2-47.

Cependant, la préparation de ces composés est *a priori* difficile à cause de la présence de plusieurs substituants sur le noyau benzénique. En plus, même si ces précurseurs peuvent être synthétisés, leur instabilité pourrait poser des problèmes.

Par ailleurs, le risque de former différents régioisomères monocycliques pourrait être un problème. En effet, en raison de quatre groupements juxtaposés et situés en position *ortho* du noyau aromatique, la réaction de cyclisation peut aussi donner des régioisomères monocycliques 1,2 ou 2,3 et la réaction se trouverait considérablement compliquée.

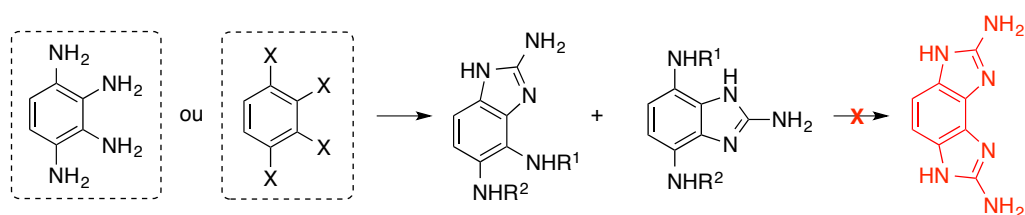


Schéma 2-48. Régioisomères monocyclisés potentiels

✓ Pour surmonter ce problème, l'idée de former deux cycles imidazoles successivement et en **deux étapes différentes** est ensuite suggérée (schéma 2-49). Nous avons donc proposé deux voies synthétiques possibles à réaliser.

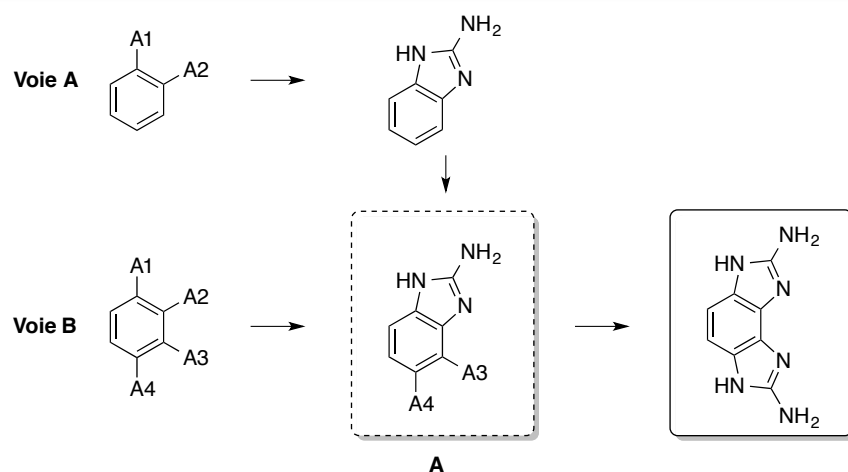


Schéma 2-49.

Dans la voie **A** : Le 2-aminobenzimidazole sera formé dans un premier temps. Ensuite, l'introduction des groupements A3 et A4 sur cet adduit aromatique sera effectuée pour former l'intermédiaire **A**. Enfin, ce dernier cycliserait pour former le produit final **benzo-bis-2-aminoimidazole**. Cependant, l'introduction de deux groupements A3 et A4 dans les bonnes positions du cycle sous entend beaucoup de difficultés de réactivité et de sélectivité.

Dans la voie **B** : le produit de départ 1,2,3,4-tétrasubstitué serait synthétisé en premier, puis, deux étapes de cyclisation seront tentées sur ce composé. Le choix de quatre groupements A1-A4 doit répondre à la condition de sélectivité pour s'affranchir de la cyclisation entre le groupement A2 et A3. La limite de cette voie est la difficulté de préparation du produit de départ tétrasubstitué.

✓ L'analyse ci-dessus nous permet de comprendre que les méthodes existantes dans la littérature basées sur l'addition-cyclisation des électrophiles sur le benzène nous ne permettent pas d'obtenir le **benzo-bis-2-aminoimidazole** de façon directe et efficace. En effet, lorsqu'il faut quatre groupements sur le noyau aromatique, ces méthodes classiques entraînent beaucoup de difficultés non seulement au niveau de la préparation et la réactivité des précurseurs, mais encore au niveau de la régiosélectivité de la cyclisation.

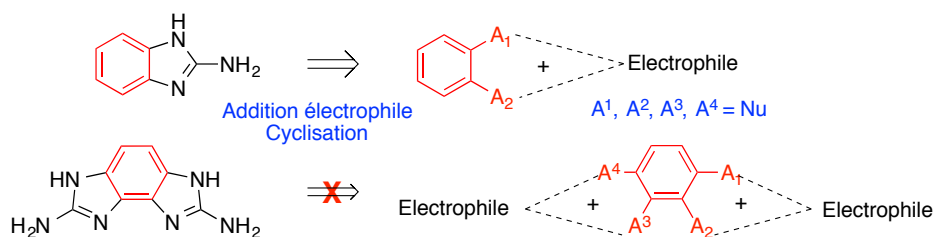


Schéma 2-50.

❖ C'est la raison pour laquelle nous avons initié une approche de synthèse du **benzo-bis-2-aminoimidazole** spécifiquement applicable en utilisant la **1,4-benzoquinone** comme précurseur du cycle benzénique et **deux molécules guanidine** comme building-block de la partie azotée restante.

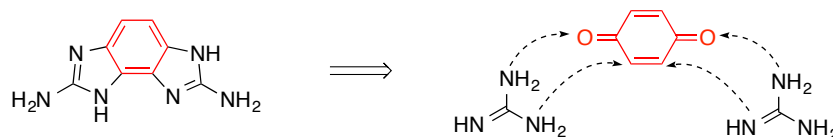


Schéma 2-51. Nouvelle approche proposée pour la synthèse du **benzo-bis-2-aminoimidazole**

Les avantages majeurs de cette méthode sont multiples :

- Les produits de départ sont commerciaux et peu chers.
- La 1,4-benzoquinone possède des fonctions chimiquement très réactives.
- L'introduction du premier motif guanidinique devrait faciliter celle du deuxième : l'adduit attendu 5(6)-hydroxy-2-aminobenzimidazole portant un groupement hydroxy pourrait bien servir dans les étapes suivantes de la synthèse du **benzo-bis-2-aminoimidazole**.

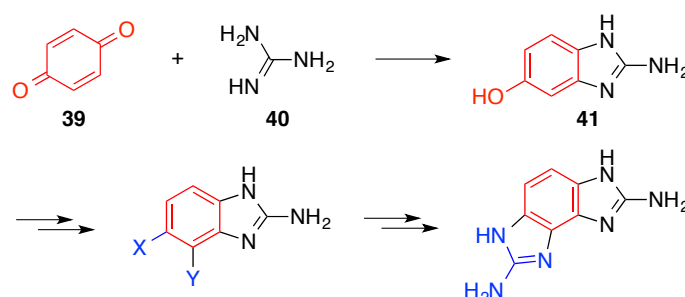


Schéma 2-52. Voie de synthèse proposée pour le benzo-bis-2-aminoimidazole

Nous allons rappeler dans la partie suivante la chimie des quinones que nous avons étudié, notamment l'addition-cyclisation de guanidines et analogues sur les 1,4-benzoquinones. Pour simplifier, la 1,4-benzoquinone non substituée a été choisie comme précurseur du fait de sa disponibilité. Les principaux aspects de la littérature de cette réaction seront brièvement rappelés.

## 2.2. Addition-cyclisation des nucléophiles 1,3-bis-azotés sur la 1,4-benzoquinone

### 2.2.1. Quinones

Les quinones sont omniprésentes dans la nature et constituent une famille importante de composés dans les plantes, les champignons et les bactéries.<sup>75</sup> Les premiers extraits de plantes contenant des quinones tels que la rhubarbe et l'aloès ont été utilisés comme purgatifs il y a

<sup>75</sup> Monks, T. J.; Hanzlik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.

plus de 4000 ans. Henna, une pâte à partir de feuilles lawsonia, a été utilisée comme colorant rouge-orange depuis l'Antiquité. A l'heure actuelle, les quinones sont synthétisées en grande quantité pour l'utilisation dans l'industrie des colorants, du textile, des cosmétiques et de la photographie...<sup>76</sup>

Dans le domaine de la biologie, les quinones sont non seulement découvertes dans le groupe de la vitamine K ou du coenzyme-Q, elles sont encore utilisées dans la préparation des médicaments, des herbicides et des fongicides.<sup>77</sup> En fait, dans les interactions avec les constituants chimiques des cellules, les quinones présentent trois propriétés chimiques liées à leur pouvoir oxydant, électrophile et colorant (elles absorbent la lumière dans le visible et l'ultraviolet).

Par ailleurs, les halogénoquinones et les cyanoquinones sont grandement utilisées dans la synthèse organique.<sup>78</sup> Par exemple : la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et la 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone (chloranil) sont les oxydants organiques forts et efficaces. La DDQ est aussi utilisé pour la déprotection du groupement PMP.

### 2.2.2. 1,4-Benzoquinone

La 1,4-BQ possède un système de carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé. Les coefficients de charge atomique de la LUMO de la 1,4-BQ ont été calculés par Wagner et Gompper en 1974 (schéma 2-53).<sup>75</sup> En fait, tandis que les réactions électrophiles peuvent être réalisées sur les deux atomes d'oxygènes de la 1,4-BQ, les six atomes de carbone de cette molécule peuvent être impliqués dans la substitution nucléophile, l'addition-1,2, l'addition de Michael (1,4) ou l'addition-cyclisation.<sup>79</sup>

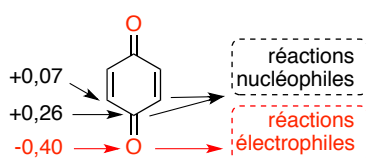


Schéma 2-53. Les coefficients de charge atomique de LUMO de la 1,4-BQ

<sup>76</sup> (a) Sittig, M. *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*, 2<sup>nd</sup> ed.; Noyes Publications: Park Ridge, NJ, 1985. (b) Chu, K. Y.; Griffiths, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, *1*, 696. (c) Kim, S. H.; Matsuoka, M.; Kitao, T. *Chem. Lett.* **1985**, *9*, 1351.

<sup>77</sup> (a) Yamada, T.; Yamashita, T.; Nakamura, M. *Pharm. Soc. Jpn.* **1980**, *100*, 799. (b) Sankawa, U.; Otsuka, H.; Kataoka, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 116. (c) Hudson, A. T.; Pether, M. J.; Randall, A. W. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*, 271. (d) James, C. S. *Pestic. Sci.* **1981**, *72*, 1. (e) Horspool, W. M. *Photochem.* **1985**, *16*, 233. (f) Maruama, K.; Sohmiya, H.; Tsukube, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3583.

<sup>78</sup> Walker, D.; Hiebert, J. D. *Chem. Rev.* **1976**, *67*, 153.

<sup>79</sup> (a) Khudyakov, I. V.; Kuz'min V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, *10*, 1748. (b) Muller, P.; Joly, D. *Helv. Chim. Ada.* **1983**, *66*, 110. (c) Riviere, P.; Castel, A.; Satge, J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *62*, 339. (d) Jurd, L.; Roitman, J. N.; Wond, R. T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1041.

Comme décrit dans la partie 2.1, nous avons envisagé d'étudier **une nouvelle méthode de synthèse de 2-AB via l'addition-cyclisation d'une guanidine sur la 1,4-BQ**. Donc, une étude bibliographique de la condensation de 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ a été réalisée.

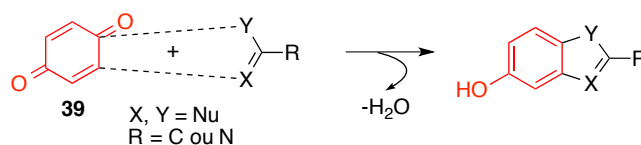


Schéma 2-54. Addition-cyclisation d'un 1,3-*bis*-nucléophile sur la 1,4-BQ

### 2.2.3. Bibliographie sur l'addition-cyclisation de 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ

L'addition de 1,3-*bis*-nucléophiles avec la 1,4-BQ a été décrite il y a plus de cent ans. Au fil du temps, plusieurs *bis*-nucléophiles ont successivement été employés dans cette réaction. Divers hétérocycles ont été obtenus : le benzofuranne à partir des 1,3-*C,O*-*bis*-nucléophiles, l'indole à partir des 1,3-*C,N*-*bis*-nucléophiles, le benzothiazole à partir des 1,3-*S,N*-*bis*-nucléophiles et le benzimidazole à partir des 1,3-*N,N*-*bis*-nucléophiles (schéma 2-55).

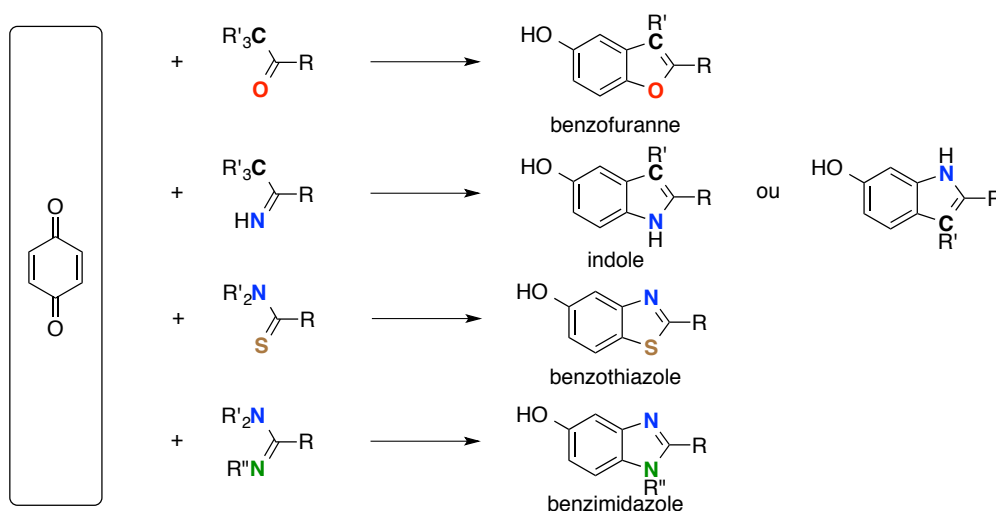


Schéma 2-55. Addition-cyclisation de 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ

#### 2.2.3.1. Condensation des 1,3-*C,O*-*bis*-nucléophiles avec la 1,4-BQ

La chimie de l'addition-cyclisation des 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ a été initiée par Pechmann en 1888.<sup>80</sup> Le premier nucléophile utilisé est **l'acétoacétate d'éthyle**. Après quelques modifications et mises au point, les conditions réactionnelles choisies étaient  $ZnCl_2$  en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique à 75 °C pendant 10 h dans l'acétone.<sup>81</sup> En 1953, Bernatek a élargi le champ d'application de cette réaction avec **l'acétylacétone**.<sup>82</sup>

<sup>80</sup> (a) Pechmann, V. H. *Ber.* **1888**, *21*, 3005. (b) Ikuta, M. *J. Prakt. Chem.* **1892**, *45*, 65.

<sup>81</sup> Bernatek, E. *Acta Chem. Scand.* **1958**, *10*, 2053.

<sup>82</sup> Bernatek, E. *Acta Chem. Scand.* **1953**, *7*, 677.

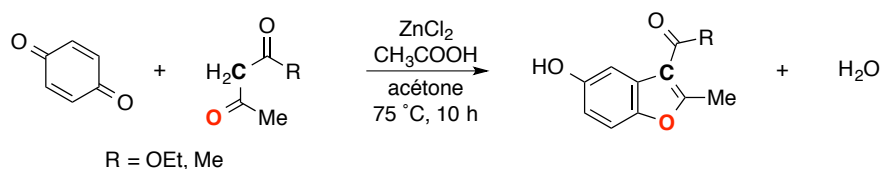


Schéma 2-56. Condensation d'un  $\beta$ -cétoester ou de 1,3-dicétone avec la 1,4-BQ

Au niveau du mécanisme, il y a trois étapes principales dans cette transformation : la première étape est l'attaque nucléophile [1,4] du carbone  $\text{CH}_2$  de  $\beta$ -cétoester ou de 1,3-dicétone sur la 1,4-BQ. Cet adduit se cyclise ensuite pour former le dihydrobenzofuranne. Enfin, ce dernier élimine une molécule d'eau et s'aromatise en benzofuranne (schéma 2-57).

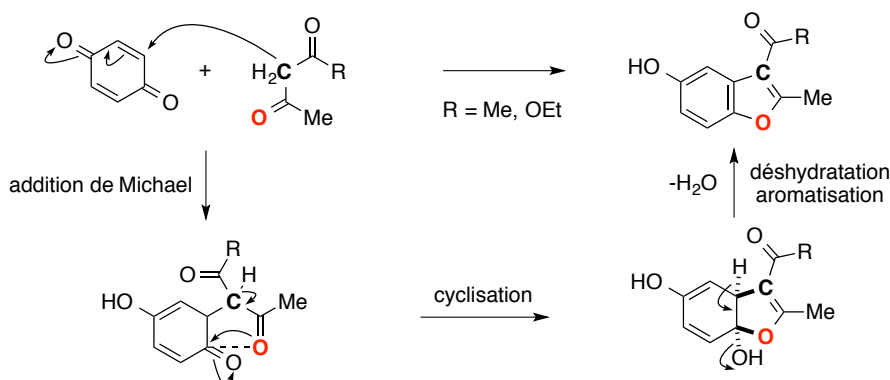


Schéma 2-57. Mécanisme de la condensation des 1,3-*C,O*-bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ

### 2.2.3.2. Condensation des 1,3-*C,N*-bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ : réaction de Nenitzescu

L'addition-cyclisation des 1,3-*C,N*-bis-nucléophiles sur la 1,4-BQ a été publiée en 1929.<sup>83</sup> En fait, en chauffant les  $\beta$ -aminocrotonates avec la 1,4-BQ à reflux de l'acétone, Nenitzescu a réussi à synthétiser les 5-hydroxyindoles-3-carboxylates (schéma 2-58). Cette synthèse est intéressante en raison de la présence des indoles dans plusieurs molécules bioactives.

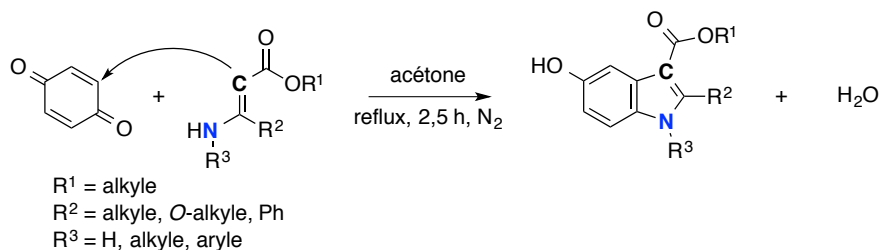


Schéma 2-58. Réaction de Nenitzescu

<sup>83</sup> Nenitzescu, C. D. *Bull. Soc. Chim. Romania* **1929**, *11*, 37; *Chem. Abstr.* **1930**, *24*, 1108.

Cependant, avec les conditions réactionnelles de Nenitzescu, le rendement obtenu était relativement faible. Donc, la méthode n'était pas utilisable au niveau industriel, à moins de se limiter à des températures autour de la température ambiante.<sup>84</sup>

Comme dans la condensation des 1,3-*C,O*-bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ (partie 2.2.3.1.), le mécanisme de la réaction de Nenitzescu comporte une addition de Michael, suivie d'une attaque nucléophile d'énamine-cyclisation, et finalement une déshydratation-aromatisation (schéma 2-59).

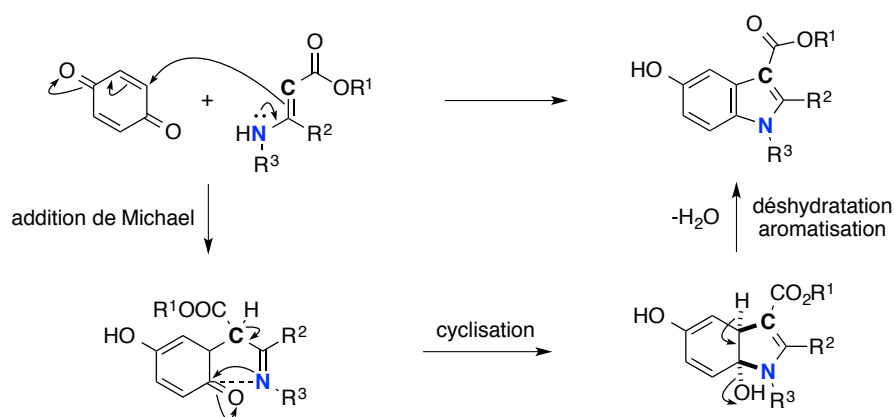


Schéma 2-59. Mécanisme de la réaction de Nenitzescu

En 2004, une extension de la réaction de Nenitzescu a été réalisée par Troschütz en utilisant **les pyrimidine-2,4,6-triamines** comme nucléophiles.<sup>85</sup> Les triamines et la 1,4-BQ ont été chauffées à reflux soit de l'acide acétique glacial, soit de l'éthanol avec une quantité catalytique d'acide acétique.

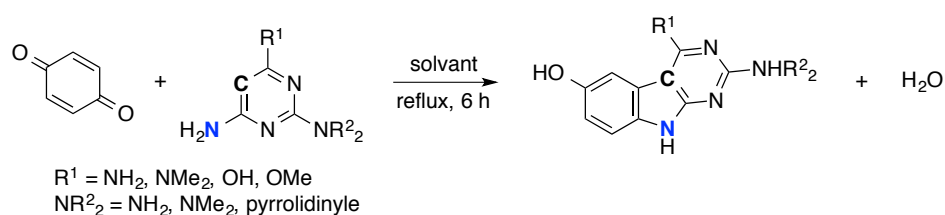


Schéma 2-60. Condensation des triamines avec la 1,4-BQ

Un autre exemple d'addition-cyclisation des 1,3-*C,N*-bis-nucléophiles sur la 1,4-BQ en utilisant **le 2-pyridylacétate d'éthyle** comme réactif a été publié par Dalton en 1969.<sup>86</sup> La réaction nécessite un milieu acide et reste fortement sensible au pH.

<sup>84</sup> Huang, Y.-S.; Zhang, W.; Zhang, X.; Wang, J. *Res. Chem. Intermed.* **2010**, *36*, 975.

<sup>85</sup> Dotzauer, B.; Troschütz, R. *Synlett* **2004**, *6*, 1039.

<sup>86</sup> Dalton, L. K.; Teitei, T. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1525.



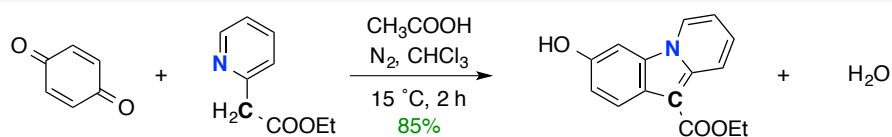


Schéma 2-61. Condensation du 2-pyridylacétate d'éthyle avec la 1,4-BQ

Au contraire du mécanisme de la réaction de Nenitzescu qui commence par l'addition de Michael d'un atome de carbone du nucléophile sur la 1,4-BQ (schéma 2-59), cette transformation commence par une attaque de Michael de l'azote de pyridine (schéma 2-62).

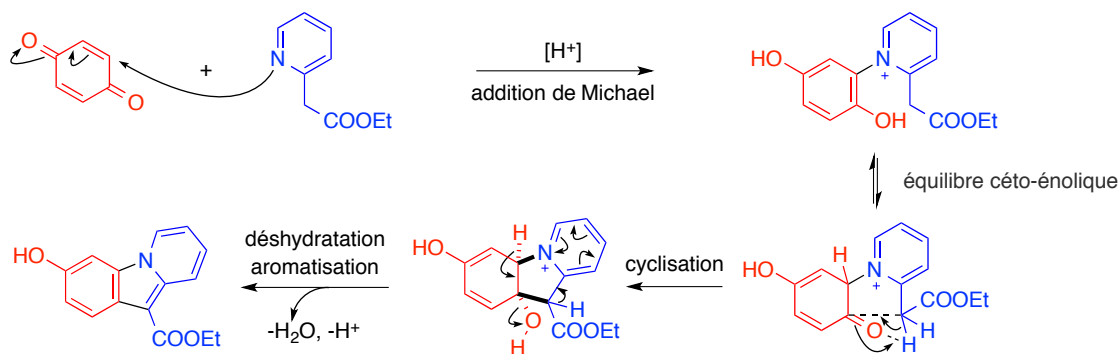


Schéma 2-62. Mécanisme de la réaction entre le 2-pyridylacétate d'éthyle et la 1,4-BQ

### 2.2.3.3. Condensation des 1,3-*S,N*-bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ

Un exemple de la condensation entre la 1,4-BQ et les **thiourées** a été rapporté par Lau en 1970.<sup>87</sup> Dans cette réaction, l'HCl a été utilisé en quantité stœchiométrique avec un excès de la quinone (1,5-2 éq.). Le rendement obtenu est autour de 75%.

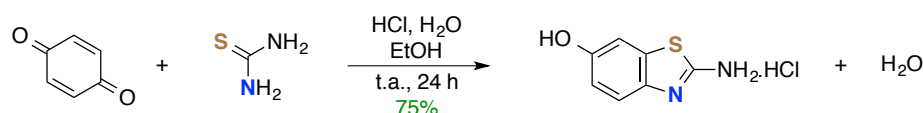


Schéma 2-63. Condensation de la thiourée avec la 1,4-BQ

En absence d'un acide, un mélange noir, amorphe et insoluble avec un point de fusion supérieur à 300 °C a été obtenu. Le mécanisme de cette transformation est comme dans les cas des *C,O*- ou *C,N*-bis-nucléophiles sauf que la première attaque sur la 1,4-BQ a été réalisée par le sulfure de thiourée.

### 2.2.3.4. Condensation des 1,3-*N,N*-bis-nucléophiles avec la 1,4-BQ

Le quatrième type de réaction de 1,3-*bis*-nucléophiles avec la 1,4-BQ (le plus étudié jusqu'à maintenant) est la condensation de **1,3-*N,N*-bis-azotés** avec la 1,4-BQ. Cette réaction est

<sup>87</sup> Lau, P. T. S.; Gompf, T. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4103.

simple et efficace pour la synthèse de benzimidazole, qui est un noyau fortement bioactif et un pharmacophore important en chimie médicinale.

- Le premier résultat de cette condensation a été rapporté par Schmid et Czerny en 1952.<sup>88</sup> Dans cette publication, la 1,4-BQ et la 2-aminopyridine ont été chauffées au reflux de l'acide acétique en présence d'un équivalent de HCl pendant 0,5 h.

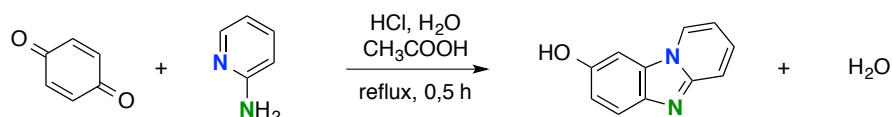


Schéma 2-64. Condensation de la 2-aminopyridine avec la 1,4-BQ

Durant les années qui ont suivi, plusieurs benzimidazoles ont été préparés par cette approche :

- De 1979 à 1982, Soni et Saxena ont rapporté la condensation de 2-aminothiazoles<sup>89</sup>, de 2-aminobenzothiazoles<sup>90</sup> et de 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles<sup>91</sup> avec la 1,4-BQ. Les réactions ont été réalisées dans l'acide acétique en présence d'HCl (schéma 2-65).

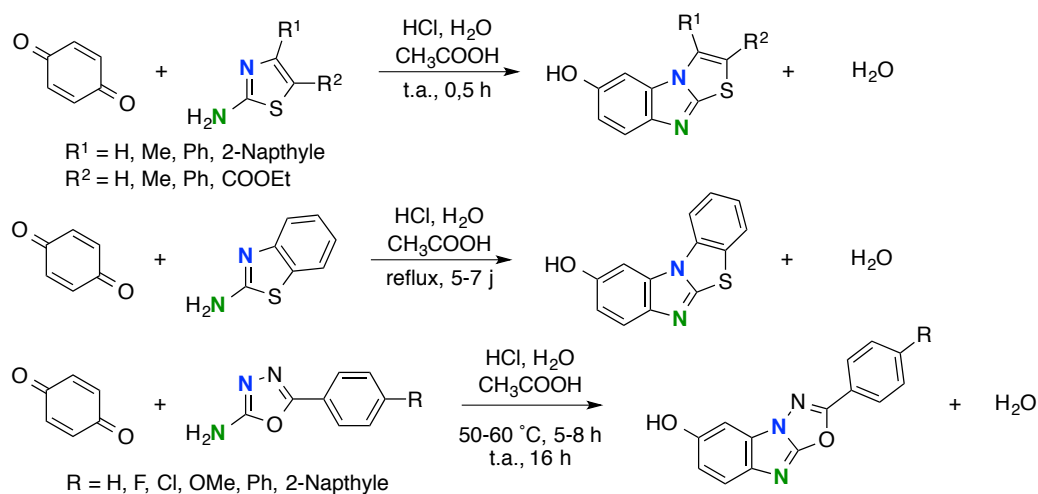


Schéma 2-65. Condensation des 1,3-bis-azotés avec la 1,4-BQ

- En 1995, en synthétisant les dérivés du benzène qui peuvent interagir avec les ADN oligomériques, Singer a publié la condensation entre la 2'-désoxycytidine/2'-désoxyadénosine avec la 1,4-BQ.<sup>92</sup> Les réactions ont été mises au point dans un tampon acétate à un pH de 4,5 à 37 °C (schéma 2-66).

<sup>88</sup> Schmid, L.; Czerny, H. *Monat. Chem.* **1952**, *83*, 31.

<sup>89</sup> Soni, R. P.; Saxena, J. P. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2033; **1979**, *52*, 3096.

<sup>90</sup> Soni, R. P.; Saxena, J. P. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1681.

<sup>91</sup> Soni, R. P. *J. Prakt. Chem.* **1981**, *323*, 853.

<sup>92</sup> Chenna, A.; Singer, B. *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, *8*, 865.

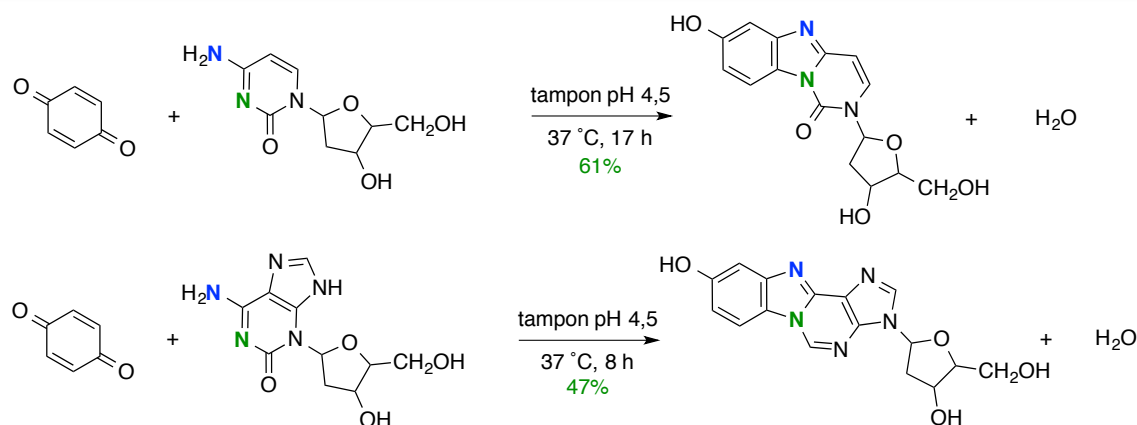


Schéma 2-66. Condensation de la 2'-désoxycytidine/2'-désoxyadénosine avec la 1,4-BQ

- Deux ans plus tard, Singer a continué à rapporter la réaction entre une autre désoxyribonucléoside, la 2'-désoxyguanosine avec la 1,4-BQ.<sup>93</sup>

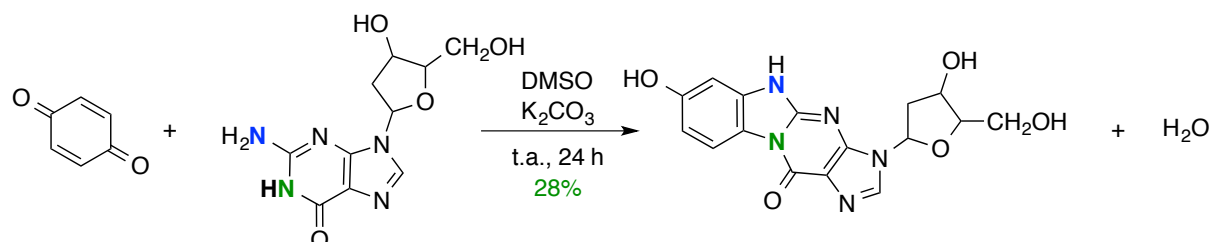


Schéma 2-67. Condensation de la 2'-désoxyguanosine avec la 1,4-BQ

Cette réaction est un exemple unique dans la littérature qui a employé la condensation entre la 1,4-BQ et un dérivé de la guanidine pour la synthèse du noyau 2-aminobenzimidazole. Cependant, le rendement reste encore très faible (28%). Dans cet exemple, la basicité du motif guanidinique est considérablement diminuée par le système aromatique de la désoxyguanidine dans lequel elle est incluse.

En conclusion, la condensation des 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ est une méthode simple et efficace pour la synthèse de benzofurannes, d'indoles, de benzothiazoles et de benzimidazoles portant un groupement hydroxy en position 5 ou 6. Il est à remarquer que nous n'avons pas trouvé d'exemple utilisant les guanidines comme *bis*-nucléophiles pour la synthèse de 2-aminobenzimidazoles via cette stratégie. C'est la raison pour laquelle nous avons commencé nos recherches sur la condensation entre la 1,4-BQ et les guanidines.

<sup>93</sup> Chenna, A.; Singer, B. *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 165.

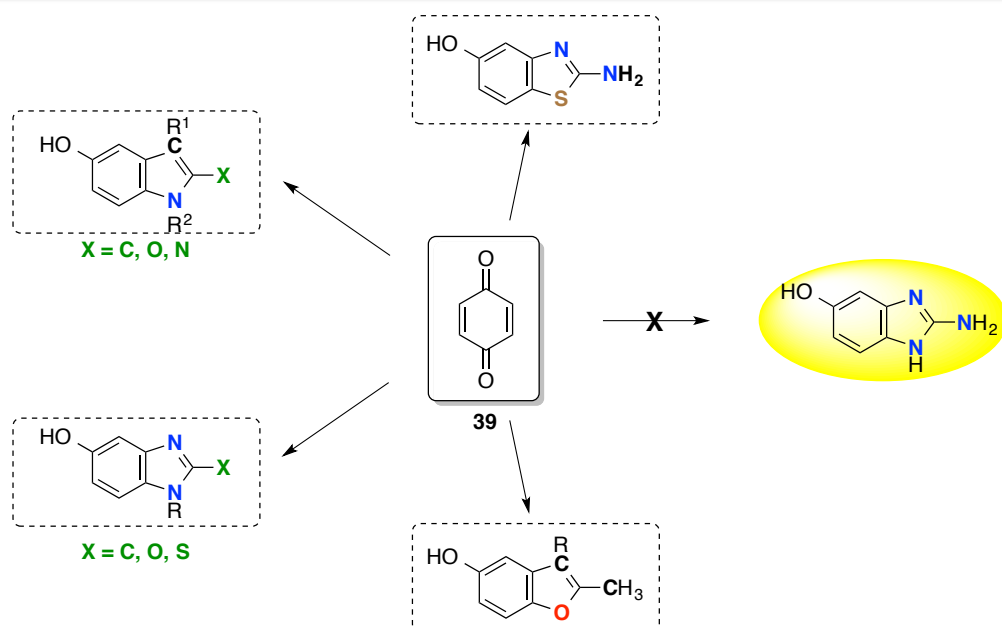


Schéma 2-68. Bilan de la condensation des 1,3-bis-nucléophiles sur la 1,4-BQ

#### 2.2.4. Nos travaux de l'addition-cyclisation de guanidines sur la 1,4-benzoquinone<sup>94</sup>

En effet, en 2011, Thanh Binh NGUYEN dans notre équipe, a commencé le projet en examinant la réaction entre la guanidine non-substituée et la 1,4-BQ. Dans un premier temps, la guanidine sous forme de base libre a été traitée par la 1,4-BQ dans le méthanol à température ambiante (schéma 2-69). Néanmoins, un mélange noir et résineux a été obtenu.

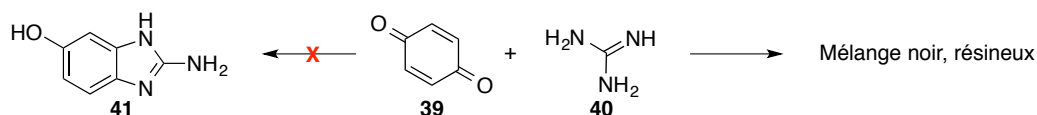


Schéma 2-69. Premiers essais de l'addition de la guanidine sur la 1,4-BQ

Il a ensuite testé le carbonate de guanidine, les guanidines alkylées, acylées et la *N*-Boc-guanidine. Cependant, le même comportement a été observé dans tous les cas. Différents solvants soit aprotiques comme l' $\text{Et}_2\text{O}$ , le DMF ou le DMSO; soit protiques comme le MeOH ou l' $\text{H}_2\text{O}$  ont aussi été utilisés mais aucun adduit attendu n'a été observé.

<sup>94</sup> Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Retailleau, P.; Nguyen, T. B.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 920.

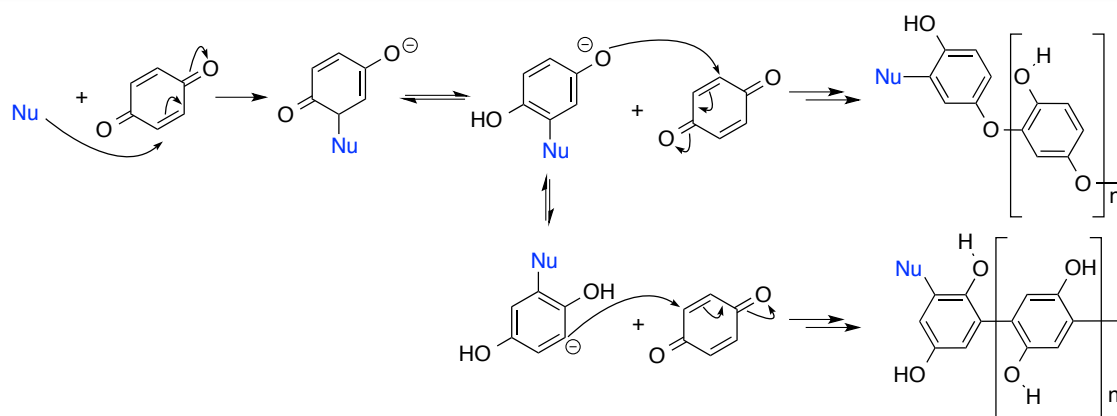


Schéma 2-70. Polymérisation de la 1,4-BQ

Ce comportement a ensuite été expliqué par la **polymérisation de la 1,4-BQ au milieu basique fort**.<sup>95</sup> En effet, les guanidines, surtout les guanidines alkylées et non-substituées, sont des bases fortes. Ces bases peuvent ainsi déprotoner l'alcool ou probablement l'adduit **41** formé pour former **l'anion hydroxyde** ou **l'alcoolate** correspondant (schéma 2-70). Ces anions formés déclencheraient ensuite une polymérisation incontrôlable de 1,4-BQ. Tandis qu'en milieu acide, la guanidine est chargée positivement mais moins nucléophile. Cela expliquerait la disparition de la 1,4-BQ que nous avons observée alors que la guanidine de départ est restée inchangée. Par ailleurs, selon la littérature, une température élevée est aussi un facteur qui favorise la polymérisation de la quinone.

Afin de surmonter ce problème, nous avons essayé de jouer sur les conditions de réaction et les substituants de la guanidine. Notamment, le choix des arylguanidines dont la basicité est plus faible que celles alkylées a été réalisé (Annexe 6). De plus, il faut éviter les températures élevées et les solvants alcooliques afin de s'affranchir de la formation de l'anion RO<sup>-</sup>.

- C'est dans ce contexte que j'ai commencé le travail expérimental de ma thèse avec **la réaction entre les 1,3-diarylguanidines et la 1,4-BQ (39a)**. Dans un premier temps, la 1,3-diphénylguanidine (**40a**) est employée comme nucléophile 1,3-bis-azoté grâce à sa disponibilité commerciale. Nous avons aussi choisi le dichlorométhane en tant que solvant et une température de 0 °C pendant 30 minutes et ensuite ambiante pendant 16 heures.

<sup>95</sup> (a) Kehrman, F. *J. Prakt. Chem.* **1889**, 40, 257. (b) Sadykh-zade, S. I.; Ragimov, A. V.; Suleimanov, S. S.; Liogon'kii, B. I. *Polymer Sci. U.S.S.R.* **1972**, 14, 1395.

De façon intéressante, dans ces conditions, un précipité est obtenu dans le mélange réactionnel. Une simple filtration et un lavage à l'heptane donne le produit **41a**, le 2-*N*-arylamino-6-hydroxybenzimidazole (schéma 2-71). La structure a été déterminée par RMN, MS et diffraction des rayons X. La réaction est ainsi régiosélective et fournit le produit final avec un rendement de 93%.

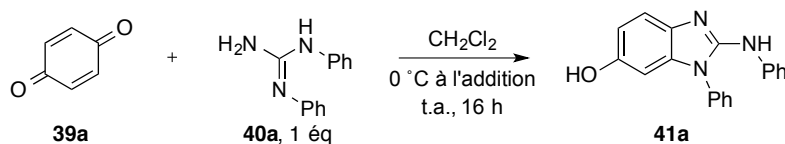


Schéma 2-71. Réaction entre la 1,3-diphénylguanidine et la 1,4-BQ

Par ailleurs, un essai de cette réaction dans le méthanol n'a donné qu'une trace de l'adduit **41a** (<5%) tandis que la polymérisation de la quinone est encore observée. En outre, la pondération de **basicité de la guanidine de départ** et sa nucléophilie sont cruciales dans cette transformation (schéma 2-72).

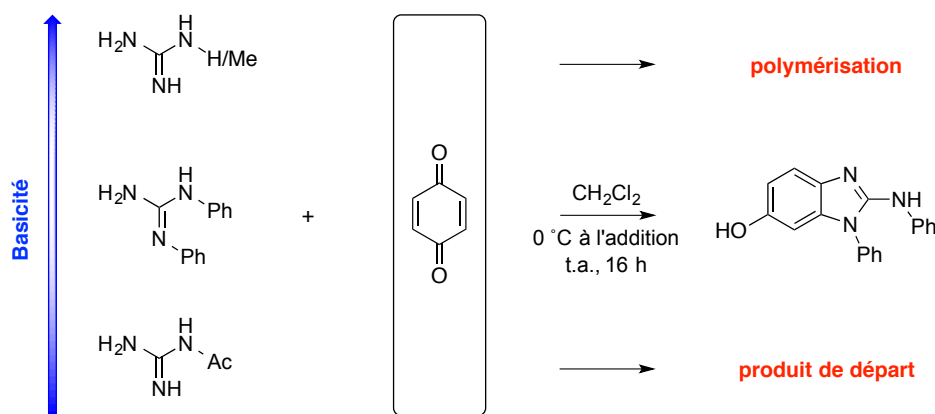
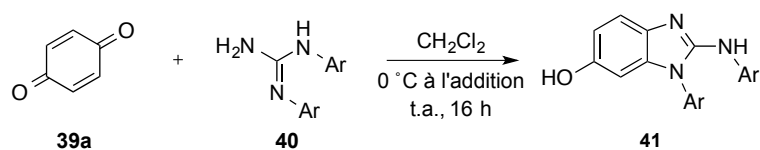


Schéma 2-72.

Donc, avec ce premier résultat très encourageant, nous avons ensuite appliqué cette méthode aux autres 1,3-diarylguanidines (tableau 2-1). La méthode générale consiste en l'ajout à la goutte à goutte d'une solution de 1,4-BQ (1 M) dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à une solution 1 M de diarylguanidine dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite été agité à t.a. pendant 16 h pour former le précipité. Le produit solide est ensuite filtré, puis lavé avec de l'heptane et purifié par chromatographie si nécessaire. Il est à noter que les diarylguanidines de départ avec différents substituants (H, Me, OMe, Cl) sur le noyau benzénique donnent les 2-ABs correspondants avec de bons rendements de 66 à 95%.

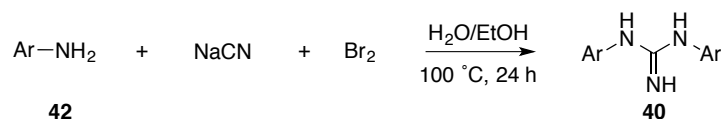
**Tableau 2-1.** Réaction de la 1,4-BQ avec les 1,3-diarylguanidines<sup>a</sup>



entrée	diarylguanidine (40)	Ar	41, rdt <sup>b</sup> (%)
1	40a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41a, 93
2	40b	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41b, 66
3	40c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41c, 95
4	40d	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41d, 82
5	40e	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41e, 78
6	40f	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41f, 81
7	40g	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41g, 79
8	4h	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	41h, 85

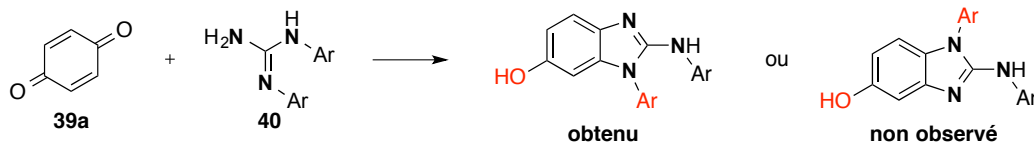
<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **39a** (2 mmol), **40** (2 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), 0 °C à t.a., 16 h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

Les produit de départ 1,3-diarylguanidines sont synthétisés via un procédé connu dans la littérature à partir de l'arylamine correspondante **42**, le cyanure de sodium et le dibrome (partie expérimentale-tableau 2-0).<sup>96</sup> Les produits **40a** et **40e** sont commerciaux.



**Schéma 2-73.** Préparation des 1,3-diarylguanidines

Au niveau de la régiosélectivité de cette réaction avec de la guanidine *N*-arylée et *N*-non-substituée (schéma 2-74), un seul isomère a été obtenu.



**Schéma 2-74.** Régioisomères possibles de l'adduit des 1,3-diarylguanidines avec la 1,4-BQ

Avec ce résultat de condensation entre les 1,3-diarylguanidines et la 1,4-BQ en main, nous avons ensuite essayé d'agrandir le champ d'application de cette réaction aux monoarylguanidines. Ces tentatives sont aussi pour bien comprendre le mécanisme (surtout la

<sup>96</sup> Braun, V. *Ber.* **1909**, *42*, 2046.

régiosélectivité) de cette transformation. Les monoarylguanidines n'étant pas commerciales, nous les avons alors préparées à partir des arylamines et le cyanamide (partie expérimentale-tableau 2-2).

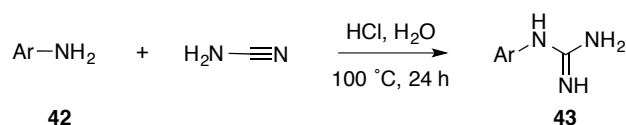
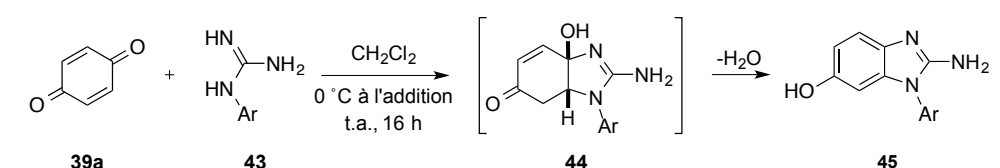


Schéma 2-75. Préparation des arylguanidines monosubstituées

L'addition d'arylguanidines (**43**) sur la 1,4-BQ a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec des rendement satisfaisants (tableau 2-3).

Tableau 2-3. Réaction de la 1,4-BQ avec les arylguanidines<sup>a</sup>



entrée	arylguanidine ( <b>43</b> )	Ar	<b>45</b> , rdt <sup>b</sup> (%)
1	<b>43a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>45a</b> , 66
2	<b>43b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45b</b> , 61
3	<b>43c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45c</b> , 73
4	<b>43d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45d</b> , 71
5	<b>43e</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45e</b> , 60
6	<b>43f</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45f</b> , 62
7	<b>43g</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45g</b> , 58
8	<b>43h</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>45h</b> , 62

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **39a** (2 mmols), **43** (2 mmols) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), 0 °C à t.a., 16 h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

Dans ces expériences, nous n'avons pas observé de précipité comme pour les diaryles, les 2-aminobenzimidazoles **45** ont alors été purifiés par chromatographie sur colonne de silice (EtOAc/CH<sub>3</sub>OH : 9/1). Comme dans le cas précédent, seul un régioisomère sur trois est formé.

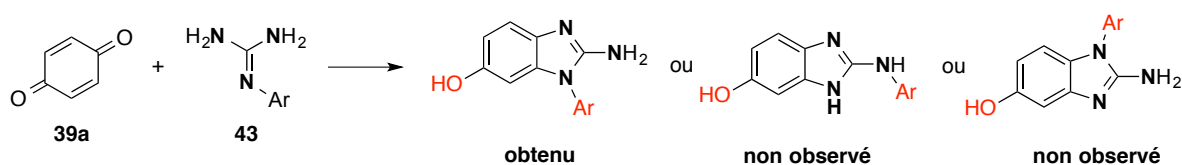


Schéma 2-76. Régioisomères possibles de l'adduit de la monoarylguanidine avec la 1,4-BQ

Les structures de deux adduits ont été confirmées par la diffraction des rayons X (figure 2-4).



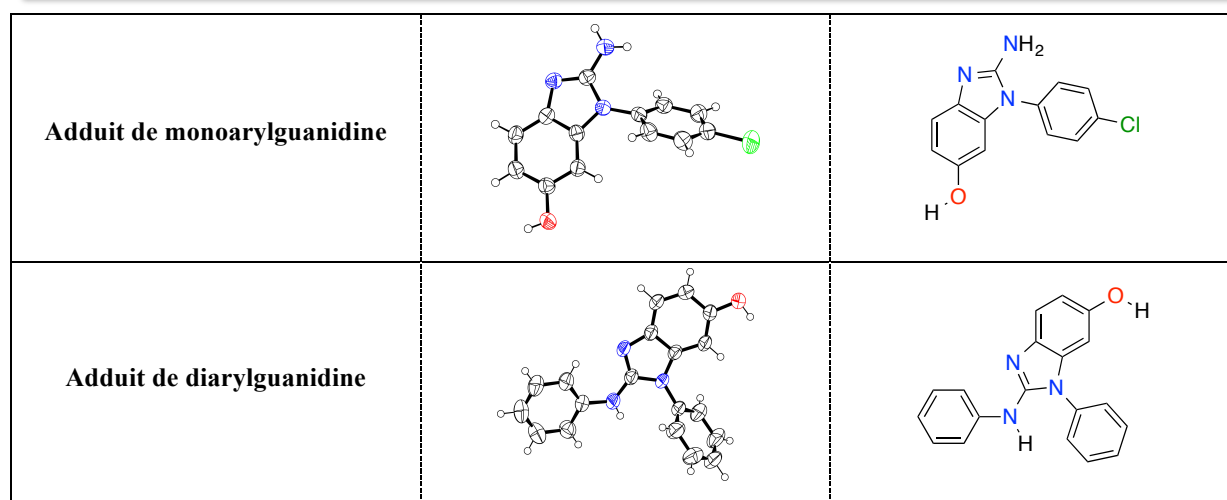


Figure 2-4. Structure de deux adduits

Une étude minutieuse du spectre de RMN  $^1\text{H}$  nous a montré que l'intermédiaire **44** a été formé (schéma 2-76) puis déshydraté pour former le produit aromatique **45** (figure 2-5).

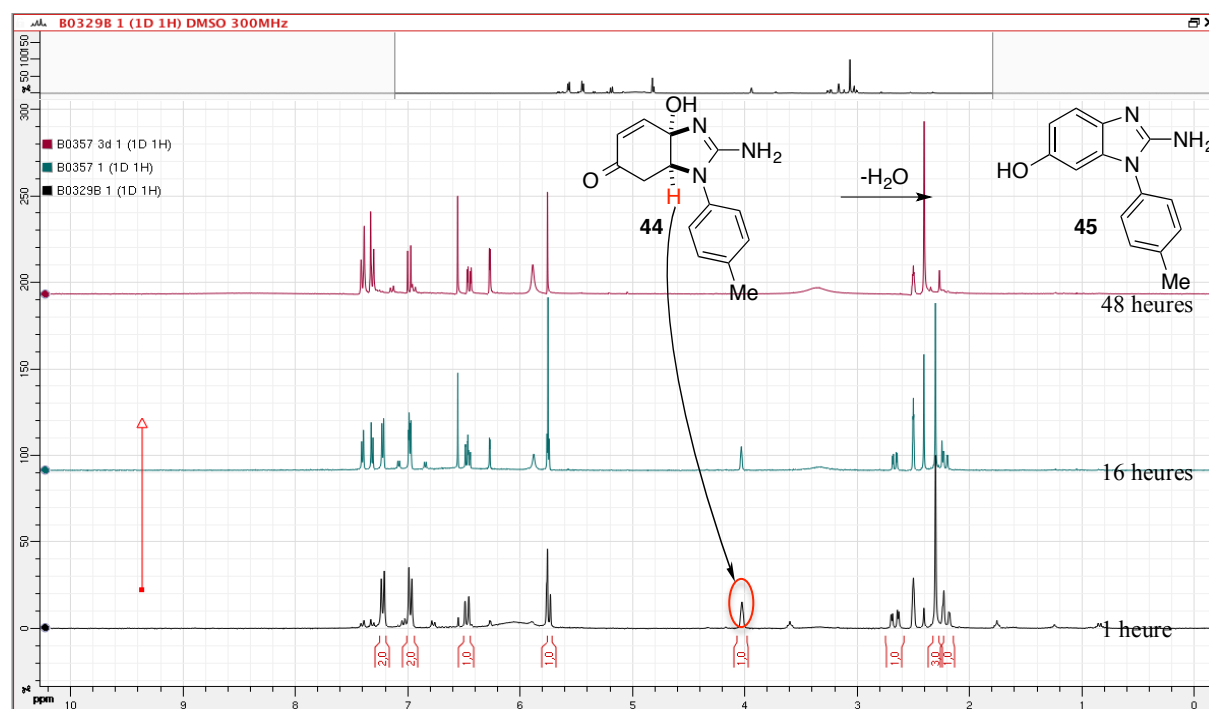


Figure 2-5.

A partir de ces informations, en comparaison avec le mécanisme des autres condensations de 1,3-*bis*-nucléophiles sur la 1,4-BQ rapportées dans la littérature, le mécanisme de notre réaction a été proposé en deux possibilités. La première commence par l'attaque nucléophile [1,4] (addition de Michael) de l'azote le plus nucléophile de l'arylguanidine (l'azote lié au groupement aryle) sur la 1,4-BQ. Ensuite, la deuxième attaque nucléophile de cyclisation intramoléculaire entre l'azote non-arylé et le groupement carbonyle donne le produit

bicyclique **44**. Finalement, le composé **44** se transforme en 2-amino-6-hydroxybenzimidazole **45** par déshydratation/aromatization (schéma 2-77). Dans une autre possibilité, la première étape est l'attaque nucléophile [1,2] de l'azote non-substitué de la guanidine sur la 1,4-BQ.

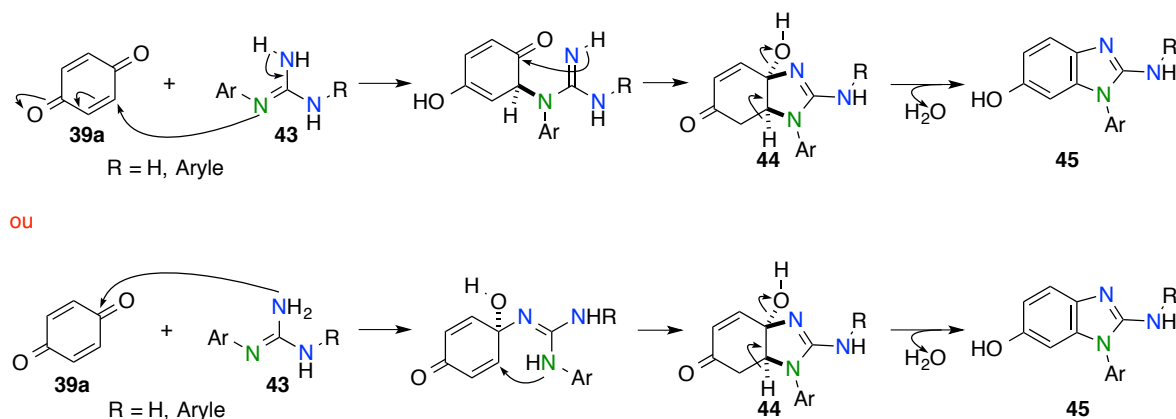


Schéma 2-77. Mécanisme de l'addition des mono/diarylguanidines sur la 1,4-BQ

- Pour conclure, nous avons réussi à mettre en œuvre une nouvelle méthode simple et efficace pour la synthèse de 2-aminobenzimidazoles disubstitués ou monosubstitués. En employant les aryl/diarylguanidines commerciales ou facilement préparées comme réactif, une série de 2-amino-6-hydroxybenzimidazoles a été synthétisée en une seule étape avec de bons rendements. Via cette approche, nous avons pu éviter l'utilisation de catalyseurs, d'oxydants ou de réducteur externe. La réaction se fait à température ambiante et ne génère pas de sous-produits. On peut dire que notre méthode est considérée la courte, propre, économe d'atome, d'énergie et peu-coûteuse.

En fait, les motifs 2-amino-6-hydroxybenzimidazoles sont présents dans plusieurs molécules bioactives. Par exemple, ils sont trouvés dans les inhibiteurs de l'urokinase,<sup>97</sup> de c-Met tyrosine kinase<sup>98</sup> et du microsomale-1 prostaglandine E synthase (mPGES-1).<sup>99</sup> Ces composés sont utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation d'une variété de maladies ou d'affections telles que l'asthme, l'arthrose, la douleur aiguë ou chronique et les maladies neurodégénératives. C'est pourquoi notre synthèse peut jouer un rôle très important avec des applications en chimie préparative et médicinale.

<sup>97</sup> Hajduk, P. J.; Boyd, S.; Nettlesheim, D.; Nienaber, V.; Severin, J.; Smith, R.; Davidson, D.; Rockway, T.; Fesik, S. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3862.

<sup>98</sup> Nemecek, C.; Wentzler, S. US2010/273793 A1, 2010.

<sup>99</sup> Gharat, L. A.; Muthukaman N.; Narayana L.; Khairatkar-Joshi N.; Kattige V. G. US2012/108583 A1, 2012.

### 2.2.5. Addition-cyclisation de la 2-aminopyrimidine sur les 1,4-quinones<sup>94</sup>

Avec cette méthodologie en main, nous avons ensuite pensé à l'appliquer à la première partie de notre projet de synthèse totale du noyau **benzo-bis-2-aminoimidazole** de la benzoscéptrine. Afin de construire le deuxième cycle imidazole, le groupement amino en position 2 du benzimidazole doit être préalablement protégé puisque le clivage de deux groupements aryle du produit tricyclique formé n'est pas envisageable dans notre cas. Les guanidines doivent ainsi porter des groupements protecteurs comme le benzyle ou le Boc... Pourtant, notre méthode ne fonctionne pas avec ces guanidines.

Pour surmonter ce problème, il nous faut envisager un dérivé de guanidines à la fois réactif vis à vis de la 1,4-BQ pour former le 2-AB mais aussi facile à déprotéger (schéma 2-78).

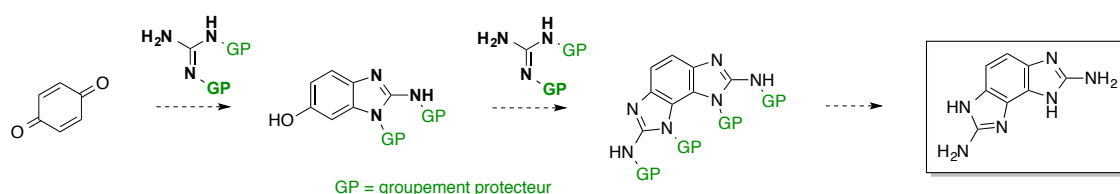


Schéma 2-78. Voie synthétique du benzo-bis-2-aminoimidazole

Le candidat qui peut répondre à toutes ces demandes est la **2-aminopyrimidine (2-AP) (46)**. En fait, la 2-AP a déjà été utilisée comme *bis*-nucléophile dans des réactions avec des oléfines pour la synthèse de différents 2-aminoimidazoles par notre équipe.<sup>100</sup> L'avantage principal de ce nucléophile est que la guanidine a deux azotes totalement impliqués dans le cycle pyrimidinique. Le groupement triméthine peut être enlevé de façon très spécifique pour redonner la guanidine via le traitement par de l'hydrazine (schéma 2-79).

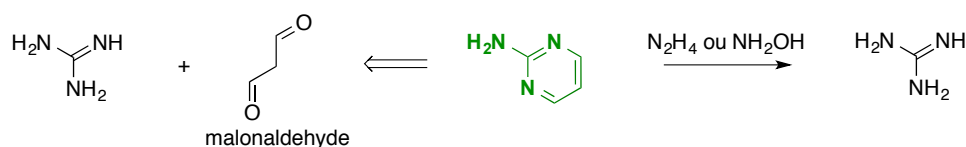


Schéma 2-79. Utilisation de la 2-AP comme building-block de guanidine

Dans ce contexte, la réaction entre la 1,4-BQ (**39a**) et la 2-AP (**46**) a été effectuée. Dans les mêmes conditions optimisées que pour les arylguanidines (dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C → t.a.), la 2-AP n'a pas réagi avec la 1,4-BQ même après 48 h de réaction. Tous les produits de départ sont restés inchangés. La température a aussi été augmentée à 50°C mais il n'y a pas d'adduit formé non plus (schéma 2-80).

<sup>100</sup> (a) Schroif-Grégoire, C.; Travert, N.; Zaparucha, A.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2961. (b) Picon, S.; Tran Huu Dau, M. E.; Martin, M.-T.; Retailleau, P.; Zaparucha, A.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2523.

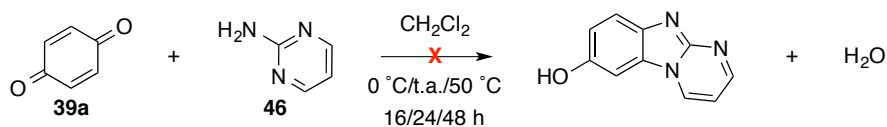


Schéma 2-80. Essais d'addition de la 2-AP sur la 1,4-BQ

Nous avons ensuite noté que la présence d'un acide fort comme HCl est nécessaire pour promouvoir cette condensation. En fait, comme la 2-AP ( $pK_a = 3,54$ ) est une base plus faible que les guanidines, l'HCl utilisé peut activer sélectivement le groupement carbonyle de la 1,4-BQ tout en laissant une partie de la 2-AP libre pour la réaction. La réaction entre la 1,4-BQ et la 2-AP a ainsi été relancée dans les nouvelles conditions : dans l'EtOH (pour bien solubiliser tous les produits de départ), à t.a. pendant 16 h en présence du HCl (10 mol%) (schéma 2-82). Une réactivité similaire a été observée précédemment par Schmid et Czerny avec la 2-aminopyridine.<sup>88</sup> Dans notre cas, l'adduit **47a** a été obtenu avec 79% de rendement par une simple filtration. La régiosélectivité est confirmée par une analyse NOESY.

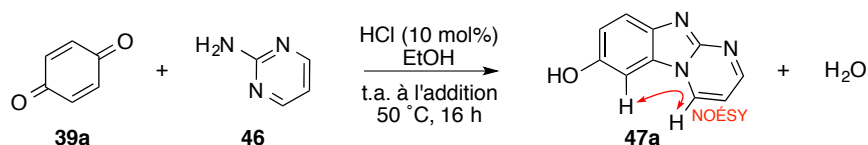
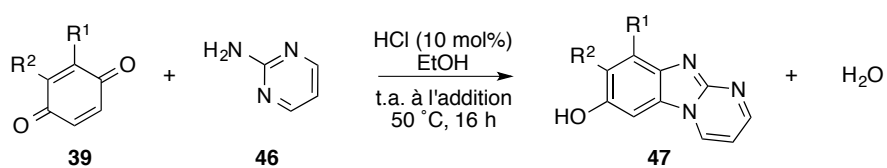


Schéma 2-82. Condensation de la 2-AP et la 1,4-BQ

Le champ d'application de cette réaction a ensuite été élargi à la méthyl-1,4-benzoquinone et à la 1,4-naphtoquinone (1,4-NQ).

Tableau 2-4. Réaction de la 2-AP avec les quinones<sup>a</sup>



entrée	quinone (39)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	47, rdt <sup>b</sup> (%)
1	<b>39a</b>	H	H	<b>47a</b> , 79
2	<b>39b</b>	H	Me	<b>47b</b> , 45
3	<b>39c</b>	-CH=CH-CH=CH-		<b>47c</b> , 57

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **39** (1 mmol), **46** (1,5 mmol), HCl (0,1 mmol) dans l'EtOH (2 mL), t.a. à 50 °C, 16 h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

La déprotection du groupement triméthine des adduits **47** obtenus a été effectuée par un protocole classique via le traitement par de l'hydrazine à 120 °C pendant 16 h pour donner 2-aminobenzimidazole **48** de façon quantitative (schéma 2-83).

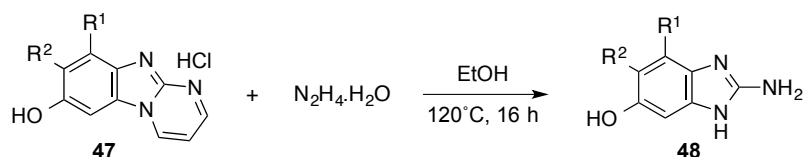


Schéma 2-83. Déprotection de groupement triméthine

- En conclusion, nous avons appliqué notre méthodologie à la 2-aminopyrimidine avec succès. Cette synthèse est concise et permet la préparation de l'inhibiteur de l'urokinase<sup>97</sup> seulement en deux étapes à partir des produits de départ simples, commerciaux et bon marché (schéma 2-84).

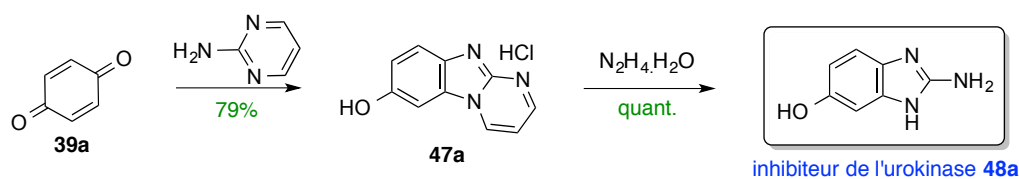


Schéma 2-84. Préparation de l'inhibiteur de l'urokinase

Cette méthode a également été utilisée pour préparer l'adduit **47c** (entre la 2-AP et la 1,4-NP) dans lequel la partie benzo pourrait être considérée comme un motif disubstitué du noyau central de la benzosceptrine. Ce composé a été choisi comme produit de départ et comme modèle pour la synthèse du **naphto-bis-2-aminoimidazole 52**, un analogue de la benzosceptrine.

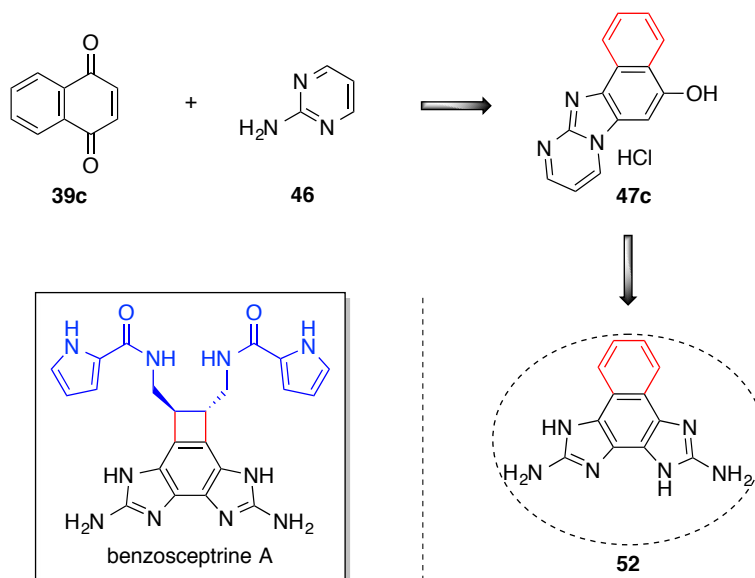


Schéma 2-85.

### 2.3. Application à la synthèse de benzo-*bis*-2-aminoimidazole<sup>94</sup>

Pour réaliser la synthèse du **naphto-*bis*-2-aminoimidazole 52** à partir du produit **47c**, nous avons envisagé un plan de rétrosynthèse en quatre étapes : l'oxydation, l'addition-cyclisation, la dismutation et la déprotection (schéma 2-86).

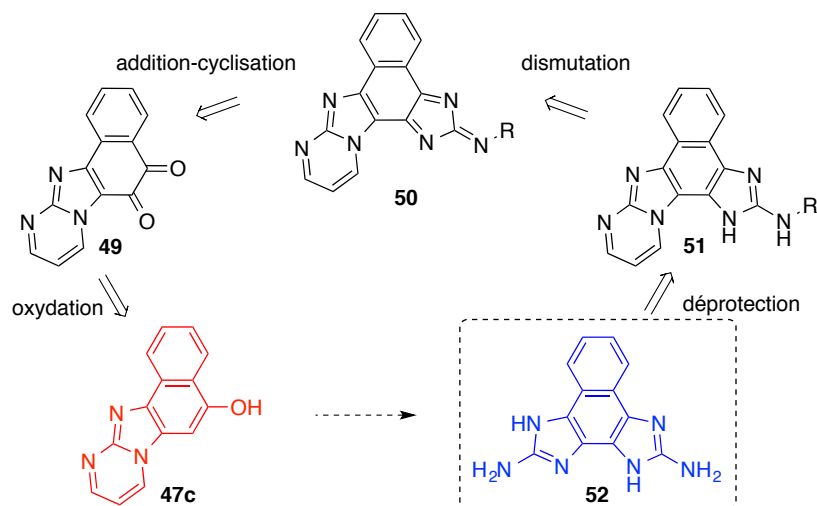
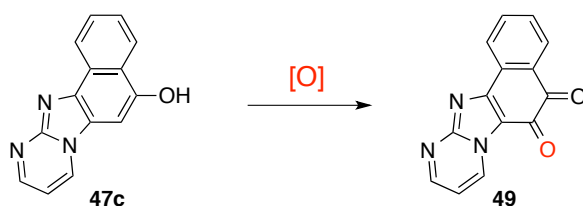


Schéma 2-86. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse du *bis*-2-aminoimidazole 52

#### 2.3.1. Oxydation

La première étape de cette synthèse est l'oxydation de **47c** en *o*-quinone **49**. En utilisant le  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  ou le  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  comme oxydant, le produit de départ **47c** reste inchangé (entrée 1, 2). Par ailleurs, dans l'essai avec de l'IBX (entrée 3), la dégradation de **47c** a été observée tandis que le traitement de **47c** par l' $\text{H}_2\text{O}_2$ , en présence de la guanidine, a donné des phtalates indiquant des problèmes de suroxydation (entrée 4).

Tableau 2-5. Oxydation de **47c**



entrée	oxydant	observation
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Produit de départ
2	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{KOH}$	Produit de départ
3	IBX	Dégradation
4	$\text{H}_2\text{O}_2$ + guanidine	Formation du phtalate
<b>5<sup>a</sup></b>	<b>sel de Frémy/<math>\text{NaH}_2\text{PO}_4</math></b>	<b>49, rdt = 73%<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **37c** (0,11 mmol), sel de Frémy (0,33 mmol),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (15 mg) dans l' $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), 0 °C, 16 h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

C'est finalement l'utilisation du sel de Frémy  $K_2[NO(SO_3)_2]$  comme oxydant qui nous a permis d'accéder au produit *o*-quinone désiré **49** avec 73% de rendement (entrée 5).<sup>101</sup> De plus, la structure de l'*o*-quinone **49** obtenue est bien confirmée par comparaison avec la littérature car ce composé a déjà été synthétisé par une autre méthode utilisant la réaction entre la 2,3-dichloro-1,4-naphtoquinone et la 2-AP.<sup>102</sup>

### 2.3.2. Addition-dismutation-déprotection

Avec l'*o*-quinone **49** en mains, nous avons ensuite essayé d'ajouter une autre guanidine sur ce composé pour former le produit **50** (Schéma 2-86). La recherche bibliographique exhaustive de l'addition de guanidines sur les *o*-quinones a montré l'existence d'un seul exemple de cette réaction entre les guanidines et la 9,10-phénanthrenequinone.

#### 2.3.2.1. Rappels bibliographiques

L'addition de guanidines sur la 9,10-phénanthrenequinone **53** a été réalisée pour la première fois en 1966 par Itano.<sup>103</sup> Toutefois, la structure de l'adduit fluorescent **54** obtenu a été déterminée six ans plus tard. Dans cette réaction, la méthylguanidine ou la benzylguanidine a joué le rôle d'agent de guanidination. La réaction a été réalisée dans l'EtOH à température ambiante pendant 3 h en présence d'une solution de NaOH 2 M.<sup>104</sup>

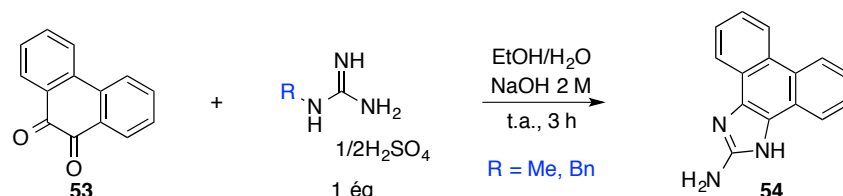


Schéma 2-87. Réaction des guanidines monosubstituées avec la 9,10-phénanthraquinone

En 1978, Tanabe et Sakaguchi a réussi à isoler et à déterminer la structure de l'intermédiaire de cette addition. Il s'agit d'une base de Schiff, le 2-alkylidénamino-1*H*-phénanthro[9,10-*d*]imidazole **55** (schéma 2-88).<sup>105</sup>

<sup>101</sup> Exemples de synthèse d'*o*-quinones à partir des phénols en utilisant l'oxydant de sel de Frémy : (a) Teuber, H. J. *Org. Synth.* **1972**, 52, 88. (b) Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3259.

<sup>102</sup> Mosby, W. L.; Boyle, R. J. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 374.

<sup>103</sup> Yamada, S.; Itano, H. A. *Biochim. Biophys. Acta.* **1966**, 130, 538.

<sup>104</sup> Itano, H. A.; Yamada, S. *Anal. Biochem.* **1972**, 48, 483.

<sup>105</sup> Tanabe, S.; Sakaguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 337.

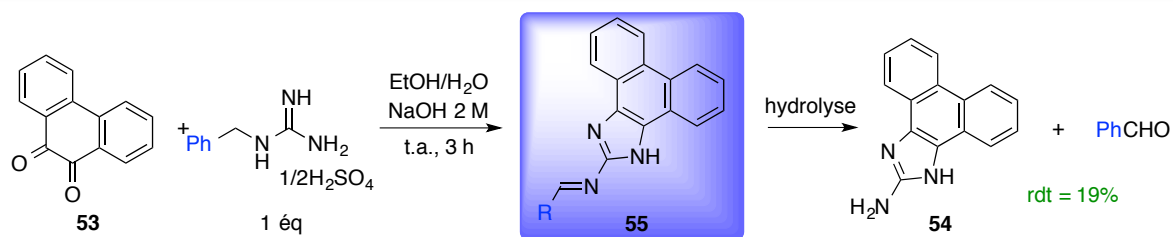


Schéma 2-88. Structure de l'intermédiaire 45

Quatre ans plus tard, une étude plus approfondie de cette réaction en utilisant différentes guanidines monosubstituées telles que la cyclohexylguanidine, l'isopropylguanidine, la *tert*-butylguanidine et la phénylguanidine a été réalisée par Itano.<sup>106</sup> Dans le cas de la *tert*-butylguanidine et de la phénylguanidine, l'utilisation d'un réducteur externe ( $\text{NaBH}_4$ ) est nécessaire pour former le produit final. Le rendement obtenu est entre 50 et 85%. Le mécanisme de cette transformation a aussi été élucidé (schéma 2-89).

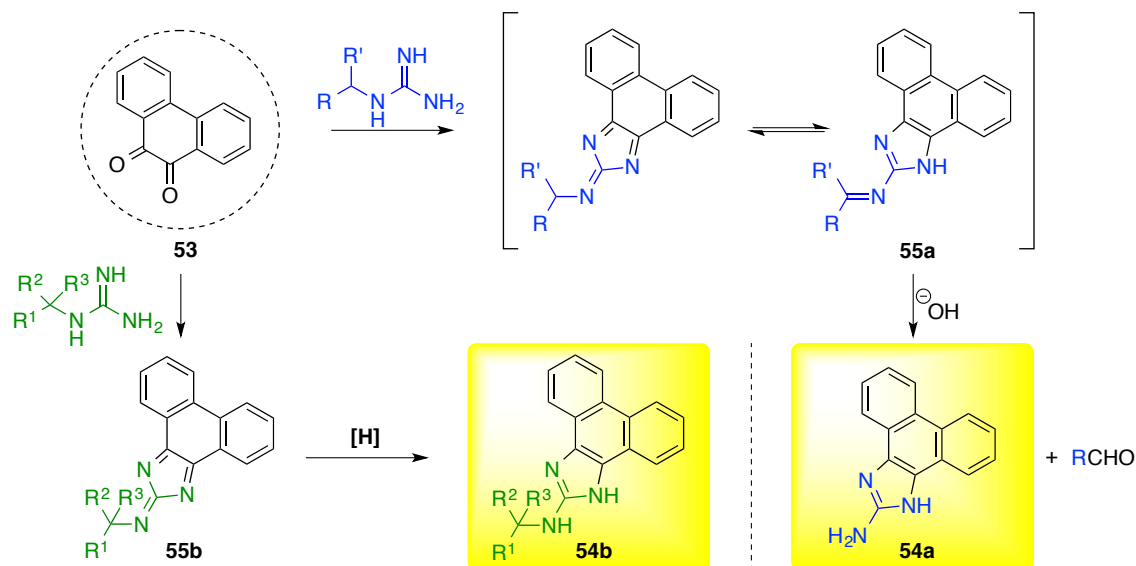


Schéma 2-89. Mécanisme proposé

En fait, quand le carbone en  $\alpha$  de la guanidine de départ est partiellement substitué (méthylguanidine, benzylguanidine, cyclohexylguanidine...), l'intermédiaire **55a** a été formé sous forme de base de Schiff. Ce dernier s'est ensuite hydrolysé au produit final **54a** et en un aldéhyde. Par ailleurs, si ce carbone  $\alpha$  est totalement substitué (*t*-butylguanidine, phénylguanidine...), un adduit de motif azafulvène **55b** a été synthétisé. Ce composé a ensuite été réduit en produit **54b**. Cette méthode est alors prouvée très prometteuse pour l'étape suivante de notre projet de synthèse.

<sup>106</sup> Saito, S.; Ozaki, H.; Itano, H. E. A. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3890.



### 2.3.2.2. Nos travaux

Nous avons ainsi appliqué le modèle de réaction entre les guanidines et la 9,10-phénanthrènequinone à notre molécule **49**. En espérant de former le produit portant le groupement amino non-substitué, nous avons choisi la benzylguanidine comme bisnucléophile (schéma 2-90). Contrairement à nos attentes, le premier essai en suivant les conditions décrites n'a pas donné les résultats attendus.

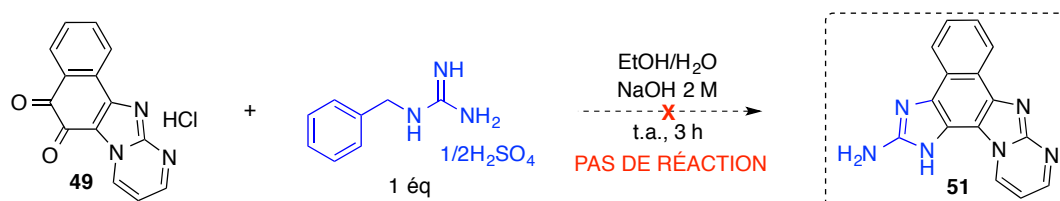


Schéma 2-90. Premier essai d'addition de la guanidine sur l'*o*-quinone **39**

De nombreuses tentatives de modifications ont ensuite été effectuées. Notamment, plusieurs dérivés de guanidines comme les guanidines non-substituées, alkylées, (mono/di)arylées et également la 2-aminopyrimidine ont déjà été employés au lieu de la benzylguanidine. Or les réducteurs qui sont capables de promouvoir la réaction d'amination réductrice bien connue tels que le cyanoborohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), le triacétoxyborohydrure de sodium ( $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ )... ont aussi été utilisés mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.

Nous avons alors supposé que le problème était probablement due à la faible solubilité du produit de départ et au temps de réaction. En présence du noyau 2-aminopyrimidine et d'un cycle fusionné de plus par rapport à la phénanthrènequinone, notre molécule de départ est beaucoup moins soluble même dans le DMF et le DMSO. Nous avons donc décidé de prolonger le temps de réaction en même temps de doubler la quantité de benzylguanidine utilisée. Ainsi, après 72 h de réaction (au lieu de 3 h pour la phénanthrènequinone), nous n'avons pas obtenu la formation du produit **12** attendu mais, le naphthalène *bis*-guanidiné non-protégé **52** avec **6%** de rendement. Le benzaldéhyde a été également observé comme sous produit (schéma 2-91).

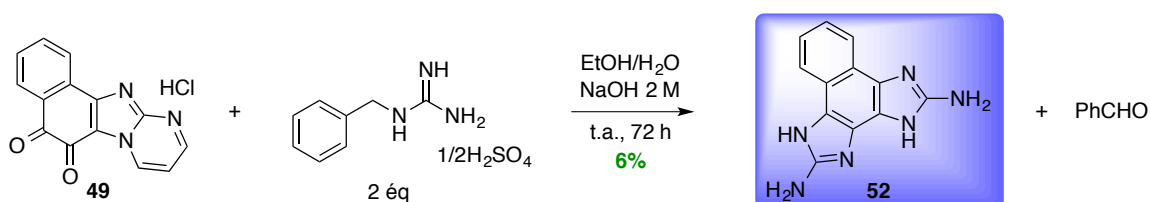


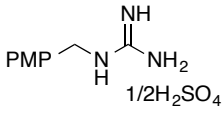
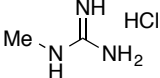
Schéma 2-91. Réaction entre l'*o*-quinone **10** et la benzylguanidine

Cette bonne surprise indique quatre transformations différentes en un seul pot : l'addition de la benzylguanidine sur l'orthoquinone **49**, la dismutation par transfert de proton du benzyle, l'hydrolyse de la base de Schiff générée et la déprotection du groupement triméthine par la guanidine. Même si le rendement total de **6%** est faible, le nombre d'étapes et leur complexité permettent de pondérer ce résultat puisqu'il correspond à l'équivalent de 50% de rendement pour chaque étape sans compter le temps économisé sur chaque étape.

Malgré le rendement limité, le succès d'obtenir le produit hexa-azoté nous a fortement encouragé à continuer d'étudier cette voie de synthèse. Nous avons ensuite testé différentes conditions réactionnelles pour optimiser le rendement (tableau 2-6).

**Tableau 2-6.** Réaction entre l'*o*-quinone **49** et les guanidines

entrée	guanidine	réducteur	solvant	rdt <sup>b</sup> (%)
1		-	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	<b>6<sup>a</sup></b>
2		-	EtOH	0
3		-	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH/EG NaOH/H <sub>2</sub> O	0
4		-	NaH/DMF	0
5		-	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	0
6		-	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	0
7		-	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	<b>13<sup>a</sup></b>

8		NaBH <sub>4</sub>	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	dec.
9		NaBH <sub>4</sub>	EtOH NaOH/H <sub>2</sub> O	dec.

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **49** (0,2 mmol), guanidine (0,4 mmol), NaOH 2 M (4 mL) dans EtOH (5 mL), H<sub>2</sub>O (2 mL), 0 °C à t.a., 16 h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

En général, ces essais nous ont montré clairement que l'utilisation d'une quantité en excès de NaOH est cruciale pour la formation du produit final. Si la réaction est mise en œuvre sans NaOH, les produits de départ sont récupérés même si l'on observe de la dégradation (entrée 2). Le changement de solvant et de base a totalement empêché la formation du produit désiré (entrées 3 et 4). Les essais avec la dibenzylguanidine ou la méthylguanidine n'ont pas donné de résultat positif non plus (entrées 5 et 6). Par ailleurs, en présence du NaBH<sub>4</sub> comme réducteur externe, la dégradation de l'*o*-quinone **10** a été observée (entrées 8 et 9). Finalement, le remplacement de la benzylguanidine par la *p*-méthoxybenzylguanidine (PMBG) dans les mêmes conditions de réaction nous a permis d'augmenter le rendement à **13%**.

Basés sur les résultats obtenus, nous avons ainsi suggéré le mécanisme de cette réaction comme ci-dessous (schéma 2-92).

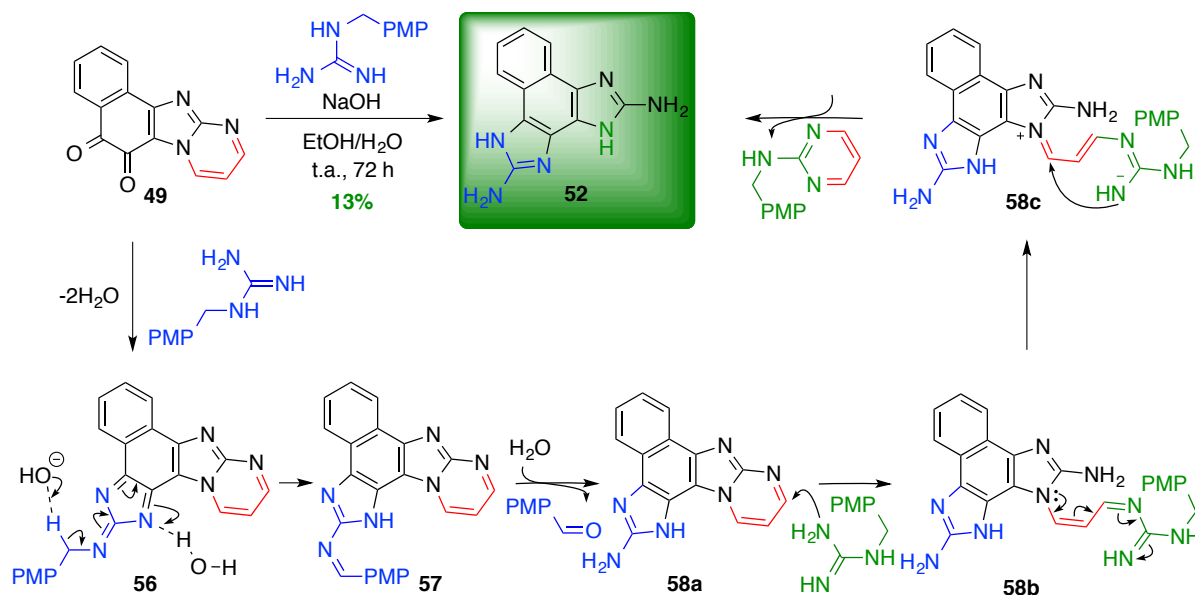


Schéma 2-92. Réaction entre l'*o*-quinone **10** et la PMBG

En fait, la première étape est l'addition-cyclisation de la PMBG sur l'*o*-quinone **49** pour former l'adduit **56** qui contient un cycle à cinq sous forme de triazafulvène. Cet adduit subit

un transfert irréversible de proton induit par le milieu basique vers l'iminium **57**. Dans l'étape suivante, l'iminium **57** s'hydrolyse pour donner le produit **58** et le *p*-méthoxybenzaldéhyde. Par ailleurs, la déprotection du groupement triméthine peut avoir lieu à n'importe quel moment par l'attaque de *p*-méthoxybenzylguanidine sur ce motif comme indiqué en exemple sur le produit **58**.

De plus, le faible rendement de cette réaction peut être expliqué par la formation des produits secondaires issus de la dégradation de quinone dans le milieu fortement basique. En outre, l'isolement du produit final par chromatographie sur colonne est difficile parce que le produit **52** est non seulement planaire mais encore très polaire et basique, donc peu soluble.

- En résumé, une synthèse en trois étapes du produit **52**, un analogue de la benzosceptrine de motif naphtho-*bis*-2-aminoimidazole a été réalisé avec succès. Malgré le rendement encore limité (13%), ce résultat est un exemple vraiment intéressant au niveau de l'application de notre nouvelle méthodologie pour la synthèse totale d'analogues du produit naturel.

À ce stade, mon travail concernant la synthèse totale de benzosceptrine et ses analogues s'est arrêté. La deuxième partie de ma thèse concerne la chimie médicinale en préparant des dérivés des 2-aminobenzimidazoles et en les valorisant par les évaluations biologiques.



# **CHAPITRE 3**

**Chimie m édicinale :**

**Synth èse de 2-aminobenzimidazoles et évaluations  
biologiques**



## CHAPITRE 3

### Chimie médicinale :

### Synthèse de 2-aminobenzimidazoles et Évaluations biologiques

#### 3.1. Synthèse de 2-aminobenzimidazoles

Sur la base des résultats décrits dans les deux premiers chapitres, nous avons utilisé notre méthodologie de synthèse pour constituer une chimiothèque d'une vingtaine de composés (figure 3-1). Les évaluations biologiques ont ensuite été réalisées sur les produits synthétisés. En lien avec les activités observées pour la benzosceptrine nous nous sommes intéressés à l'inhibition des kinases et à la cytotoxicité sur des lignées cellulaires cancéreuses.

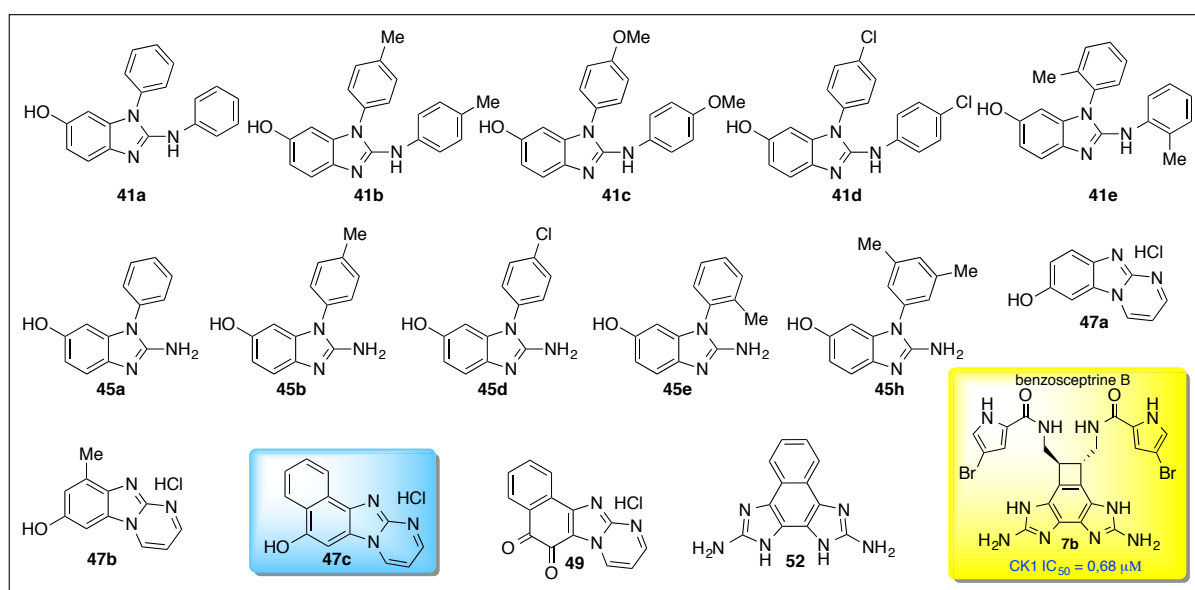


Figure 3-1. Chimiothèque constituée

Parmi les produits évalués, le tétracycle **47c** a montré une activité inhibitrice sur les kinases ( $IC_{50} = 3 \mu M$  pour la CK1 et  $7 \mu M$  pour la GSK3). Il est intéressant de noter que son activité est proche de celle la benzosceptrine **B** ( $IC_{50} = 0,68 \mu M$  sur le CK1) malgré sa simplicité structurale (figure 3-2). Sa synthèse en une seule étape à partir de deux molécules très simples permet d'envisager la préparation de dérivés et d'explorer les relations entre les structures et l'activité.



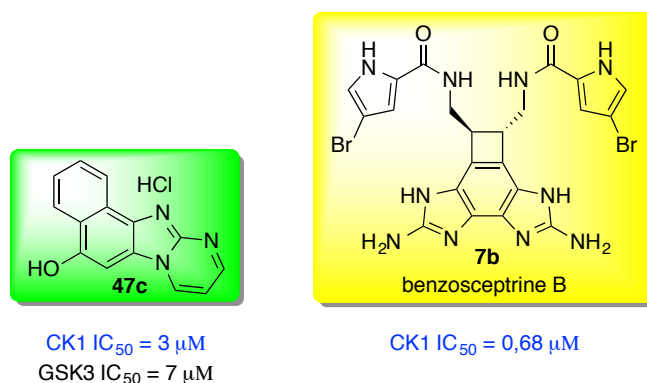


Figure 3-2. IC<sub>50</sub> sur les kinases du produit 47c et de la benzosceptrine B

Dans ce contexte, nous avons décidé de préparer différents dérivés de 2-ABs pour les études de RSA. Pour ce faire, nous avons ciblé :

- L'addition-cyclisation des **amidines** sur la 1,4-BQ
- Des transformations chimiques sur des adduits obtenus par aménagement fonctionnel
- La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de 2-ABs via l'addition-cyclisation de bisélectrophiles sur l'*o*-phénylènediamine pour aboutir à des hétérocycles voisins.

Par ailleurs, une approche simple et pratique au noyau **benzo-bis-2-méthylimidazole** à partir du *p*-phénylènediacétamide sera également présentée dans ce chapitre.

### 3.1.1. Réaction d'addition-cyclisation entre la 1,4-BQ et des amidines

En appliquant notre méthodologie pour la synthèse de nouveaux dérivés de 2-ABs, nous avons effectué la réaction entre la 1,4-BQ et des amidines. En fait, nous étions particulièrement intéressés à voir si le résultat intéressant des **guanidines** arylées menant aux 2-amino-6-hydroxybenzimidazoles pourrait être étendu à la série des **amidines**.

Comme remarqué précédemment, la 1,4-BQ est sensible aux conditions basiques tandis que les amidines *N*-H et *N*-alkylées, comme leurs homologues guanidiniques, sont plus basiques que les alkylamines. Leurs contacts sont alors à éviter. Pour baisser la basicité du groupement amidine tout en préservant une nucléophilie suffisante, les amidines *N*-arylées ont été choisies. La réaction entre la 1,4-BQ et la *N*-phénylbenzamidine a donc été étudiée.

L'ajout de la 1,4-BQ à une solution d'amidine dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante a conduit à un précipité blanc avec 70% de rendement. L'hydroquinone a aussi été obtenue comme sous-produit de cette transformation. Les analyses structurales par RMN et HRMS ont confirmé la structure de cet adduit : la molécule possède un groupement *N,O*-hémicétal, un

cycle imidazolique régiosélectivement et stéréosélectivement fusionné avec une cyclohexénone conjuguée (schéma 3-1). La déshydratation-aromatisation n'a donc pas eu lieu sur l'adduit formé comme dans le cas des arylguanidines.

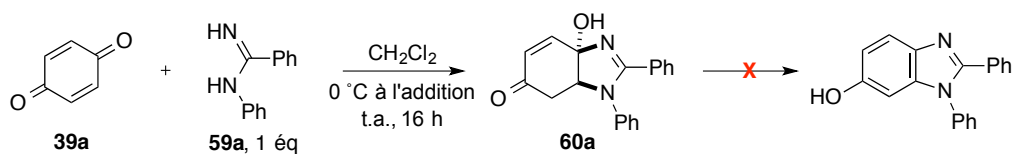


Schéma 3-1. Réaction entre la *N*-phénylbenzamidine et la 1,4-BQ

La structure de l'adduit **60a** a aussi été confirmée par la diffraction des rayons-X (figure 3-3).

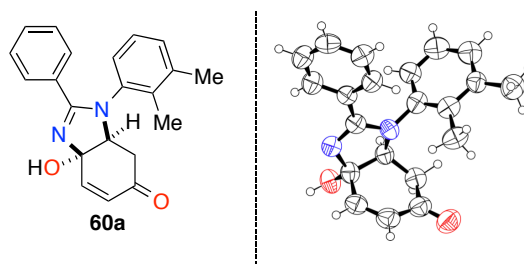


Figure 3-3. Adduit **60a** de la *N*-phénylbenzamidine et la 1,4-BQ

La réaction effectuée dans le MeOH a conduit à un mélange résineux de produits polymérisés provenant de la 1,4-BQ. Par contre, dans l'Et<sub>2</sub>O, la polymérisation de l'hydroquinone était limitée et le rendement de l'adduit attendu était meilleur.

Ensuite, le champ d'application de cette réaction a été examiné sur une série d'amidines *N*-arylées (tableau 3-3). Ces amidines de départ ont été synthétisées selon des procédés de la littérature (partie expérimentale-tableau 3-1, tableau 3-2).<sup>107</sup>

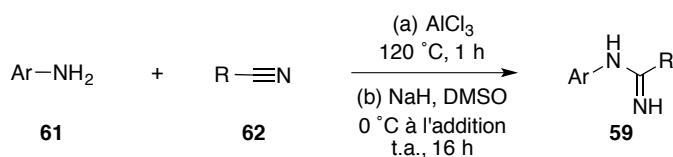


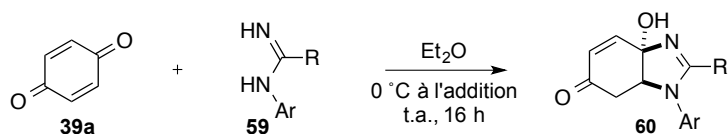
Schéma 3-2. Préparation des *N*-arylamidines de départ promue par AlCl<sub>3</sub> ou par NaH

Généralement, l'addition se fait très bien avec toutes les *N*-arylamidines utilisées. Les adduits correspondants sont formés avec de bons rendements (64-92%). De plus, la régio- et la stéréosélectivité de réaction sont identiques dans tous les essais. Cependant, notre méthode est limitée seulement à la 1,4-benzoquinone non-substituée. En essayant avec d'autres *p*-quinones (méthylée, benzylée ou phénylée), un mélange de différents régio-isomères a été obtenu avec

<sup>107</sup> (a) Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932. (b) Wang, Y.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604.

un rendement très faible. Dans ces cas là, la réaction n'a alors pas beaucoup de valeur synthétique.

**Tableau 3-3.** Réaction de la 1,4-BQ avec les *N*-arylamidines<sup>a</sup>



entrée	Ar	R	60, rdt <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60a</b> , (86)
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60b</b> , (80)
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60c</b> , (76)
4	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60d</b> , (72)
5	2,3-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60e</b> , (70)
6	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60f</b> , (75)
7	2,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60g</b> , (73)
8	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60h</b> , (77)
9	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>60i</b> , (80)
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>60j</b> , (81)
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>60k</b> , (81)
12	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>60l</b> , (74)
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60m</b> , (73)
14	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60n</b> , (74)
15	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60o</b> , (78)
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -Pr	<b>60p</b> , (84)
60	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -Pr	<b>60q</b> , (79)
18	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60r</b> , (90)
19	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60s</b> , (64)
20	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60t</b> , (77)
21	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60u</b> , (85)
22	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60v</b> , (92)
23	3-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60w</b> , (82)
24	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60x</b> , (89)
25	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60y</b> , (70)
26	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>60z</b> , (74)

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **39a** (1 mmol), **59** (1 mmol) dans Et<sub>2</sub>O (2 mL), 0 °C à t.a., 16

h. <sup>b</sup>Rendement en produits purifiés

En fait, le mécanisme de cette réaction commence soit par l'addition de Michael de l'azote arylé, soit par l'addition [1,2] de l'azote non-substitué de la guanidine sur l'amidine. Le

produit correspondant ensuite se cyclise pour former un cycle à cinq chaînons (schéma 3-3). L'aminocarbinoles formé est suffisamment stable pour être isolé et utilisé en chimie ou en biologie.

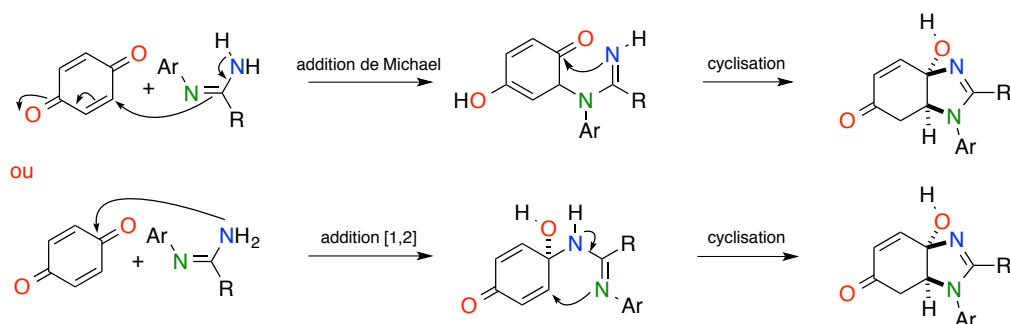


Schéma 3-3. Mécanisme de la réaction de la *N*-phénylbenzamidine avec la 1,4-BQ

L'absence de la déshydratation peut probable être expliquée que dans ce cas, le carbone exocyclique de l'adduit **60** ne peut pas déclencher une conjugaison p- $\pi$  pour faciliter le départ du groupement hydroxy comme dans le cas du produit **44** (schéma 3-4).<sup>108</sup>

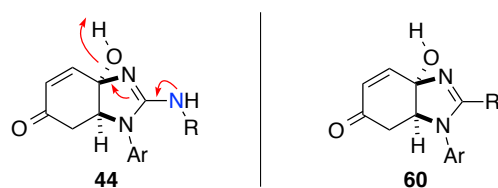


Schéma 3-4.

### 3.1.2. Déshydratation-aromatization de l'adduit **60**

Les évaluations biologiques progressives des produits préparés ont donné des résultats préliminaires très prometteurs. Notamment, certains d'entre eux possèdent des cytotoxicités à des concentrations micromolaires et sélectives sur certaines lignées cellulaires cancéreuses (partie 3.2.2). La préparation d'autres dérivés de ce motif s'est trouvée justifiée par les études de RSA. Dans ce contexte, certaines transformations chimiques ont été proposées pour réaliser des dérivations, par exemple : l'époxydation, la réduction, ou la déshydratation.

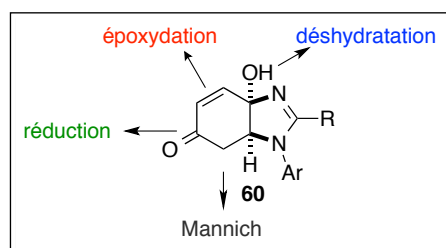


Figure 3-4.

<sup>108</sup> Horak, V.; Manning, W. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 120.

Les premiers essais de modification de ces composés n'ont pas conduit au produit attendu. En fait, les adduits de la 1,4-BQ avec les amidines sont sensibles aux milieux tant acides que basiques et aussi à la chaleur. Dans les solvants polaires et protiques comme l'alcool et l'eau; à des températures supérieures à 50 °C, ils sont facilement dégradés en amidine de départ et en hydroquinone. Le même comportement a été observé quand les aminocarbinols ont été traités par de NaBH<sub>4</sub> dans le but de réduire la fonction cétone en alcool.

Par ailleurs, en essayant l'époxydation de la double liaison C-C de ces adduits par le *m*-CPBA dans l'acide trifluoroacétique, nous n'avons pas obtenu l'époxyde attendu, mais le phénol **61** stable, dont la structure est confirmée par l'analyse du spectre RMN et HRMS. Dans cette transformation, l'acide trifluoroacétique est probablement responsable de l'aromatisation.

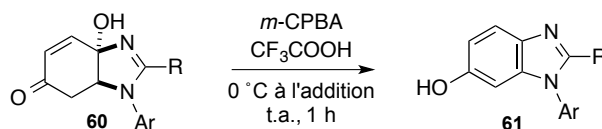
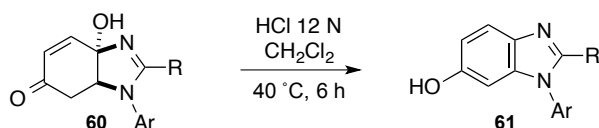


Schéma 3-5. Traitement du produit **60** avec le *m*-CPBA

Alors, nous avons décidé de réaliser la déshydratation-aromatisation sur les produits **60** avant les autres modifications chimiques. En fait, en traitant les adduits **60** par HCl 12 N dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 40 °C pendant 6 h, les benzimidazoles correspondants **61** ont été obtenus avec de très bons rendements de 74 à 92% (tableau 3-4).

Tableau 3-4. Déshydratation de **60** par HCl 12 N dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



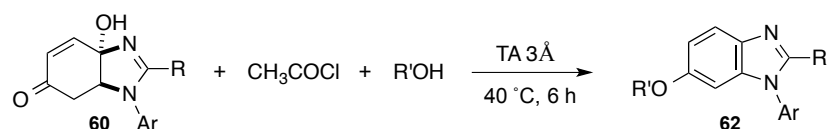
entrée	Ar	R	<b>61</b> , rdt <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>61a</b> , (85)
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>61b</b> , (79)
3	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>61c</b> , (84)
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>61d</b> , (92)
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>61e</b> , (75)
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>61f</b> , (74)

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **60** (1 mmol), HCl 12 N (1 mmol) dans l'CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL),

40 °C, 6 h. <sup>b</sup>Rendements en produits purifiés

Quand l'HCl est formé *in situ* via l'alcoolyse du chlorure d'acétyl, le benzimidazole **62** a été obtenu (tableau 3-5). L'utilisation de tamis moléculaire 3Å a permis d'augmenter le rendement.

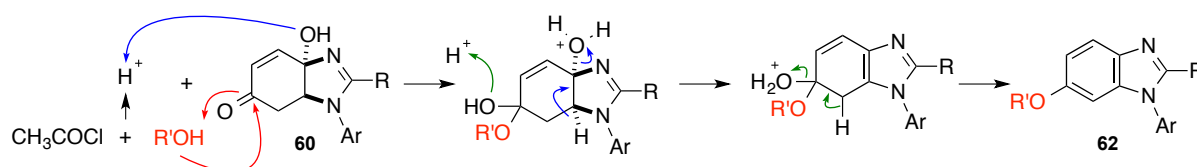
**Tableau 3-5.** Déshydratation de **60** avec HCl généré "in situ" au milieu alcoolique



entrée	Ar	R	R'	<b>62</b> , rdt <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>62a</b> , (87)
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>62b</b> , (77)
3	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>62c</b> , (74)
4	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>62d</b> , (63)
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>62e</b> , (81)

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **60** (0,5 mmol), CH<sub>3</sub>COCl (0,75 mmol), TA 3 Å (1 mmol) dans le R'OH (2 mL), 40 °C, 6 h. <sup>b</sup>Rendements en produits purifiés

Le mécanisme de cette réaction a été proposé, il comporte une addition de l'alcool sur le carbonyle avec deux étapes de déshydratation (schéma 3-6).

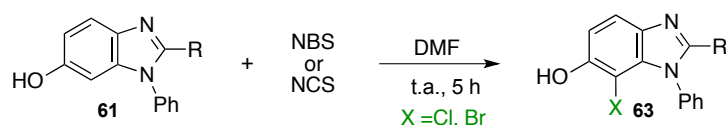


**Schéma 3-6.**

### 3.1.3. Halogénéation du produit aromatique **61**

Nous avons ensuite halogéné les produits aromatiques **61** obtenus (tableau 3-6). En utilisant le NBS ou NCS (1,05 éq), un seul régioisomère 6-halogéné a été obtenu. Ces produits possèdent l'activité inhibitrice de kinase Haspine (partie 3.2.4).

**Tableau 3-6.** Halogénéation de produits aromatiques **61** avec le NCS et le NBS



entrée	R	réactif	<b>63</b> , rdt <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NCS	<b>63a</b> , (85)
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NBS	<b>63b</b> , (79)
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NBS	<b>63c</b> , (74)

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **61** (1 mmol), NBS/NCS (1,05 mmol), dans le DMF (2 mL), t.a., 5 h. <sup>b</sup>Rendements en produits purifiés

### 3.1.4. Nitration du produit **61a**

La préparation de dérivés nitrés à partir du produit aromatique **61a** a aussi été mis au point en employant  $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  comme agent nitrant.<sup>109</sup> Quand  $\text{KNO}_3$  a été utilisé en quantité stœchiométrique, la conversion en produit nitré est inférieure à 30%. Le taux de conversion a été augmenté à 70% lorsque le  $\text{KNO}_3$  est utilisé en excès (2,5 éq.). Dans tous les cas, le produit final était toujours le 5,7-dinitrobenzimidazole **64** (schéma 3-7).

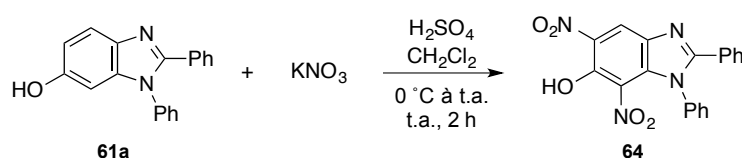


Schéma 3-7. Nitration du produit 61a

### 3.1.5. Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines sur les isonitriles

L'application de notre méthodologie de synthèse de 2-ABs sur les amidines et les modifications chimiques ultérieures sur les produits synthétisés nous a donné une grande série de dérivés de benzimidazoles. Cependant, en raison de l'utilisation de la 1,4-BQ comme produit de départ, cette méthode fournit les produits possédant un groupement hydroxy. Pour la construction d'une chimiothèque avec une bonne variabilité structurale, l'utilisation d'autres méthodes alternatives est souhaitable.

L'étude bibliographique a montré que les 2-ABs peuvent être obtenus par addition oxydante entre les *o*-phénylènediamines et les isonitriles avec le catalyseur  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  (schéma 3-8).<sup>39,40</sup> Cependant, la première méthode est coûteuse à cause du prix du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  tandis que la deuxième utilise du  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ , un oxydant fort qui limite la présence de certains groupements fonctionnels.

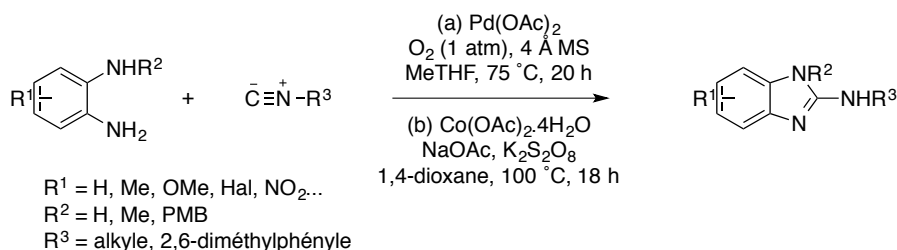


Schéma 3-8. Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines sur les isonitriles

Les sujets de recherche de notre équipe se basent sur développement des méthodes de synthèse de molécules complexes à partir des produits de départ simples, commerciaux et peu coûteux. Par exemple, nous avons étudié et appliqué successivement le système Fe-S comme

<sup>109</sup> Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1387.

catalyseur redox, l'O<sub>2</sub> comme oxydant ou le soufre élémentaire comme réactif polyvalent... pour la synthèse organique.<sup>110</sup> Sur ce point, nous avons pensé à remplacer les métaux comme le palladium ou le cobalt de ces deux méthodes mentionnées ci-dessus par un autre catalyseur non-métallique. Le **sélénium élémentaire** a été choisi pour les raisons suivantes :

- Le sélénium élémentaire peut s'ajouter à un isonitrile en présence d'un catalyseur amine. Cette transformation constitue une méthode de préparation d'isosélénocyanates.<sup>111</sup>



Schéma 3-9. Préparation des isosélénocyanates

- Les isosélénocyanates peuvent se condenser assez facilement sur les *o*-phénylènediamines pour donner les 2-ABs dans des conditions aérobiques. Le rôle de l'oxygène n'était pas précisé dans ce travail mais est probablement la force motrice de la réaction. (schéma 3-10).<sup>42</sup>

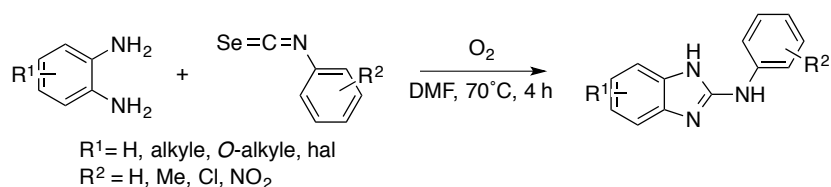


Schéma 3-10. Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines sur les isosélénocyanates

Pour le premier essai, nous avons réalisé la réaction entre l'*o*-phénylènediamine et le cyclohexylisonitrile en présence d'une quantité catalytique de sélénium. En chauffant les produits de départ dans la pyridine à 80 °C pendant 24 h, le produit 2-AB a été formé avec 87% de rendement.

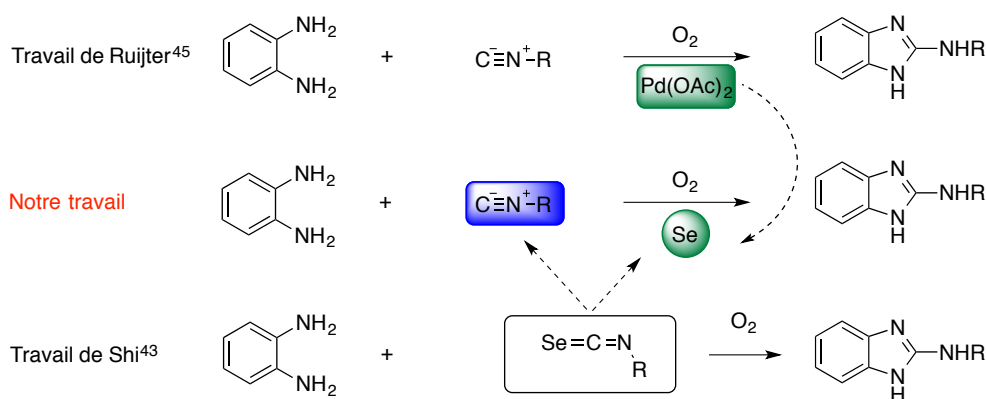


Schéma 3-11. Nouvelle méthode de synthèse de 2-ABs

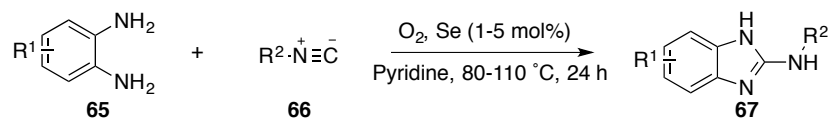
<sup>110</sup> (a) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4274. (b) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 118. (c) Nguyen, T. B.; Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 310. (d) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Retailleau, P.; Al-Mourabit, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13808.

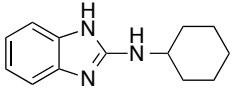
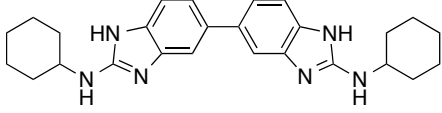
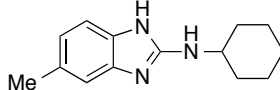
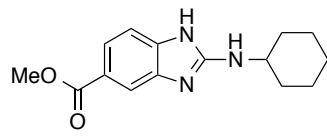
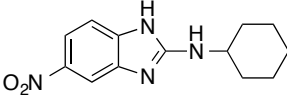
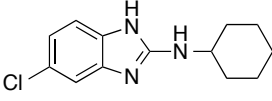
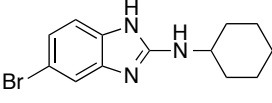
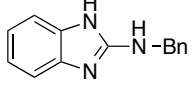
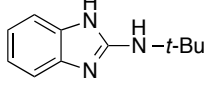
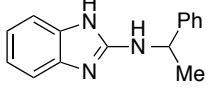
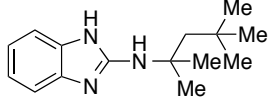
<sup>111</sup> (a) Bulka, E.; Ahlers, K. D.; Tuček, E. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1367. (b) Bulka, E. In *The Chemistry of Cyanates and Thiocyanates*; Patai, S., Ed.; Wiley & Sons: New York, 1972.

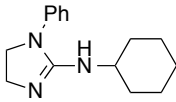
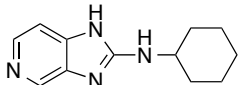


Cette méthode a ensuite été appliquée à différents isonitriles pour synthétiser les dérivés de 2-ABs (tableau 3-7).

**Tableau 3-7.** Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines sur les isonitriles



entrée	structure du produit	T (°C)	Se (mol%)	67, rdt <sup>b</sup> (%)
1		80	1	67a, 87
2		90	2	67b, 66
3		90	1	67c, 74
4		90	1	67d, 56
5		90	1	67e, 66
6		90	1	67f, 82
7		100	1	67g, 70
8		100	1	67h, 67
9		100	1	67i, 85
10		100	1	67j, 63
11		100	1	67k, 89

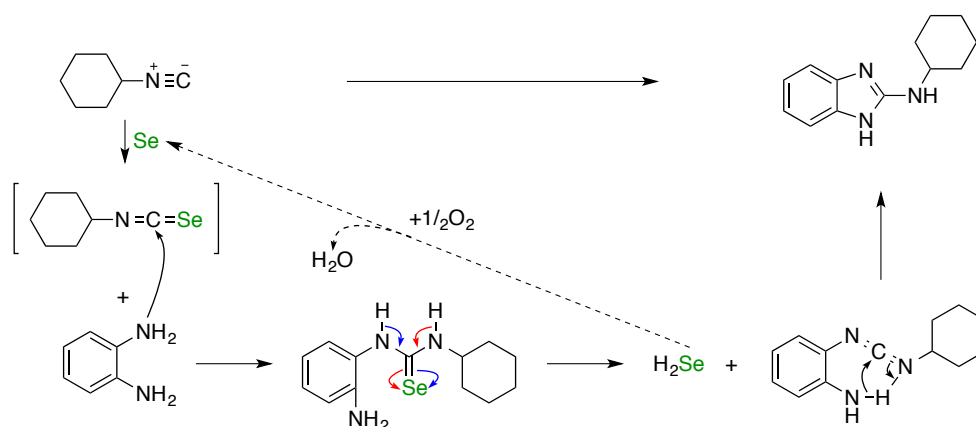
12		100	5	67l, 42
13		110	5	67m, 40

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **65** (1 mmol), **66** (1,5 mmol), O<sub>2</sub> (1 atm) dans la pyridine (0,2 mL), 24 h.

<sup>b</sup>Rendements en produits purifiés

Généralement, quand l'*o*-phénylènediamine porte un substituant (Me, Cl, Br, NO<sub>2</sub>...), le rendement est plus faible mais reste intéressant (essai 2-7). Par ailleurs, par rapport à la méthode de Shi appliquée seulement sur les *N*-phénylisonitrile (Schéma 3-9), notre méthode fonctionne efficacement avec différents isonitriles (essai 8-11). Avec 5 mol % de Se, la réaction fonctionne aussi avec la *N*-phényléthylènediamine et la 3,4-diaminopyridine même si les rendements sont plus faibles (essai 12-13).

Le mécanisme de cette réaction a été proposé en trois étapes. La première est la formation "*in situ*" de l'isosélénocyanate [R-N=C=Se] qui réagit ensuite avec un groupement amino de l'*o*-phénylènediamine pour former la séléno-urée. Ce dernier évolue en carbodiimide avec le dégagement de H<sub>2</sub>Se. Finalement, le carbodiimide cyclise en 2-AB correspondant et le Se élémentaire est régénéré via la réaction entre l'H<sub>2</sub>Se et l'O<sub>2</sub>.



**Schéma 3-12.** Mécanisme du couplage de l'*o*-phénylènediamine et le cyclohexylisonitrile

En bref, notre couplage oxydant d'isonitriles avec l'*o*-phénylènediamine est une méthode extrêmement simple et pratique pour la synthèse de certains 2-ABs et leurs dérivés, complémentaire à la première méthode décrite précédemment. Parmi les composés synthétisés, le produit **67e** est un inhibiteur de la kinase CDK5 et CK1 à des concentrations micromolaires (partie 3.2.4). Nous avons alors poursuivi la préparation de dérivés de ce composé avec d'autres substituants au lieu du groupement cyclohexyle.

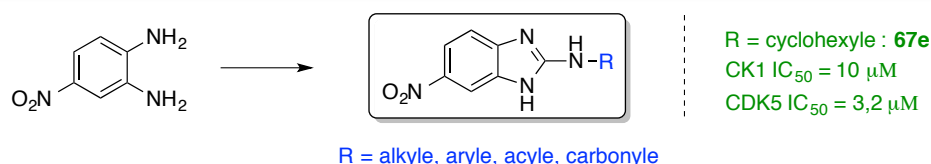


Schéma 3-13. Dérivatisation du produit **67e**

### 3.1.6. Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines sur les isothiocyanates

La méthode avec les isonitriles nous a permis d'accéder aux différents composés de motif 2-AB. Cependant, elle ne peut pas conduire aux 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-acylés ou 2-*N*-carbonylés car il n'existe pas d'isonitriles *N*-acylés. Dans ce contexte, il nous faut trouver un autre électrophile capable de réagir avec l'*o*-phénylènediamine pour donner les 2-aminobenzimidazoles 2-*N*-acylés/carbonylés.

Les **isothiocyanates** s'avèrent être des produits de choix car ils existent dans le commerce avec des prix raisonnables et présentent une large diversité structurale. De plus, ce sont des électrophiles très puissants et n'ont pas d'odeurs désagréables comme on peut le penser.

En fait, l'addition-cyclisation de l'*o*-phénylènediamine sur l'isothiocyanate a aussi été rapportée dans la littérature par Sun<sup>41</sup> et Downing<sup>42</sup>. Cette réaction en un pot a permis de synthétiser très efficacement les 2-ABs avec des rendements autour de 90%. Les meilleurs agents de déhydrosulfuration rapportés sont les carbodiimides attachés à des polymères. Cependant, à ce moment là, cette méthode ne peut être utilisée qu'avec les *N*-arylisothiocyanates.

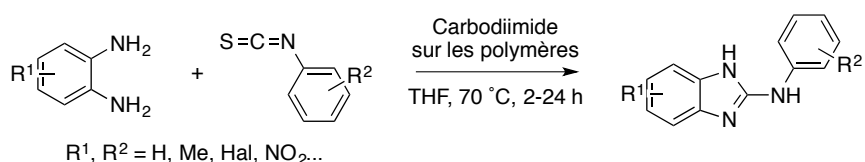


Schéma 3-14. Couplage oxydant d'*o*-phénylènediamines avec les *N*-arylisothiocyanates

Pour élargir le champ d'application de cette approche synthétique « one pot » aux autres isothiocyanates, les modifications des conditions réactionnelles suivantes ont été apportées :

- Premièrement, nous avons choisi des carbodiimides (non attachés sur les polymères) comme agents de désulfuration. Parmi les carbodiimides habituellement utilisés (DCC, EDC et DIC), le DIC possède beaucoup d'avantages. En effet, son état liquide à température ambiante le rend plus facile à manipuler que le DCC qui est un solide cireux. Il est, d'autre part, moins coûteux que l'EDC. Par conséquent, nous avons choisi le DIC comme agent de désulfuration.

- En comparaison avec la réaction réalisée par Downing, notre méthode utilise une très petite quantité de solvant (1 mL de pyridine pour 3 mmol d'*o*-phénylènediamine). Cela permet d'augmenter les chances de rencontre des deux produits de départ dans le mélange réactionnel.
  - Par ailleurs, pour cette réaction, nous avons utilisé une température en peu plus élevée (80 °C au lieu de 70 °C) mais le temps de réaction a été raccourci (16 h par rapport à 24 h).
- Dans ces conditions, nous avons réussi à synthétiser six dérivés différents du produit **67e** avec de bons rendements (Tableau 3-8).

**Tableau 3-8.** Couplage oxydant de l'*o*-phénylènediamine **65e** sur les isothiocyanates

entrée	R	structure du produit	<b>69</b> , rdt <sup>b</sup> (%)
1	Et		<b>69a</b> , 82
2	Allyl		<b>69b</b> , 80
3	<i>i</i> -Pr		<b>69c</b> , 92
4	Ph		<b>69d</b> , 70
5	Bn		<b>69e</b> , 78
6	Bz		<b>69f</b> , 66

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : **65e** (3 mmol), **68** (3,3 mmol), DIC (3,6 mmol) dans la pyridine (1 mL), 80 °C, 16 h. <sup>b</sup>Rendements en produits purifiés

Pour conclure, l'addition-cyclisation de l'*o*-phénylènediamine sur les isothiocyanates promue par un carbodiimide est aussi une approche simple et efficace pour la synthèse de dérivés de 2-ABs. Parmi ces produits synthétisés, le **69c** et **69d** montrent une activité très intéressante dans le test sur des lignées cellulaires Jurkat en nécroptose programmée (partie 3.2.3).

### 3.1.7. Approche vers le benzo-bis-2-méthylimidazole, un analogue de la benzosceptrine à partir du *p*-phénylènediacétamide

Avec le succès des deux méthodes de synthèse de 2-ABs à partir de l'*o*-phénylènediamine, nous avons pensé à la synthèse de noyau benzo-*bis*-2-aminoimidazoles via l'intermédiaire tétraaminobenzène, un analogue simple de la benzosceptrine. Dans le chapitre précédent, nous avons préparé le produit naphtho-*bis*-2-aminoimidazole avec un rendement limité (13%). Dans ce contexte, la tentative d'appliquer les deux nouvelles méthodes a été considérée à la fois pour préparer le benzo-*bis*-2-aminoimidazole avec un meilleur rendement, mais aussi pour accéder à un intermédiaire utilisable en synthèse totale. Donc, il nous a fallu au début synthétiser le produit 1,2,3,4-tétraaminobenzène (schéma 3-15).

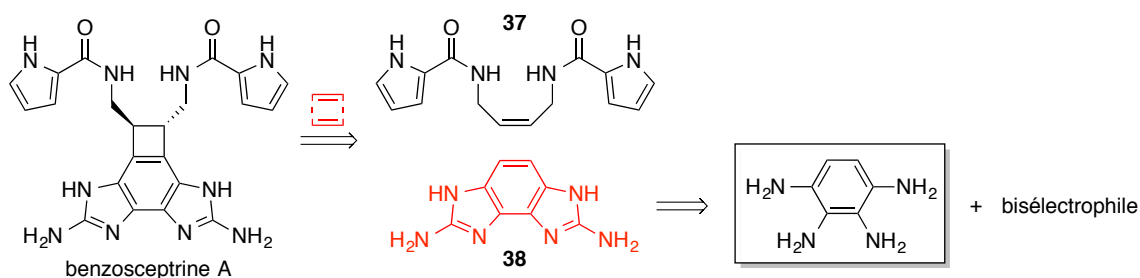


Schéma 3-15. Rétrosynthèse du benzo-*bis*-2-aminoimidazole

En fait, pour synthétiser le produit tétraazoté, nous avons pensé à la nitration du *p*-phénylènediacétamide avec l'acide HNO<sub>3</sub> 96-98% dans l'acide acétique qui a été rapportée par Golod en 1981.<sup>112</sup> Dans cette réaction, le produit dinitro a été obtenu régiosélectivement avec 60% de rendement (schéma 3-16).

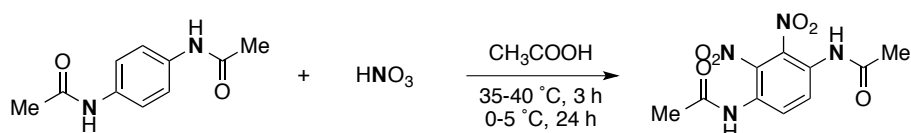


Schéma 3-16. Nitration du *p*-phénylènediacétamide par HNO<sub>3</sub>

Basé sur cette idée, un plan de synthèse du benzo-*bis*-2-aminoimidazoles à partir du *p*-phénylènediamine a été proposé en 5 étapes: l'acétylation (étape 1), la nitration (étape 2), la réduction (étape 3), l'hydrolyse (étape 4) et l'addition-cyclisation (étape 5) (schéma 3-17).

<sup>112</sup> Stepanova, O. P.; Golod, E. L. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 2397.

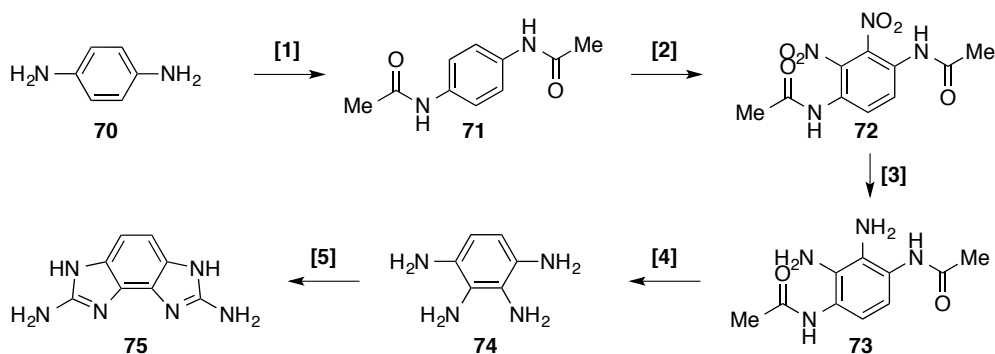


Schéma 3-17. Plan de synthèse du benzo-*bis*-2-aminoimidazole

[1] : La première étape a été réalisée sans difficulté dans une solution de  $\text{CH}_3\text{COONa}$  à température ambiante. Le rendement non-optimisé est de 57%, obtenu par une simple filtration (schéma 3-18).

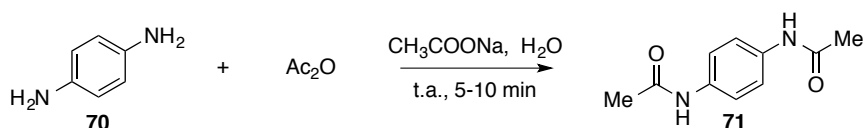


Schéma 3-18. Amidation du *p*-phénylènediamine

[2]: La nitration du diacétamide **71** a été effectuée via le traitement par  $\text{HNO}_3$  100% pour donner le produit **72** avec 79% de rendement.

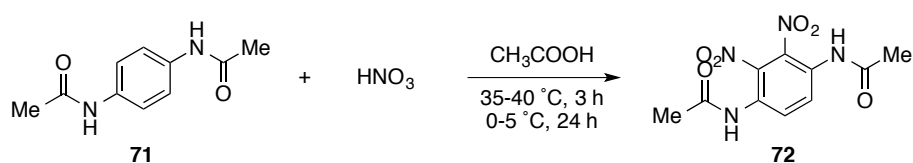


Schéma 3-19. Nitration du *p*-phénylènediacétamide

Ensuite, en soumettant le produit **72** dans des conditions réductrices sous atmosphère d' $\text{H}_2$  en présence de Pd/C dans l'acide acétique, nous avons obtenu la formation directe du produit tricyclique **77** avec le rendement de 76%.

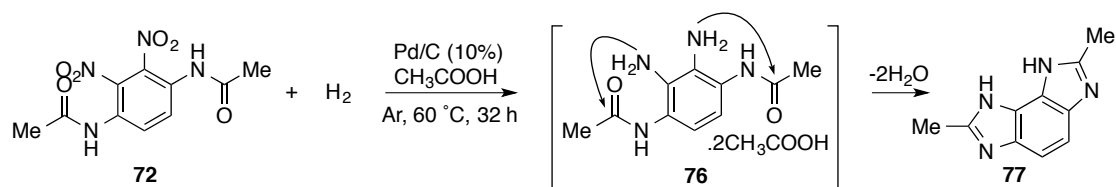


Schéma 3-20. Formation du produit tricyclique **77**

Cette réaction peut être expliquée par une double attaque nucléophile de deux amines nouvellement formées sur les groupements acétamides voisins pour former les cycles

imidazoliques portant le méthyle en position 2 (schéma 3-20). D'autres essais utilisant des systèmes de réduction comme le Fe/AcOH, le Zn/AcOH ou l'HCOOH en présence de Pd/C n'a conduit ni à **76** ni à **77**.

Par ailleurs, l'effort pour hydrolyser les deux groupements acétamides avant la réduction des groupements nitro de **72** et de **77** n'a donné aucun résultat positif non plus (schéma 3-21).

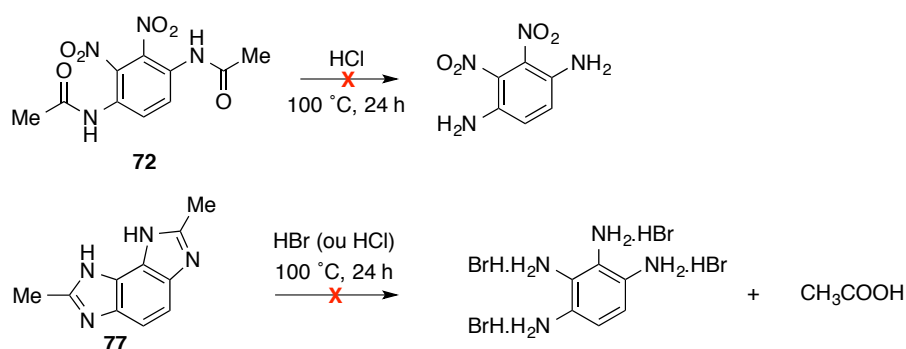


Schéma 3-21.

Cette voie de synthèse est donc bloquée par la formation du benzo-*bis*-2-méthylimidazole **77**. Même si ce dernier dérivé diimidazolique est intéressant, l'introduction de l'amine en position 2 de l'imidazole devient complexe.

En conclusion, en employant la *p*-phénylènediamine comme produit de départ, nous avons accédé à la synthèse du benzo-*bis*-2-méthylimidazole, un autre analogue de la benzosceptrine, en seulement 3 étapes. Le rendement de chaque étape est de 60 à 80%. Les résultats d'évaluation biologique de ce produit et d'autres dérivés seront présentés par la suite.

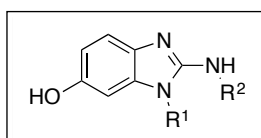
### 3.2. Évaluations biologiques

Durant mon travail de thèse, nous avons constitué une chimiothèque que nous avons successivement soumise à l'évaluation des activités biologiques, notamment l'inhibition de kinases réalisée par nos partenaires Stéphane BACH et Sandrine RUCHAUD de la station biologique de Roscoff et la cytotoxicité sur des lignées cellulaires cancéreuses réalisées par Jérôme BIGNON de l'ICSN et Marc DIEDERICH du LBMCC de l'hôpital de Kierchberg au Luxembourg.

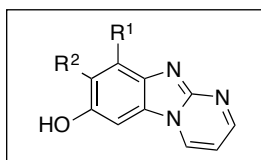
#### 3.2.1. Produits de la chimiothèque

Nous avons constitué une chimiothèque d'une centaine de composés nouveaux qui ont été sélectionnés pour des évaluations biologiques. En général, nous pouvons classer ces molécules en six séries différentes selon leurs structures.

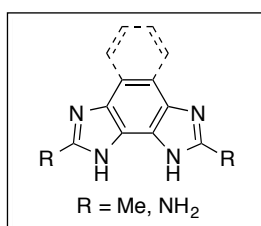
- I : Les adduits des mono/diarylguanidines avec la 1,4-BQ



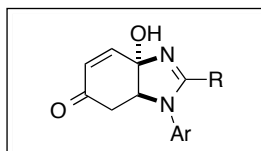
- II : Les adduits de la 2-aminopyrimidine avec les quinones



- III : Les benzo/napthto-bis-2-imidazoles

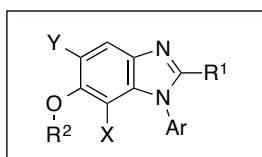


- IV : Les adduits des N-arylamidines avec la 1,4-BQ

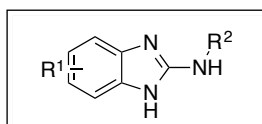




- V : Les dérivés de l'adduit des *N*-arylamidines avec la 1,4-BQ



- VI : Les adduits de l'*o*-phénylènediamine avec les isonitriles/isothiocyanates



Dans cette partie, seuls les composés présentant une activité, même faible, seront décrits.

### 3.2.2. Tests de cytotoxicité sur les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal)

Ces tests ont été réalisés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles par Thierry CRESTEIL, Geneviève AUBERT ou Jérôme BIGNON.

Chaque produit est déposé en trois échantillons de concentration  $10^{-5}$  M dans le DMSO pour le test. Le résultat montré est la moyenne de trois tests avec l'erreur type de la moyenne. Parmi tous les produits testés, deux composés de la série IV ont montré une activité cytotoxique intéressante.

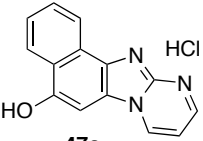
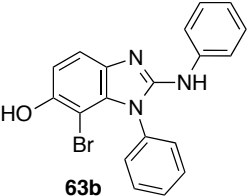
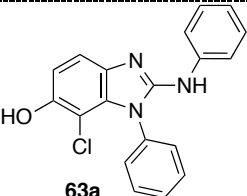
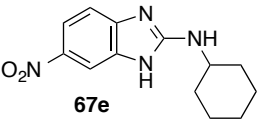
Tableau 3-9. Résultats des tests de cytotoxicité sur le KB	
molécule	% inhibition
<p><b>60h</b></p>	93 ± 2
<p><b>60b</b></p>	92 ± 1

### 3.2.3. Tests d'inhibition de kinases

La chimiothèque a également été évaluée sur un ensemble de kinases par Stéphane BACH à Roscoff. Les kinases CDK5, CK1, GSK3 et Haspin font partie des cibles inhibées par certains de nos produits. Les IC<sub>50</sub> ont été calculées et le résultat est considéré comme significatif à chaque fois que l'IC<sub>50</sub> est inférieure à 10 µM.

Parmi les produits testés, il y a quatre composés (1 de la série II, 2 de la série V et 1 de la série VI) qui possèdent une IC<sub>50</sub> inférieure à 10 µM (figure 3-9).

Figure 3-5. Résultats des tests d'inhibition de kinases

	CDK5	CK1	GSK3	Haspin
 <p><b>47c</b></p>	> 10	3	7	> 10
 <p><b>63b</b></p>	> 10	> 10	> 10	2
 <p><b>63a</b></p>	> 10	> 10	> 10	0,91
 <p><b>67e</b></p>	3,2	10	> 10	> 10

### 3.2.4. Conclusion

Tous les produits de la chimiothèque que nous avons constituée ont été évalués sur différentes cibles biologiques et ont donné des pistes intéressantes et potentiellement exploitables :

- Il y a deux composés **60b** et **60h** qui ont montré une activité inhibitrice de cellules cancéreuses KB avec un pourcentage d'inhibition de plus de 90% à 92-93 µM.
- Enfin quatre composés : **47c**, **63a**, **63b** et **67e** possèdent une activité inhibitrice de kinases à des concentrations micromolaires.



# **CONCLUSION GÉNÉRALE**



## CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de cette thèse, nous avons présenté des nouvelles méthodologies de synthèse de 2-aminobenzimidazoles et de leurs dérivés à partir de produits de départ simples, commerciaux et peu-coûteux. Via ces méthodes, une approche de la synthèse du motif benzo-*bis*-2-aminoimidazole de la benzoscéptrine, a été mise en œuvre. Les évaluations biologiques des produits synthétisés nous ont donné des résultats intéressants et des pistes pour la préparation d'analogues.

- En ce qui concerne la partie méthodologique, une nouvelle méthode simple et efficace a été mise au point pour la synthèse de 2-aminobenzimidazoles via l'addition-cyclisation des aryl/diarylguanidines sur la 1,4-benzoquinone. Lors de cette étude, une série de 2-amino-6-hydroxybenzimidazoles différents a été synthétisée en une seule étape avec de bons rendements.

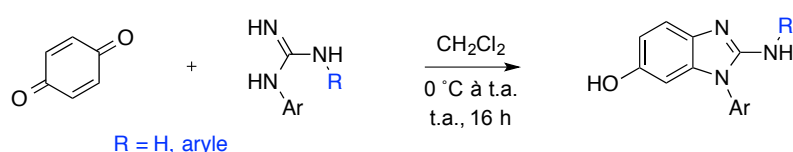


Schéma 4-1.

En raison de la non utilisation de catalyseurs, d'oxydants ou de réducteurs externes et à l'absence de sous produits, notre méthode est courte, propre, économe en atomes et d'énergie. De plus, notre méthode est encore peu coûteuse par rapport aux protocoles courants pour la synthèse de ce type de produit.

- De plus, nous avons successivement appliqué notre méthodologie à la 2-aminopyrimidine pour préparer des hétérocycles proches afin d'explorer leurs activités biologiques. Grâce à cette méthode, une synthèse concise de l'inhibiteur de l'urokinase a été réalisée seulement en deux étapes à partir de produits de départ commerciaux et simples.

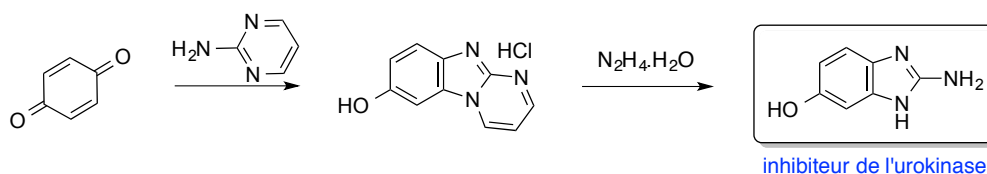


Schéma 4-2.

- Par ailleurs, en utilisant la même méthodologie, une synthèse du naphto-*bis*-2-aminoimidazole, un analogue de la benzosceptrine a été réalisé avec succès en trois étapes. La simplicité des manipulations et la complexité du mécanisme des réactions en cascade utilisée viennent pondérer le rendement de 13% encore limité qu'on peut reprocher à cette synthèse.

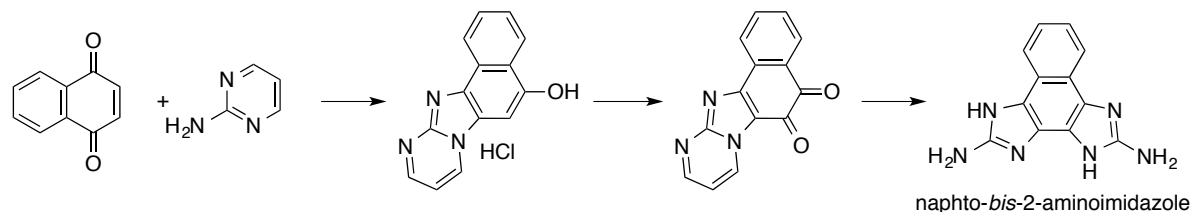


Schéma 4-3.

- En appliquant notre méthodologie à la préparation de nouveaux dérivés de benzimidazoles, nous avons effectué une réaction entre les *N*-arylamidines et la 1,4-BQ. La réaction fonctionne bien et a permis de préparer une série d'adduits densément fonctionnalisés avec de bons rendements.

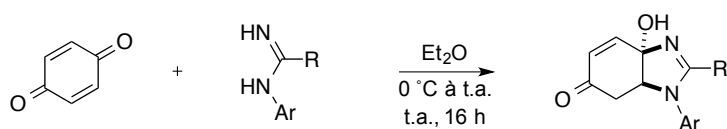


Schéma 4-4.

- Suite aux résultats biologiques préliminaires très originaux et présentant un potentiel pour de nouvelles pistes en inhibition de kinases, en apoptose et en nécroptose programmée de ces produits, la préparation de nouveaux dérivés a été réalisée pour l'étude RSA, y compris l'aromatisation puis l'halogénéation ou la nitration.

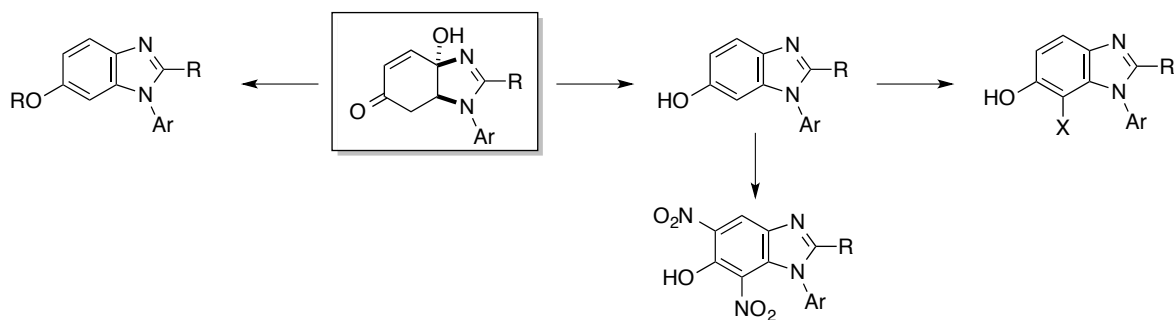


Schéma 4-5.

- En outre, deux nouvelles méthodes de synthèse de 2-ABs à partir de l'*o*-phénylènediamine ont été effectuées avec succès. Tandis que la première méthode utilise les isonitriles comme réactif, la deuxième utilise les isothiocyanates avec l'*o*-phénylènediamine.

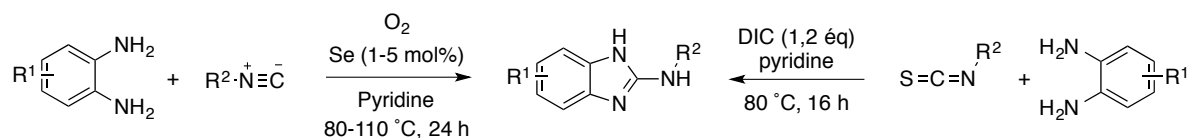


Schéma 4-6.

- Enfin, en employant la *p*-phénylènediamine comme produit de départ, nous avons synthétisé le benzo-*bis*-2-méthylimidazole, un autre analogue de la benzosceptrine en 3 étapes. Le rendement de chaque étape varie de 60 à 80%.

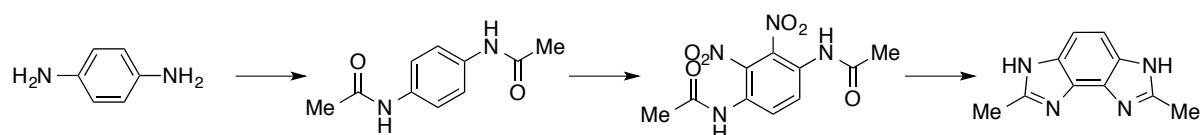


Schéma 4-7.

- Par ailleurs, avec la chimiothèque constituée pendant le travail de méthodologie et de synthèse, nous avons ensuite réalisé les évaluations biologiques, notamment, les tests de l'activité inhibitrice de kinases et de la cytotoxicité sur des lignées cellulaires cancéreuses. Certains de nos produits agissent sur l'apoptose et d'autres sur la nécroptose dépendante de la voie RIPK1 et RIPK2. Ces deux pistes de recherche intéressent notre équipe et nos partenaires du Luxembourg et de Roscoff. Ainsi, pour valider ces pistes, mon travail de synthèse sera poursuivi en utilisant les méthodes mises au point pour diversifier les analogues et découvrir de nouveaux dérivés avec de meilleures activités.





# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### 1. General informations

Unless otherwise stated, all chemicals and solvents used were purchased from commercial suppliers and used without further purification.

#### Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) plates (Macherey-Nagel Alugram F/UV 254) were visualized either with a UV lamp (254 and 365 nm), or with a variety of stains: iodine, vanillin, ninhydrin and phosphomolybdic acid.

Preparative thin layer chromatography was performed on silica gel 60-F<sub>254</sub> TLC plates with (layer thickness 0.5 mm and 2 mm, Merck).

Flash chromatography was carried out on silica gel (40-63  $\mu\text{m}$ ).

#### Physical and spectrometric data

Melting points were measured on Büchi B-540 apparatus.

NMR spectra were recorded on Spectrometers Avance 300 MHz and 500 MHz Bruker. Chemical shifts are reported in ( $\delta$ ) ppm relative to tetramethylsilane (TMS) with the residual undeuterated solvent as internal reference ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.24 ppm for  $^1\text{H}$  and  $\delta$  77.2 ppm for  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  2.50 ppm for  $^1\text{H}$  and  $\delta$  39.5 ppm for  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  3.31 ppm for  $^1\text{H}$  and  $\delta$  49.2 ppm for  $^{13}\text{C}$ ). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants ( $J$  in Hz) and integration.

IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer equipped with a diamond window Dura SamplIR.

HRMS mass spectra were recorded using electrospray source (Lockspray) coupled with a time flight analyser (LCT, Micromass). Samples were prepared in appropriate solvent and injected in the MS system using a Waters 2795 system.

#### Remarks

The nomenclature of organic compounds follows -when possible- the rules recommended by IUPAC were given by ChemBioDraw version 14.0.

For clarity, the numbering of the atoms of the molecules used for the attribution of the signals in the NMR spectra does not necessary meet the numbering of nomenclature.

## 2. Methods and product descriptions

### Preparation of 1,3-diarylguanidines (40)

**40a**, **40e** were purchased from Sigma-Aldrich. **40b-40d**, **40f-40h** were prepared according to a known method related to the literature.<sup>113</sup>

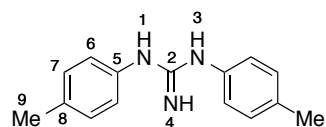
A solution of NaCN (2.94 g, 60 mmol) in H<sub>2</sub>O (25 ml) was added dropwise to a solution of bromine (3.1 mL, 60 mmol, 1 equiv) in H<sub>2</sub>O (1 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h then a solution of aniline (**42**) (120 mmol, 2 equiv) in EtOH (30 mL) was added into, in small portions. The resulting mixture was next heated at 100 °C for 24 h. After the indicated time, the mixture was treated with a solution of NaOH (4.8 g) in H<sub>2</sub>O (30 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by trituration with heptane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 3/1 mixture. Yields are given in Tableau 2-0 (see below):

**Table 2-0.** Preparation of 1,3-arylguanidines (2)<sup>a</sup>

$\text{Ar-NH}_2 \quad + \quad \text{NaCN} \quad + \quad \text{Br}_2 \quad \xrightarrow[100 \text{ } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{H}_2\text{O/EtOH}} \quad \text{Ar-N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \\ \text{NH} \end{array} \text{N-Ar}$			
entry	aniline ( <b>78</b> )	Ar	<b>40</b> , yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>42b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40b</b> , 71
2	<b>42c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40c</b> , 82
3	<b>42d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40d</b> , 76
4	<b>42f</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40f</b> , 88
5	<b>42g</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40g</b> , 74
6	<b>42h</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>40h</b> , 75

<sup>a</sup>Reaction conditions: **42** (120 mmol), NaCN (60 mmol), Br<sub>2</sub> (60 mmol) in H<sub>2</sub>O (26 mL), EtOH (30 mL), 100 °C, 24 h. <sup>b</sup>Isolated yield

### 1,3-Di-*p*-tolylguanidine (**40b**)<sup>114</sup>



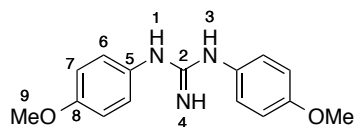
White solid (10.2 g, 71%)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>, MW 239.32 g.mol<sup>-1</sup>

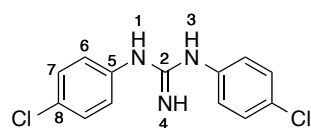
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H6), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H7), 2.30 (s, 6H, H9).

<sup>113</sup> Braun, V. *Chemische Berichte* **1909**, *42*, 2046.

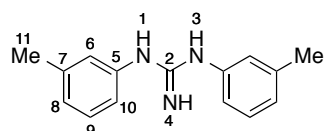
<sup>114</sup> Reddy, N. L.; Keana, J. F. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 260.

**1,3-Bis-(4-methoxyphenyl)guanidine (40c)<sup>115</sup>**

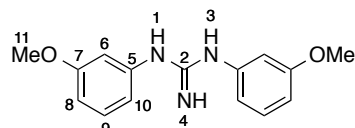
Light purple solid (13.4 g, 82%)

 $C_{15}H_{17}N_3O_2$ , MW 271.32 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.01 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 4H, H6), 6.81 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 4H, H7), 3.75 (s, 6H, H9).**1,3-Bis-(4-chlorophenyl)guanidine (40d)<sup>115</sup>**

White solid (12.7 g, 76%)

 $C_{13}H_{11}Cl_2N_3$ , MW 280.15 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H, H6), 6.97 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 4H, H7).**1,3-Di-*m*-tolylguanidine (40f)<sup>114</sup>**

Pale yellow solid (12.7 g, 88%)

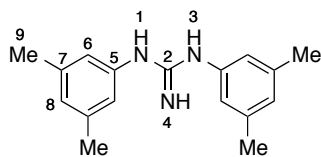
 $C_8H_{11}N_3$ , MW 239.32 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H9), 6.95-6.87 (m, 6H, H6 & H8 & H10), 2.31 (s, 6H, H11).**1,3-Di-(3-methoxyphenyl)guanidine (40g)<sup>114</sup>**

Off-white solid (12.1 g, 74%)

 $C_{15}H_{17}N_3O_2$ , MW 271.32 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H9), 6.69-6.57 (m, 6H, H6 & H8 &<sup>115</sup> Xing, H.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5449.

H10), 3.71 (s, 6H, H11).

### 1,3-(3,5-Dimethylphenyl)guanidine (**40h**)<sup>121</sup>



Brown solid (12.1 g, 75%)

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>, MW 267.38 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 166 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71-6.68 (m, 6H, H6 & H8), 2.24 (s, 12H, H9).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 156.5 (C2), 148.8 (C5), 140.0 (C7), 125.6 (C8), 122.9 (C6), 21.6 (C9).

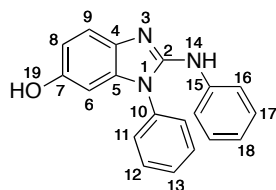
IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3442, 3116, 1648, 1595, 1566, 1451, 1321, 1203, 1132, 1035, 919, 839.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 276.1735. Found 276.1753.

### Reaction of 1,4-benzoquinone (**39a**) with 1,3-diarylguanidines (**40**) 41

A solution of **39a** (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added dropwise to a solution of **40** (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt for 16 h. The precipitate was filtered, washed with heptane (4-8 mL) and then purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc : 1/1).

### 1-Phenyl-2-(phenylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (**41a**)<sup>121</sup>



Yellow solid (560 mg, 93%)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, MW 301.35 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 219 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65-7.62 (m, 2H, H11), 7.51-7.46 (m, 5H, H12-13 & H16), 7.27-7.24 (m, 3H, H9 & H17), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H18), 6.67 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H8), 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6).

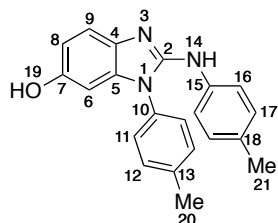
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 154.2 (C7), 151.1 (C2), 142.1 (C15), 136.8 (C10), 136.4 (C5), 135.9 (C4), 131.5 (C12), 130.2 (C13), 130.0 (C17), 128.7 (C11), 123.3 (C18), 120.2 (C16),

117.9 (C9), 111.7 (C8), 96.6 (C6).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3021, 1598, 1558, 1496, 1449, 1380, 1242, 1160, 804, 746, 692.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  302.1293. Found 302.1292.

**1-(*p*-Tolyl)-2-(*p*-tolylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41b)**<sup>121</sup>



Grey solid (434 mg, 66%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , **MW** 329.40  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 215 °C

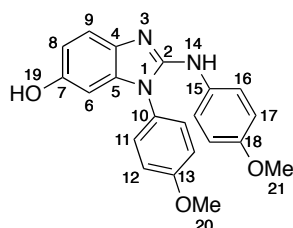
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H11), 7.34-7.31 (m, 4H, H12 & H16), 7.23 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H17), 6.64 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H, H8), 6.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H6), 2.44 (s, 3H, H20), 2.27 (s, 3H, H21).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  153.9 (C7), 151.6 (C2), 140.5 (C10), 139.3 (C15), 137.0 (C5), 135.9 (C4), 133.6 (C13), 133.0 (C18), 132.0 (C12), 130.5 (C17), 128.5 (C11), 120.7 (C16), 117.6 (C9), 114.4 (C8), 96.6 (C6), 21.4 (C20), 21.0 (C21).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3041, 1600, 1550, 1512, 1479, 1368, 1234, 1154, 1109, 808.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  330.1606. Found 330.1602.

**1-(4-Methoxyphenyl)-2-((4-methoxyphenyl)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41c)**<sup>121</sup>



Brown solid (686 mg, 95%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ , **MW** 361.40  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 190 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.40-7.38 (m, 4H, H11 & H16), 7.19-7.14 (m, 3H, H9 & H12), 6.88-6.83 (m, 2H, H17), 6.61 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H, H8), 6.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H6), 3.88 (s, 3H, H20), 3.76 (s, 3H, H21).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  161.7 (C7), 157.2 (C2), 153.7 (C10), 152.6 (C15), 137.4 (C5),

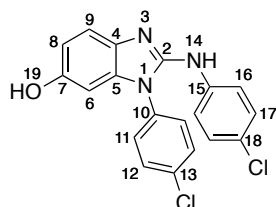


135.9 (C4), 134.8 (C13), 130.2 (C12), 128.6 (C18), 123.2 (C17), 117.3 (C9), 116.7 (C11), 115.3 (C16), 111.2 (C8), 96.5 (C6), 56.2 (C20), 56.0 (C21).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1598, 1557, 1509, 1463, 1297, 1231, 1160, 1028, 827.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  362.1505. Found 362.1490.

**1-(4-Chlorophenyl)-2-((4-Chlorophenyl)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41d)**<sup>121</sup>



White solid (605 mg, 82%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ , **MW** 370.23  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 237 °C

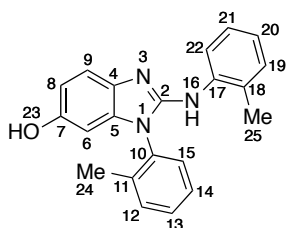
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65-7.61 (m, 2H, H11), 7.49-7.42 (m, 4H, H12 & H16), 7.27-7.23 (m, 3H, H9 & H17), 6.68 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.43 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154.4 (C7), 150.6 (C2), 141.0 (C15), 136.6 (C10), 135.9 (C5), 135.8 (C4), 135.0 (C4), 131.6 (C12), 130.3 (C17), 129.9 (C11), 127.9 (C18), 121.4 (C16), 116.9 (C9), 112.0 (C8), 96.6 (C6).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1594, 1547, 1490, 1409, 1370, 1238, 1156, 1090, 1014, 818, 714.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  370.0514. Found 370.0504.

**1-(*o*-Tolyl)-2-(*o*-tolylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41e)**<sup>121</sup>



Pale yellow solid (513 mg, 78%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , **MW** 329.40  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 218 °C

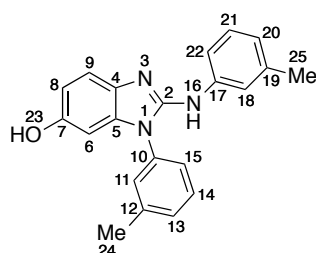
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51-7.41 (m, 5H, H12-15 & H22), 7.20-7.15 (m, 3H, H9 & H19 & H21), 7.05 (m, 1H, H20), 6.61 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 2.16 (s, 3H, H24), 2.14 (s, 3H, H25).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  153.8 (C7), 152.7 (C2), 138.7 (C10), 136.9 (C5), 136.1 (C4), 134.6 (C11), 133.7 (C17), 133.1 (C12), 131.9 (C19), 131.3 (C13), 130.4 (C20), 129.1 (C14), 127.8 (C21), 126.3 (C15), 125.8 (C22), 117.4 (C9), 116.9 (C18), 111.1 (C8), 96.5 (C6), 18.2 (C24), 17.8 (C25).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2970, 1591, 1551, 1478, 1457, 1363, 1243, 1157, 1108, 1034, 826, 743, 720.

HRMS (ESI $^{+}$ ) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^{+}$  330.1606. Found 330.1602.

### 1-(*m*-Tolyl)-2-(*m*-tolylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41f)<sup>121</sup>



Pale yellow solid (533 mg, 81%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ , MW 329.40  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

m.p. 190 °C

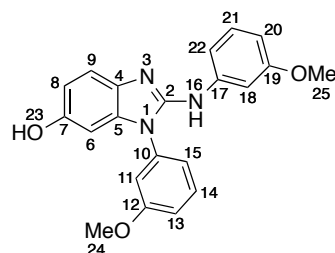
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H11), 7.28-7.19 (m, 7H, H9 & H13-15 & H18 & H21-22), 6.80 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H20), 6.65 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.43 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 2.46 (s, 3H, H24), 2.31 (s, 3H, H25).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154.1 (C7), 151.7 (C2), 141.9 (C10), 139.9 (C17), 136.8 (C5), 136.3 (C12), 135.9 (C4), 135.0 (C19), 131.3 (C14), 130.9 (C21), 129.9 (C13), 129.1 (C20), 125.6 (C11), 124.1 (C15), 120.8 (C15), 117.8 (C22), 116.9 (C9), 111.6 (C8), 96.7 (C6), 21.8 (C24), 21.5 (C25).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2919, 1612, 1557, 1491, 1452, 1371, 1313, 1252, 1187, 1149, 1113, 942, 859, 801, 774, 689.

HRMS (ESI $^{+}$ ) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^{+}$  330.1606. Found 330.1601.

### 1-(3-Methoxyphenyl)-2-((3-methoxyphenyl)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41g)<sup>121</sup>



White solid (570 mg, 79%)

$C_{21}H_{19}N_3O_3$ , MW 361.40 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 209 °C

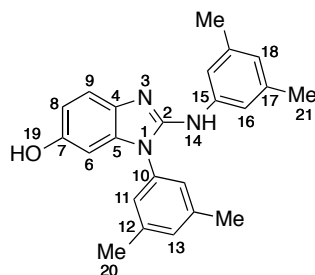
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H11), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H9), 7.11-7.05 (m, 6H, H13-15 & H18 & H21-22), 6.67 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H8), 6.56-6.53 (m, 1H, H20), 6.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 3.85 (s, 3H, H24), 3.78 (s, 3H, H25).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.0 (C7), 155.0 (C2), 154.2 (C10), 143.4 (C17), 137.4 (C12), 136.7 (C5), 135.9 (C4), 132.2 (C14), 130.7 (C19), 120.5 (C13), 118.0 (C11), 116.1 (C9), 114.1 (C21), 112.3 (C15), 111.8 (C8), 109.3 (C20), 108.8 (C18), 105.7 (C22), 96.7 (C6), 56.2 (C24), 55.8 (C25).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 1601, 1537, 1479, 1434, 1317, 1145, 1109, 1026, 859, 775, 695.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{21}H_{20}N_3O_3$  [M + H]<sup>+</sup> 362.1505. Found 362.1490.

**1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-((3,5-dimethylphenyl)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (41h)<sup>121</sup>**



Pale yellow solid (607 mg, 85%)

$C_{23}H_{23}N_3O$ , MW 357.46 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 172 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H9), 7.18 (s, 1H, H13), 7.08 (s, 2H, H11), 7.04 (s, 2H, H16), 6.66-6.64 (m, 2H, H8 & H18), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H6), 2.40 (s, 6H, H20), 2.25 (s, 6H, H21).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 154.0 (C7), 151.4 (C2), 141.6 (C10), 139.7 (C15), 136.8 (C12), 136.1 (C5), 135.8 (C4), 131.7 (C13), 126.0 (C11), 125.0 (C17), 118.1 (C16), 117.7 (C18), 116.9 (C9), 115.5 (C8), 96.7 (C6), 21.7 (C20), 21.4 (C21).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 2918, 1599, 1560, 1458, 1300, 1192, 1150, 831, 685.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{23}H_{24}N_3O$  [M + H]<sup>+</sup> 358.1919. Found 358.1904.

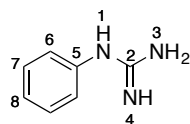
**Preparation of arylguanidines (43)**

HCl 12 N (8.32 mL, 0.1 mol, 1 equiv) was added dropwise to a mixture of aniline (**42**) (0.1 mol) in H<sub>2</sub>O (100 mL). Cyanamide (50% w/w in H<sub>2</sub>O) (21 g, 0.25 mol, 2.5 equiv) was then added to the solution with vigorous stirring. The resulting mixture was heated at 100 °C for 24 h then cooled to rt, treated with a solution of NH<sub>3</sub> 28% (5 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) to remove aniline (**42**). NaOH (4 g) was next added to the aqueous layer and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane). Yields are given in Tableau 2-2 (see below):

**Table 2-2.** Preparation of arylguanidines (**43**)<sup>a</sup>

entry	aniline ( <b>42</b> )	Ar	<b>5</b> , yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>42a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>43a</b> , 80
2	<b>42b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43b</b> , 78
3	<b>42c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43c</b> , 75
4	<b>42d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43d</b> , 68
5	<b>42e</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43e</b> , 67
6	<b>42f</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43f</b> , 64
7	<b>42g</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43g</b> , 67
8	<b>42h</b>	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>43h</b> , 62

<sup>a</sup>Reaction conditions: **42** (0.1 mol), NH<sub>2</sub>CN (0.25 mol), HCl (0.1 mol) in H<sub>2</sub>O (100 mL), 100 °C, 24 h. <sup>b</sup>Isolated yield

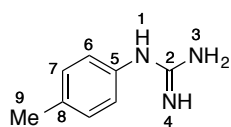
**1-Phenylguanidine (43a)**<sup>116</sup>

White solid (10.8 g, 80%)

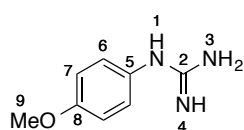
C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>, MW 135.17 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H6), 6.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H7), 6.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H8).

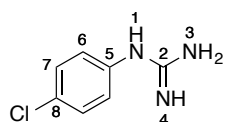
<sup>116</sup> Hajduk, P. J.; Fesik, S. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3862.

**1-(4-Tolyl)guanidine (43b)<sup>117</sup>**

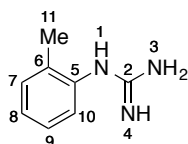
Off-white solid (11.6 g, 78%)

 $C_8H_{11}N_3$ , MW 149.20 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  6.96 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H6), 6.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H7), 2.20 (s, 3H, H9).**1-(4-Methoxyphenyl)guanidine (43c)<sup>117</sup>**

Off-white solid (12.4 g, 75%)

 $C_8H_{11}N_3O$ , MW 165.20 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.93-6.85 (m, 4H, H6-7), 3.76 (s, 3H, H9).**1-(4-Chlorophenyl)guanidine (43d)<sup>118</sup>**

Light orange solid (11.6 g, 68%)

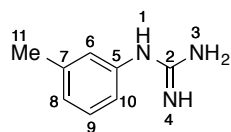
 $C_7H_8ClN_3$ , MW 169.61 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H6), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H7).**1-(2-Tolyl)guanidine (43e)<sup>119</sup>**

Grey solid (10.0 g, 67%)

 $C_8H_{11}N_3$ , MW 149.20 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H10), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H9),<sup>117</sup> Xian, M.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3049.<sup>118</sup> Gage *J. Chem. Soc.* **1949**, 221.<sup>119</sup> Tavares, F. X.; Zhouf, H. Q. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4716.

6.79-6.75 (m, 2H, H7-8), 2.30 (s, 3H, H11).

### 1-(3-Tolyl)guanidine (43f)<sup>120</sup>

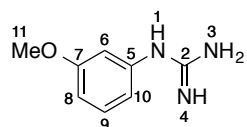


Grey solid (9.5 g, 64%)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>, MW 149.20 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H9), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H10), 6.84 (s, 1H, H6), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H8), 2.30 (s, 3H, H11).

### 1-(3-Methoxyphenyl)guanidine (43g)<sup>120</sup>

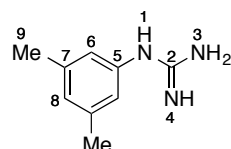


Off-white solid (11.1 g, 67%)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O, MW 165.20 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H9), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H, H10), 6.60 (d, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H, H8), 6.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H6), 3.75 (s, 3H, H11).

### 1-(3,5-Dimethylphenyl)guanidine (43h)<sup>121</sup>



Off-white solid (10.1 g, 62%)

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>, MW 163.22 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.66 (s, 1H, H8), 6.56 (s, 2H, H6), 2.25 (s, 6H, H9).

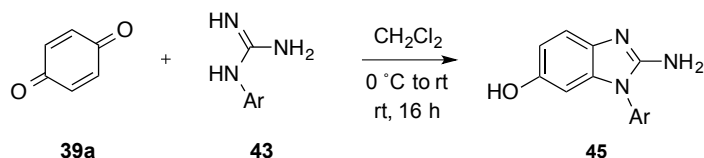
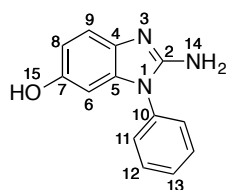
---

<sup>120</sup> Diab, S.; Wang, S. *Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 962.

<sup>121</sup> Tran, M. Q.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 920.

**Reaction of 1,4-benzoquinone (39a) with arylguanidines (43) 45**

A solution of **39a** (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added dropwise to a solution of **43** (2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt for 16 h. The solvent was evaporated, the residue was washed with heptane (4-8 mL) and then purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>3</sub>OH : 9/1).

**2-Amino-1-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (45a)<sup>121</sup>**

Yellow solid (297 mg, 66%)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O, MW 225.25 g.mol<sup>-1</sup>

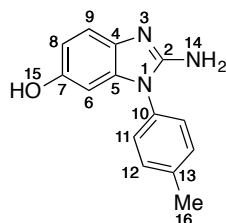
**m.p.** 125 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.64 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H11), 7.54 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H13), 7.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H12), 7.10 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H9), 6.59 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H8), 6.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H6).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  154.8 (C7), 153.2 (C2), 136.7 (C10), 136.2 (C5), 135.9 (C4), 131.5 (C12), 130.0 (C13), 128.0 (C11), 116.5 (C9), 111.2 (C8), 96.8 (C6).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 3073, 1629, 1596, 1546, 1499, 1439, 1241, 1159, 823, 759, 694.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 226.0980. Found 226.0971.

**2-Amino-1-(*p*-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (45b)<sup>121</sup>**

Yellow solid (292 mg, 61%)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O, MW 239.28 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 156 °C

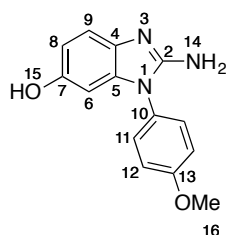
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H11), 7.32 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H12), 7.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H9), 6.59 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H8), 6.35 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H6), 2.44 (s, 3H, H16).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  155.1 (C7), 153.2 (C2), 140.4 (C10), 137.0 (C5), 136.0 (C4), 133.7 (C13), 132.0 (C12), 128.0 (C11), 116.4 (C9), 111.0 (C8), 96.8 (C6), 21.4 (C16).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3041, 1629, 1546, 1513, 1441, 1160, 1107, 812.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 240.1137. Found 240.1144.

### 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (45c)<sup>121</sup>



Yellow solid (372 mg, 73%)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, **MW** 255.28 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 118 °C

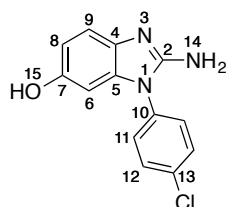
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.36 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H11), 7.14 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H12), 7.11 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H9), 6.61 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H8), 6.33 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H6), 3.88 (s, 3H, H16).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  161.8 (C7), 154.7 (C2), 153.7 (C10), 136.9 (C5), 133.9 (C4), 129.7 (C12), 128.1 (C13), 116.7 (C11), 115.9 (C9), 111.4 (C8), 97.0 (C6), 56.3 (C16).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3039, 1629, 1547, 1510, 1447, 1298, 1245, 1163, 1107, 1023, 822.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 256.1086. Found 256.1083.

### 2-Amino-1-(4-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (45d)<sup>121</sup>



Yellow solid (368 mg, 71%)

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O, **MW** 259.69 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 145 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.63 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H11), 7.47 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H12),

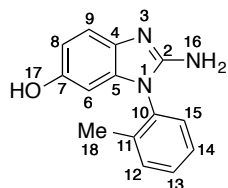


7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 6.60 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H, H8), 6.37 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H6).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  153.4 (C7), 151.9 (C2), 136.6 (C10), 135.8 (C5), 135.7 (C4), 135.1 (C13), 131.7 (C12), 129.9 (C11), 116.5 (C9), 111.3 (C8), 96.7 (C6).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3071, 1629, 1547, 1493, 1163, 1089, 1014, 816.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  260.0591. Found 260.0566.

### 2-Amino-1-(*o*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (45e)<sup>121</sup>



Yellow solid (287 mg, 60%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ , MW 239.28  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

m.p. 137 °C

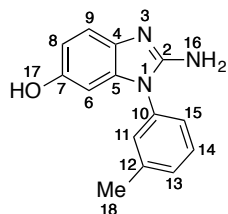
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H15), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H15), 7.29-7.25 (m, 2H, H12-13), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 6.60 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H, H8), 6.37 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H6), 2.46 (s, 3H, H18).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154.6 (C7), 153.6 (C2), 142.1 (C10), 136.5 (C5), 135.9 (C4), 134.4 (C11), 131.4 (C12), 131.0 (C13), 128.6 (C14), 125.1 (C15), 116.1 (C9), 111.4 (C8), 97.0 (C6), 21.5 (C18).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3041, 1629, 1547, 1479, 1445, 1189, 1156, 781, 697.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  240.1137. Found 240.1131.

### 2-Amino-1-(*m*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (45f)<sup>121</sup>



Dark yellow oil (296 mg, 62%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ , MW 239.28  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47-7.45 (m, 2H, H11 & H15), 7.43-7.37 (m, 1H, H14), 7.29 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H13), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 6.60 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H, H8), 6.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H6), 2.05 (s, 3H, H18).

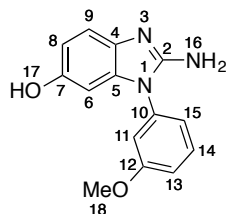
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  155.2 (C7), 153.2 (C2), 138.5 (C10), 136.8 (C5), 136.0 (C4),

134.6 (C12), 133.0 (C14), 131.1 (C13), 130.0 (C11), 128.9 (C15), 116.4 (C9), 110.9 (C8), 96.7 (C6), 17.6 (C18).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1634, 1550, 1456, 1167, 830.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  240.1137. Found 240.1144.

### 2-Amino-1-(3-methoxyphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (45g)<sup>121</sup>



Yellow oil (296 mg, 58%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ , **MW** 255.28  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

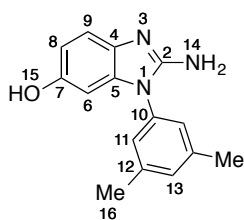
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H11), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 7.05-6.98 (m, 3H, H13-15), 6.61 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H, H8), 6.43 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H6), 3.81 (s, 3H, H18).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  162.6 (C7), 154.8 (C2), 153.2 (C10), 137.3 (C12), 136.7 (C5), 135.9 (C4), 132.2 (C14), 119.9 (C13), 116.5 (C11), 115.8 (C9), 113.5 (C15), 111.2 (C8), 96.9 (C6), 56.2 (C18).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1635, 1602, 1547, 1492, 1282, 1158, 1034, 808.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  256.1086. Found 256.1081.

### 2-Amino-1-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (45h)<sup>121</sup>



Dark brown oil (314 mg, 62%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ , **MW** 253.31  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.14 (s, 1H, H13), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 7.05 (s, 2H, H11), 6.59 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H, H8), 6.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H6), 2.38 (s, 6H, H16).

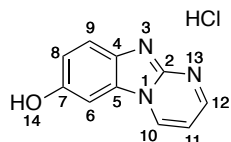
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  154.9 (C7), 153.2 (C2), 141.6 (C10), 136.8 (C12), 136.1 (C5), 135.8 (C4), 131.5 (C13), 125.5 (C11), 116.4 (C9), 110.0 (C8), 96.9 (C6), 21.4 (C16).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1632, 1598, 1547, 1466, 1247, 1159, 850, 783.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  254.1293. Found 254.1292.

**Reaction of quinones (39) with 2-aminopyrimidine (46) 47**

HCl 12 N (0.1 mL) was added to a solution of **46** (142.7 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in EtOH (1 mL) at rt. A solution of **39** (1 mmol) in EtOH (1 mL) was then added dropwise into the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 16 h. The precipitate was filtered, washed with heptane (4-8 mL).

**Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-7-ol hydrochloride (47a) <sup>121</sup>**

Pale yellow solid (189 mg, 79%)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O, MW 221.64 g.mol<sup>-1</sup>

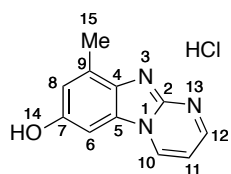
m.p. 288 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.83 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H, H10), 8.34 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H, H12), 6.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H6), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H9), 6.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H11), 6.56 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H, H8).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.2 (C12), 157.7 (C7), 147.5 (C2), 138.5 (C10), 127.8 (C5), 125.9 (C4), 121.5 (C11), 116.1 (C9), 113.8 (C8), 99.7 (C6).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3365, 3020, 1633, 1607, 1535, 1518, 1463, 1418, 1347, 1329, 1304, 1265, 1238, 1196, 1127, 1038, 921, 821, 752.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O [M + H - HCl]<sup>+</sup> 186.0667. Found 186.0661.

**9-Methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-7-ol hydrochloride (47b) <sup>121</sup>**

Pale yellow solid (106 mg, 45%)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O, MW 235.67 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 284 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.60 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H, H10), 9.16 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H, H12), 7.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H11), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H6), 7.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H8), 2.66 (s, 3H, H15).

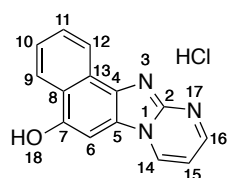
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.1 (C12), 157.7 (C7), 147.4 (C2), 138.4 (C10), 127.2 (C5),

125.4 (C4), 121.8 (C11), 114.0 (C9), 111.4 (C8), 97.0 (C6), 17.0 (C15).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3010, 1639, 1538, 1504, 1439, 1358, 1272, 1217, 1196, 1138, 1050, 924, 830, 765.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H} - \text{HCl}]^+$  200.0824. Found 200.0802.

**Naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-ol hydrochloride (47c)<sup>121</sup>**



Yellow solid (155 mg, 57%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ , **MW** 271.70  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 268 °C

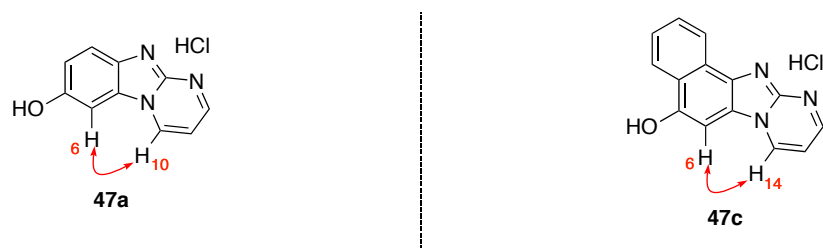
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9.86 (dd,  $J = 7.0, 1.7$  Hz, 1H, H14), 9.12 (dd,  $J = 7.0, 1.7$  Hz, 1H, H16), 8.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H10), 8.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H11), 7.88 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H12), 7.78 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H9), 7.76 (s, 1H, H6), 7.70 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H15).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  157.9 (C16), 152.1 (C7), 144.4 (C2), 136.8 (C14), 128.5 (C9), 127.3 (C5), 125.7 (C4), 123.9 (C12), 122.9 (C10), 122.3 (C11), 122.2 (C13), 121.5 (C8), 112.3 (C15), 92.4 (C6).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2970, 1665, 1589, 1525, 1368, 1217, 924, 772, 758.

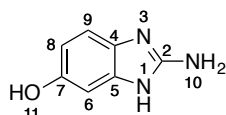
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H} - \text{HCl}]^+$  236.0824. Found 236.0827.

The structure of **47a** and **47c** were determined by NMR spectroscopy (NOESY) and the following relevant correlations (nOe) were observed.



**Deprotection of 47 48**

$\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2.4 mL) was added to a solution of **47a** or **47c** (1.0 mmol) in EtOH (10 mL) at rt. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 16 h. The product **48** was obtained by removal of the volatiles under reduced pressure. Yields are quantitative.

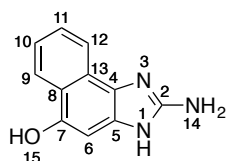
**2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (**48a**)<sup>116</sup>**

White solid (148 mg, quant.)

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ , MW 149.15  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H9), 6.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 6.72 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H, H8).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156.0 (C7), 138.2 (C2), 132.1 (C5), 124.2 (C4), 113.0 (C9), 112.7 (C8), 99.3 (C6).

**2-Amino-3*H*-naphtho[1,2-*d*]imidazol-5-ol (**48c**)<sup>121</sup>**

Colorless oil (195 mg, quant.)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ , MW 199.07  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H12), 7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H9), 7.57 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H10), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H11), 6.88 (s, 1H, H6).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  152.7 (C2), 151.0 (C7), 128.7 (C9), 127.9 (C5), 125.0 (C10), 124.9 (C11), 123.7 (C4), 122.5 (C13), 121.1 (C12), 118.6 (C8), 94.8 (C6).

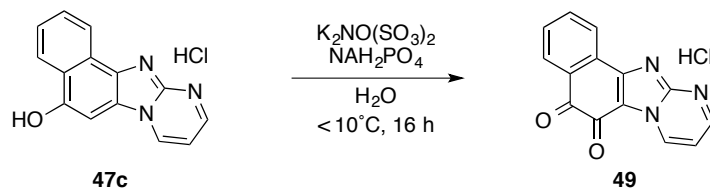
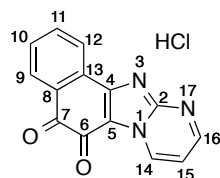
**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3454, 3310, 2970, 1717, 1666, 1583, 1522, 1421, 1236, 1189, 1043, 934, 778, 697.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  200.0824. Found 200.0806.

**Oxidation of 47c 49**

Frémy's salt (90 mg, 0.33 mmol, 3 equiv) was added to a solution of  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (15 mg) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). The mixture was stirred vigorously to dissolve totally the Frémy's salt. Then **8c** (27.4 mg, 0.11 mmol) was added quickly to the solution. The mixture was cooled with ice-water and stirred vigorously for 16 h. The temperature was kept below  $10^\circ\text{C}$ .

The product was purified by triturating with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  : 9/1 (20 mL), slightly soluble in almost organic solvent. The reaction yield is 73%.

**Naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-5,6-dione hydrochloride (**49**)<sup>122</sup>**

Yellow solid (23 mg, 73%)

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ , MW 285.69  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.45 (dd,  $J = 6.5, 2.0$  Hz, 1H, H16), 8.89 (dd,  $J = 6.5, 2.0$  Hz, 1H, H14), 8.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H12), 8.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H9), 7.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 11), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H10), 7.47 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H15).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.8 (C6), 172.4 (C7), 157.1 (C4), 156.0 (C2), 152.0 (C16), 136.6 (C5), 135.2 (C14), 131.2 (C8), 131.0 (C11), 130.8 (C13), 129.2 (C10), 126.2 (C12), 124.5 (C9), 113.1 (C15).

**Synthesis of benzosceptrin analogue (**52**) from **49****

A solution of *p*-methoxybenzylguanidine sulfate (92 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) in  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) was added to a suspension of **49** (0.2 mmol) in 5 mL of EtOH. A solution of NaOH 2 M (4 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at rt for 72 h.

After 3 days, the reaction mixture was dried under reduced pressure to eliminate the solvents.

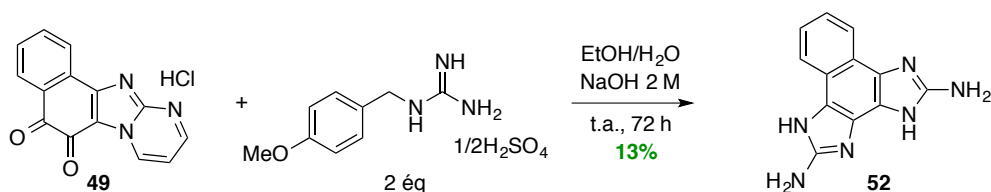
The residue was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 3 mL), and then with  $\text{CH}_3\text{OH}$  (2 x 3 mL).

The  $\text{CH}_3\text{OH}$  phase was then treated with dry ice (400 mg).

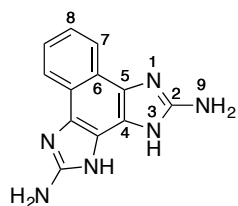
<sup>122</sup> Mosby, W. L.; Boyle, R. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 374.

The resulting mixture was dissolved in CH<sub>3</sub>OH and then was added silica gel for solid deposit of flash chromatography on silica gel (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>3</sub>OH 10% NH<sub>3</sub>).

The isolation yield is 13%.



### 3,4-Dihydronaphtho[1,2-*d*:3,4-*d'*]diimidazole-2,5-diamine (52)<sup>121</sup>



Dark green solid (6.3 mg, 13%)

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>, MW 238.25 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 200 °C (dec.)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H, H7), 7.34 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H, H8).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 154.5 (C2), 127.1 (C5), 124.3 (C4), 124.1 (C8), 122.2 (C7), 119.7 (C6).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 2990, 1673, 1543, 1369, 1281, 1203, 1133, 958, 801, 741.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 239.1045. Found 239.1035.

**Preparation of *N*-arylamidines (59)**

**Procedure 1:** *N*-arylamidines were prepared according to a modified literature procedure.<sup>123a</sup> AlCl<sub>3</sub> (8.90 g, 67.0 mmol, 1.01 equiv) was added in small portions, with vigorous stirring to a mixture of aniline (**61**) (67.0 mmol, 1.01 equiv) and nitrile (**62**) (66.0 mmol) at rt during about 20 minutes. The resulting mixture was heated at 120 °C for 1 hr then treated with ice-water (about 300 g) when hot while maintaining vigorous stirring. A solution of NaOH (20 g) in H<sub>2</sub>O (30 ml) was next added. The resulting mixture cooled to rt was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The residue was purified by recrystallization (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane). Yields are given in Table 3-1 (see below):

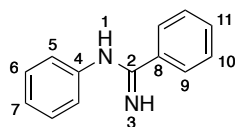
**Tableau 3-1.** Preparation of *N*-arylamidines (**59**) with AlCl<sub>3</sub><sup>a</sup>

$\text{Ar-NH}_2 \quad + \quad \text{R-C}\equiv\text{N} \quad \xrightarrow[120\text{ }^\circ\text{C, 1 h}]{\text{AlCl}_3} \quad \text{Ar-N} \begin{array}{l} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{R} \\   \\ \text{NH} \end{array}$			
entrée	Ar	R	<b>59</b> , yield <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59a</b> , (96)
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59b</b> , (94)
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59c</b> , (92)
4	3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59d</b> , (77)
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>59j</b> , (90)
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59m</b> , (81)
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59n</b> , (72)
8	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59o</b> , (64)
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -Pr	<b>59p</b> , (70)
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -Pr	<b>59q</b> , (63)
11	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59r</b> , (66)
12	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59s</b> , (69)
13	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59t</b> , (71)
14	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59u</b> , (75)
15	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59v</b> , (82)
16	3-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59w</b> , (89)
17	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59x</b> , (82)
18	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59y</b> , (73)
19	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>59z</b> , (70)

<sup>a</sup>Reaction conditions: **61** (67 mmol), **62** (66 mmol), AlCl<sub>3</sub> (67 mmol), 120 °C, 1 h. <sup>b</sup>Isolated yield

<sup>123</sup> Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932.

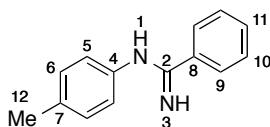


***N*-Phenylbenzimidamide (59a)**<sup>124</sup>

White solid (12.4 g, 96%)

 $C_{13}H_{12}N_2$ , MW 196.25 g.mol<sup>-1</sup>

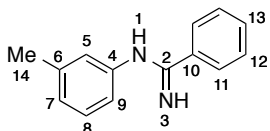
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H5), 7.47-7.31 (m, 5H, H6 & H10-11), 7.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H7), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H9).

***N-p*-Tolylbenzimidamide (59b)**<sup>124</sup>

White solid (13.0 g, 94%)

 $C_{13}H_{12}N_2$ , MW 210.28 g.mol<sup>-1</sup>

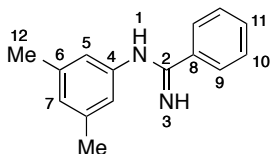
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H10), 7.53-7.45 (m, 3H, H9 & H11), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H5), 6.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H6), 2.31 (s, 3H, H12).

***N-m*-Tolylbenzimidamide (59c)**<sup>125</sup>

White solid (12.8 g, 92%)

 $C_{13}H_{12}N_2$ , MW 210.28 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H12), 7.46-7.40 (m, 3H, H11 & H13), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H8), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H9), 6.80 (s, 1H, H5), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H7), 2.33 (s, 3H, H14).

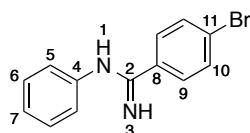
***N*-(3,5-Dimethylphenyl)benzimidamide (59d)**<sup>124</sup><sup>124</sup> Nguyen, T. B.; Al-Mourabit, A. *Heterocycles* **2012**, 86, 555.<sup>125</sup> Cortes-Salva, M.; Antilla, J. C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1456.

White solid (11.4 g, 77%)

$C_{15}H_{16}N_2$ , MW 224.31  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H10), 7.46-7.40 (m, 3H, H9 & H11), 6.69 (s, 1H, H7), 6.60 (s, 2H, H5), 2.29 (s, 6H, H12).

#### 4-Bromo-*N*-phenylbenzimidamide (59j)<sup>124</sup>

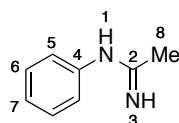


Silver solid (16.4 g, 90%)

$C_{13}H_{11}BrN_2$ , MW 275.15  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H5), 7.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H10), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H6), 7.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H7), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H9).

#### *N*-phenylacetimidamide (59m)<sup>124</sup>

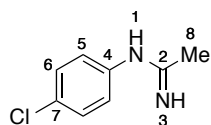


Orange solid (7.2 g, 81%)

$C_8H_{10}N_2$ , MW 134.18  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H5), 7.00 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H7), 6.84 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H6), 4.26 (br s, 2H, H1 & H3), 2.01 (s, 3H, H8).

#### *N*-(4-Chlorophenyl)acetimidamide (59n)<sup>126</sup>



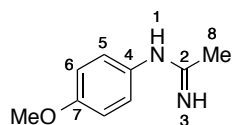
Orange solid (8.0 g, 72%)

$C_8H_9ClN_2$ , MW 168.62  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H6), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H5), 4.40 (br s, 2H, H1 & H3), 2.00 (s, 3H, H8).

---

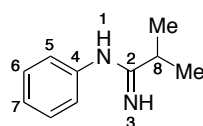
<sup>126</sup> Buchwald, S. L.; McAvoy, C. Z.; McGowan, M. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3800.

***N*-(4-Methoxyphenyl)acetimidamide (59o)**<sup>127</sup>

Black solid (6.9 g, 64%)

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, MW 164.21 g.mol<sup>-1</sup>

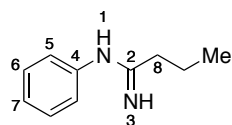
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84-6.75 (m, 4H, H5-6), 4.45 (br s, 2H, H1 & H3), 3.75 (s, 3H, H9), 1.99 (s, 3H, H8).

***N*-Phenylisobutyrimidamide (59p)**<sup>124</sup>

Gray solid (7.5 g, 70%)

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, MW 162.24 g.mol<sup>-1</sup>

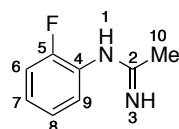
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H5), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H7), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H6), 4.33 (br s, 2H, H1 & H3), 2.52 (hept, 1H, H8), 1.23 (s, 6H, H9).

***N*-Phenylbutyrimidamide (59q)**<sup>124</sup>

Brown solid (6.8 g, 63%)

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, MW 162.24 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H5), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H7), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H6), 4.43 (br s, 2H, H1 & H3), 2.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H8), 1.69 (m, 2H, H9), 1.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H10).

***N*-(2-Fluorophenyl)acetimidamide (59r)**<sup>125</sup>

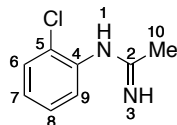
White solid (6.7 g, 66%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>, MW 152.17 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>127</sup> Ishihara, S. K. D.E. Patent 2020155, 1970.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06-6.87 (m, 4H, H6-9), 4.59 (br s, 2H, H1 & H3), 2.00 (s, 3H, H10).

***N*-(2-Chlorophenyl)acetimidamide (59s)**<sup>128</sup>

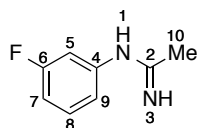


White solid (7.7 g, 69%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>, MW 168.62 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H6), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H8), 6.94 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H7), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H9), 4.43 (br s, 2H, H1 & H3), 2.00 (s, 3H, H10).

***N*-(3-Fluorophenyl)acetimidamide (59t)**<sup>129</sup>

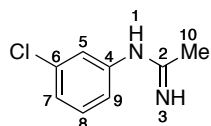


Pale yellow solid (7.1 g, 71%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>, MW 152.17 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.18 (m, 1H, H8), 6.70 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H5), 6.63-6.54 (m, 2H, H7 & H9), 4.36 (br s, 2H, H1 & H3), 2.01 (s, 3H, H10).

***N*-(3-Chlorophenyl)acetimidamide (59u)**<sup>129</sup>



Red-brown oil (8.4 g, 75%)

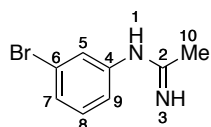
C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>, MW 168.62 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H8), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H7), 6.83 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H5), 6.71 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H9), 4.54 (br s, 2H, H1 & H3), 1.98 (s, 3H, H10).

<sup>128</sup> Travins, J. M.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *20*, 526.

<sup>129</sup> Gupta, K. A.; Saxena, A. K.; Jain, P. C. *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 384.

***N*-(3-Bromophenyl)acetimidamide (59v)<sup>130</sup>**

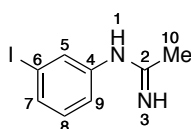


Red-brown oil (11.5 g, 82%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>, MW 213.08 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14-7.08 (m, 2H, H7-8), 6.98 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H5), 6.74 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H9), 4.71 (br s, 2H, H1 & H3), 1.95 (s, 3H, H10).

***N*-(3-Iodophenyl)acetimidamide (59w)<sup>131</sup>**

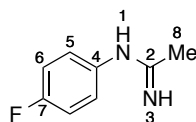


Red-brown oil (15.3 g, 89%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>, MW 260.08 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H7), 7.17 (m, 1H, H5), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H8), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H9), 4.53 (br s, 2H, H1 & H3), 1.98 (s, 3H, H10).

***N*-(4-Fluorophenyl)acetimidamide (59x)<sup>125</sup>**

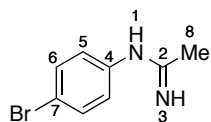


White solid (8.2 g, 82%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>, MW 152.17 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H6), 6.79 (m, 2H, H5), 4.35 (br s, 2H, H1 & H3), 2.00 (s, 3H, H8).

***N*-(4-Bromophenyl)acetimidamide (59y)<sup>132</sup>**



White solid (10.3 g, 73%)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>, MW 213.08 g.mol<sup>-1</sup>

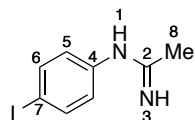
<sup>130</sup> Glaxo Wellcome Inc. Patent US5866612 A1, 1999.

<sup>131</sup> Commercial product without spectre found in literature (Reaxys/SciFinder).

<sup>132</sup> Ferreira, S. B.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1388.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H6), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H5), 4.28 (br s, 2H, H1 & H3), 2.00 (s, 3H, H8).

***N*-(4-Iodophenyl)acetimidamide (59z)**<sup>133</sup>



Brown solid (12.0 g, 70%)

$\text{C}_8\text{H}_9\text{IN}_2$ , MW 260.08  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H6), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H5), 4.46 (br s, 2H, H1 & H3), 1.97 (s, 3H, H8).

**Procedure 2:** *N*-arylamidines were prepared according to a modified literature procedure.<sup>134</sup> A round bottom flask (250 mL in volume) under argon atmosphere was charged with NaH 50 % (1.58 g, 30.0 mmol, 1 equiv) and DMSO (15 mL) was injected slowly via a syringe. The resulting slurry was cooled in an ice-water bath prior to the addition of aniline (**61**) (30.0 mmol, 1 equiv) and nitrile (**62**) (30.0 mmol). The mixture was kept at 0 °C for 1 hour and then stirred at rt for 16 h. Ice-water (150 g) was added cautiously while maintaining vigorous stirring. The resulting precipitate was collected by filtration, then triturated with heptane, and dried under reduced pressure. Yields are given in Table 3-2 (see below):

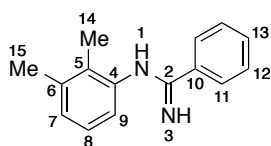
**Tableau 3-2.** Preparation of *N*-arylamidines (**59**) with NaH<sup>a</sup>

$\text{Ar-NH}_2 \quad + \quad \text{R-C}\equiv\text{N} \quad \xrightarrow[\text{rt, 16 h}]{\text{NaH, DMSO, 0 }^\circ\text{C, 1 h}} \quad \text{Ar-NH-C(=NH)-R}$			
entrée	Ar	R	<b>59</b> , yield <sup>b</sup> (%)
1	2,3-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59e</b> , (85)
2	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59f</b> , (87)
3	2,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59g</b> , (91)
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59h</b> , (93)
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>59i</b> , (82)
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>59k</b> , (66)
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>59l</b> , (92)

<sup>a</sup>Reaction conditions: **61** (30 mmol), **62** (30 mmol), NaH 50% (30 mmol) in DMSO (15 mL), 120 °C, 1 h. <sup>b</sup>Isolated yield

<sup>133</sup> Oszczapowicz, J.; Osek, J.; Dolecka, E. *J. Chromatogr.* **1984**, 315, 95.

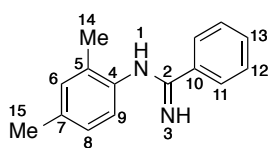
<sup>134</sup> Wang, Y.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4604.

***N*-(2,3-Dimethylphenyl)benzimidamide (59e)<sup>124</sup>**

Light yellow solid (5.7 g, 85%)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, MW 224.31 g.mol<sup>-1</sup>

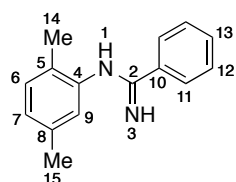
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H12), 7.48-7.42 (m, 3H, H11 & H13), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H8), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H7), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H9), 2.29 (s, 3H, H15), 2.10 (s, 3H, H14).

***N*-(2,4-Dimethylphenyl)benzimidamide (59f)<sup>124</sup>**

Orange solid (5.9 g, 87%)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, MW 224.31 g.mol<sup>-1</sup>

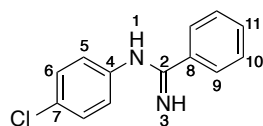
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H12), 7.47-7.42 (m, 3H, H11 & H13), 7.02 (s, 1H, H6), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H8), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H9), 2.29 (s, 3H, H15), 2.15 (s, 3H, H14).

***N*-(2,5-Dimethylphenyl)benzimidamide (59g)<sup>124</sup>**

Yellow solid (6.1 g, 91%)

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, MW 224.31 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H12), 7.46-7.44 (m, 3H, H11 & H13), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H6), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H7), 6.69 (s, 1H, H9), 2.28 (s, 3H, H15), 2.13 (s, 3H, H14).

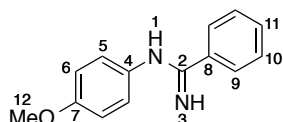
***N*-(4-Chlorophenyl)benzimidamide (59h)<sup>124</sup>**

White solid (6.4 g, 93%)

$C_{13}H_{11}ClN_2$ , MW 230.70  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H10), 7.50-7.39 (m, 3H, H9 & H11), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H5), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H6).

***N*-(4-Methoxyphenyl)benzimidamide (59i)**<sup>124</sup>

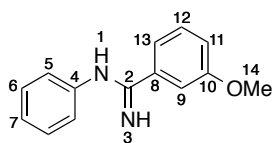


Grey solid (5.6 g, 82%)

$C_{14}H_{14}N_2O$ , MW 226.28  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H10), 7.46-7.39 (m, 3H, H9 & H11), 6.94-6.86 (m, 4H, H5-6), 3.79 (s, 3H, H12).

**3-Methoxy-*N*-phenylbenzimidamide (59k)**<sup>135</sup>

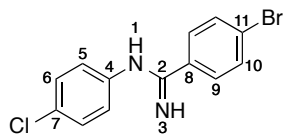


Light yellow solid (4.5 g, 66%)

$C_{14}H_{14}N_2O$ , MW 226.28  $g \cdot mol^{-1}$

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H, H9), 7.37-7.30 (m, 4H, H5-6), 7.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H12), 7.01-6.97 (m, 3H, H7 & H11 & H13), 3.85 (s, 3H, H14).

**4-Bromo-*N*-(4-chlorophenyl)benzimidamide (59l)**



White solid (8.6 g, 92%)

$C_{13}H_{10}BrClN_2$ , MW 309.59  $g \cdot mol^{-1}$

**m.p.** 130 °C

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.72-7.70 (m, 2H, H5), 7.56-7.53 (m, 2H, H6), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H10), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H9), 4.81 (br s, 2H, H1 & H3).

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  154.2 (C2), 148.2 (C4), 134.6 (C8), 134.5 (C7), 132.0 (C10),

<sup>135</sup> Xia, C.; Yeager, W.; Li, D. Z.; Fiordelisio, J.; Ma, B.; Elshenawy, Z.; Layek, S.; Barron, E.; Kottas, G.; Brooks, J. U.S. Patent 223634 A1, 2012.



129.9 (C6), 128.6 (C9), 125.4 (C11), 123.1 (C5).

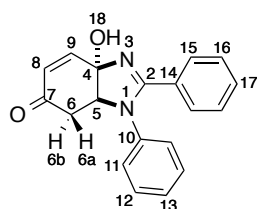
**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3440, 3300, 3151, 2982, 1884, 1630, 1606, 1584, 1561, 1480, 1396, 1378, 1232, 1091, 1069, 1008, 862, 835, 790.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrClN}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 308.9794. Found 308.9817.

### Reaction of *p*-benzoquinone (**39a**) with *N*-arylamidines (**59**)

A solution of **39a** (108 mg, 1 mmol, 1 equiv) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was added dropwise to a solution of **59** (1 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt for 16 h. The precipitate was filtered, washed with a mixture of heptane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 9/1 (4-8 mL) to afford a mixture of two enantiomers.

### (3*aS*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-2,3-diphenyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (**60a**)



White solid (261 mg, 86%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ , MW 304.35  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 121 °C

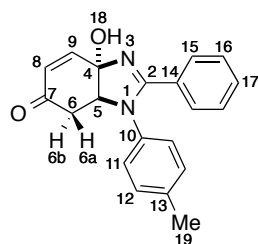
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.27 (m, 8H, H12-13 & H15-17), 6.94 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H11), 6.79 (s, 1H, H18), 6.67 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H9), 5.95 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H8), 4.11 (m, 1H, H5), 2.85 (dd,  $J = 16.8, 3.8$  Hz, 1H, H6b), 2.46 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, H6a).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  196.6 (C7), 162.7 (C2), 144.8 (C9), 140.8 (C10), 130.3 (C14), 130.1 (C17), 129.5 (C15), 128.5 (C12), 128.0 (C16), 127.0 (C11), 126.7 (C13), 125.5 (C8), 90.9 (C4), 69.7 (C5), 36.4 (C6).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3021, 2972, 1735, 1685, 1591, 1560, 1490, 1446, 1373, 1271, 1130, 1036.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 305.1290. Found 305.1275.

### (3*aS*,7*aS*)-7*a*-Hydroxy-2-phenyl-3-(*p*-tolyl)-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (**60b**)



White solid (256 mg, 80%)

$C_{20}H_{18}N_2O_2$ , MW 318.38 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 121 °C

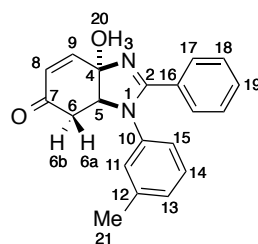
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (m, 5H, H15-17), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H12), 6.84-6.80 (m, 3H, H11 & H18), 6.65 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H9), 5.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H8), 4.02 (m, 1H, H5), 2.83 (dd, *J* = 16.7, 4.3 Hz, 1H, H6b), 2.44 (dd, *J* = 16.7, 2.9 Hz, 1H, H6a), 2.24 (s, 3H, H19).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 196.7 (C7), 162.9 (C2), 144.7 (C9), 138.3 (C10), 136.2 (C14), 130.4 (C17), 130.1 (C15), 130.0 (C13), 128.5 (C12), 128.0 (C16), 127.0 (C11), 125.4 (C8), 90.8 (C4), 70.0 (C5), 36.3 (C6), 20.5 (C19).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 3024, 2981, 1741, 1688, 1590, 1559, 1511, 1494, 1445, 1370, 1356, 1271, 1181, 1152, 1124, 1050, 1027.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{20}H_{19}N_2O_2$  [M + H]<sup>+</sup> 319.1447. Found 319.1445.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-2-phenyl-3-(*m*-tolyl)-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60c)**



Pale yellow solid (243 mg, 76 %)

$C_{20}H_{18}N_2O_2$ , MW 318.38 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 119 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.32 (m, 3H, H17 & H19), 7.17 (m, 3H, H14 & H18), 7.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H11), 6.91 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H15), 6.77 (m, 3H, H13 & H15 & H20), 6.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H8), 4.40 (m, 1H, H5), 2.84 (dd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H, H6b), 2.69 (dd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H, H6a), 2.25 (s, 3H, H21).

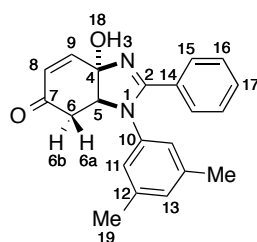
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.2 (C7), 165.1 (C2), 144.6 (C9), 140.0 (C10), 139.8 (C12),

136.8 (C16), 130.9 (C19), 129.6 (C8), 129.1 (C17), 128.4 (C13), 128.4 (C18), 128.2 (C15), 126.3 (C14), 124.8 (C11), 90.9 (C4), 70.1 (C5), 36.8 (C6), 21.5 (C21).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3023, 2969, 1737, 1678, 1555, 1485, 1446, 1373, 1286, 1216, 1123, 1043.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  319.1447. Found 319.1445.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(3,5-Dimethylphenyl)-7*a*-hydroxy-2-phenyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60d)**



Pale yellow solid (240 mg, 72 %)

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ , **MW** 332.40  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 127 °C

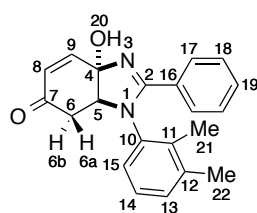
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (m, 2H, H15), 7.30 (m, 1H, H17), 7.21 (m, 2H, H16), 6.91 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H9), 6.84 (s, 1H, H13), 6.56 (s, 2H, H11), 6.01 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H8), 4.30 (m, 1H, H5), 2.82 (dd,  $J = 16.8, 4.6$  Hz, 1H, H6b), 2.69 (dd,  $J = 16.8, 3.3$  Hz, 1H, H6a), 2.19 (s, 6H, H19).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.3 (C7), 165.1 (C2), 144.7 (C9), 139.8 (C10), 139.6 (C12), 130.8 (C14), 129.7 (C17), 129.3 (C8), 129.1 (C15), 128.4 (C16), 126.3 (C13), 125.3 (C11), 90.8 (C4), 70.0 (C5), 36.8 (C6), 21.4 (C19).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3027, 2969, 1737, 1678, 1588, 1560, 1494, 1448, 1375, 1286, 1210, 1128.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  333.1603. found 333.1599.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(2,3-Dimethylphenyl)-7*a*-hydroxy-2-phenyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60e)**



White solid (232 mg, 70%) (mixture of two atropoisomers)

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ , MW 332.40 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 128 °C

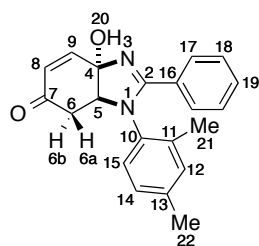
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.30 (m, 2H, H17), 7.26-6.78 (m, 7H, H9 & H13-15 & H18-19), 6.03/6.00 (m, 1H, H8), 4.36/4.28 (m, 1H, H5), 2.73 (m, 1H, H6b), 2.50 (m, 1H, H6a), 2.15 (s, 3H, H22), 1.97/1.84 (s, 3H, H21).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.5/197.1 (C7), 165.5/165.3 (C2), 145.2/144.7 (C9), 139.3/139.2 (C10), 138.2/136.9 (C12), 136.8/136.1 (C16), 131.0/130.9 (C19), 129.7/129.6 (C8), 129.0/128.9 (C14), 128.9/128.6 (C17), 128.4 (C18), 126.9/126.7 (C11), 126.4/126.1 (C13), 124.4 (C15), 91.1/90.4 (C4), 71.2/68.2 (C5), 37.0/35.3 (C6), 20.7/20.5 (C22), 14.7/14.4 (C21).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 3020, 2972, 1739, 1659, 1540, 1450, 1371, 1291, 1216, 1123, 1021.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 333.1603. Found 333.1601.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(2,4-Dimethylphenyl)-7a-hydroxy-2-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60f)**



Yellow solid (249 mg, 75%) (mixture of two atropoisomers)

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ , MW 332.40 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 118 °C

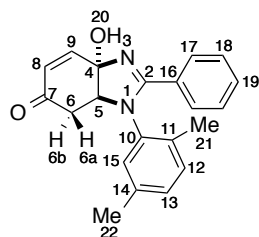
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38/7.29 (m, 2H, H17), 7.25/7.16 (m, 2H, H18), 7.14 (m, 1H, H19), 7.02/7.00 (m, 1H, H9), 6.94 (m, 2H, H14), 6.92 (m, 2H, H12), 6.87/6.84 (m, 1H, H15), 6.00/5.97 (m, 1H, H8), 4.39/4.27 (m, 1H, H5), 2.73 (m, 1H, H6b), 2.50 (m, 1H, H6a), 2.22 (s, 3H, H22), 2.04/1.84 (s, 3H, H21).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.5/197.0 (C7), 165.0/164.7 (C2), 145.3/144.7 (C9), 138.5/137.8 (C10), 136.7/135.7 (C16), 135.3/134.4 (C13), 132.7/132.3 (C12), 130.9/130.8 (C19), 130.8/130.7 (C8), 129.7/129.6 (C14), 128.7/128.5 (C17), 128.3/128.2 (C18), 128.0/126.5 (C11), 125.9/125.6 (C15), 91.0/90.3 (C4), 70.7/67.7 (C5), 36.7/35.3 (C6), 21.1/21.1 (C22), 17.7/17.7 (C21).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 3013, 2969, 1739, 1688, 1553, 1496, 1395, 1293, 1247, 1119, 1029.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 333.1603. Found 333.1602.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(2,5-Dimethylphenyl)-7*a*-hydroxy-2-phenyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60g)**



Yellow solid (243 mg, 73%) (mixture of two atropoisomers)

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ , **MW** 332.40  $g \cdot mol^{-1}$

**m.p.** 120 °C

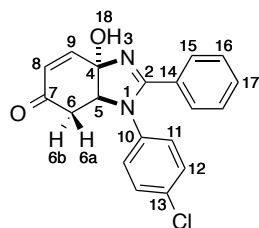
**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.33 (m, 2H, H17), 7.30-7.07 (m, 3H, H18-19), 7.02-6.96 (m, 3H, H9 & H12-13), 6.85/6.82 (m, 1H, H15), 6.02/6.00 (m, 1H, H8), 4.43/4.28 (m, 1H, H5), 2.75 (m, 1H, H6b), 2.54 (m, 1H, H6a), 2.26 (s, 3H, H22), 2.03/1.82 (s, 3H, H21).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.6/197.1 (C7), 165.3/164.8 (C2), 145.2/144.6 (C9), 137.8/137.4 (C10), 137.3/136.9 (C14), 136.8 (C16), 131.9 (C12), 131.6/131.5 (C19), 131.0 (C8), 129.7 (C11), 129.1/128.8 (C17), 128.7/128.4 (C18), 127.0 (C13), 126.2/126.0 (C15), 91.1/90.4 (C4), 70.7/67.9 (C5), 36.9/35.4 (C6), 21.0 (C22), 17.5/17.4 (C21).

**IR** (neat,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3068, 2918, 1737, 1674, 1547, 1496, 1375, 1295, 1276, 1193, 1157, 1124, 1038.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{21}H_{21}N_2O_2$  [M + H]<sup>+</sup> 333.1603. Found 333.1602.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(4-Chlorophenyl)-7*a*-hydroxy-2-phenyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60h)**



Yellow solid (261 mg, 77%)

$C_{19}H_{15}ClN_2O_2$ , **MW** 338.79  $g \cdot mol^{-1}$

**m.p.** 124 °C

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.38 (m, 3H, H15 & H17), 7.29 (m, 4H, H12 & H16), 6.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H11), 6.85 (s, 1H, H18), 6.68 (dd,  $J = 10.2, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.95 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.15 (m, 1H, H5), 2.88 (dd,  $J = 16.8, 4.3$  Hz, 1H, H6b), 2.46 (dd,  $J = 16.8$

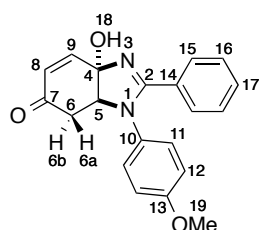
Hz, 1H, H6a).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196.5 (C7), 162.3 (C2), 144.8 (C9), 139.6 (C10), 130.8 (C14), 130.3 (C17), 130.0 (C13), 129.5 (C15), 128.6 (C12), 128.4 (C16), 128.2 (C11), 125.6 (C8), 91.0 (C4), 69.3 (C5), 36.4 (C6).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3051, 2982, 1746, 1685, 1608, 1562, 1489, 1448, 1290, 1271, 1181, 1150, 1087, 1027.

HRMS (ESI $^+$ ) calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  339.0900. Found 339.0878.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60i)**



Yellow solid (268 mg, 80%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ , MW 334.38  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

m.p. 131  $^{\circ}\text{C}$

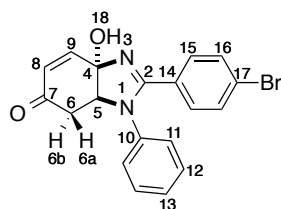
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 2H, H15), 7.28 (m, 1H, H17), 7.20 (m, 2H, H16), 6.90 (m, 3H, H9 & H11), 6.78 (m, 2H, H12), 6.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H8), 4.16 (m, 1H, H5), 3.75 (s, 3H, H19), 2.83 (dd,  $J = 7.0, 4.4$  Hz, 1H, H6b), 2.67 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H, H6a).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.4 (C7), 165.4 (C2), 159.0 (C13), 144.5 (C9), 132.7 (C10), 130.8 (C14), 129.6 (C17), 129.3 (C15), 129.1 (C16), 128.4 (C12), 126.3 (C8), 115.1 (C11), 90.8 (C4), 70.6 (C5), 55.6 (C19), 36.7 (C6).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3064, 2877, 1741, 1688, 1588, 1550, 1509, 1494, 1445, 1375, 1291, 1274, 1249, 1181, 1157, 1128, 1104, 1036.

HRMS (ESI $^+$ ) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  335.1396. Found 335.1394.

**(3a*S*,7a*S*)-2-(4-Bromophenyl)-7a-hydroxy-3-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60j)**



Yellow solid (311 mg, 81%)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 383.24 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 132 °C

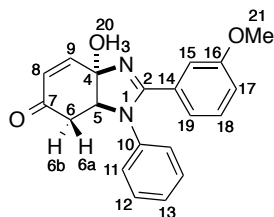
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H15), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H12), 7.24 (m, 3H, H13 & H16), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H11), 6.85 (s, 1H, H18), 6.67 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, H9), 5.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H8), 4.12 (m, 1H, H5), 2.86 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H6b), 2.46 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H6a).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 196.5 (C7), 161.7 (C2), 144.6 (C9), 140.4 (C10), 131.1 (C16), 130.6 (C15), 129.6 (C12), 129.5 (C14), 126.9 (C11), 126.9 (C8), 125.6 (C17), 123.8 (C13), 90.9 (C4), 69.7 (C5), 36.3 (C6).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3054, 2979, 1737, 1685, 1594, 1543, 1487, 1400, 1290, 1274, 1182, 1155, 1124, 1033.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 383.0395. Found 383.0393.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-3-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60k)**



Yellow solid (271 mg, 81%)

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MW 334.38 g.mol<sup>-1</sup>

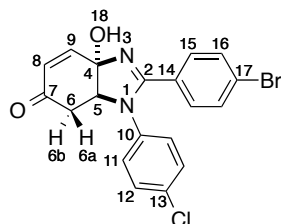
**m.p.** 116 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.19 (m, 4H, H15 & H17-19), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H13), 6.96 (m, 3H, H9 & H12), 6.90-6.82 (m, 3H, H11 & H20), 6.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H8), 4.26 (m, 1H, H5), 3.58 (s, 3H, H21), 2.82 (dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H, H6b), 2.68 (dd, *J* = 16.8, 3.3 Hz, 1H, H6a).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.2 (C7), 165.0 (C2), 159.3 (C16), 144.6 (C9), 140.0 (C10), 136.8 (C14), 130.5 (C18), 130.0 (C12), 129.5 (C19), 127.9 (C11), 126.4 (C8), 121.6 (C13), 117.7 (C17), 113.8 (C15), 90.9 (C4), 70.2 (C5), 55.4 (C21), 36.7 (C6).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3054, 2962, 1741, 1683, 1570, 1492, 1395, 1288, 1254, 1182, 1145, 1116, 1044.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 335.1396. Found 335.1389.

**(3a*S*,7a*S*)-2-(4-Bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7a-hydroxy-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60l)**

Pale yellow solid (309 mg, 74%)

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 417.69 g.mol<sup>-1</sup>

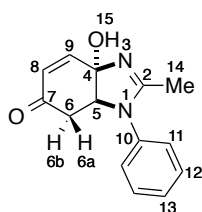
m.p. 123 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (m, 2H, H15), 7.28 (m, 2H, H16), 7.19 (m, 2H, H12), 6.88 (m, 2H, H11), 6.82 (d, *J* = 10.2, 1H, H9), 6.04 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H8), 4.24 (m, 1H, H5), 2.86 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H, H6b), 2.65 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H, H6a).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 196.4 (C7), 161.3 (C2), 144.6 (C9), 139.2 (C10), 131.3 (C16), 130.9 (C14), 130.6 (C15), 129.6 (C12), 129.2 (C8), 128.4 (C11), 125.7 (C13), 123.9 (C17), 91.0 (C4), 69.3 (C5), 36.4 (C6).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3044, 2944, 1748, 1652, 1622, 1598, 1548, 1487, 1278, 1157, 1128, 1089, 1068, 1009.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 417.0005. Found 417.0013.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-2-methyl-3-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60m)**

Brown solid (180 mg, 73%)

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 242.28 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 103 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (m, 2H, H12), 7.33 (m, 1H, H13), 7.06 (m, 2H, H11), 6.78 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, H9), 5.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H8), 4.33 (m, 1H, H5), 2.75 (dd, *J* = 16.8, 4.6 Hz, 1H, H6b), 2.51 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H, H6a), 1.84 (s, 3H, H14).

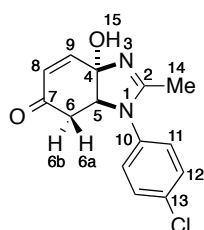
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.1 (C7), 164.0 (C2), 144.8 (C9), 137.7 (C10), 130.1 (C12), 128.1 (C8), 126.9 (C11), 126.0 (C13), 90.4 (C4), 68.1 (C5), 35.7 (C6), 15.6 (C14).



**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3051, 2989, 1736, 1690, 1579, 1492, 1405, 1295, 1184, 1148, 1121, 1077, 1036.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  243.1134. Found 243.1131.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(4-Chlorophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60n)**



Grey solid (205 mg, 74%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , **MW** 276.72  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 116 °C

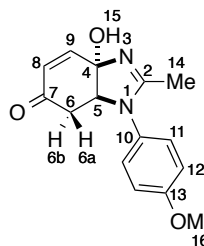
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (m, 2H, H12), 7.02 (m, 2H, H11), 6.75 (dd,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1H, H9), 6.00 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.30 (m, 1H, H5), 2.77 (dd,  $J = 17.0, 4.5$  Hz, 1H, H6b), 2.49 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H6a), 1.85 (s, 3H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.5 (C7), 163.9 (C2), 144.5 (C9), 136.5 (C10), 134.0 (C8), 130.4 (C12), 128.2 (C11), 126.1 (C13), 90.4 (C4), 68.2 (C5), 36.0 (C6), 15.5 (C14).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3040, 2897, 1734, 1686, 1603, 1586, 1489, 1392, 1283, 1206, 1150, 1116, 1090, 1075.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  277.0744. Found 277.0743.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60o)**



Grey solid (213 mg, 78%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ , **MW** 272.30  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 117 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (m, 2H, H11), 6.91 (m, 2H, H12), 6.74 (dd,  $J = 10.3, 1.4$

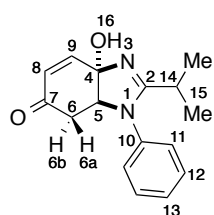
Hz, 1H, H9), 5.99 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H8), 4.21 (m, 1H, H5), 3.81 (s, 3H, H16), 2.73 (dd,  $J = 17.0, 4.5$  Hz, 1H, H6b), 2.49 (dd,  $J = 17.0, 2.6$  Hz, 1H, H6a), 1.80 (s, 3H, H14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.2 (C7), 164.8 (C2), 159.4 (C13), 144.7 (C9), 130.6 (C10), 128.8 (C12), 125.9 (C8), 115.3 (C11), 90.3 (C4), 68.8 (C5), 55.7 (C16), 36.1 (C6), 15.3 (C14).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3030, 2972, 1746, 1686, 1611, 1586, 1509, 1416, 1366, 1291, 1249, 1206, 1148, 1119, 1033.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  273.1239. Found 273.1234.

### (3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-2-isopropyl-3-phenyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60p)



Yellow solid (228 mg, 84%)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , MW 270.33  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

m.p. 121 °C

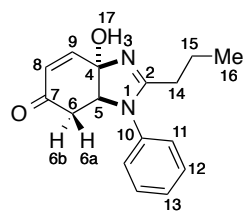
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (m, 2H, H12), 7.35 (m, 1H, H13), 7.10 (m, 2H, H11), 6.93 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H9), 5.97 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.19 (m, 1H, H5), 2.76 (dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz, 1H, H6b), 2.48 (dd,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 1H, H6a), 2.35 (m, 1H, H14), 1.10/1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H15).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.4 (C7), 172.7 (C2), 144.7 (C9), 138.4 (C10), 130.3 (C12), 128.5 (C8), 128.2 (C11), 125.5 (C13), 90.5 (C4), 68.8 (C5), 36.1 (C6), 27.1 (C14), 21.2/20.1 (C15).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3044, 2962, 1739, 1685, 1572, 1497, 1412, 1278, 1242, 1143, 1116, 1043.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  271.1447. Found 271.1443.

### (3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-3-phenyl-2-propyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60q)



Yellow solid (214 mg, 79 %)

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ , MW 270.33  $g \cdot mol^{-1}$

**m.p.** 109 °C

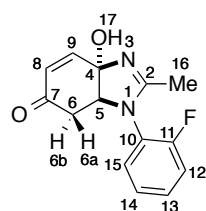
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 (m, 2H, H12), 7.34 (m, 1H, H13), 7.08 (m, 2H, H11), 6.87 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H9), 5.98 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.24 (m, 1H, H5), 2.76 (dd,  $J = 16.9, 4.5$  Hz, 1H, H6b), 2.50 (dd,  $J = 16.9, 2.5$  Hz, 1H, H6a), 2.06 (m, 2H, H14), 1.52 (m, 2H, H15), 0.81 (m, 3H, H16).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.2 (C7), 167.6 (C2), 144.8 (C9), 138.3 (C10), 130.2 (C12), 128.3 (C8), 127.8 (C11), 125.6 (C13), 90.4 (C4), 68.6 (C5), 36.1 (C6), 30.4 (C14), 19.7 (C15), 13.8 (C16).

**IR** (neat,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3034, 2965, 1742, 1681, 1597, 1496, 1451, 1404, 1376, 1290, 1216, 1148, 1119, 1038.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{16}H_{19}N_2O_2$   $[M + H]^+$  271.1447. Found 271.1444.

**(3aS,7aS)-3-(2-Fluorophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5H-benzo[d]imidazol-5-one (60r)**



Pale yellow solid (234 mg, 90%)

$C_{14}H_{13}FN_2O_2$ , MW 260.27  $g \cdot mol^{-1}$

**m.p.** 110 °C

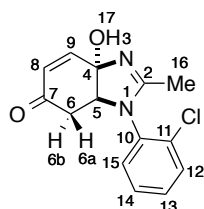
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.45-7.19 (m, 4H, H12-15), 6.66 (s, 1H, H17), 6.53 (dd,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1H, H9), 5.88 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.14 (m, 1H, H5), 2.73 (dd,  $J = 16.9, 4.3$  Hz, 1H, H6b), 2.15 (dd,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6a), 1.67 (s, 3H, H16).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  196.3 (C7), 161.5 (C2), 159.9 (C11), 144.6 (C9), 129.6 (C10), 129.5 (C8), 125.5 (C14), 125.0 (C13), 117.0 (C12), 116.7 (C15), 90.7 (C4), 66.9 (C5), 35.6 (C6), 14.4 (C16).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2989, 2902, 1676, 1602, 1497, 1404, 1289, 1149, 1116, 1071, 1038, 1028, 911, 819, 758.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  261.1039. Found 261.1046.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(2-Chlorophenyl)-7*a*-hydroxy-2-methyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60s)**



Pale yellow solid (176 mg, 64%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , **MW** 276.72  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 116 °C

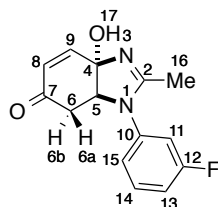
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.61 (m, 1H, H12), 7.45-7.05 (m, 3H, H13-15), 6.64 (s, 1H, H17), 6.54 (dd,  $J = 10.2, 1.5$  Hz, 1H, H9), 5.88 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.23 (m, 1H, H5), 2.70 (dd,  $J = 17.4, 3.0$  Hz, 1H, H6b), 2.07 (dd,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H6a), 1.62 (s, 3H, H16).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  195.9 (C7), 161.3 (C2), 144.8 (C9), 133.0 (C10), 130.6 (C11), 129.3 (C12), 128.7 (C8), 128.1 (C14), 124.9 (C13), 115.6 (C15), 90.4 (C4), 66.9 (C5), 35.3 (C6), 14.5 (C16).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2984, 2901, 1681, 1609, 1476, 1403, 1281, 1145, 1113, 1064, 1036, 914, 781.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  277.0744. Found 277.0754.

**(3*aS*,7*aS*)-3-(3-Fluorophenyl)-7*a*-hydroxy-2-methyl-3,3*a*,4,7*a*-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60t)**



Pale yellow solid (201 mg, 77%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ , **MW** 260.27  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 109 °C

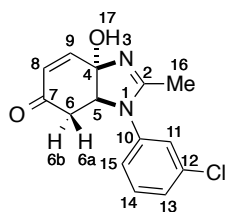
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.44 (m, 1H, H14), 7.12-7.06 (m, 2H, H11 & H13), 6.99 (m, 1H, H15), 6.62 (s, 1H, H17), 6.54 (dd,  $J = 10.1, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.86 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H8), 4.33 (m, 1H, H5), 2.76 (dd,  $J = 16.8, 4.2$  Hz, 1H, H6b), 2.30 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H6a), 1.83 (s, 3H, H16).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  196.3 (C7), 164.1 (C2), 160.9 (C12), 149.7 (C10), 144.8 (C9), 130.9 (C14), 125.1 (C8), 120.8 (C13), 112.5 (C13), 111.6 (C11), 90.2 (C4), 65.5 (C5), 35.3 (C6), 15.4 (C16).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2981, 2901, 1688, 1583, 1489, 1408, 1385, 1297, 1189, 1148, 1121, 1067, 918, 859, 797.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 261.1039. Found 261.1029.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(3-Chlorophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60u)**



Pale yellow solid (236 mg, 85%)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 276.72 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 111 °C

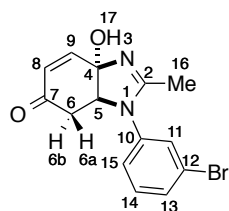
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H14), 7.32-7.27 (m, 2H, H11 & H13), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H15), 6.61 (s, 1H, H17), 6.53 (dd,  $J = 10.1, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.86 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H8), 4.33 (m, 1H, H5), 2.76 (dd,  $J = 16.8, 4.2$  Hz, 1H, H6b), 2.28 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H6a), 1.82 (s, 3H, H16).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  196.3 (C7), 160.8 (C2), 144.8 (C9), 140.1 (C10), 133.7 (C12), 130.9 (C14), 125.9 (C11), 125.1 (C8), 124.5 (C13), 123.5 (C15), 90.2 (C4), 65.6 (C5), 35.3 (C6), 15.3 (C16).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2982, 2901, 1689, 1583, 1475, 1402, 1384, 1295, 1148, 1120, 1076, 1067, 1039, 920, 813, 806.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 277.0744. Found 277.0753.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(3-Bromophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60v)**



Pale yellow solid (294 mg, 92%)

$C_{14}H_{13}BrN_2O_2$ , MW 321.17 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 111 °C

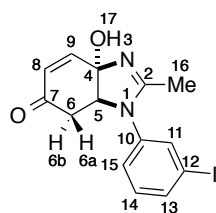
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.46-7.33 (m, 3H, H14), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H15), 6.61 (s, 1H, H17), 6.54 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H9), 5.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H8), 4.32 (m, 1H, H5), 2.76 (dd, *J* = 17.0, 4.3 Hz, 1H, H6b), 2.27 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H6a), 1.81 (s, 3H, H16).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 196.2 (C7), 160.8 (C2), 144.8 (C9), 140.2 (C10), 131.2 (C14), 128.8 (C8), 127.3 (C12), 125.1 (C13), 123.9 (C15), 122.0 (C11), 90.2 (C4), 65.6 (C5), 35.3 (C6), 15.3 (C16).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 2981, 2901, 1686, 1580, 1452, 1398, 1383, 1291, 1147, 1118, 1073, 1037, 919, 903, 791.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{14}H_{14}BrN_2O_2$  [M + H]<sup>+</sup> 321.0239. Found 321.0226.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-3-(3-iodophenyl)-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5H-benzo[*d*]imidazol-5-one (60w)**



Pale yellow solid (301 mg, 82%)

$C_{14}H_{13}IN_2O_2$ , MW 368.17 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 112 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62 (m, 1H, H13), 7.52 (m, 1H, H14), 7.18 (m, 2H, H11 & H15), 6.59 (s, 1H, H17), 6.53 (dd, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H, H9), 5.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H8), 4.29 (m, 1H, H5), 2.75 (dd, *J* = 17.0, 4.3 Hz, 1H, H6b), 2.25 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H6a), 1.79 (s, 3H, H16).

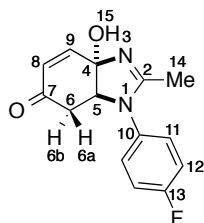
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 196.2 (C7), 160.8 (C2), 144.8 (C9), 140.0 (C10), 134.7 (C14), 133.1 (C8), 131.2 (C13), 125.0 (C11), 124.5 (C15), 95.1 (C12), 90.2 (C4), 65.7 (C5),

35.4 (C6), 15.2 (C16).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2981, 2901, 1681, 1577, 1469, 1394, 1382, 1288, 1146, 1074, 1057, 903, 793.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  369.0100. Found 369.0099.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(4-Fluorophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60x)**



Pale yellow solid (232 mg, 89%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ , **MW** 260.27  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 112 °C

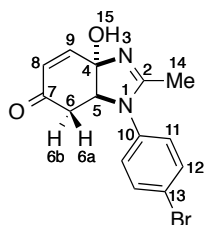
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.29-7.16 (m, 4H, H11-12), 6.60 (s, 1H, H15), 6.53 (dd,  $J = 10.2, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.86 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H8), 4.17 (m, 1H, H5), 2.73 (dd,  $J = 16.8, 4.2$  Hz, 1H, H6b), 2.23 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6a), 1.73 (s, 3H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  196.5 (C7), 161.5 (C2), 158.6 (C13), 144.7 (C9), 135.0 (C10), 127.8 (C12), 125.0 (C8), 116.5 (C11), 90.2 (C4), 66.7 (C5), 35.5 (C6), 15.1 (C14).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3075, 2987, 2901, 1690, 1582, 1504, 1405, 1384, 1291, 1221, 1146, 1118, 1073, 1031, 919, 845, 820.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  261.1039. Found 261.1038.

**(3a*S*,7a*S*)-3-(4-Bromophenyl)-7a-hydroxy-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60y)**



Pale yellow solid (223 mg, 70%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ , **MW** 321.17  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 117 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H12), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,

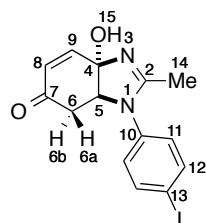
H11), 6.57 (dd,  $J = 10.1, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.85 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H8), 4.26 (m, 1H, H5), 2.75 (dd,  $J = 16.9, 4.1$  Hz, 1H, H6b), 2.27 (dd,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H6a), 1.79 (s, 3H, H14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196.3 (C7), 161.0 (C2), 144.7 (C9), 137.9 (C10), 132.3 (C12), 127.0 (C11), 125.1 (C8), 115.6 (C13), 90.2 (C4), 65.8 (C5), 35.3 (C6), 15.3 (C14).

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2984, 2901, 1681, 1609, 1586, 1476, 1403, 1281, 1186, 1145, 1113, 1064, 1036, 914, 781.

HRMS (ESI $^+$ ) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  321.0239. Found 321.0249.

**(3a*S*,7a*S*)-7a-Hydroxy-3-(4-iodophenyl)-2-methyl-3,3a,4,7a-tetrahydro-5*H*-benzo[*d*]imidazol-5-one (60z)**



Pale yellow solid (271 mg, 74%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2$ , MW 368.17  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

m.p. 122 °C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H12), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H11), 6.61 (s, 1H, H15), 6.53 (dd,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H, H9), 5.85 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H8), 4.26 (m, 1H, H5), 2.74 (dd,  $J = 16.8, 4.1$  Hz, 1H, H6b), 2.27 (dd,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6a), 1.79 (s, 3H, H14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196.2 (C7), 160.9 (C2), 144.7 (C9), 138.3 (C10), 138.1 (C12), 127.1 (C11), 125.0 (C8), 91.0 (C13), 90.2 (C4), 65.6 (C5), 35.3 (C6), 15.3 (C14).

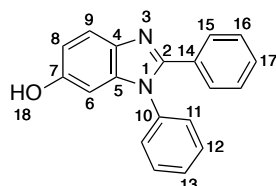
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2982, 2901, 1684, 1597, 1577, 1485, 1408, 1285, 1151, 1116, 1068, 909, 820.

HRMS (ESI $^+$ ) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  369.0100. Found 369.0113.



**Dehydration of 60 with HCl 12 N**

HCl 12 N (84  $\mu$ L, 1 mmol, 1 equiv) was added dropwise to a solution of **60** (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at rt. The resulting solution was stirred at 40 °C for 6 h. After the reaction time, EtOAc/heptane : 5/1 (2-4 mL) and  $\text{NaHCO}_3$  sat. (1-2 mL) were added to form and to neutralize the precipitate. The precipitate was then filtered and dried under reduced pressure.

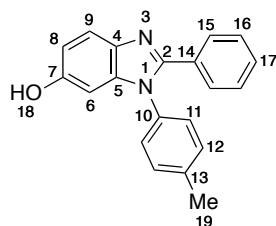
**1,2-Diphenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (61a)<sup>136</sup>**

Brown solid (243 mg, 85%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ , MW 286.33  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H, H18), 7.59-7.45 (m, 6H, H13 & H15-17), 7.40-7.32 (m, 5H, H9 & H11-12), 6.78 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H, H8), 6.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H6).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  154.6 (C7), 150.2 (C2), 138.0 (C14), 136.8 (C10), 136.0 (C4), 130.1 (C5), 130.0 (C12), 129.0 (C17), 128.7 (C16), 128.7 (C13), 128.3 (C15), 127.4 (C11), 119.8 (C9), 112.5 (C8), 95.4 (C6).

**2-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (61b)<sup>137</sup>**

Brown solid (237 mg, 79%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ , MW 300.36  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H9), 7.49-7.46 (m, 2H, H15), 7.38-7.27 (m, 5H, H12 & H16-17), 7.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H11), 6.85 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 2.42 (s, 3H, H19).

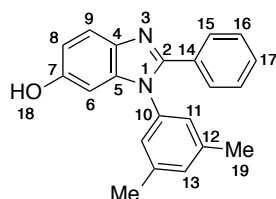
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156.3 (C7), 153.0 (C2), 140.5 (C14), 139.4 (C13), 137.2 (C4), 135.5 (C5), 131.7 (C12), 131.2 (C10), 130.7 (C17), 130.5 (C16), 129.6 (C15), 128.5 (C11),

<sup>136</sup> Berezin, A. A.; Koutentis, P. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1641.

<sup>137</sup> Benincori, T.; Sannicolo, F. *J. Het. Chem.*, **1988**, *25*, 1029.

120.4 (C9), 114.2 (C8), 97.1 (C6), 21.3 (C19).

### 1-(3,5-Dimethylphenyl)-2-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (61c)



Brown solid (264 mg, 84%)

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, MW 314.39 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 284 °C

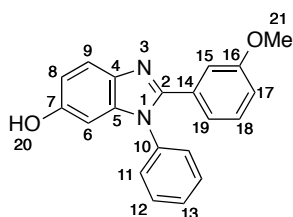
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.56-7.49 (m, 3H, H9 & H15), 7.36-7.31 (m, 3H, H16-17), 7.16 (s, 1H, H13), 7.00 (s, 2H, H11), 6.76 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H8), 6.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 2.30 (s, 6H, H19).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154.5 (C7), 150.0 (C2), 139.3 (C14), 138.1 (C10), 136.7 (C4), 135.9 (C5), 130.2 (C17), 130.1 (C13), 128.9 (C11), 128.5 (C12), 128.2 (C16), 124.8 (C15), 119.7 (C9), 112.4 (C8), 95.5 (C6), 20.7 (C19).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2980, 1591, 1438, 1343, 1299, 1274, 1165, 1117, 856, 837, 814, 768.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 315.1497. Found 315.1490.

### 2-(3-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (61d)



Off-white solid (291 mg, 92%)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 316.36 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 207 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58-7.51 (m, 4H, H9 & H12-13), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H, H11), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H18), 7.07-7.01 (m, 2H, H15 & H19), 6.92 (ddd, *J* = 8.0, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H17), 6.86 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H8), 6.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 3.65 (s, 3H, H21).

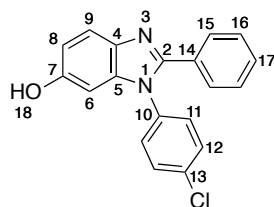
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 161.1 (C16), 156.4 (C7), 152.7 (C2), 139.3 (C10), 138.3 (C4), 137.1 (C5), 132.2 (C14), 131.2 (C12), 130.7 (C18), 130.1 (C13), 128.8 (C11), 122.8 (C19),

120.5 (C17), 116.9 (C9), 115.5 (C15), 114.3 (C8), 97.0 (C6), 55.8 (C21).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 2922, 1597, 1486, 1453, 1377, 1239, 1168, 1043, 827, 781, 761.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  317.1290. Found 317.1288.

### 1-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol (61e)<sup>137</sup>



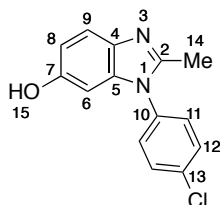
Off-white solid (242 mg, 75%)

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ , **MW** 320.78  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H15), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H9), 7.48-7.41 (m, 4H, H12 & H16), 7.38-7.35 (m, 3H, H11 & H17), 6.79 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  155.0 (C7), 150.1 (C2), 137.8 (C14), 135.9 (C10), 135.7 (C4), 133.0 (C5), 130.0 (C12), 129.9 (C13), 129.3 (C15), 129.1 (C17), 128.8 (C16), 128.4 (C11), 119.9 (C9), 112.7 (C8), 95.3 (C6).

### 1-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol (61f)



Pale yellow solid (192 mg, 74%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ , **MW** 258.70  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 234 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H12), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H11), 7.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H9), 7.10 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H, H8), 6.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H6), 2.71 (s, 3H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158.7 (C7), 151.8 (C2), 138.4 (C5), 135.9 (C4), 132.4 (C10), 132.1 (C12), 130.1 (C11), 124.6 (C13), 117.8 (C9), 115.9 (C8), 98.3 (C6), 12.5 (C14).

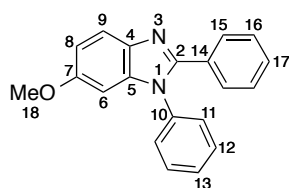
**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2981, 2901, 1494, 1392, 1250, 1166, 1066, 813.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  259.0638. Found 259.0620.

**Dehydration of 60 with "in situ" HCl in alcoholic solution**

Acetyl chloride  $\text{CH}_3\text{COCl}$  (54  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol, 1.5 equiv) and 3Å molecular sieves (82 mg, 2 equiv) were added to dry alcohol ( $\text{CH}_3\text{OH}$  or  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) (2 mL) at rt. The mixture was stirred for 10 mn then was added **60** (0.5 mmol) in small portions. The resulting mixture was stirred at 40 °C for 6 h.

After the reaction time, the mixture was filtered, the filtrate was evaporated to remove solvents. The residue was prepared for flash chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  : 95/5)

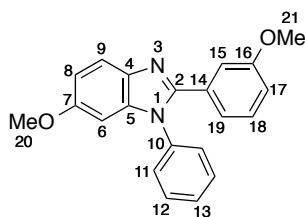
**6-Methoxy-1,2-diphenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (62a)<sup>137</sup>**

Pale yellow solid (131 mg, 87%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ , MW 300.36  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H9), 7.61-7.54 (m, 3H, H13 & H15), 7.49-7.32 (m, 7H, H11-12 & H16-17), 6.96 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, H8), 6.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 3.73 (s, 3H, H18).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  156.8 (C7), 150.9 (C2), 137.5 (C14), 136.3 (C10), 135.5 (C4), 130.1 (C12), 129.6 (C5), 129.4 (C17), 128.9 (C16), 128.9 (C13), 128.3 (C15), 127.5 (C11), 119.8 (C9), 112.4 (C8), 93.6 (C6), 55.6 (C18).

**6-Methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (62b)**

Yellow solid (127 mg, 77%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , MW 330.39  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 166 °C

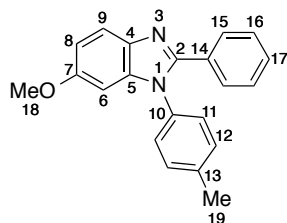
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.68-7.56 (m, 4H, H9 & H12-13), 7.38 (m, 2H, H11), 7.24 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, H18), 7.06-6.96 (m, 4H, H8 & H15 & H17 & H19), 6.70 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 3.73 (s, 3H, H20), 3.62 (s, 3H, H21).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  161.1 (C16), 156.4 (C7), 152.7 (C2), 139.3 (C10), 138.3 (C4), 137.1 (C5), 132.2 (C14), 131.2 (C12), 130.7 (C18), 130.1 (C13), 128.8 (C11), 122.8 (C19), 120.5 (C17), 116.9 (C9), 115.5 (C15), 114.3 (C8), 97.0 (C6), 55.8 (C21).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2980, 2901, 1592, 1468, 1433, 1380, 1243, 1219, 1076, 1037, 815, 759.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  331.1447. Found 331.1456.

### 6-Methoxy-2-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (62c)<sup>138</sup>



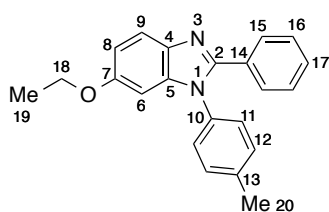
Brown solid (116 mg, 74%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ , **MW** 314.39  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H9), 7.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H15), 7.31-7.26 (m, 5H, H12 & H16-17), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H11), 6.94 (dd,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H8), 6.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H6), 3.77 (s, 3H, H18), 2.43 (s, 3H, H19).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5 (C7), 151.7 (C2), 139.0 (C14), 138.0 (C13), 134.4 (C4), 131.1 (C5), 130.8 (C12), 129.5 (C17), 129.5 (C16), 129.0 (C10), 128.5 (C15), 127.3 (C11), 120.3 (C9), 112.7 (C8), 94.3 (C6), 56.1 (C18), 21.5 (C19).

### 6-Ethoxy-2-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (62d)



Brown oil (104 mg, 63%)

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ , **MW** 328.42  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H9), 7.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H15), 7.33-7.23 (m, 5H, H12 & H16-17), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H11), 6.93 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H8), 6.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H6), 3.89 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H18), 2.38 (s, 3H, H20), 1.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H19).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158.2 (C7), 153.3 (C2), 140.5 (C14), 139.1 (C13), 137.7 (C4),

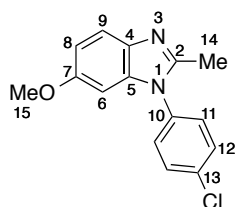
<sup>138</sup> Wrobel, Z.; Stachowska, K.; Grudzie, K.; Kwast, A. *Synlett* **2011**, *10*, 1439.

135.3 (C5), 131.8 (C12), 131.0 (C10), 130.7 (C17), 130.5 (C16), 129.5 (C15), 128.5 (C11), 120.5 (C9), 114.6 (C8), 95.7 (C6), 65.2 (C18), 21.4 (C20), 15.3 (C19).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2982, 2901, 1514, 1472, 1383, 1250, 1177, 1066, 1052, 892, 814.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  329.1654. Found 329.1659.

### 1-(4-Chlorophenyl)-6-methoxy-2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (62e)



Pale yellow solid (110 mg, 81%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ , **MW** 272.73  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**m.p.** 255 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H12), 7.70-7.65 (m, 3H, H9 & H11), 7.24 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H, H8), 6.81 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H6), 3.81 (s, 3H, H15), 2.69 (s, 3H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  160.8 (C7), 152.3 (C2), 138.4 (C5), 135.8 (C4), 132.4 (C10), 132.2 (C12), 130.3 (C11), 125.8 (C13), 117.7 (C9), 116.2 (C8), 96.3 (C6), 56.9 (C15), 12.8 (C14).

**IR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2988, 2901, 1595, 1494, 1476, 1420, 1380, 1280, 1152, 1074, 805, 766.

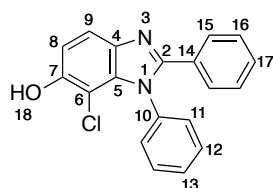
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  273.0795. Found 273.0792.

### Halogenation of **61** with NCS and NBS

*N*-Chlorosuccinimide (140 mg, 1.05 mmol, 1.05 equiv) or *N*-bromosuccinimide (187 mg, 1.05 mmol, 1.05 equiv) was respectively added in small portions to a solution of **61a** or **61d** (1 mmol) in DMF (2 mL) at rt. The resulting mixture was stirred at rt for 5 h.

After the reaction time, the mixture was evaporated to remove DMF. The residue was prepared for flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>3</sub>OH : 9/1).

#### 7-Chloro-1,2-diphenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (**63a**)



White solid (272 mg, 85%)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O, MW 320.78 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 210 °C

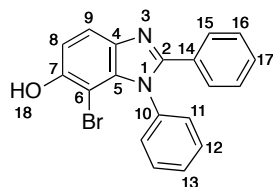
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H9), 7.52-7.44 (m, 5H, H13 & H15-16), 7.37-7.25 (m, 5H, H11-12 & H17), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H8).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9 (C7), 160.2 (C2), 148.2 (C14), 146.9 (C10), 139.5 (C5), 136.8 (C4), 129.9 (C12), 129.8 (C17), 129.7 (C13), 129.6 (C16), 129.2 (C15), 128.5 (C11), 119.2 (C9), 112.7 (C8), 100.6 (C6).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2981, 2901, 1494, 1478, 1376, 1282, 1152, 1075, 985, 804, 767.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 321.0795. Found 321.0778.

#### 7-Bromo-1,2-diphenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-ol (**63b**)



Off-white solid (288 mg, 79%)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O, MW 365.23 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 177 °C

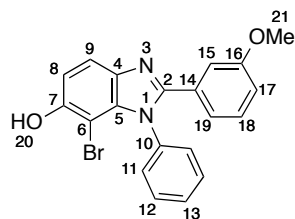
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H9), 7.51-7.37 (m, 5H, H13 & H15-16), 7.34-7.24 (m, 5H, H11-12 & H17), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H8).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  154.7 (C7), 153.3 (C2), 138.4 (C14), 138.0 (C5), 131.9 (C12), 131.1 (C10), 130.9 (C17), 130.8 (C16), 130.2 (C4), 130.0 (C15), 129.5 (C13), 129.4 (C11), 119.5 (C9), 114.1 (C8), 91.9 (C6).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2988, 2901, 1595, 1494, 1380, 1280, 1152, 1074, 921, 805, 766.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 365.0289. Found 365.0298.

### 7-Bromo-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-6-ol (**63c**)



Off-white solid (293 mg, 74%)

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 395.26 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 174 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.60 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H, H9), 7.51-7.48 (m, 5H, H11-13), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H18), 7.07 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H19), 7.01 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H, H8), 6.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H15), 6.89 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H, H17), 3.60 (s, 3H, H21).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  158.6 (C16), 151.7 (C7), 151.3 (C2), 137.1 (C5), 136.7 (C10), 134.6 (C4), 131.2 (C14), 130.4 (C12), 129.5 (C18), 129.2 (C13), 128.7 (C11), 121.5 (C19), 118.9 (C9), 115.1 (C17), 114.2 (C8), 112.3 (C15), 89.8 (C6), 54.9 (C21).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2950, 2901, 1600 1580, 1495, 1422, 1373, 1282, 1233, 1165, 1114, 1075, 1046, 933, 808, 767.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 395.0395. Found 395.0395.

### Nitration of **61a**

KNO<sub>3</sub> powder (252 mg, 2.5 mmol, 10 equiv) was treated with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 95% (134  $\mu$ L, 9.5 equiv) and the mixture was stirred at rt for 15 min, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.25 mL) was added to the homogeneous slurry.

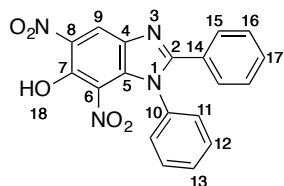
The resulting mixture was cooled at 0 °C with vigorous stirring then a solution of **61a** (71.6 mg, 0.25 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was added dropwise into. The mixture was stirred at rt for 2 h.



After the reaction time, the mixture was poured into 10% aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.5 mL). The separated organic phase was washed with 10% aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 x 1 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated to dryness and the product was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 9/1).

The reaction yield is 53%.

**5,7-Dinitro-1,2-diphenyl-1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol (64)<sup>139</sup>**



Orange solid (50 mg, 53%)

C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, MW 376.33 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.68 (s, 1H, H9), 7.56-7.41 (m, 8H, H12-13 & H15-17), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H11).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0 (C2), 145.2 (C14), 136.9 (C7), 134.7 (C5), 133.1 (C10), 132.6 (C4), 131.1 (C17), 130.8 (C13), 130.4 (C8), 130.2 (C12), 129.7 (C16), 128.8 (C15), 128.0 (C6), 127.6 (C11), 119.0 (C9).

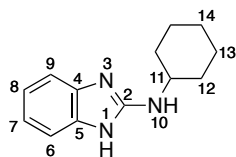
---

<sup>139</sup> Kuhnke, J.; Halfbrodt, W.; Moening, U. Patent WO 2001051473 A1 20010719, 2001.

**Reaction of *o*-phenylenediamines (65) with isonitriles (66) 67**

Isonitrile (**66**) (1.5 mmol, 1.5 equiv), an appropriate catalytic quantity of selenium powder and pyridine (0.2 mL) were added to *o*-phenylenediamine (**65**) (1 mmol) at rt. The mixture was then charged with oxygen O<sub>2</sub> (1 atm) and stirred at appropriate temperature for 24 h.

After the reaction time, the reaction was filtered to remove solid particles. The filtrate was dried to remove solvents and other volatiles. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH : 95/5).

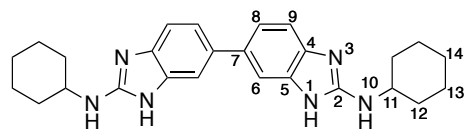
***N*-Cyclohexyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67a)<sup>140</sup>**

White solid (187 mg, 87%)

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>, MW 215.30 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.16 (m, 2H, H6 & H9), 6.94 (m, 2H, H7-8), 3.59 (m, 1H, H11), 2.06-1.28 (m, 10H, H12-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 156.4 (C2), 139.3 (C4-5), 121.2 (C7-8), 112.8 (C6 & C9), 52.8 (C11), 34.7 (C12), 26.9 (C14), 26.3 (C13).

***N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2'</sup>-Dicyclohexyl-3*H*,3'*H*-[5,5'-bibenzo[*d*]imidazole]-2,2'-diamine (67b)**

Beige solid (284 mg, 66%)

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>, MW 428.58 g.mol<sup>-1</sup>

m.p. 253 °C

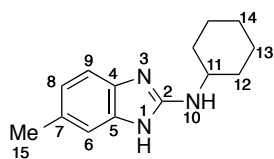
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (s, 2H, H6), 7.20 (m, 4H, H8-9), 3.59 (m, 2H, H11), 2.03-1.32 (m, 20H, H12-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 156.6 (C2), 139.5 (C5), 138.5 (C4), 136.5 (C7), 120.8 (C8), 112.9 (C9), 111.1 (C6), 52.8 (C11), 34.7 (C12), 26.9 (C14), 26.3 (C13).

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2988, 2922, 1633, 1567, 1460, 1405, 1257, 1075, 1055, 890, 800.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 429.2767. Found 429.2753.

<sup>140</sup> Xie, Y.; Zhang, F.; Li, J.; Shi, X. *Synlett* **2010**, 6, 901.

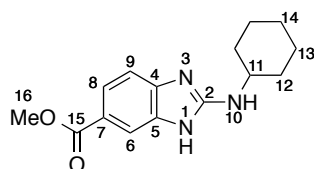
***N*-Cyclohexyl-6-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67c)<sup>141</sup>**

Brown solid (170 mg, 74%)

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>, MW 229.33 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H9), 6.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H6), 6.75 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H8), 3.55 (m, 1H, H11), 2.32 (s, 3H, H15), 2.01-1.30 (m, 10H, H12-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 156.2 (C2), 139.3 (C5), 137.0 (C4), 130.8 (C7), 122.2 (C8), 113.1 (C9), 112.3 (C6), 52.8 (C11), 34.7 (C12), 26.9 (C14), 26.2 (C13), 21.8 (C15).

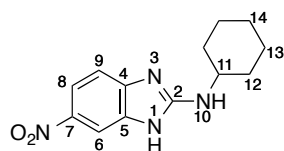
**Methyl 2-(cyclohexylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxylate (67d)<sup>142</sup>**

White solid (154 mg, 56%)

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, MW 273.34 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H6), 7.71 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, H8), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H9), 3.87 (s, 3H, H16), 3.61 (m, 1H, H11), 2.06-1.35 (m, 10H, H12-14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 169.9 (C15), 145.2 (C2), 142.1 (C4), 134.7 (C5), 128.7 (C8), 124.0 (C7), 117.5 (C6), 113.1 (C9), 52.8 (C11), 52.4 (C16), 34.6 (C12), 26.9 (C14), 26.3 (C13).

***N*-Cyclohexyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67e)<sup>143</sup>**

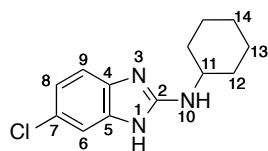
Pale yellow solid (172 mg, 66%)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, MW 260.30 g.mol<sup>-1</sup><sup>141</sup> <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71190137?from=summary><sup>142</sup> Wang, X.; Zhang, L.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7167.<sup>143</sup> <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/80162328?from=summary>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H6), 7.97 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H9), 7.22 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H8), 3.63 (m, 1H, H11), 2.06-1.37 (m, 10H, H12-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  150.6 (C2), 142.5 (C4), 139.0 (C7), 134.0 (C5), 117.7 (C8), 113.3 (C9), 104.2 (C6), 51.0 (C11), 32.7 (C12), 25.2 (C14), 24.6 (C13).

### 6-Chloro-*N*-cyclohexyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67f)<sup>144</sup>



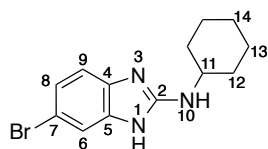
Brown solid (204 mg, 82%)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>, MW 249.74 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H6), 7.08 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H9), 6.90 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H8), 3.57 (s, 1H, H11), 2.05-1.36 (m, 10H, H12-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  157.2 (C2), 143.7 (C5), 140.8 (C4), 126.6 (C7), 121.0 (C8), 113.1 (C9), 112.9 (C6), 52.9 (C11), 34.7 (C12), 26.9 (C14), 26.3 (C13).

### 6-Bromo-*N*-cyclohexyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67g)



Black oil (206 mg, 70%)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>, MW 294.20 g.mol<sup>-1</sup>

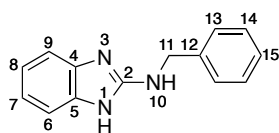
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.23 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H6), 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H9), 6.95 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H8), 6.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H10), 3.54 (m, 1H, H11), 1.93-1.25 (m, 10H, H12-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  155.6 (C2), 143.9 (C5), 135.5 (C4), 121.0 (C8), 115.8 (C6), 114.6 (C7), 113.4 (C9), 50.9 (C11), 32.9 (C12), 25.3 (C14), 24.7 (C13).

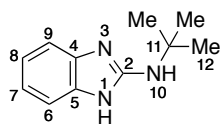
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2971, 2901, 1632, 1572, 1463, 1394, 1259, 1066, 1048, 879, 798.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 294.0606. Found 294.0602.

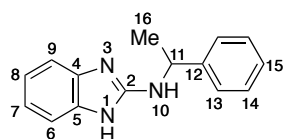
<sup>144</sup> <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33697394?from=summary>

***N*-Benzyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67h)<sup>145</sup>**

Off-white solid (149 mg, 67%)

 $C_{14}H_{13}N_3$ , MW 223.28 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39-7.26 (m, 5H, H13-15), 7.19 (m, 2H, H6 & H9), 6.96 (m, 2H, H7-8), 4.56 (s, 2H, H11).<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 157.0 (C2), 142.5 (C12), 140.7 (C4-5), 129.7 (C14), 128.5 (C13), 128.3 (C15), 121.5 (C7-8), 112.9 (C6 & C9), 47.6 (C11).***N*-(*tert*-Butyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67i)<sup>146</sup>**

Yellow solid (161 mg, 85%)

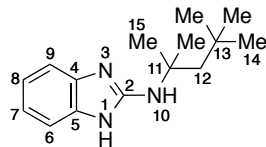
 $C_{11}H_{15}N_3$ , MW 189.26 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.21 (m, 2H, H6 & H9), 6.95 (m, 2H, H7-8), 1.44 (s, 9H, H12).<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 155.5 (C2), 138.5 (C4-5), 121.3 (C7-8), 112.9 (C6 & C9), 52.2 (C11), 29.9 (C12).***N*-(1-Phenylethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67j)<sup>147</sup>**

Pale yellow solid (149 mg, 63%)

 $C_{15}H_{15}N_3$ , MW 237.31 g.mol<sup>-1</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.40 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, H13), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H14), 7.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H15), 7.15 (m, 2H, H6 & H9), 6.93 (m, 2H, H7-8), 4.96 (m, 1H, H11), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H16).<sup>145</sup> Lee, A. H.; An, M. H.; Choi, E. H.; Choo, H. Y. P.; Han, G. *Heterocycles* **2006**, *70*, 571.<sup>146</sup> Vlaar, T.; Ruijter, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 13058.<sup>147</sup> Armistead, D. M. et al. Patent WO 2001025220 A1 20010412, 2001.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  156.1 (C2), 146.0 (C12), 139.1 (C4-5), 129.6 (C14), 128.1 (C13), 127.0 (C15), 121.4 (C7-8), 112.9 (C6 & C9), 53.5 (C11), 24.1 (C16).

***N*-(2,4,4-Trimethylpentan-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (67k)**



Yellow solid (218 mg, 89%)

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>, MW 245.37 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 172 °C

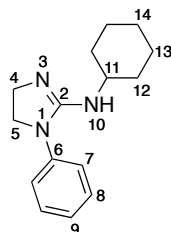
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.13 (m, 2H, H6 & H9), 6.83 (m, 2H, H7-8), 6.08 (s, 1H, H10), 1.87 (s, 2H, H12), 1.46 (s, 6H, H15), 0.94 (s, 9H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  153.9 (C2), 134.9 (C4-5), 118.8 (C7-8), 117.3 (C9), 114.5 (C6), 54.2 (C11), 50.2 (C12), 31.4 (C13), 31.3 (C15), 29.8 (C14).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2953, 1629, 1595, 1563, 1541, 1460, 1423, 1388, 1347, 1259, 1220, 1153, 1129, 922, 745, 729.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 246.1970. Found 246.1967.

***N*-cyclohexyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine (67l)**



Brown oil (103 mg, 42%)

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>, MW 243.35 g.mol<sup>-1</sup>

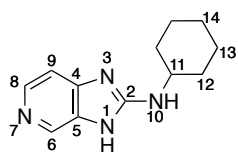
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.39 (m, 2H, H8), 7.23 (m, 2H, H7), 7.17 (m, 2H, H9), 3.80 (td, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H, H4), 3.64 (td, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H, H5), 3.44 (m, 1H, H11), 1.93-1.16 (m, 10H, H12-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  159.1 (C2), 142.5 (C6), 130.9 (C8), 126.2 (C9), 124.5 (C7), 53.6 (C4), 53.4 (C11), 48.7 (C5), 34.4 (C12), 26.8 (C14), 26.3 (C13).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2979, 2901, 1620, 1598, 1497, 1406, 1394, 1250, 1230, 1066, 892, 754.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 244.1814. Found 244.1810.

***N*-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-amine (67m)**



White solid (87 mg, 40%)

$C_{12}H_{16}N_4$ , MW 216.29 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 299 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H, H6), 8.02 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, H9), 7.20 (dd,  $J$  = 5.5, 0.7 Hz, 1H, H8), 3.64 (m, 1H, H11), 2.07-1.38 (m, 10H, H12-14).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  155.9 (C2), 147.4 (C4), 143.5 (C8), 138.9 (C6), 138.8 (C5), 114.8 (C9), 50.7 (C11), 32.8 (C12), 25.3 (C14), 24.7 (C13).

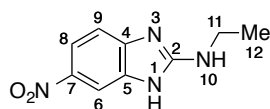
**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2973, 2901, 1451, 1406, 1393, 1381, 1250, 1230, 1080, 1054, 879.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for  $C_{12}H_{17}N_4$  [M + H]<sup>+</sup> 217.1453. Found 217.1456.

**Reaction of 4-nitro-*o*-phenylenediamines (65e) with isothiocyanates (68) 69**

Isothiocyanate (**68**) (3.3 mmol, 1.1 equiv), and diisopropylcarbodiimide (3.6 mmol, 1.2 equiv) and pyridine (1 mL) were added to 4-nitro-*o*-phenylenediamine (**65e**) (1 mmol) at rt. The mixture was then stirred at 80 °C for 16 h.

After the reaction time, the reaction mixture was evaporated to remove solvent and other volatiles. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH : 95/5).

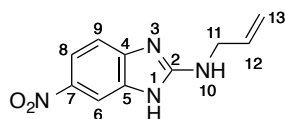
***N*-ethyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (69a)<sup>148</sup>**

Pale yellow solid (510 mg, 82%)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, MW 206.20 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H6), 7.94 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H8), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H9), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H11), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H12).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 160.0 (C2), 146.7 (C4), 142.8 (C7), 134.3 (C5), 118.5 (C8), 112.4 (C9), 107.9 (C6), 38.9 (C11), 15.6 (C12).

***N*-allyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (69b)**

Pale yellow solid (522 mg, 80%)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, MW 218.22 g.mol<sup>-1</sup>

**m.p.** 219 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H6), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H8), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H9), 5.99 (m, 1H, H12), 5.29 (m, 1H, H13), 5.16 (m, 1H, H13), 4.02 (m, 2H, H11).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 159.1 (C2), 139.7 (C4), 135.4 (C12), 129.2 (C7), 123.0 (C5), 117.6 (C8), 115.4 (C13), 113.5 (C9), 104.5 (C6), 44.3 (C11).

**IR** (neat, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3280, 2976, 1665, 1606, 1583, 1475, 1319, 1256, 1219, 1062, 1004, 922, 880, 816.

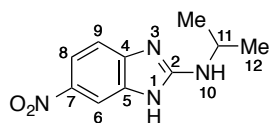
<sup>148</sup> Ongarora, D. S. B.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Masimirembwa, C. M.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5046.



---

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 219.0867. Found 219.0882.

***N*-isopropyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (69c)<sup>149</sup>**



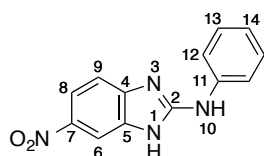
Pale yellow solid (607 mg, 92%)

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, **MW** 220.23 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H6), 7.94 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H8), 7.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, H9), 3.98 (m, 1H, H11), 1.29 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, H12).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  159.3 (C2), 149.6 (C4), 142.9 (C7), 135.0 (C5), 118.4 (C8), 112.4 (C9), 107.9 (C6), 46.0 (C11), 23.3 (C12).

***N*-benzyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (69d)<sup>149</sup>**



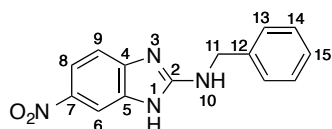
Pale yellow solid (624 mg, 78%)

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, **MW** 268.28 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.38 (s, 1H, H11), 7.97 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H6), 7.89 (dd,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H8), 7.35 (m, 4H, H9 & H13 & H15), 7.25 (m, 2H, H14), 4.58 (s, 2H, H11).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  154.4 (C2), 149.2 (C4), 139.9 (C5), 128.9 (C13), 121.8 (C14), 118.0 (C12), 117.3 (C7), 114.8 (C11), 110.8 (C8), 109.4 (C9), 105.6 (C6).

***N*-(6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)benzamide (69e)<sup>150</sup>**



Pale yellow solid (561 mg, 66%)

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, **MW** 282.26 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.64 (s broad, 2H, H10 & H11), 8.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,

---

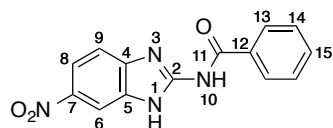
<sup>149</sup> Esser, F.; Ehrengart, P.; Ignatow, H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1153.

<sup>150</sup> Lee, J. H.; An, M. H.; Choi, E. H.; Choo, H.-Y. P.; Han, G. *Heterocycles* **2006**, *70*, 571.

H6), 8.14 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H13), 8.07 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H, H8), 7.64 (m, 2H, H9 & H15), 7.56 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.9 (C2), 148.1 (C4), 139.5 (C11), 133.6 (C5), 128.3 (C14), 127.2 (C13), 126.9 (C15), 117.4 (C7), 113.3 (C8), 108.6 (C9), 104.7 (C6).

**6-nitro-*N*-phenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amine (69f)<sup>29</sup>**



White solid (528 mg, 70%)

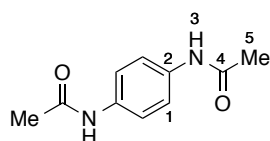
$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ , MW 254.25  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.40 (s, 1H, H11), 9.95 (s, 1H, H1), 8.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H6), 7.98 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, H8), 7.76 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 2H, H12), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H9), 7.36 (dt,  $J = 8.0, 7.4$  Hz, 2H, H13), 7.01 (t,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H, H14).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.7 (C11), 151.0 (C2), 142.0 (C4), 132.9 (C5), 132.8 (C15), 132.6 (C12), 132.5 (C7), 128.6 (C14), 128.3 (C13), 117.5 (C8), 114.5 (C9), 110.0 (C6).

**Preparation of diamide (71)**

Acetic anhydride (2.3 mL, 24 mmol, 2.4 equiv) was added to a solution of *p*-phenylenediamine (1.08 g, 10 mol) in H<sub>2</sub>O (30 mL) at rt. The resulting mixture was stirred vigorously while added CH<sub>3</sub>COONa (2 g) in of H<sub>2</sub>O (10 mL). White precipitate formed immediately and was thoroughly washed with H<sub>2</sub>O, diluted HCl, H<sub>2</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH and Et<sub>2</sub>O. The solid was dried under reduced pressure to remove solvents and then purified by recrystallization from DMF. The reaction yield is 57%.

***N,N'*-(1,4-Phenylene)diacetamide (71)<sup>151</sup>**

White solid (1.09 g, 57%)

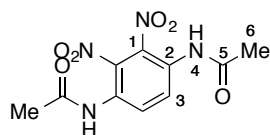
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MW 192.22 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.82 (s, 2H, H3), 7.46 (s, 4H, H1), 2.01 (s, 6H, H5).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 168.0 (C4), 134.6 (C2), 119.4 (C1), 23.9 (C5).

**Nitration of diamide (71) 72**

Diamide (71) (500 mg, 2.6 mmol, 1 equiv) was added slowly to a solution of HNO<sub>3</sub> 100% (1g, 0.67 ml, 3.05 equiv) and AcOH (4.5 g, 5 mL) at rt. The resulting mixture was stirred at 35-40 °C for 3 h then left at 0-5 °C for 24 h. After the indicated time, the mixture was washed with H<sub>2</sub>O and filtered. The residue was purified by recrystallization from AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The reaction yield is 79%.

***N,N'*-(2,3-Dinitro-1,4-phenylene)diacetamide (72)<sup>152</sup>**

Yellow solid (580 mg, 79%)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, MW 282.21 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 2H, H4), 7.76 (s, 2H, H3), 2.05 (s, 6H, H6).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.2 (C5), 137.7 (C1), 130.2 (C3), 128.1 (C2), 22.9 (C6).

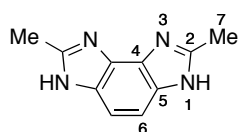
<sup>151</sup> Dzierzbicka, K.; Trzonkowski, P.; Sewerynek, P.; Mysliwski, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 978.

<sup>152</sup> Stepanova, O. P.; Golod, E. L. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 2142.

---

**Synthesis of benzosceptrin analogue (77) from 72**

Pd/C (10%) (40 mg) was added to a solution of **72** (282 mg, 1 mmol) in AcOH (10 mL) at rt under Ar atmosphere. The resulting mixture was hydrogenated under atmospheric pressure at 60 °C for 32 h. After the reaction time, the mixture was filtered with celite (always wet with AcOH) to remove Pd/C. The filtrate was neutralized with NaOH 1N (10 mL), and then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH : 4/1 (3 x 10 mL). The combined organic phase was evaporated to remove solvents and purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH : 95/5). The reaction yield is 76%.

**2,7-Dimethyl-3,6-dihydrobenzo[1,2-*d*:3,4-*d'*]diimidazole (77)<sup>153</sup>**

Brown solid (142 mg, 76%)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>, MW 186.22 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31 (s, 2H, H6), 2.60 (s, 6H, H7).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 151.2 (C2), 135.2 (C5), 127.7 (C4), 110.0 (C6), 14.3 (C7).

---

<sup>153</sup> Mataka, S.; Tori-i, A. *Heterocycles* **1998**, *41*, 113.



# **ANNEXES**



## ANNEXES

### **Annexe 1 : Protocole des tests de cytotoxicité sur les cellules cancéreuses humaines KB**

Les cellules cancéreuses KB sont entretenues dans des flacons de cultures de 75 cm<sup>2</sup> en milieu DMEM contenant 10% de sérum de veau fœtal, des antibiotiques (pénicilline et streptomycine) et un antifongique (fungizone). Elles sont cultivées à 37 °C dans un incubateur à 95% air, 5% CO<sub>2</sub> en atmosphère humide.

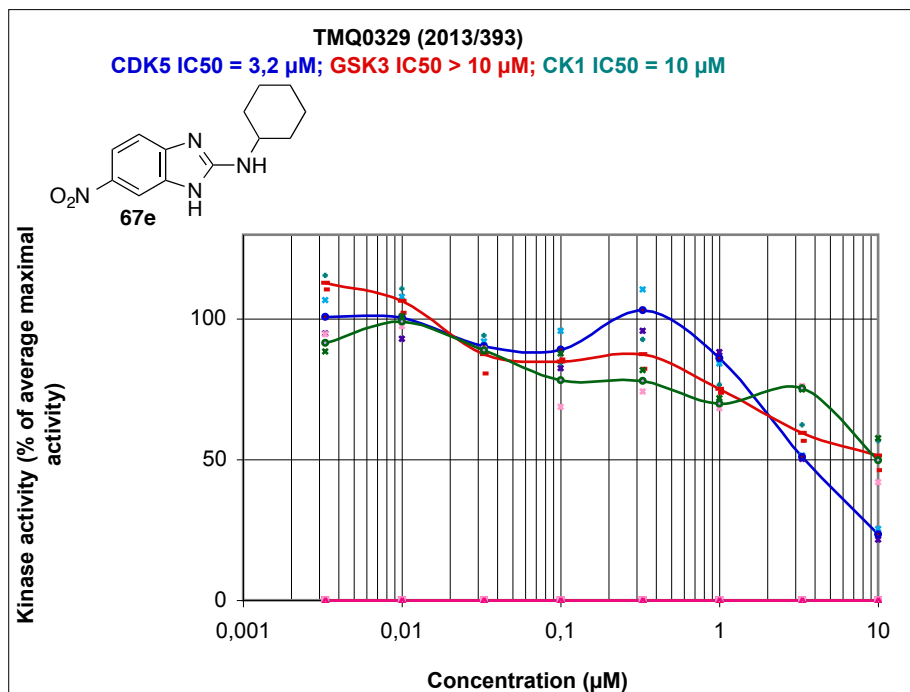
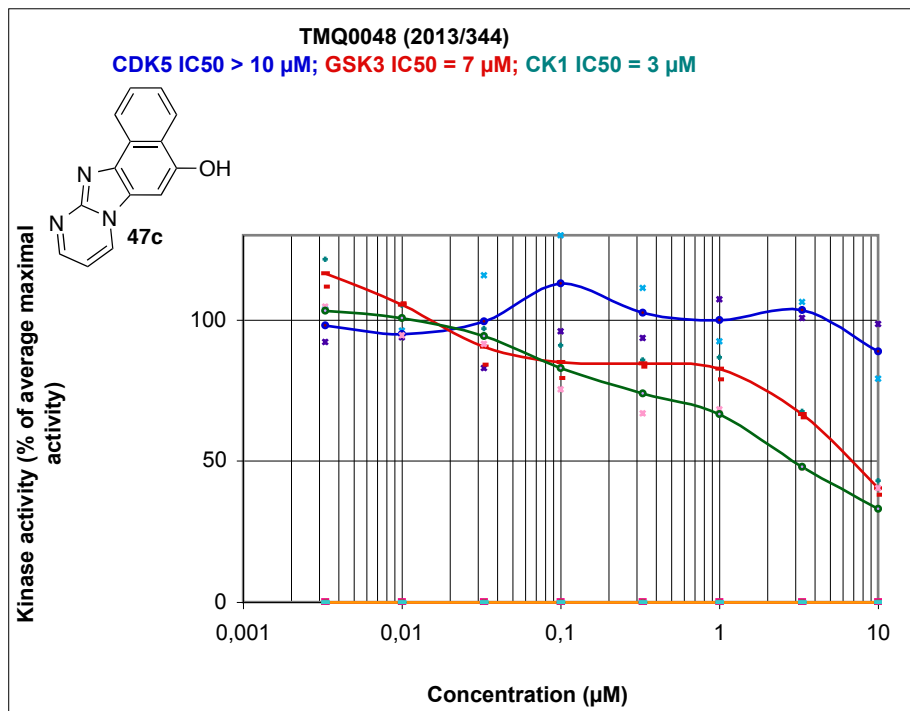
Les repiquages se font 2 fois par semaine, afin d'entretenir le stock et de préparer les plaques de criblage. Les cellules adhérentes sont isolées par utilisation de trypsine (enzyme permettant de décoller et de dissocier les cellules). Après élimination du milieu de culture et rinçage du tapis cellulaire au PBS (tampon phosphate isotonique de pH=7), 2 ml de trypsine sont déposés sur les cellules et la digestion est réalisée pendant 3 min à 37 °C, les cellules sont alors récupérées et centrifugées (5 min à 1000 tours/min).

Le culot cellulaire est repris dans 2 ml de milieu de culture et les cellules sont comptées en utilisant le Vi-Cell XR (Beckman Coulter). Les cellules peuvent ainsi être distribuées dans les plaques 96 puits à une densité convenable, 500 cellules/puits/200 µl de milieu.

Les produits à tester sont déposés après 24 h dans les puits à concentration 10<sup>-5</sup> M (il faut tenir compte de la toxicité de DMSO qui ne doit pas dépasser 1% dans le milieu de culture).

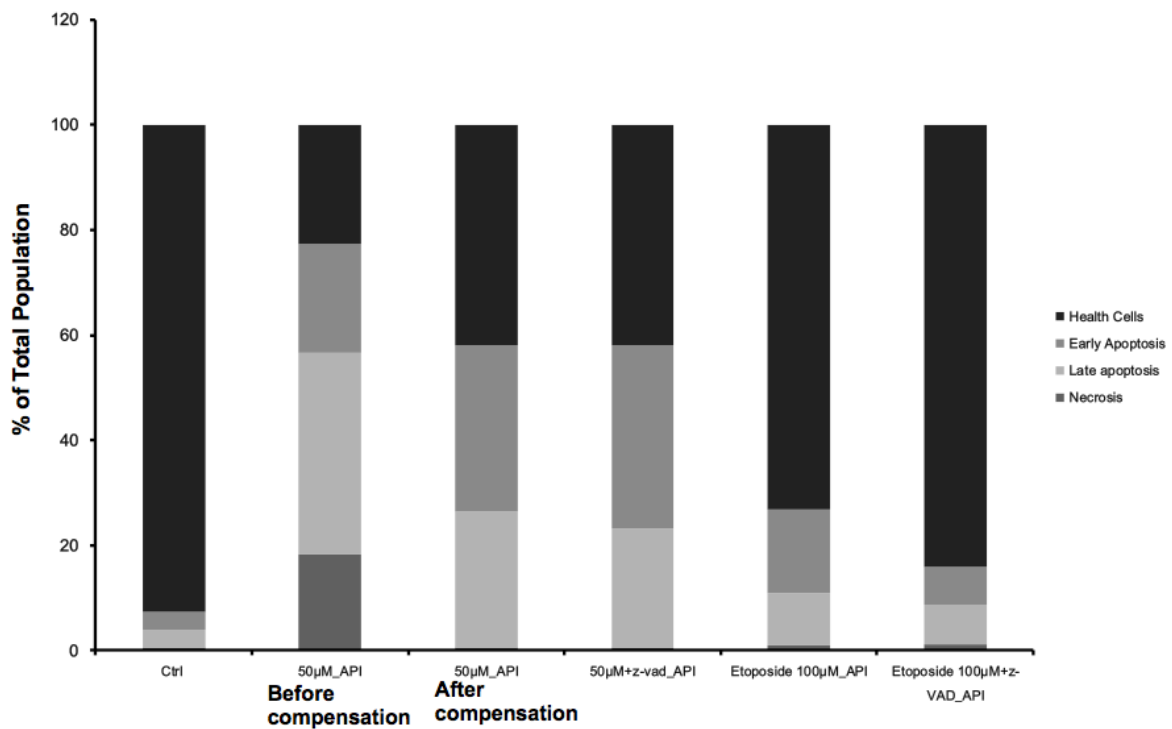
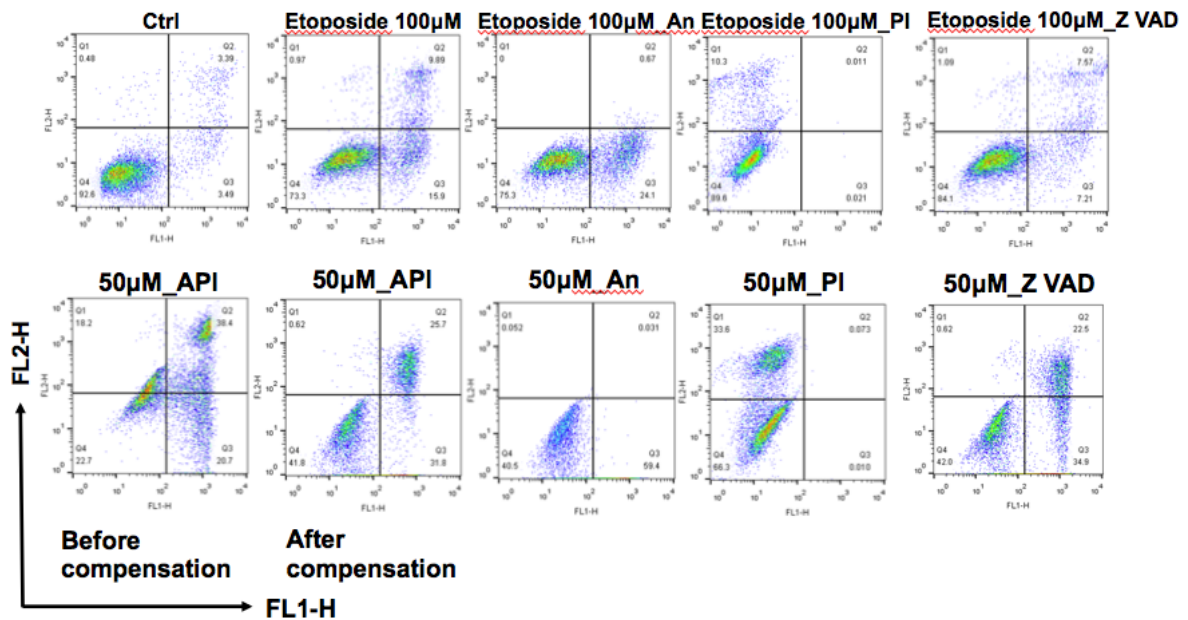
Au bout de 72 h de contact, la prolifération cellulaire en présence des molécules à tester est évaluée par rapport aux cultures témoins non traitées (recevant le même volume de DMSO). Pour cela, 40 µl de MTS (réactif Proméga) est ajouté qui se fixe sur les mitochondries des cellules vivantes et est réduit en un dérivé formazan coloré qui absorbe à 490 nm. Après 2 heures d'incubation, la densité optique de chaque puits est mesurée au spectrophotomètre. Le pourcentage de cellules vivantes par rapport au contrôle est calculé et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire.



Annexe 2 : Courbes des IC<sub>50</sub> du **TMQ0048 (47c)** et **TMQ0329 (67e)** sur les kinases

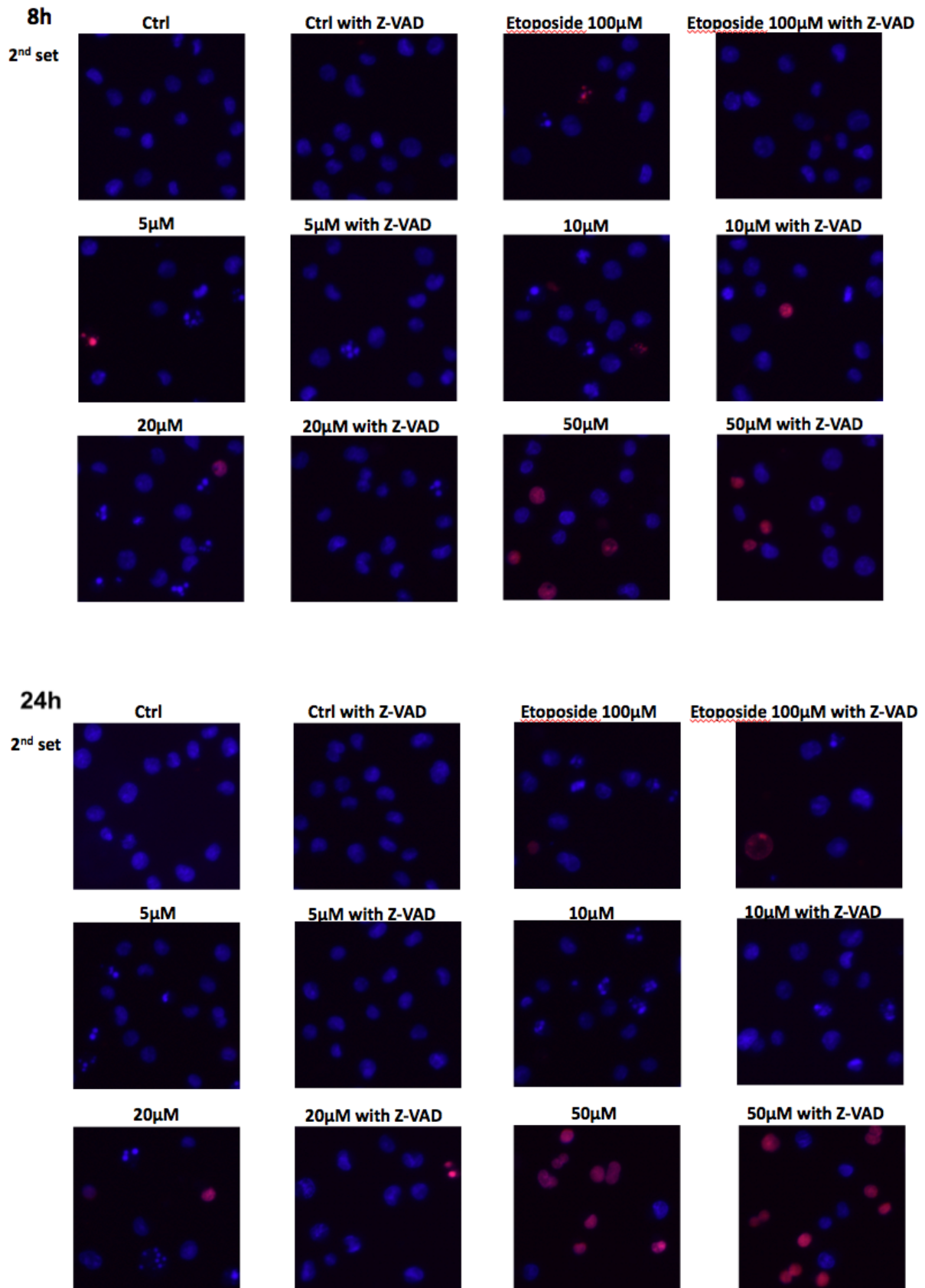
**Annexe 3 : Induction de mécanismes de la mort cellulaire K562**

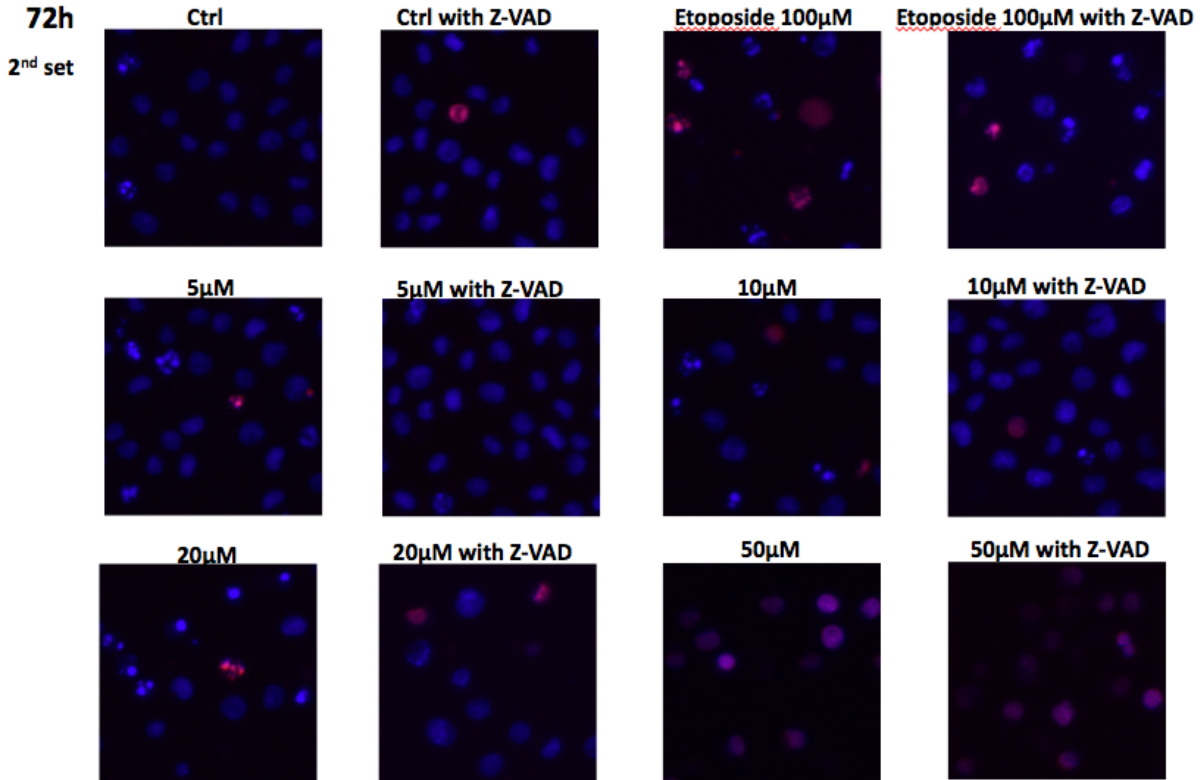
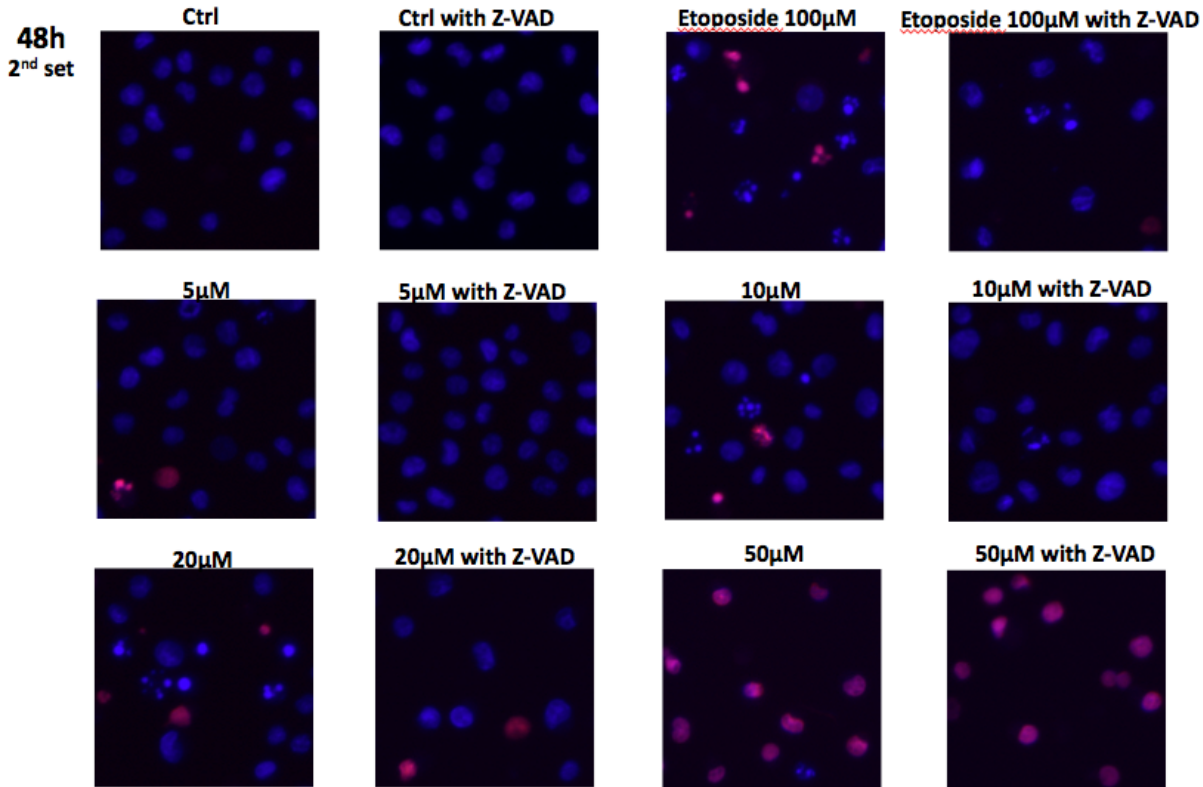
induite par le **TMQ0153 (60n)** ( $50 \mu\text{M}$ ) dans 24h

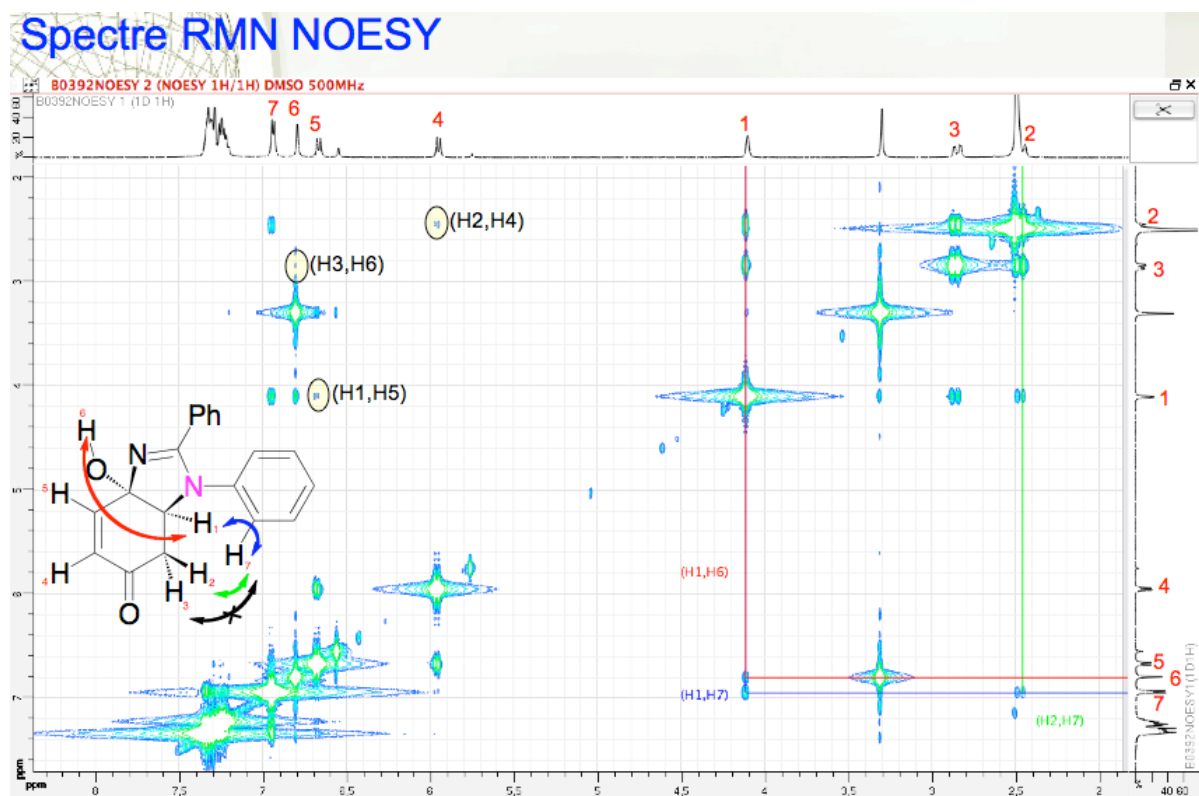


---

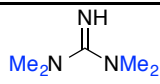
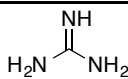
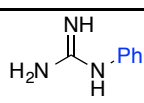
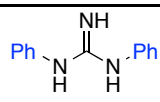
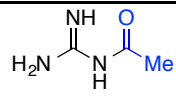
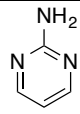
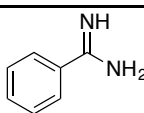
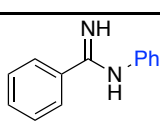
**Annexe 4 : Induction apoptotique et non-apoptotique de la mort cellulaire K562 induite par le TMQ0153 (60n)**





Annexe 5 : Spectre RMN NOESY de l'adduit **60a**

**Annexe 6 : pK<sub>a</sub> de certaines composés azotés**

Tétraméthylguanidine		23,3
Guanidine		13,7
Phénylguanidine		10,8
N,N'-diarylguanidine		10,1
Acétylguanidine		8,3
2-Aminopyrimidine		3,5
Benzamidine		11,6
N-phénylbenzamidine		7,7

