

Remerciements

*Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (L.C.O.A) du département de chimie de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, sous la direction de Monsieur le Professeur **Abdeslam BENTAMA**, je profite de cette occasion pour lui exprimer mes plus vifs remerciements pour les conseils et les encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de ce travail, et pour m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique, et je le remercie pour avoir accepté de participer au jury de thèse en tant que rapporteur.*

*Aussi, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de thèse, Messieurs les Professeurs **Youssef KANDRI RODI** et **Fouad OUAZZANI CHAHDI**, pour avoir accepté la charge de m'encadrer. Leur grand professionnalisme, leur disponibilité inconditionnée et leur implication m'ont permis une maîtrise approfondie de la démarche scientifique et furent la force motrice pour bien accomplir ce projet de recherche. Je les remercie infiniment pour l'aide scientifique précieuse et tous les conseils qu'ils ont pu me fournir pendant la durée de ce travail.*

Ensuite, Mes sincères remerciements s'adressent à tous les professeurs qui ont cru en ma recherche et ont accepté de la juger, je les remercie également et profondément pour leur échange scientifique et en toute fierté je cite ci-après leurs noms:

*Monsieur le Pr. **El Mokhtar ESSASSI**, professeur de l'université Mohammed V Agdal, en sa qualité de président de jury.*

*Monsieur le Pr. **Abdelfettah ZERZOUF**, professeur de l'École Normale Supérieure de Rabat en sa qualité de membre de jury en tant que rapporteur.*

*Monsieur le Pr. **Saïd CHAKROUNE**, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès en sa qualité de membre de jury en tant que examinateur.*

*Monsieur le Pr. **Mohamed LAZRAQ**, professeur à la Faculté des Sciences Dhad El Lemhraz de Fès en sa qualité de membre de jury en tant que examinateur.*

*Monsieur le Pr. **Saïd LAZAR**, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia, en sa qualité de membre de jury en tant que rapporteur.*

Je suis aussi très reconnaissante envers les honorables professeurs accompagnateurs de ma formation, plus particulièrement Messieurs :

*Le Professeur **Khalid SQALLI** et le docteur **Mohamed AKHAZANE**.*

Mes vifs remerciements vont également à mes collègues du laboratoire.

Pour finir, je ne peux que remercier mes parents, mes frères, mes sœurs, pour leur soutien infailible.

Bien entendu, je n'oublie pas mon mari, que je remercie de m'avoir soutenu et encouragé pour arriver jusqu'à la fin de ma thèse.

Publications

Le travail présenté dans cette thèse a fait l'objet des publications suivantes :

- **D. Belaziz, Santiago V. Luis, Y. Kandri Rodi, I. Martí, and V. Martí-Centelles, *Journal of Chemistry*, (2013), 603579, 8 p**

*Synthesis and Crystal Structure of 1-(4-Nitrobenzyl)-3-allyl-1H-benzof[*d*]imidazol-2(3H)-one*

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, A. Kandri Rodi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, *Acta Cryst.* (2013). E69, o641–o642**

Ethyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzimidazole-1-carboxylate

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, *Acta Cryst.* (2013). E69, o122.**

1-(4-Methylbenzyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-one

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, *Acta Cryst.* (2012). E68, o3069.**

*1-Dodecyl-1H-benzof[*d*]imidazol-2(3H)-one*

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, E. M. Essassi and L. E. Ammari, *Acta Cryst.*, (2012). E68, o1276.**

1-Octyl-1H-benzimidazol-2(3H)-one

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, *Acta Cryst.* (2012). E68, o3212.**

1-Allyl-1H-1,3-benzimidazol-2(3H)-one

- **D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, K Misbahi, A. Bentama, F. Ouazzani Chahdi, M. Akhazzan, E. M. Essassi, *J.Mar.Chim.Heterocycl.*, (2016), 15, 50.**

Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la Benzimidazol-2-one par réaction de N-Alkylation

Liste des abréviations

Δ	Chauffage
°C	Degré Celsius
AcOEt	Acétate d'éthyle
ar	Aromatique
all	Allyle
Asc-Na	Ascorbate de sodium
BTBA	Bromure de tétrabutyle ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl_3	Chloroforme deutérié
Cq	Carbone quaternaire
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
DCC	dicyclohexyle carbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO-d_6	Diméthylsulfoxyde
Et al.	Et autres
EtOH	Ethanol
F(°C)	Point de fusion
h	Heure
HOMO	highest occupied molecular orbital
J	Constante de couplage
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m	Multiplet
min	Minute
m.o	Micro-onde
MeCN	Acétonitrile
NaH	Hydruure de sodium
NaHCO_3	hydrogénocarbonate de sodium
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
<i>o</i>	Ortho
$\text{Pd[PPh}_3]$	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
Rf	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
RMN^{13}C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
RMN^1H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RX	Rayon X
s	Singulet
SM	Spectrométrie de masse.
t	Triplet
TA	Température ambiante
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane

Sommaire

Introduction générale.....	1
Références.....	6

PARTIE I

Introduction.....	8
-------------------	---

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur les dérivés benzimidazoliques

Introduction.....	11
I. Synthèses et réactivités des dérivés benzimidazoliques	11
1. Synthèses des dérivés benzimidazoliques.....	11
2. Profil pharmacologique des benzimidazoles.....	15
II. Synthèse et réactivité des benzimidazolones.....	20
1. Synthèse des benzimidazolone.....	20
2. Profile pharmacologique des benzimidazolones.....	22
Conclusion.....	26

Chapitre II : Synthèse de nouvelles molécules dérivées de la 1H-benzo [d]imidazol-2(3H)-one monosubstituées, disubstituées et différemment substituées par la réaction de N-Alkylation

Introduction.....	28
I. Rappel.....	29
II. Synthèse de la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one.. <u>I</u>	29
III. Synthèse des dérivés de la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one monosubstitués.....	30
1. Action des chaînes carbonées monohalogénées sur le composé <u>I</u>	30
2. Action du bromure d'allyle et du bromure de propargyle sur le composé <u>I</u>	38
3. Action des bromures d'aryles sur le composé <u>I</u>	41
4. Action du chloroformiate d'éthyle sur le composé <u>I</u>	45
IV. Synthèse des dérivés 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one disubstitués.....	46
1. Caractérisation spectrale du 1,3-dihexadecyl-1H-benzo [d]imidazol- 2(3H)-one <u>50</u>	49
2. Caractérisation spectrale du 1,3-bis(4-nitrobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one <u>53</u>	50
3. Caractérisation spectrale du 1,3-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one <u>55</u>	52
4. Etude cristallographique du 1,3-dibenzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one <u>51</u>	52
V. Synthèse de nouvelles molécules dérivées de la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one différemment substituées par réactions de N-Alkylation.....	54

1. Synthèse du 1-allyl-3-alkyl-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>57,58,59,60</u>	54
2. Synthèse du 1-allyl-3-aryl-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>61, 62 , 63</u>	58
3. Synthèse du Ethyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -1,3-benzimidazole-1-carboxylate	<u>66</u>	64
4. Synthèse du 1-nonyl-3-(prop-2-ynyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>67</u>	68
Conclusion.....		71
Partie expérimentale.....		72
Références.....		90

PARTIE II

Introduction.....		95
-------------------	--	----

Chapitre I : Synthèse de nouvelles molécules hybrides renfermant les motifs 2-isoxazoline et 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3

Introduction.....		98
I. Rappel bibliographique sur les dérivés 2-isoxazolines.....		99
1. Intérêt biologique.....		99
2. Synthèse des dérivés 2-isoxazolines par cycloaddition dipolaire-1,3.....		100
3. Méthodes de génération des nitriles oxydes.....		106
II. Méthodologie de synthèse de nouvelles molécules hybrides type isoxazoline dérivées de la 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (Résultats et discussions).....		107
1. Elaboration des dipôles.....		108
2. Synthèse de nouveaux dérivés 2-isoxazolines à base de la 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.....		108
2.1. Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-phenylisoxazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>76</u>	108
2.2. Synthèse de la 1-allyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>77</u>	110
2.3. Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-(pyridin-2-yl)isoxazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	<u>78</u>	112
2.4. Synthèse du 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-one	<u>79</u>	114

2.6. Synthèse de 1-benzyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one 80	116
III. Etude théorique de 1,3-diallyl-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one 54 et le dipole 72'	119
1. Rappel.....	120
2. Résultats et discussion.....	121
Conclusion.....	123

Chapitre II : Synthèse de nouvelles molécules hybrides renfermant les motifs 1,2,3-triazoles et 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par cycloaddition dipolaire-1,3

Introduction.....	125
I. Rappel bibliographique sur la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I).....	125
1. Généralité.....	125
2. Principaux systèmes catalytiques.....	127
3. Facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par Cu(I)	129
4. Mécanisme catalytique.....	130
5. 'Chimie Click' par activation micro-ondes.....	131
6. 'Chimie Click' par utilisation de ligands.....	133
7. Limitations de la 'Chimie Click'.....	133
II. Synthèse des 1,2,3-triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I).....	135
1. Généralité	135
2. Intérêt biologique des 1,2,3-triazoles.....	135
3. Applications des 1,2,3,-triazoles.....	136
II. Méthodologie de synthèse de nouvelles molécules hybrides type 1,2,3-triazole dérivées de la benzimidazol-2-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (Résultats et discussions).....	141
1. Elaboration des dipôles.....	142
2. Synthèse des 1,2,3-triazoles à base de 1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I).....	143
2.1. Synthèse du 1-((1-alkyl(ou aryl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-(prop-2-ynyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one.....	143
2.2. Synthèse du 1,3-bis((1-alkyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2(3 <i>H</i>)-one	148
Conclusion.....	152
Partie expérimentale.....	153
Références.....	161

PARTIE III

Etudes de l'action inhibitrice de corrosion des composés *1H*-ben[*d*]imidazol-2(*3H*)-one et *1*-allyl-*1H*-benzo[*d*]imidazol-2(*3H*)-one

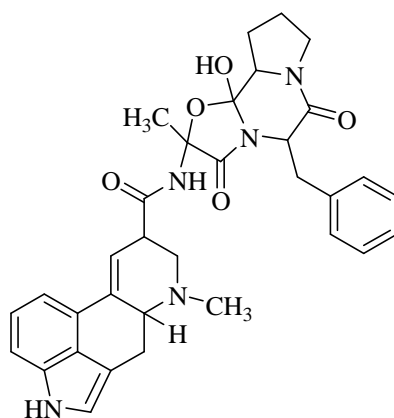
Introduction.....	169
I. Généralité.....	170
II. Méthodes d'évaluation de la corrosion.....	171
1. Etude gravimétrique.....	171
2. Etudes électrochimiques.....	171
III. Techniques d'analyses de surface.....	179
1. La spectroscopie des photo-électrons (XPS).....	179
2. La microscopie électronique à balayage.....	180
IV. Etude de l'efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier en milieu acide par les composés <u>1</u> et <u>38</u>	183
1. Inhibiteurs.....	183
2. Matériau utilisé.....	184
3. Etude gravimétrique.....	184
4. Etude électrochimique.....	185
5. Effet de la température.....	190
Conclusion.....	192
Références.....	193
Conclusion générale et perspectives.....	196

INTRODUCTION GENERALE

La chimie hétérocyclique n'a cessé d'évoluer depuis des siècles, c'est une classe très importante dans la chimie organique, en fait, plus que deux tiers des composés organiques sont des hétérocycles, leur nombre augmente très rapidement. Ces derniers constituent une grande distribution dans les produits naturels, ils sont aussi les principaux composants de molécules biologiques telles que l'ADN et l'ARN. La synthèse de certains composés hétérocycliques a contribué positivement dans l'amélioration des conditions de la vie humaine. L'exemple le plus populaire de ces composés est la vitamine C qui est indispensable pour l'organisme humain du fait de ses puissantes activités antioxydantes.

L'exploitation de la chimie hétérocyclique fut variée de l'agrochimie et la biologie à la médecine et la thérapie. Elle occupe ainsi une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques, son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques et dans divers autres secteurs.

On trouve parmi les hétérocycliques naturels, les alcaloïdes qui présentent plusieurs activités biologiques. L'ergotamine, est un alcaloïde à base d'indole, expose une activité antimigraineuse [1].



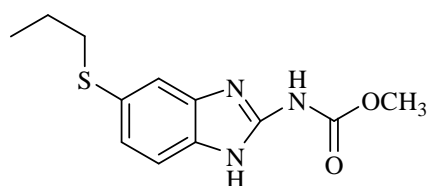
Ergotamine

Les composés hétérocycliques sont capables d'intervenir dans une large gamme des réactions, selon le pH du milieu, ils peuvent se comporter comme des acides ou des bases, en formant des cations ou des anions. Certains interagissent facilement avec des réactifs électrophiles, nucléophiles, ou avec les deux. Ainsi, ils peuvent être oxydés facilement, mais résistent à la réduction, tandis que d'autres peuvent être hydrogénés mais ils sont stables vis-à-vis de l'action des agents oxydants. La capacité de plusieurs hétérocycles de produire des complexes stables avec des ions métalliques est d'un grand intérêt biochimique.

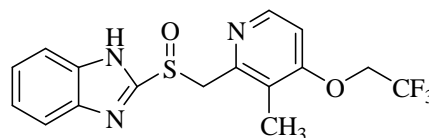
En se basant sur la synthèse des composés hétérocycliques azotés, le présent travail se focalise sur la synthèse de nouveaux systèmes benzimidazoliques N-substitués, et leurs dérivés en 1,2,3-triazoles et 2-isoxazolines.

L'imidazole a été préparé en 1858 à partir du glyoxal et d'ammoniac, il est incorporé dans de nombreuses molécules biologiques, la plus répandue est l'acide aminé «histidine», qui a une chaîne latérale imidazole. Les dérivés imidazoliques sont devenus une partie importante de nombreux produits pharmaceutiques, ils possèdent également des applications dans différentes industries, comme des inhibiteurs de corrosion de certains métaux de transition tels que le cuivre [2,3].

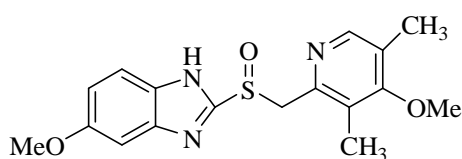
Les dérivés benzimidazoliques sont considérés parmi les hétérocycles azotés les plus importants et qui se développent très vite. L'introduction de nouveaux systèmes hétérocycliques fonctionnels dans des structures benzimidazoles a permis la préparation d'une vaste variété de composés. Les benzimidazoles sont également bien connus par leurs propriétés pharmacologiques, en particulier, ils sont largement utilisés comme agents anthelminthiques tel que l'Albendazole, ce dernier est le médicament le plus actif des anthelminthiques [4]. Il est intéressant de noter qu'une série de molécules de pyridylsulfinylbenzimidazole substitués tels que l'omeprazole, possède une activité contre la sécrétion gastrique et par conséquent une activité anti-ulcéreuse [5]. Plus tard, plusieurs analogues d'Omeprazole comme Lanoprazole [6], et Pantoprazole [7] ont été introduites sur le marché avec succès.



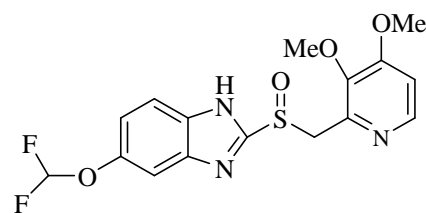
Albendazole



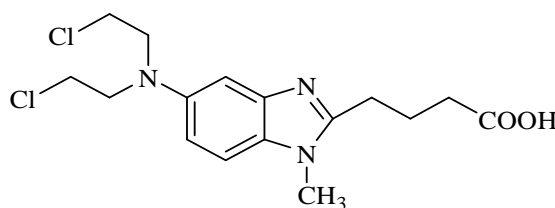
Lanoprazole



Omeprazole



Pantoprazole



Bendamustine

Les triazoles et les isoxazoles sont des agents chimiothérapeutiques importants et leurs applications cliniques sont très larges comme exemples : antimicrobienne, anti-cancéreuse, antivirale, anti-VIH, antituberculeuse, sédatif, hypnotique, anti-épileptiques, ainsi que des analgésiques, diurétiques, des antibiotiques et des électrolytes métaboliques, etc.

Les dérivés isoxazoles et 2-isoxazolines sont des composés hétérocycliques très utiles, leur synthèse par cycloaddition dipolaire-1,3 est d'une grande importance, ils servent de précurseur pour la constitution de nouveaux systèmes moléculaires. Tout d'abord, ces hétérocycles peuvent être préparés efficacement à partir des produits de départ disponibles, comme les aldoximes. Ensuite, ils peuvent être facilement modifiés, ce qui permet la transformation d'une molécule de simple structure à des dérivés fonctionnellement complexes. Aussi, le motif isoxazoline peut survivre sous une variété de conditions chimiques donc de réaliser d'autres réactions pour les autres parties de la molécule. Enfin, la labilité de la liaison azote-oxygène a résolu un vaste éventail de différentes fonctionnalités.

Les 1,2,3-triazoles sont aussi des hétérocycles très recherchés de la chimie organique, en raison de ses multiples applications industrielles, agrochimiques, pharmaceutiques, et biologiques [8-10]. La voie la plus utilisée et la plus performante pour les synthétiser est la cycloaddition dipolaire-1,3. Ce type de réaction a connu un développement considérable à la suite des travaux de Huisgen [11-15] proposant comme mécanisme l'aspect concerté [15] de type $\pi 4s-\pi 2s$ permis par les règles de Woodward-Hoffmann [16]. Notons que cet aspect diffère de l'interprétation radicalaire proposée par Fireston [17,18].

Le travail mené dans le cadre de cette thèse a été effectué au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée à la faculté des Sciences et Techniques de Fès. Nous avons choisi comme thème les 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ones. Ce travail se répartit, en trois parties :

Le chapitre I de la première partie est une étude bibliographique donnant un aperçu sur les benzimidazoles, leurs méthodes de synthèse, ainsi que leur intérêt biologique et pharmaceutique, et en particulier le 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one. Nous consacrerons le second chapitre à la synthèse de nouveaux dérivés de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par réaction de N-alkylation moyennant la méthode de transfert de phase solide-liquide afin d'obtenir des composés benzimidazoliques monosubstitués, disubstitués et différemment substitués.

En fin de la première partie nous aborderons notre travail expérimental où seront détaillés les protocoles de synthèse mis en œuvre, ainsi que les analyses effectuées.

Nous consacrerons la deuxième partie de cette thèse aux réactions de cycloadditions dipolaire-1,3. Nous discuterons dans le premier chapitre les méthodologies de synthèse de nouveaux dérivés 2-isoxazoliques par action de 1,3-diallyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one comme

dipolarophile avec différentes oximes en utilisant les réactions de cycloaddition, ceci après une mise au point bibliographique sur les 2-isoxazolines, les différentes méthodes de leur synthèse et leur intérêt biologique. Nous finirons ce chapitre par une étude théorique.

Dans le deuxième chapitre, nous examinerons d'une manière pratique la synthèse des 1,2,3-triazoles, nous rapporterons d'abord un rappel bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre(I), et un historique sur les 1,2,3-triazoles et leurs intérêt biologique, puis nous décrirons la synthèse de nouveaux dérivés mono et bis-triazoliques par réaction de 'Chimie Click' entre le 1,3-dipropynyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one et différents azotures. Nous terminerons la deuxième partie par une étude expérimentale.

En troisième partie, nous étudierons l'effet de l'addition des dérivés benzimidazoliques sur la corrosion de l'acier en milieu acide en utilisant les mesures de pertes de poids, l'impédance électrochimique et les courbes de polarisations.

En conclusion générale nous dresserons le bilan des résultats obtenus, ainsi que les perspectives que peut apporter ce travail.

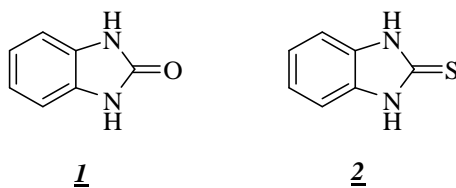
Références

- [1] A. Stoll. *Helvi. Chim. Acta.* 28, 1283, **1945**.
- [2] F. Suzuki, T.Kuroda, T.Tamura, *J. Med. Chem.*, 35(15), 2863-2870, **1992**.
- [3] S.A. E.Feky, Z.K. Sami., *Pharmazie.*, 50(5), 341-343, **1995**.
- [4] L.S. Goodman, M.M. Wintrobe, W. Damesheck, M.J. Goodman, A. Gilman and M.I. Lennan, *J.Am.Med.Associ.* 132; 126, **1946**.
- [5] J. Enzocereda, M.Turconi, A.Ezhaya, E. Bellora, A. Brambkca, *Eur.J.Med.Chem.* 22; 527, **1987**.
- [6] A. Nohara, Y. Maki, *European Patent. 174726*, **1986**.
- [7] B.Kohl, *J.Med.Chem*, 35, 1049, **1992**.
- [8] V. V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 2596, **2002**.
- [9] W.Q. Fan, A.R. Katritzky, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F. Scriven, *Pergamon Press: Oxford, U.K.*, 4, 1-126, **1996**.
- [10] K. Sivakumar, F. Xie, B.M. Cash, S. Long, H.N. Barnhill and Q. Wang, *Organic. Letters.* 6, 4603, **2004**.
- [11] R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.*, 12, 565, **1963**.
- [12] R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. France*, 3431, **1965**.
- [13] R. Huisgen, M. Seidel, G.Wallbich and H. Knupfer, *Tetrahedron*, 17, 3, **1969**.
- [14] R. Huisgen, *Helv. Chem. Acta*, 50, 2421, **1967**.
- [15] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 41, 403, **1976**.
- [16] R. B.Woodward and R. Hoffman, *Verlag chemie*, **1970**.
- [17] R. A. Firestne, *J. Org.chem.*, 32, 2285, **1968**.
- [18] R. A. Firestonne, *J.chem. Soc.*, (A), 1570, **1970**.

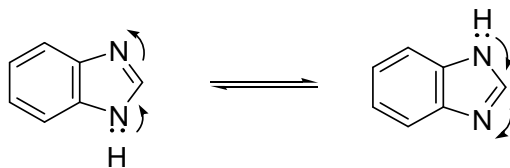
PARTIE I

Introduction

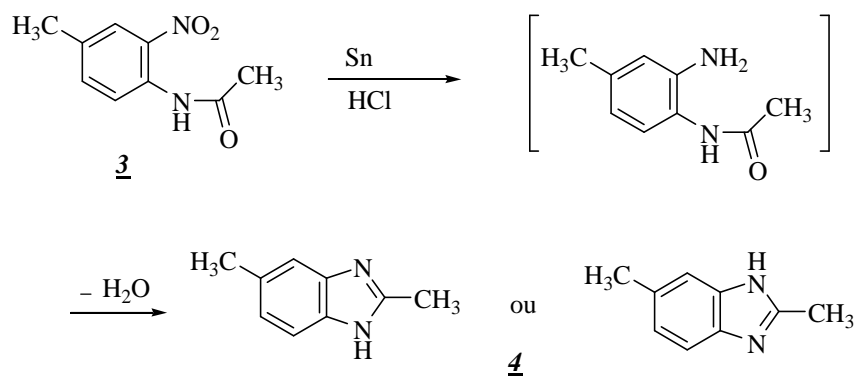
Les benzimidazoles sont des composés organiques hétérocycliques formés par la fusion de deux cycles, le benzène et l'imidazole, dans la littérature ancienne ils ont été nommés comme dérivés de l'*o*-phénylènediamine. Ils sont également connus comme 1,3-benziminazoles, et benzoglyoxalines. Le benzimidazole a été également appelé *o*-phénylèneformamidine, ainsi la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one **1** et la 2-(3*H*)-benzimidazolethione **2** sont connus sous les noms *o*-phénylèneurea et *o*-phénylènethiourea, respectivement [19-22].



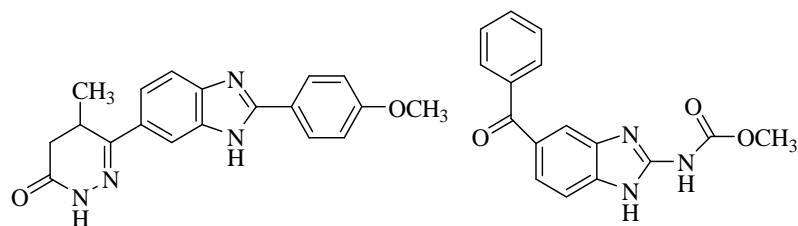
Les benzimidazoles qui contiennent un atome d'hydrogène lié à l'azote en position 1 se tautomérisent facilement. Cette tautomérie est analogue à celle des imidazoles et des amidines [23]. Ceci peut être représenté comme suit :



Historiquement, le premier benzimidazole a été préparé en 1872 par Hoesbrecker [24], qui a obtenu le 2,5 (ou 2,6)-diméthylbenzimidazole **4** par la réduction du 2-nitro-4-méthylacétanilide **3**.



L'optimisation des structures à base de benzimidazole a donné lieu à plusieurs médicaments qui sont actuellement sur le marché, tels que le pimobendan (ionodilateur), et le mébendazole (anthelmintique).

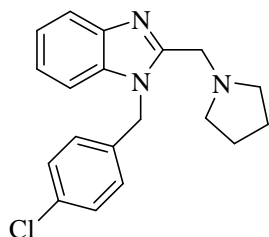


Pimobendan

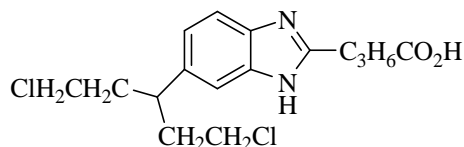
Mebendazole

En se basant sur l'intérêt du système benzimidazolique comme un noyau de départ pour développer plusieurs agents chimiothérapeutiques potentiels, il a été constaté en 1950 le 5,6-diméthyl-1-(α -D-ribofuranosyl)benzimidazole présente une partie intégrante qui sert comme un ligand axial de cobalt de la structure de la vitamine B₁₂ [25].

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs dérivés benzimidazoliques ont été développés comme agents chimiothérapeutiques et ils ont trouvé de larges applications cliniques, ils possèdent aussi plusieurs activités pharmacologiques, comme antimicrobien, antifongique, neuroleptique, anti-VIH, anti-histaminique, anti-ulcéreux, cardiotonique, antihypertensives, antiviral, anti-cancéreux, antidiabétique, anti-inflammatoire anti-allergique, antidépresseur, et analgésique [26-28].



Clemizole (Antihistaminique)



Imet 3393 (Anticancer)

Pratiquement toutes les synthèses de benzimidazoles utilisent des dérivés benzéniques contenant des fonctions azotés en position ortho les uns aux autres. Nous citons ci-après quelques exemples de méthodologie de synthèse des benzimidazoles ainsi que leurs intérêts biologiques.

Chapitre I

Mise au point bibliographique sur les dérivés benzimidazoliques

Introduction

Le plus souvent, les benzimidazoles ont été préparés par réaction de la 1,2-diaminobenzène avec des acides carboxyliques dans des conditions de réaction de déshydratation rigide, comme l'utilisation des acides forts tels que l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide borique ou l'acide *p*-toluènesulfonique [29]. Cependant, l'utilisation des réactifs plus doux, en particulier des acides de Lewis [30], des argiles inorganiques [31], ou des acides minéraux [32], a permis d'améliorer à la fois le rendement et la pureté de cette réaction [33]. En outre, une variété de benzimidazoles peut aussi être produite par couplage de 1,2-diaminobenzènes avec des dérivés d'acides carboxyliques tels que les nitriles, les imidates, les orthoesters, les anhydrides ou les lactones [34]. D'autre part, la synthèse de benzimidazoles par l'intermédiaire de la condensation de 1,2-diaminobenzènes avec des aldéhydes nécessite un réactif oxydant, parmi ces réactifs on trouve le nitrobenzène, la benzoquinone, le métabisulfite de sodium, l'oxyde mercurique, le tétraacétate de plomb, l'iode, le cuivre (II) acétate, le sulfonate de perfluorooctane indium, l'ytterbium sulfonate de perfluorooctane, et même l'air [35].

I. Synthèses et réactivités des dérivés benzimidazoliques

La littérature offre un nombre important de réactions permettant la synthèse des dérivés benzimidazoles ainsi que leurs réactivités.

1. Synthèses des dérivés benzimidazoliques

Au cours de leurs travaux de synthèse sur les quinoxalines en 2001, Pritchard et coll. [36] ont isolé le benzimidazole **5** par addition de l'*o*-phénylènediamine sur un système tricarbonylé au reflux de l'éthanol avec un rendement de 64% (schéma 1).

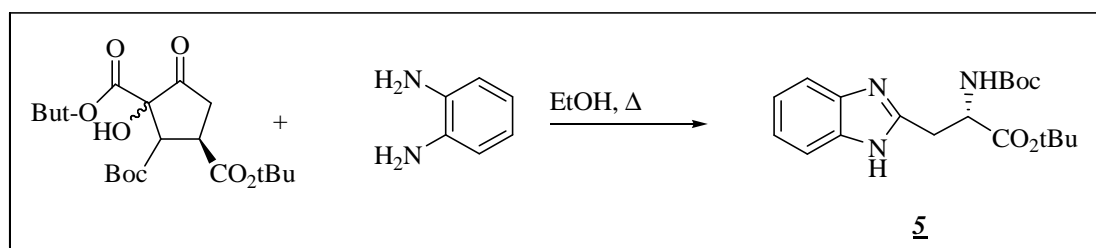


Schéma 1

L'addition de l'oxone à un mélange de l'*o*-phénylènediamine et l'aldéhyde dans le DMF humide conduit, rapidement, à la formation des dérivés benzimidazoliques dans des conditions douces [37].

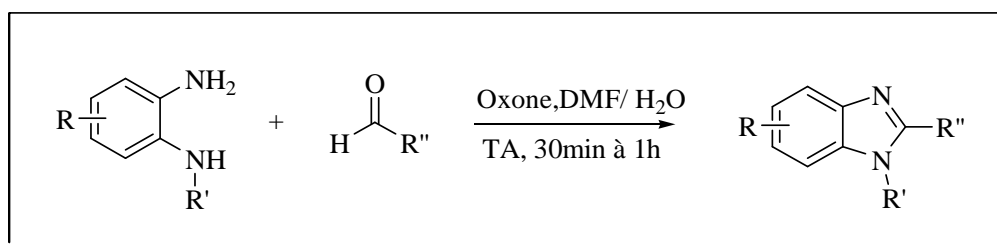


Schéma 2

D'une façon similaire Lin et coll. [38] ont mis au point la synthèse du 2-phényl-5-méthylbenzimidazole en faisant réagir des quantités équimolaires de benzaldéhyde et de 3,4-diaminotoluène dans le dioxane en présence d'air, le produit a été obtenu avec un bon rendement.

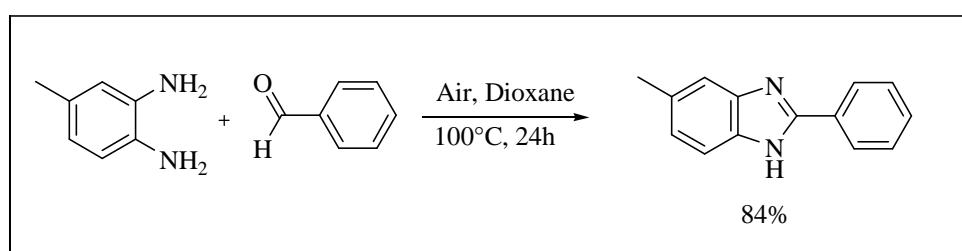


Schéma 3

En 2005, Yang et coll. [39] ont synthétisé une nouvelle bis-benzimidazole avec un rendement de 87%, par condensation du 1,3-bis(dibromométhyl)benzène et quatre équivalents de l'*o*-phénylèndiamine dans un mélange de pyridine et de DMF en présence de benzoyle sous reflux.

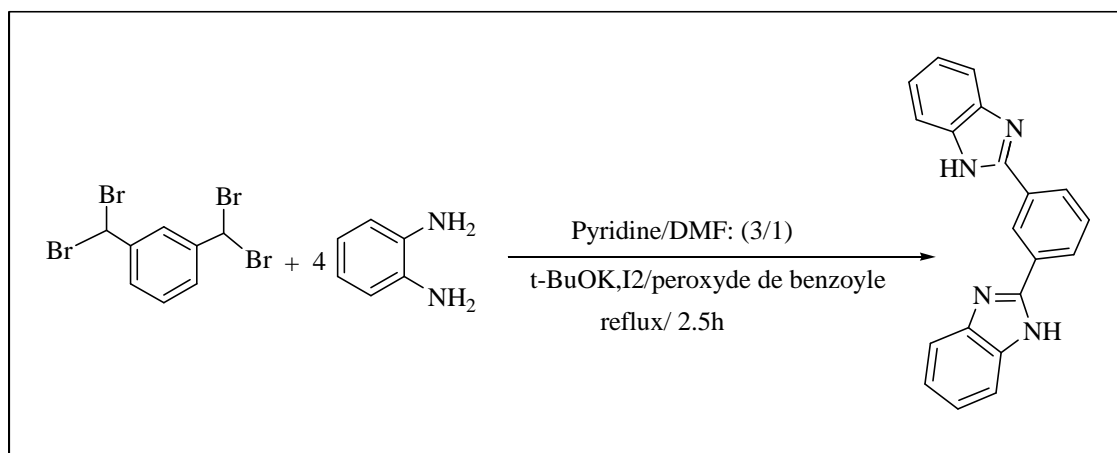


Schéma 4

Ces mêmes auteurs ont développé une série de dérivés benzimidazoliques substitués en position 2 en une seule étape par condensation de l'*o*-nitroaniline, réduit au moyen de l'hydrosulfite de sodium, et des quantités équimolaires de différents aldéhydes. Les produits sont obtenus avec des bons rendements [39].

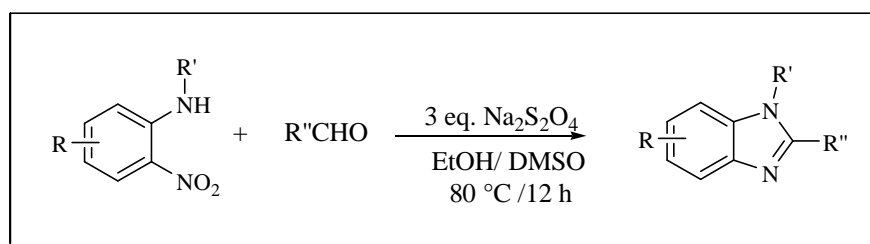


Schéma 5

Salehi et coll. [40] ont publié une série de dérivés benzimidazoliques par réaction de l'*o*-phénylènediamine avec différents aldéhydes aromatiques, ils ont déduit que les rendements des composés **6a** varient relativement aux solvants utilisés.

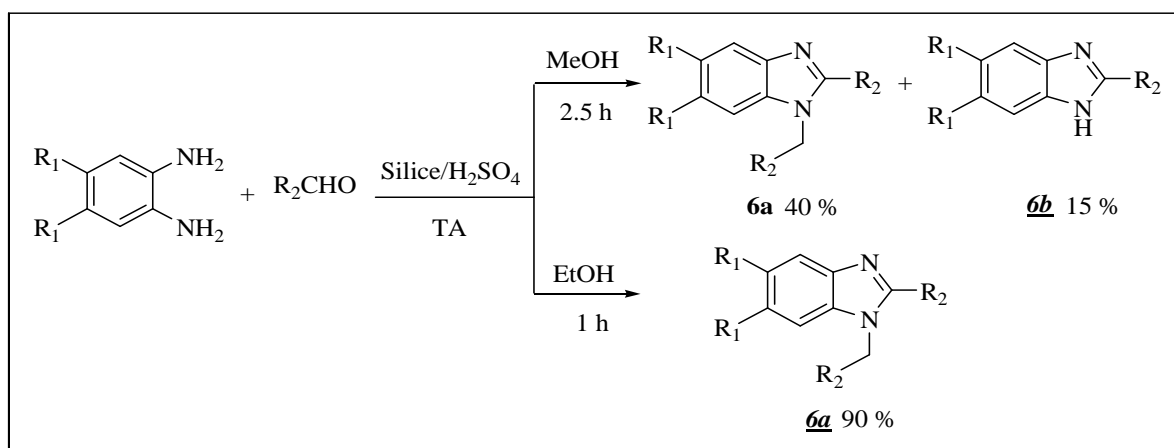


Schéma 6

De nouvelles benzimidazoles ont été rapportées par Bahrami et coll. [41] en faisant réagir des dérivés d'*o*-phénylènediamine avec des aldéhydes aromatiques, en présence de peroxyde d'hydrogène et d'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile. La réaction se fait dans un temps allant de 30 à 50 minutes à température ambiante et fournit les dérivés du 2-arylbenzimidazole avec de bons rendements.

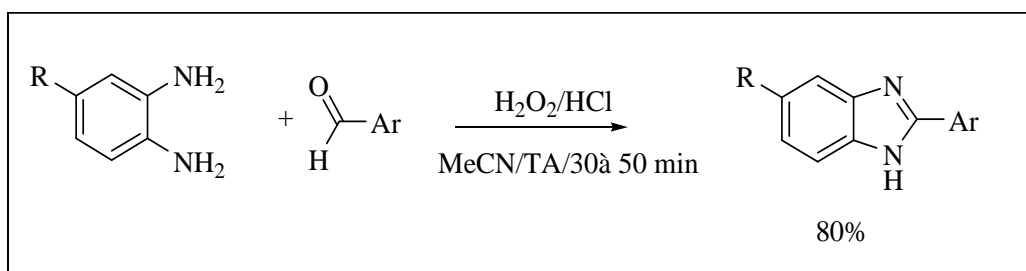


Schéma 7

Mehta et coll. [42] ont obtenu le dérivé benzimidazolique **7** avec un rendement de 90% après réduction de l'ester 4-butyrylamino-3-(5-nitro)-benzoate de méthyle, la réaction s'est déroulée dans l'acide acétique à haute température pendant une heure et 30 minutes.

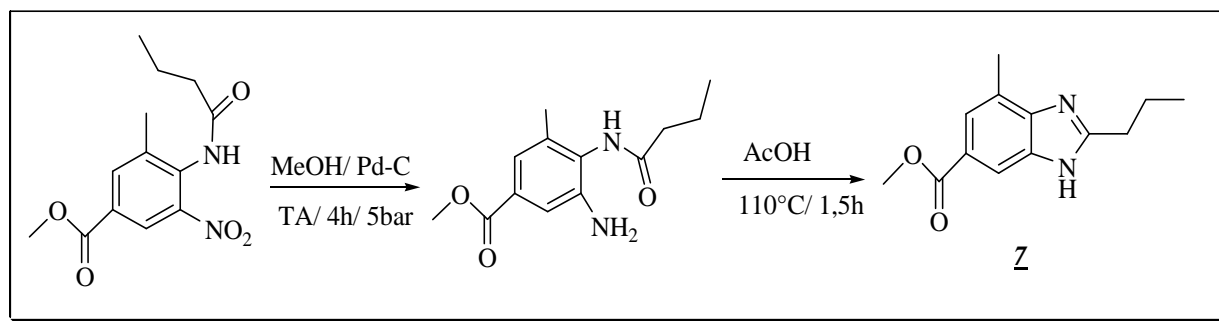


Schéma 8

Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoliques ont été synthétisés avec des rendements allant de 50 à 75%, par condensation à 100°C des quantités équimolaires de l'hydroxybenzaldéhydes avec l'acide diaminobenzoïque (ou son ester) dans le N,N-diméthylacétamide, en présence de hydrosulfite de sodium [43].

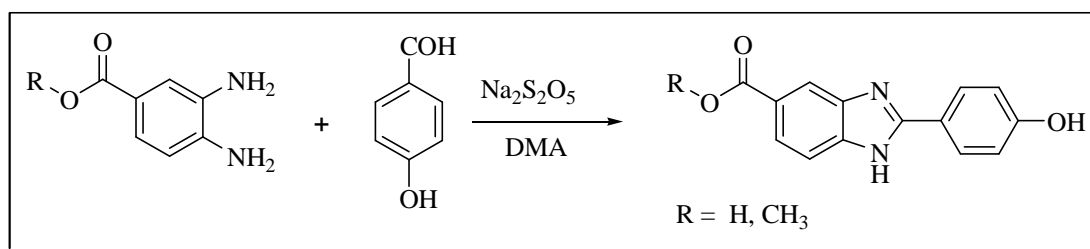


Schéma 9

Les réactions classiques de condensation-cyclisation avec le 1,2-diaminobenzène, le 2-mercaptoparaldehyde et des aldéhydes aromatiques substitués dans le benzène anhydre sous reflux donnent lieu aux thiazobenzimidazoles, qui sont des agents anti-VIH puissants [44].

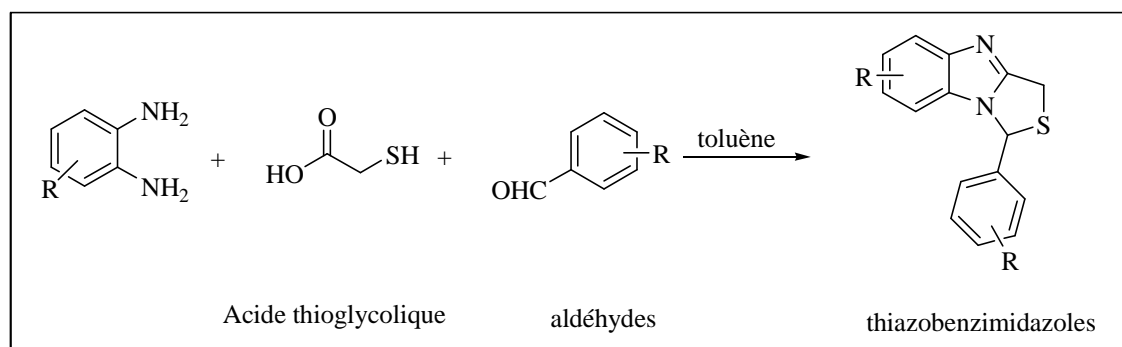


Schéma 10

La littérature rapporte peu de travaux concernant la synthèse des benzimidazoles à partir des dérivés benzodiazépiniques. El Azzaoui et coll. [45], ont mis au point la synthèse du composé benzimidazolique **8** par condensation de la 4-acétylidène-1,5-benzodiazépine-2-one et l'hydroxylamine au reflux de l'éthanol pendant deux heures. La réaction donne lieu à un seul produit.

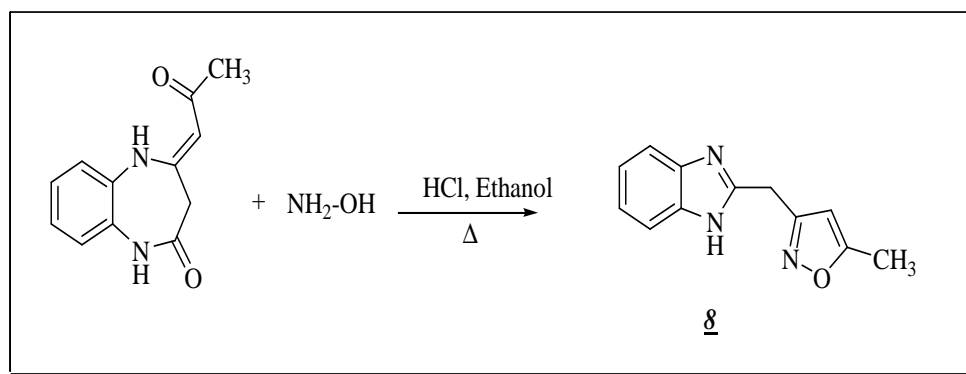


Schéma 11

Le même groupe a pu synthétiser la 2-[(5-méthyl-1-pyridine-2-yl)pyrazol-3-yl)méthyl]benzimidazole **9** par action de la 2-hydrazinopyridine sur la 4-acétylidène-1,5-benzodiazépine-2-one dans l'éthanol [46]. (Schéma 12)

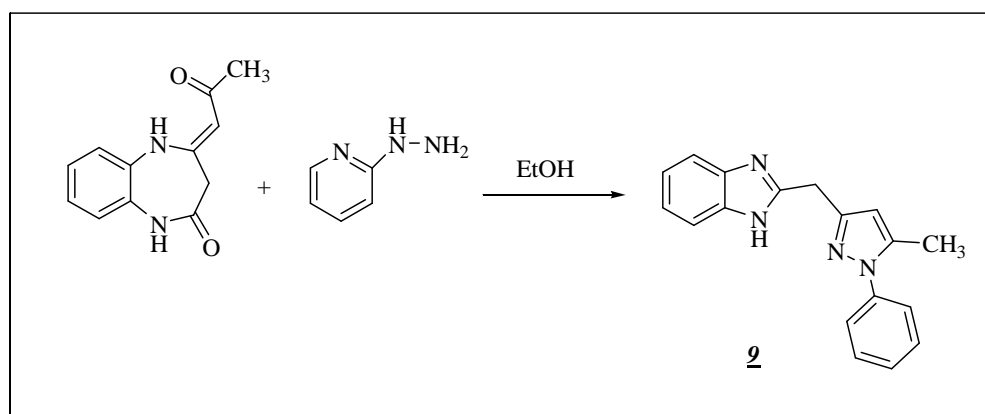


Schéma 12

2. Profil pharmacologique des benzimidazoles

Il est connu que les dérivés benzimidazoliques comptent parmi les composés hétérocycliques qui ont reçu le plus d'attention du fait de leurs applications dans des domaines aussi variés tel que la médecine. En effet, il a été montré que les dérivés benzimidazoliques ont une activité antibactérienne, anthelminthique, anti-inflammatoire, antiulcéreuse, cytotoxique, antitumoraux, antihypertensive etc...

2.1. Agents antibactériens et antifongiques

Les dérivés benzimidazoliques 2-substitués sont connus par leurs diverses activités biologiques [47]. Récemment, de nouveaux benzimidazole azétidin-2-ones **10** [48] synthétisés présentent une puissante activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ainsi que les bactéries Gram-négatives comme *Escherichia coli*. En outre, les dérivés 5-fluoro benzimidazole

carboxamide **11** [49] et les benzimidazoles isoxazolines **12** [50] ont été signalés aussi par leurs activités antibactériennes et antifongiques.

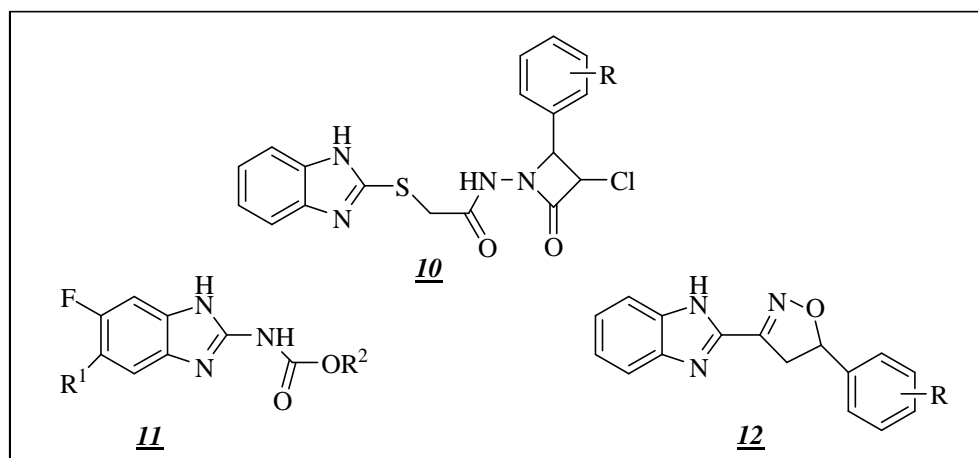


Schéma 13

Le composé éthyl-2-(2-(4-méthoxyphényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-acétate présente des propriétés antimicrobiennes, antibactériennes et aussi antifongiques contre différentes souches telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* et *Bacillus subtilis*, et les bactéries Gram-négatives comme *l'Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que les champignons *Candida albicans* [51].

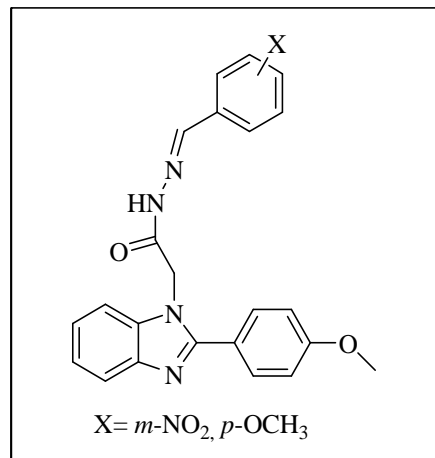


Schéma 14

2.2. Agents anthelminthiques

Outre les benzimidazoles anthelminthiques signalés précédemment (l'albendazole, mébendazole), la recherche de nouveaux médicaments anthelminthiques est activement poursuivie. Les dérivés synthétiques des benzimidazoles substitués par la pipérazine **13**, **14**, et **15** ainsi l'acide crotonique de benzimidazole anilide **16** ont montré une bonne activité anthelminthiques [52-54].

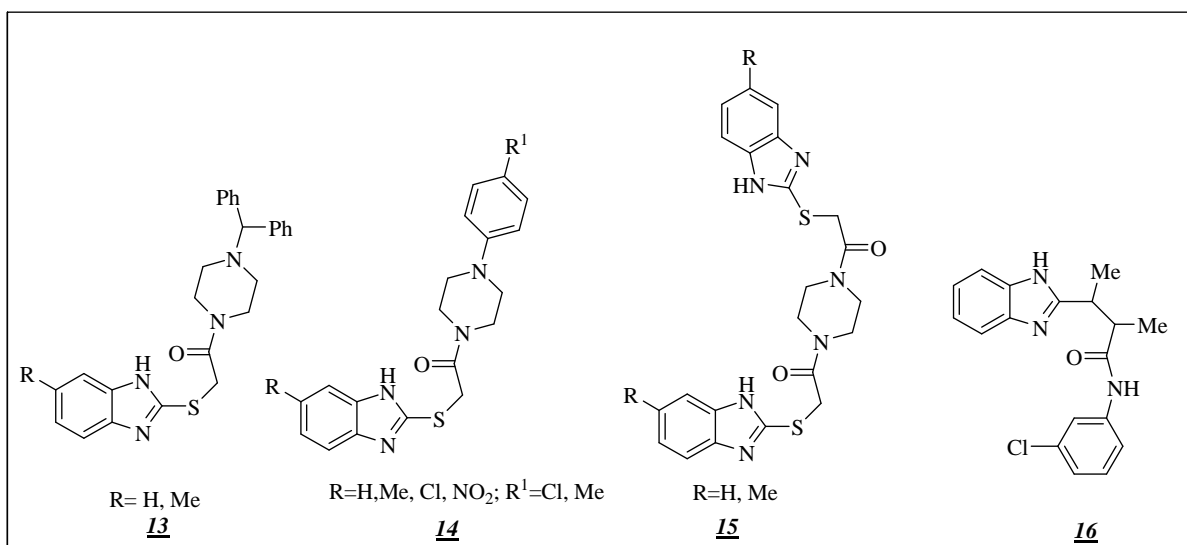


Schéma 15

Récemment, Gupta et coll. [55], ont pu obtenir une série de dérivés benzimidazolique biologiquement actifs par réaction de la pipérazine et des dérivés benzimidazoliques en présence du formaldéhyde. Les structures synthétisées ont été évalués pour leurs activités anthelminthiques.

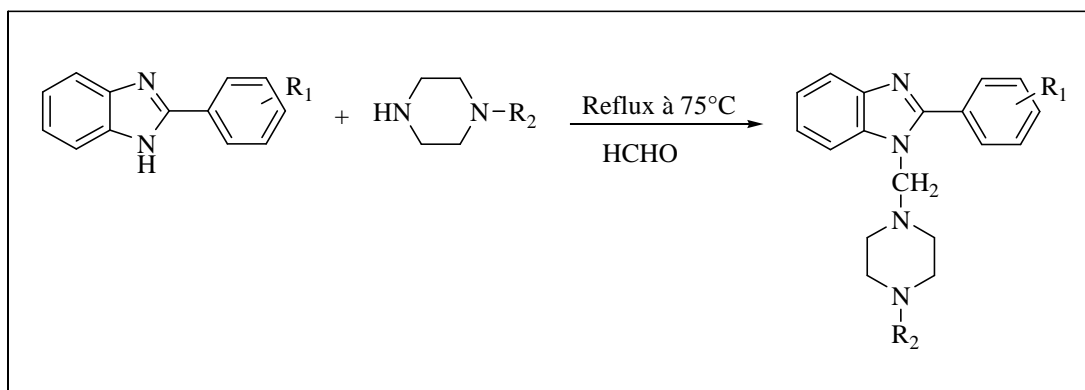


Schéma 16

2.3. Agents anti-inflammatoire et antiulcéreux

L'étude de la relation structure-activité des dérivés 5,6-dialcoxy-2-thiobenzimidazoles a révélé que les composés **17a-k** possèdent des propriétés anti-inflammatoires très importantes [56]. Des recherches effectuées sur des souris ont montré que les composés N-benzoylé et N-tosyl benzimidazole **18** exposent des activités anti-inflammatoires et antiulcéreuses significatives [57]. La N-morpholinométhylbenzimidazole **19** et ses dérivés ont été récemment signalé pour leur activité anti-inflammatoire [58].

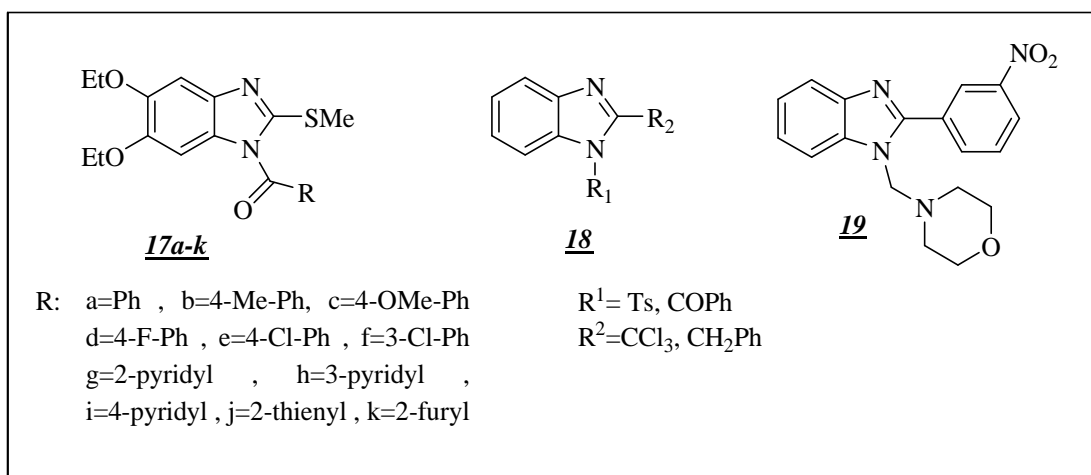


Schéma 17

2.4. Agents cytotoxiques et antitumoraux

De nouveaux bisbenzimidazoles **20-23** incorporant les unités benzimidazole, pyridoimidazole, et des imidazoquinones avec un groupe fonctionnel de pipérazinyle ont été synthétisés et considérés comme des agents cytotoxiques actifs contre de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaines, en particulier le cancer du rein, le cancer du système nerveux central, le cancer du côlon, le mélanome, et le cancer du sein [59].

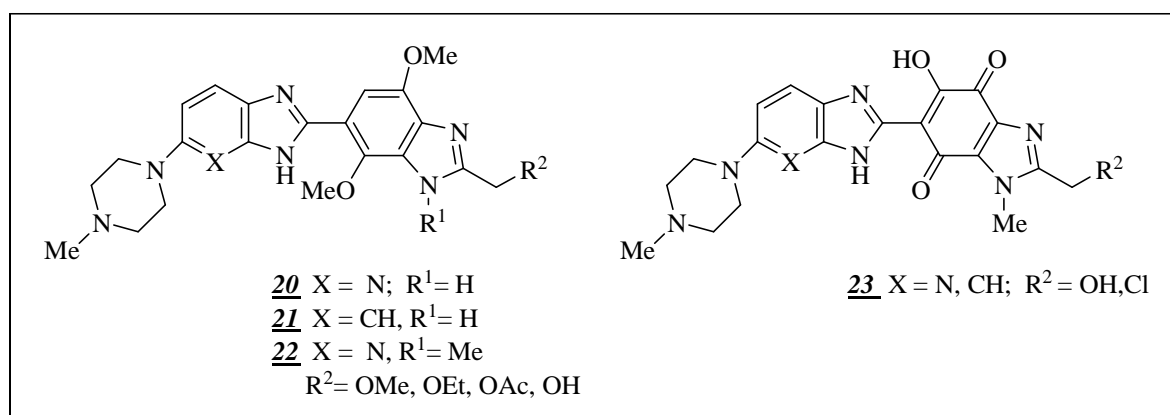


Schéma 18

De plus, le groupe alkyl-bisbenzimidazole **24** [60] et thiazolylbenzimidazole-4,7-diones **25** [61] présentent une activité cytotoxique contre des lignées cellulaires tumorales.

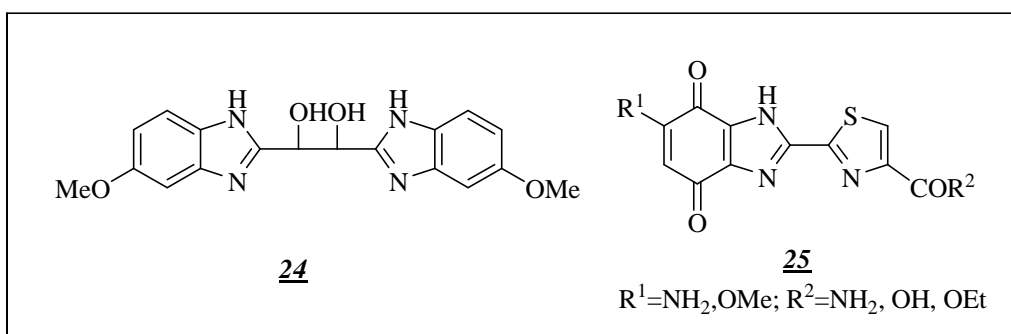


Schéma 19

Par ailleurs, de nouveaux composés bisbenzimidazoles synthétisés ont montré une inhibition efficace de la croissance des lignées cellulaires du cancer ovarien humain. Le composé **26** s'est révélé avoir, in vivo, une activité significative pour la tumeur xénogreffes [62-64].

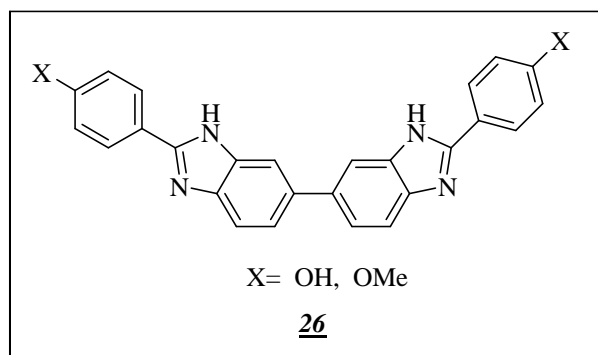


Schéma 20

2.5. Agents antihypertensif

Kumar et coll. [65] ont mis au point la synthèse d'un antihypertensif par réaction de N-alkylation du 4-méthyl-2-propyl-1H-benzo[d]imidazole-6-carboxylate de méthyle, avec 2-(4'-chlorométhyl-biphenyl-2-yl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole. Le produit est obtenu avec un rendement de 80%.

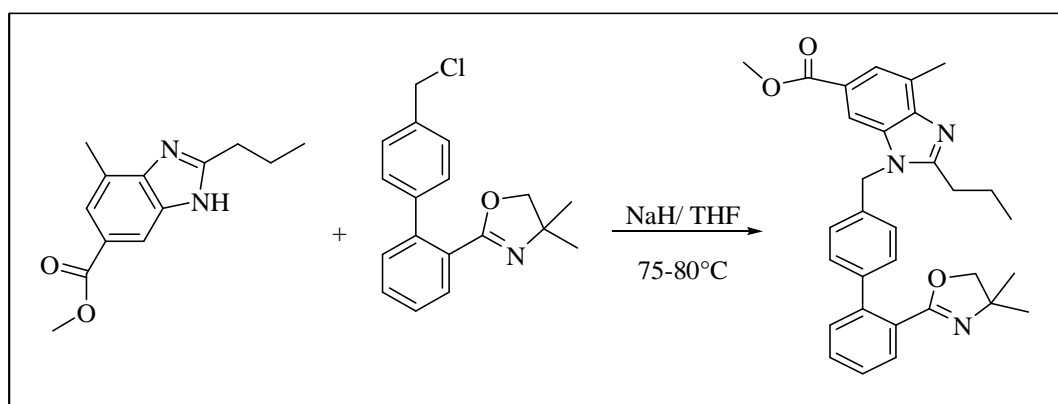


Schéma 21

2.6. Agents anti-hépatite

L'hépatite B, neuvième cause de décès dans le monde, est due à un virus à ADN de la famille des Hépadnavirus qui s'attaque au foie. Elle peut être à l'origine de maladies aiguës ou chroniques.

La N-(2-amino-1-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-benzo[d]-imidazol-6-yl)-2,6-difluoro-benzamide 27 et la N5,N5-bis-(3-méthoxy-benzyl)-1-(propane-2-sulfonyl)-1*H*-benzimidazole-2,5-diamine 28 sont apparues comme des agents antiviraux de la classe des inhibiteurs de l'hépatite B [66].

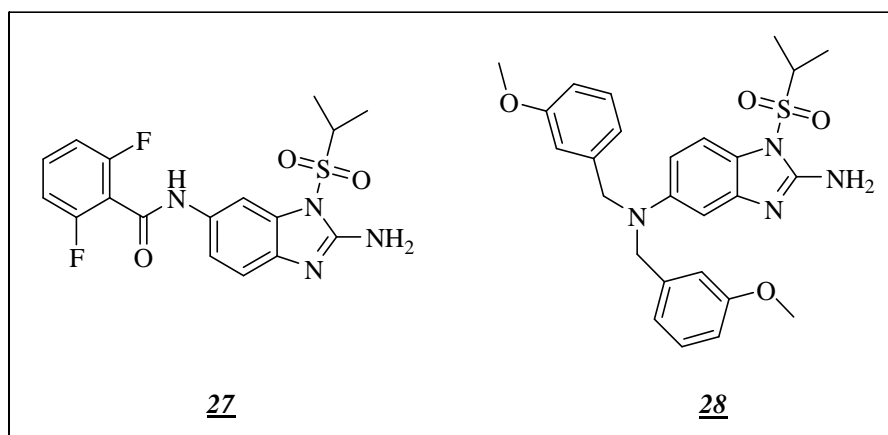
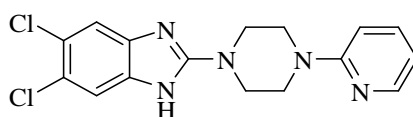


Schéma 22

Un nouveau dérivé benzimidazolique (BM601) a été identifié par Yi-bin et coll. [67] en 2014 comme un inhibiteur de la sécrétion de virions HBV et HBsAg (antigène de surface de l'hépatite B).



BM601

II. Synthèse et réactivité des benzimidazol-2-ones

1. Synthèse des benzimidazol-2-ones

Malgré les différentes méthodes de synthèse des benzimidazol-2-ones, celles-ci restent limitées à cause de quelques inconvénients, tels que, l'utilisation des produits chimiques nocifs comme le monoxyde de carbone, l'utilisation des solvants organiques volatils qui diminuent le rendement des réactions, et l'utilisation d'un excès de réactifs ou de catalyseurs qui mènent à la formation de produits non désirables etc...

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant les réactions de synthèse des benzimidazol-2-ones, par exemple, en 1872, Griess et coll. [68] ont obtenu la 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-one par une réduction de N-(2-nitro-3-carboxyphényl)urée dans l'acide chloridrique en présence d'étain selon le schéma ci-dessous :

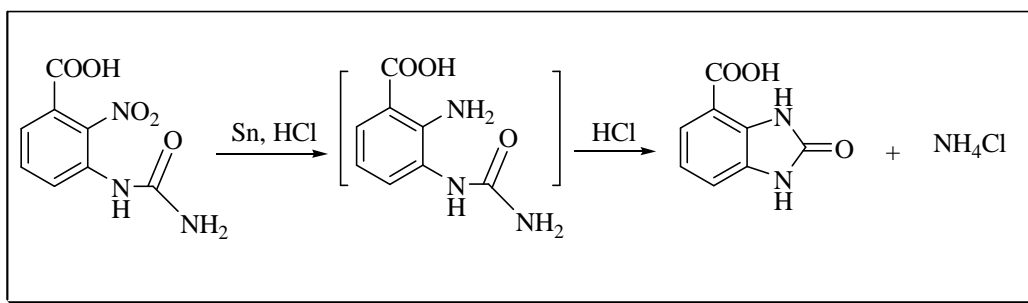


Schéma 23

Une méthode de synthèse des benzimidazol-2-ones par réaction du phosgène avec l'*o*-phénylènediamines, a été utilisée par Hartmann et coll. [69] avec un excellent rendement. La réaction a été réalisée en excès de phosgène dans un solvant organique comme le benzène, le toluène, le chloroforme ou une solution aqueuse du sel de chlorhydrate.

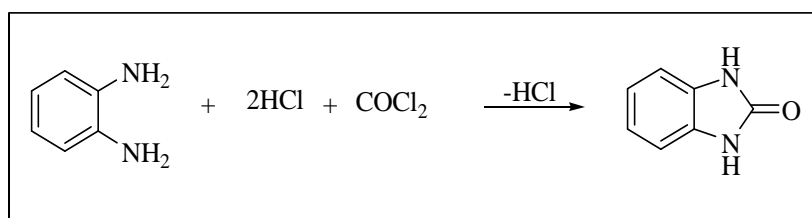


Schéma 24

Selon les travaux de Raiford et coll. [70], les benzimidazol-2-ones peuvent être préparés à partir de N-carbophenoxy-*o*-phénylènediamine en présence d'une solution d'hydroxyde de potassium.

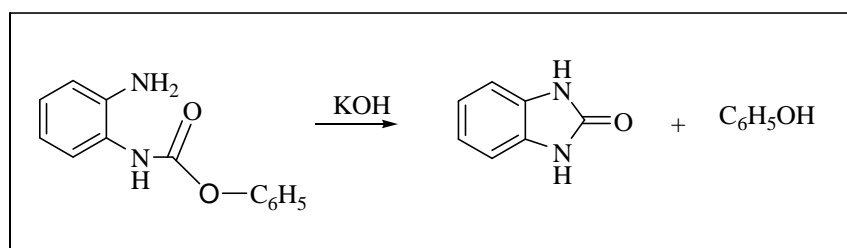


Schéma 25

Bhanage et coll. [71] ont pu obtenir la 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one à l'aide de l'urée avec l'*o*-phénylènediamine dans le DMF selon une réaction thermique allant jusqu'à 150°C et sous pression (80KPa), la réaction donne presque quantitativement la 1,3-dihydrobenzoimidazol-2-one. Cependant, lorsque cette réaction est effectuée sans solvant, le rendement en produit diminue sensiblement de 98% à 66%.

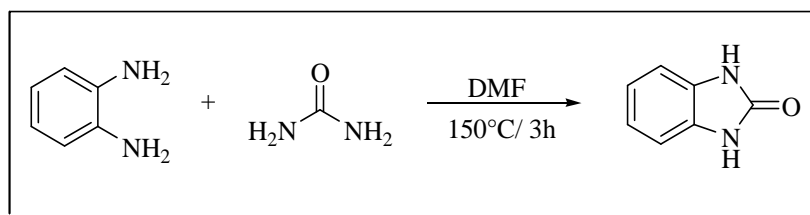


Schéma 26

Un nouveau protocole de synthèse des dérivés de la 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one a été développé par Beyer et coll. [72] par réaction de N-arylation intramoléculaire de l'urée en présence de KOH et du DMSO à 40°C.

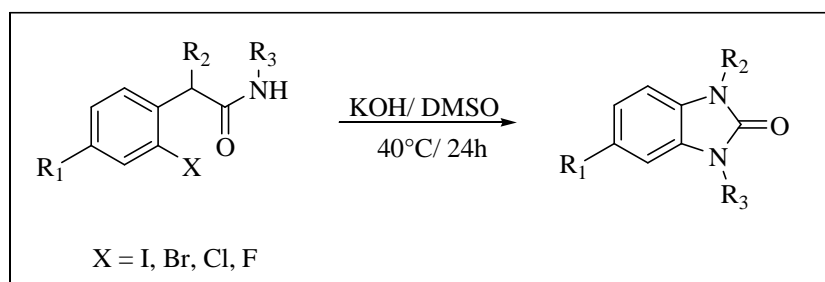


Schéma 27

De son côté Liu et coll. [73] ont synthétisé en 2013, une série de dérivés benzimidazol-2-ones par réaction de carbonylation de l'*o*-phénylènediamine avec le dioxyde de carbone catalysée par le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (ou octahydropyrimido[1,2-a]azépine) (DBU) sans solvant.

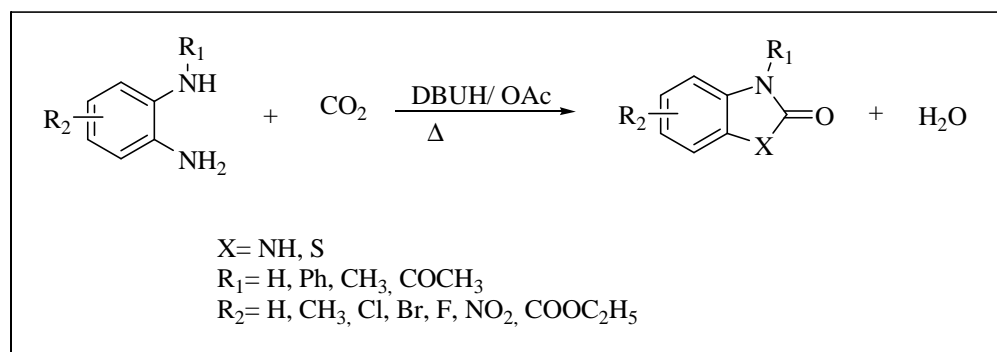
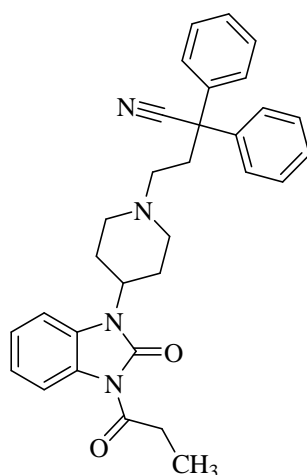


Schéma 28

2. Profil pharmacologique des benzimidazol-2-ones

2.1. Agents analgésiques

Le Bezitramide 1-(3-cyano-1,3-diphénylprop-1-yl)-4-(2-oxo-3 propionyl-3-benzimidazol-1-yl) pipéridine est un narcotique analgésique qui a été découvert en 1961, testé cliniquement en 1970, il possède des propriétés semblables à celles de la morphine. Il est plus communément commercialisé sous le nom de Burgodin [74-76].



Bezitramide

Un nouveau agoniste sélectif de CB2 qui a le potentiel d'être une cible thérapeutique prometteuse possédant un noyau benzimidazol-2-one différemment substitué a été synthétisé par Omura et coll. [77] selon le schéma ci-dessous.

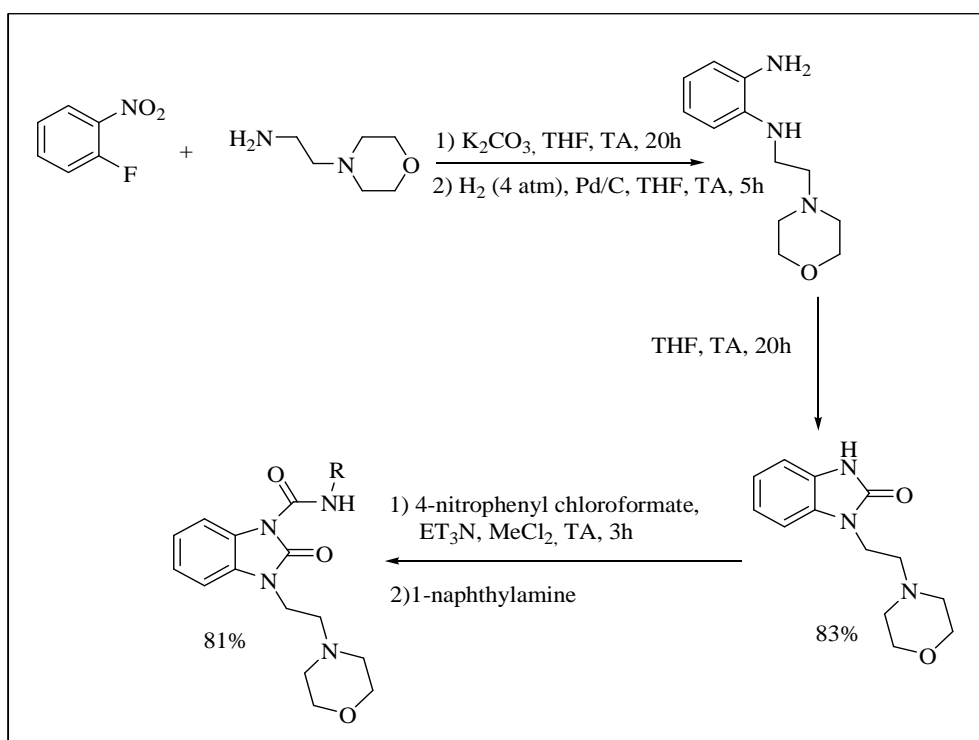


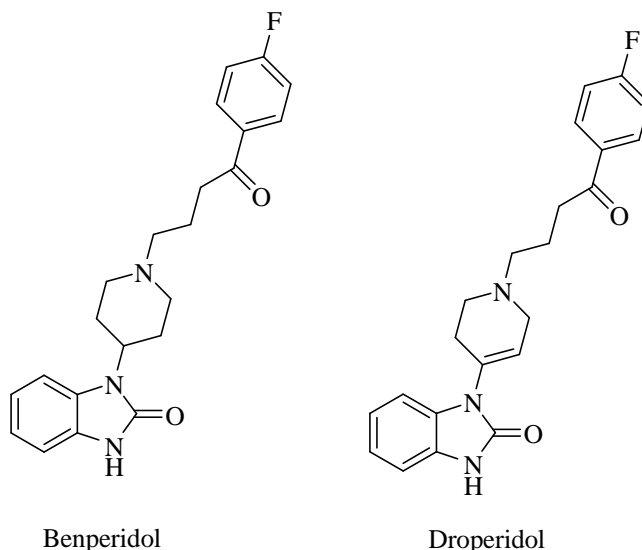
Schéma 29

2.2. Agents anti-psychotiques

Le benperidol et le droperidol, neuroleptiques, sont principalement caractérisés par leur effet antidopaminergique et une faible activité alpha1-adrénolytique.

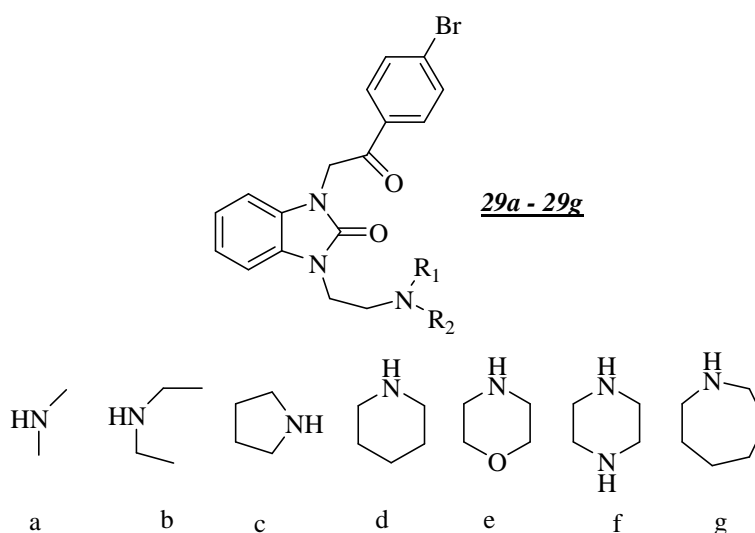
L'action inhibitrice de ces dérivés sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette et de l'area postrema (situés dans le cerveau au niveau du 4ème ventricule) leur confère une puissante

action antiémétique, particulièrement utile dans la prévention et le traitement des nausées et vomissement postopératoires et/ou induits par les analgésiques opioïdes [78].

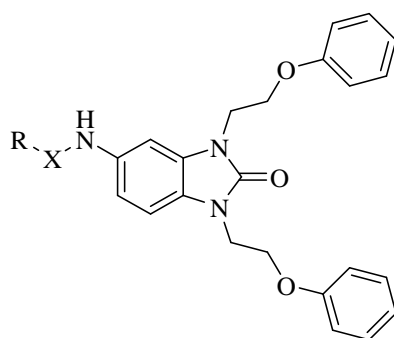


2.3. Agents antibactériens et antifongiques

Bonuga et coll. [79] ont décrit la synthèse et l'activité antibactérienne de certains nouveaux dérivés de benzimidazol-2-one **29a-29g**. Ces composés ont été criblés *in vitro* pour l'activité antibactérienne contre les bactéries Gram positif comme *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pyogenes* et bactéries de Gram négatif ; *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il a été observé que, parmi tous les composés testés, les dérivés **29e**, **29f** et **29g** montrent une forte activité contre toutes les souches bactériennes testées.

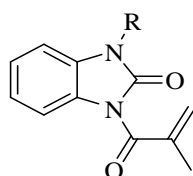


Une série de nouveaux dérivés benzimidazol-2-ones sulfonamide ont été synthétisés. Ces dérivés présentent diverses activités biologiques à savoir, antifongique (*Aspergillus niger* et *Aspergillus clavatus*), antibactérienne (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*) et antituberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*) [80].

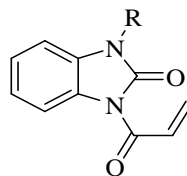


X= SO₂, CO

Shaopeng et coll. [81] ont synthétisé une série des dérivés du benzimidazol-2-one alkylés par le chlorure méthacryloyle **30a** ou chlorure de acryloyle **30b**. Ces composés ont été également évolués par leurs activités antibactériennes contre plusieurs souches de bactéries telles que *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.



30a



30b

2.4. Agents anticancéreux

Khodarahmi et coll. [82] ont travaillé sur la synthèse de certains bisbenzimidazol-2-ones N-substitués. Le dérivé 1-[(1-Isopropenyl)benzimidazol-2-one-3-carboxy]-3-[(1-isopropenyl)benzimidazol-2-one-3-sulfonyl]benzene a été testé contre des lignées cellulaires du cancer.

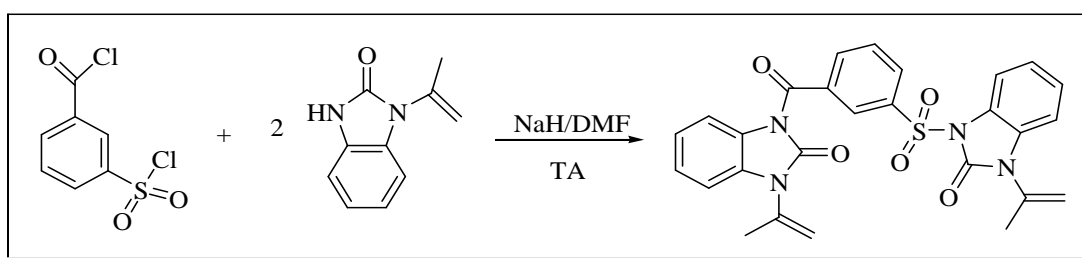
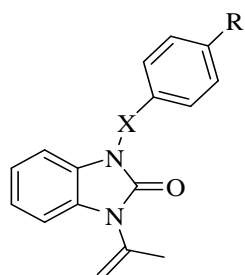


Schéma 30

D'autres travaux sur des dérivés benzimidazol-2-ones ont été publiés par la suite par ces mêmes auteurs présentent aussi une meilleure activité anticancéreuse.

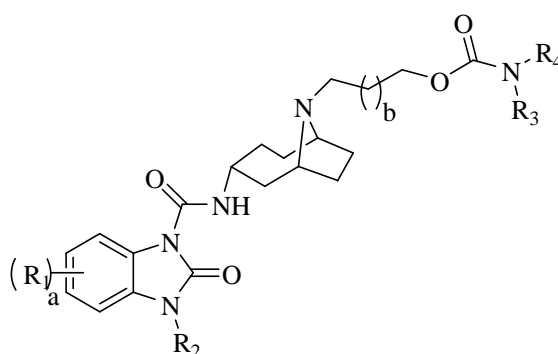


X= CO, SO₂

R= H, Me, OMe, F, SO₂NHPr

2.5. Agonistes des récepteurs de 5-HT₄

De nouveaux dérivés de benzimidazol-2-one-carboxamide ont été utilisés comme des agonistes du récepteur 5-HT₄. Ces derniers augmentent la motilité intestinale et pourraient être utilisés dans le traitement du reflux gastro-oesophagien et la parésie intestinale (constipation) [83].



Conclusion

Après cette mise au point bibliographique et comme nous venons de le voir précédemment, la structure benzimidazolique est présente dans un nombre important des composés naturels et synthétiques, cet hétérocycle présente diverses applications dans des domaines assez variés. Cette étude indique que les benzimidazoles, et en particulier les benzimidazol-2-ones, constituent des pistes prometteuses pour le développement de nouveaux agents médicamenteux, industriels etc ...

La chimie des dérivés benzimidazoliques présente une richesse très importante due à la présence de différents sites réactifs qui peuvent être engagés dans des réactions d'alkylation, d'amination, de chloration, de sulfuration et de cycloaddition dipolaire-1,3.

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature expliquant la synthèse des benzimidazoles, en fait celle qui débute par l'*o*-phénylènediamine reste la plus générale et la plus utile.

Chapitre II

**Synthèse de nouvelles molécules dérivées de
la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one
monosubstituées, disubstituées et
différemments substituées par la réaction de
N-Alkylation**

Introduction

Vu l'importance des dérivés benzimidazoliques dans les différents domaines, la littérature décrit une grande diversité de méthodes pour leur synthèse.

Dans ce chapitre, nous allons rapporter la synthèse de nouvelles molécules dérivées de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one monosubstituées et disubstituées par la réaction de N-alkylation, ces dérivés peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles par réactions de cycloadditions dipolaire-1,3.

Le schéma réactionnel que nous proposons est le suivant :

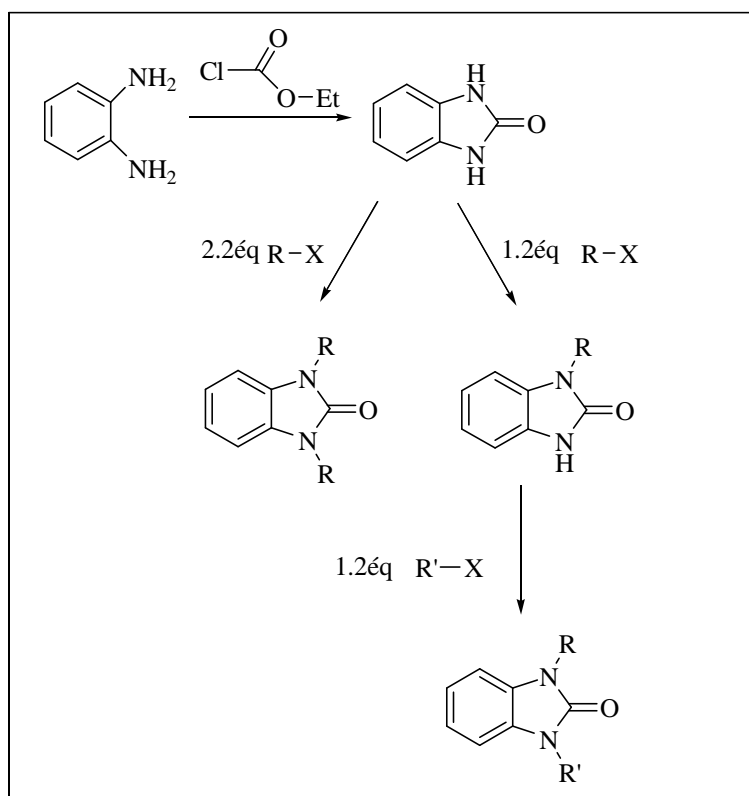


Schéma 31

Dans un premier essai, la réaction de N-alkylation de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one avec 1.2 équivalents d'agent alkylant, conduit seulement aux produits monoalkylés. En augmentant les quantités stœchiométriques de l'agent alkylant (2.2 équivalents) la réaction donne lieu à des produits dialkylés.

D'autre part, les produits monoalkylés obtenus contiennent un autre site azoté réactif qui peut subir des réactions d'alkylation, d'acylation, de nitration et d'halogénéation ...etc. Nous nous sommes exclusivement intéressés à réaliser une deuxième réaction de N-alkylation pour pouvoir obtenir des molécules benzimidazoliques différemment substituées.

I. Rappel sur les réactions de N-alkylation

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel, soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [84-86]), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [87]). Ces réactions présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier.

Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [88]. Cette méthode présente plusieurs avantages :

- Gain d'énergie (réaction à température ambiante).
- Bon rendement.
- Facilité d'exécution.

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse :

- La CTP liquide/liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.

- La CTP solide/liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium (K_2CO_3) dans la DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-buthylammonium (BTBA).

Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

II. Synthèse de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one : 1

Pour la synthèse de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, on trouve dans la littérature un certain nombre de travaux concernant les réactions de cyclisation au moyen de chloroformiate d'éthyle. L'*o*-phénylènediamine est un synthon très intéressant en synthèse hétérocyclique. C'est un réactif 1,3-binucléophile susceptible de réagir avec les électrophiles pour donner divers systèmes hétérocycliques azotés benzocondensés. L'*o*-phénylènediamine et ses dérivés sont souvent engagés dans des réactions catalysées par des catalyseurs métalliques à température ambiante ou à chaud dans les conditions conventionnelles ou sous micro-ondes.

On peut citer à titre d'exemple, Nabil et coll. [89], qui ont pu synthétiser la 1*H*-anthra[1,2-*d*]imidazole-2,6,11(3*H*)-trione par condensation de la 1,2-diaminoanthraquinone avec le chloroformiate d'éthyle au reflux de la pyridine, selon le schéma ci-dessous :

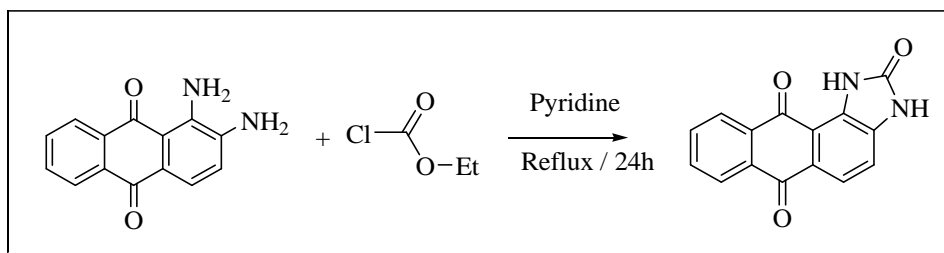


Schéma 32

En se basant sur les mêmes conditions de travail décrites ci-dessus, nous avons pu synthétiser la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par condensation de l'*o*-phénylèndiamine avec le chloroformiate d'éthyle au reflux de la pyridine pendant 24 heures. Ce motif sera utilisé par la suite comme précurseur de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques (schéma 33).

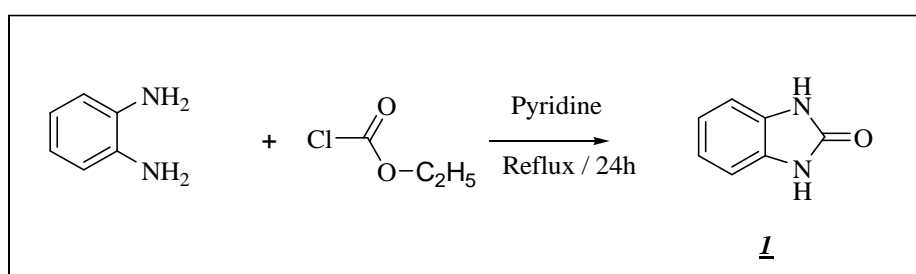


Schéma 33

Le produit attendu a été obtenu avec 79% du rendement, sa structure est confirmée par les méthodes spectroscopiques classiques RMN¹H, RMN¹³C et spectrométrie de masse.

III. Synthèse des dérivés de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one monosubstitués

1. Action des chaînes carbonées monohalogénées sur le composé 1

Les dérivés du benzimidazole peuvent être considérés comme des homologues de l'imidazole, pouvant conduire à des surfactants avec des propriétés thermiques semblables, ou supérieures à celles de sels d'imidazolium.

En 2012, Ennajih et coll. [90] ont préparé des surfactants dérivés des sels de benzimidazolium N-alkylés par des chaînes carbonées ayant une stabilité thermique supérieure, afin de les employer pour la modification de la montmorillonite.

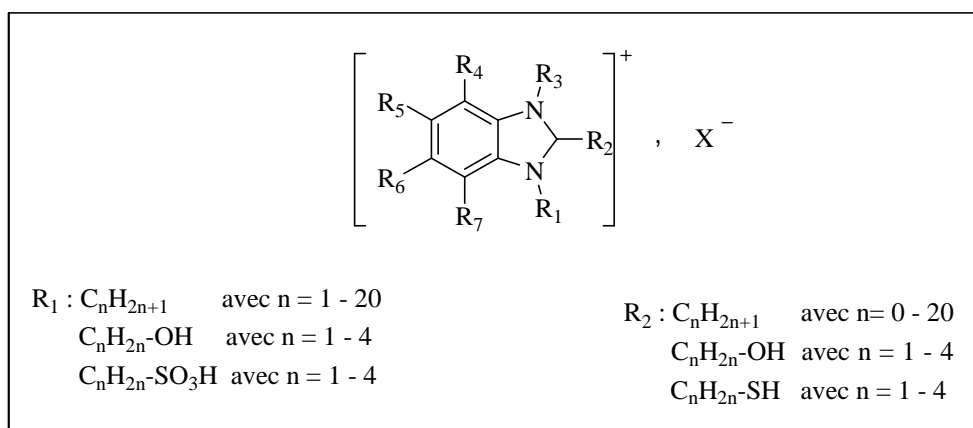


Schéma 34

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouvelles molécules monoalkylées à longues chaînes associant le motif 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one. Pour cela, nous avons réalisé la condensation des différents bromures d'alkyles avec le composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide (schéma 35).

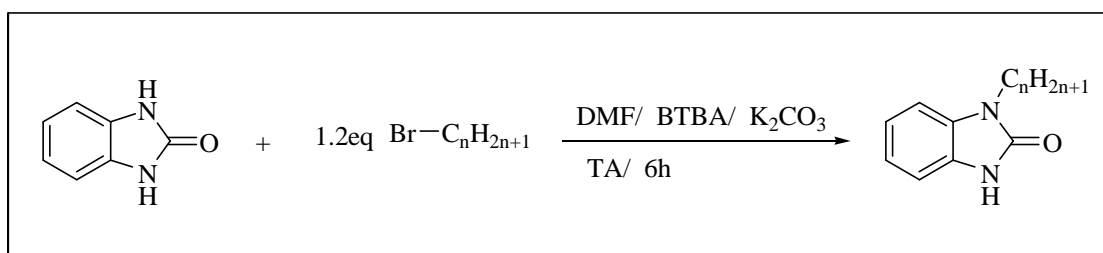


Schéma 35

Les dérivés monoalkylés ont été obtenus avec des rendements très satisfaisants allant de 65 à 92% selon le tableau suivant :

<i>N° composé</i>	<i>n</i>	<i>Rendement %</i>
<u>31</u>	4	83
<u>32</u>	8	92
<u>33</u>	9	80
<u>34</u>	10	70
<u>35</u>	12	65
<u>36</u>	14	78
<u>37</u>	16	84

Tableau 1 : Rendements des composés 1-alkyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

Les produits synthétisés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifiés par les méthodes spectroscopiques classiques RMN¹H, RMN¹³C, et spectrométrie de masse.

1.1. Caractérisation spectrale de 1-octyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : 32

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé monosubstitué 32.

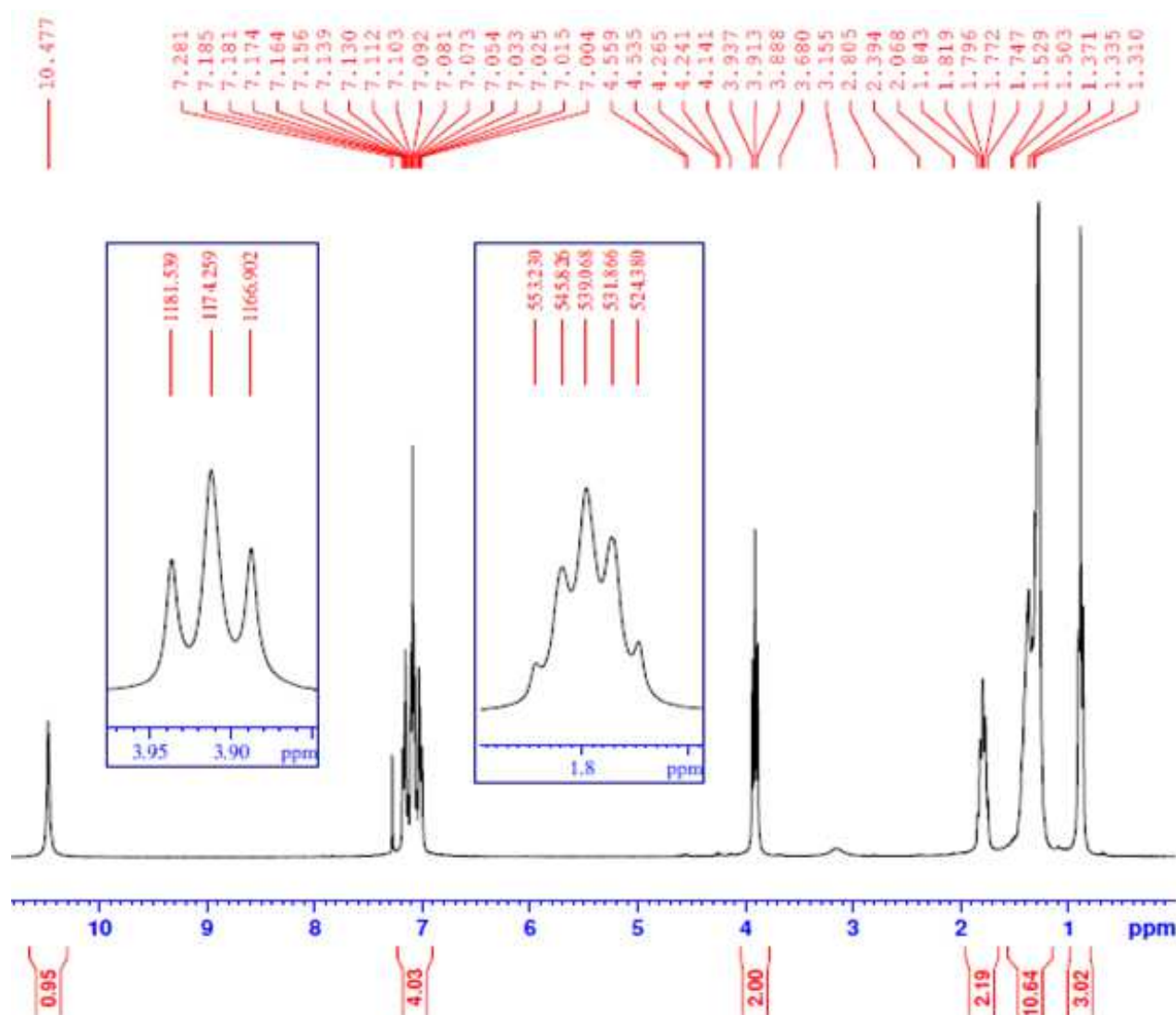


Figure 1 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 32

Le spectre RMN¹H (figure1) met en évidence un triplet relatif aux protons du groupement CH₃ à 0.9 ppm, les protons aliphatiques résonnent entre 1.31-1.52 ppm, un triplet centré à 3.91 ppm relatif aux protons CH₂-N, un singulet à 10,47 ppm relatif au proton du NH, et un multiplet entre 7.00 et 7.18 ppm correspond aux protons aromatiques.

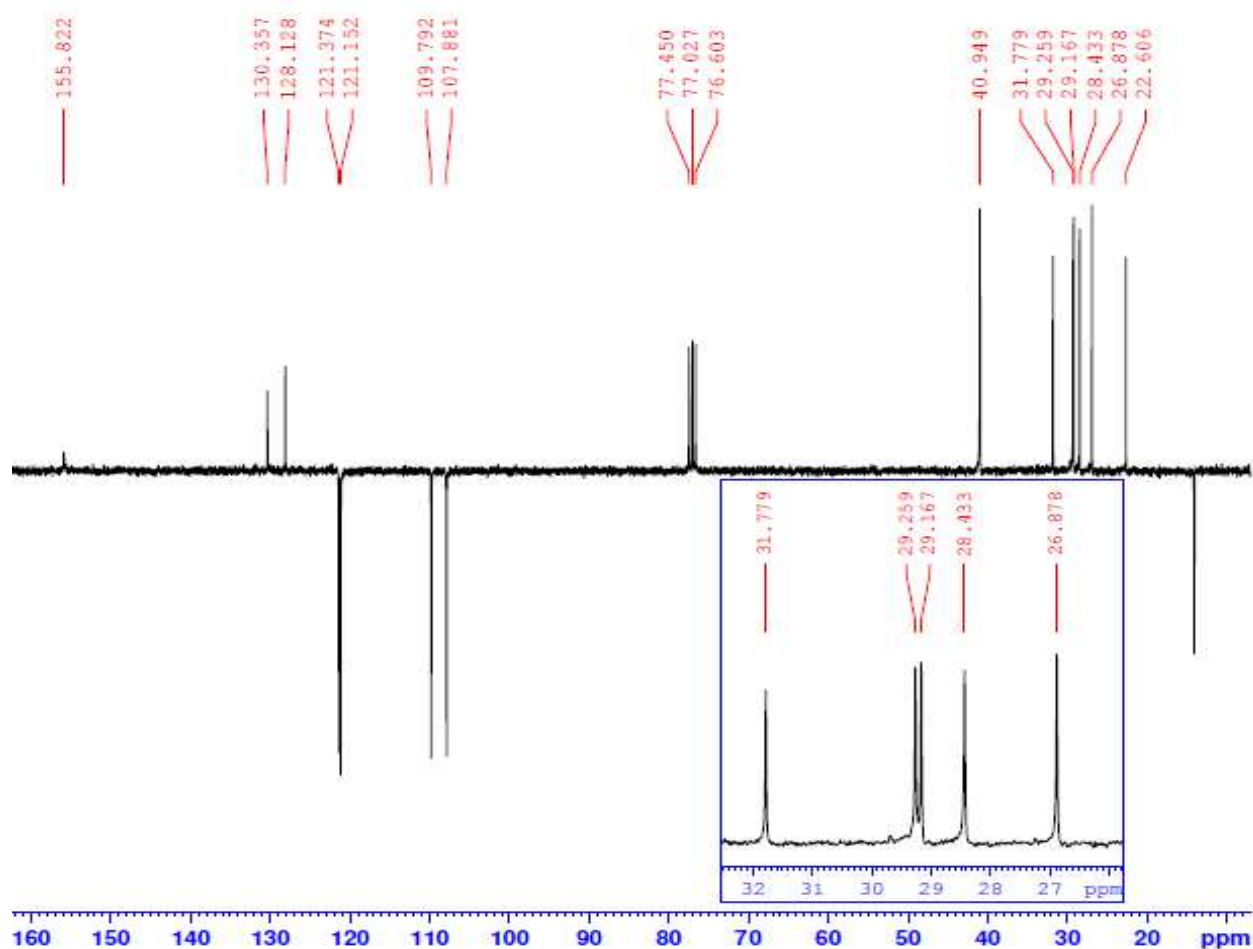


Figure 2 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **32**

Le spectre RMN¹³C révèle essentiellement un signal à 14 ppm correspond au carbone du groupement CH₃ de la chaîne carbonée, des signaux relatifs aux carbones aliphatiques à 40.95, 31.78, 29.26, 29.17, 28.43, 26.88, et 22.61 ppm, et un pic à 155.82 ppm correspond au groupement carbonyle(C=O).

➤ **Etude cristallographique du 1-octyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one: **32****

L'importance de cette étude réside dans la détermination de la structure complète du composé.

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé **32** dans une l'hexane/acétate d'éthyle. Les cristaux utilisés pour cette étude se présentent sous forme d'aiguilles incolores.

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *P*2₁/*c*.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées dans le tableau ci-dessous.

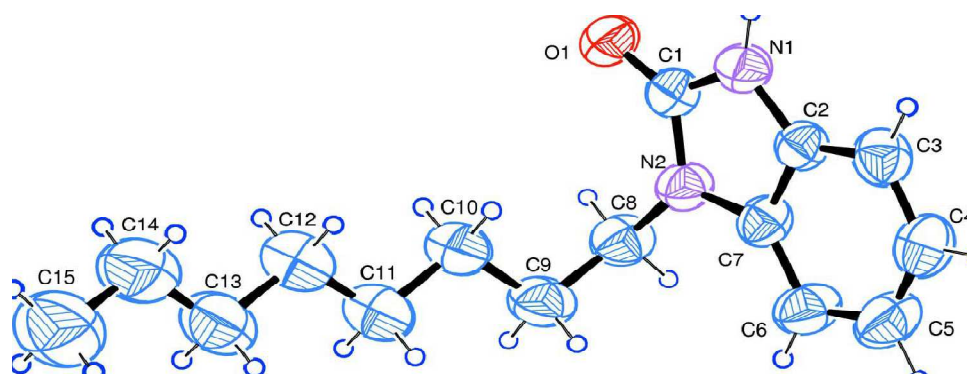


Figure 3 : Vue ortep du composé **32** [91]

$C_{15}H_{22}N_2O$	$M_r = 246.35$
Monoclinic, $P2_1/c$	Hall symbol: -P 2ybc
$a = 14.8888 (18) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$b = 5.8395 (6) \text{ \AA}$	Cell parameters from 3020 reflections
$c = 16.6778 (19) \text{ \AA}$	$\theta = 2.4\text{--}26.5^\circ$
$\beta = 91.448 (3)^\circ$	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1449.6 (3) \text{ \AA}^3$	$T = 296 \text{ K}$
$Z = 4$	Needle, colourless
$F(000) = 536$	$0.54 \times 0.43 \times 0.12 \text{ mm}$
$D_x = 1.129 \text{ Mg m}^{-3}$	
Bruker X8 APEX diffractometer	1971 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: fine-focus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.030$
Graphite monochromator	$\theta_{\text{max}} = 26.5^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.4^\circ$
φ and ω scans	$h = -18 \rightarrow 18$
8760 measured reflections	$k = -5 \rightarrow 7$
3020 independent reflections	$l = -19 \rightarrow 20$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.143$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0608P)^2 + 0.2949P]$
$S = 1.03$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
3020 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
164 parameters	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.14 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: <i>SHELXL97</i> (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001x F_c 2\lambda^3/\sin(2\theta)] - 1/4$ Extinction coefficient: 0.010 (2)

Tableau 2 : Données cristallographiques du composé **32**

1.2. Caractérisation spectrale du composé 1-dodecyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 35

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du produit monosubstitué 35.

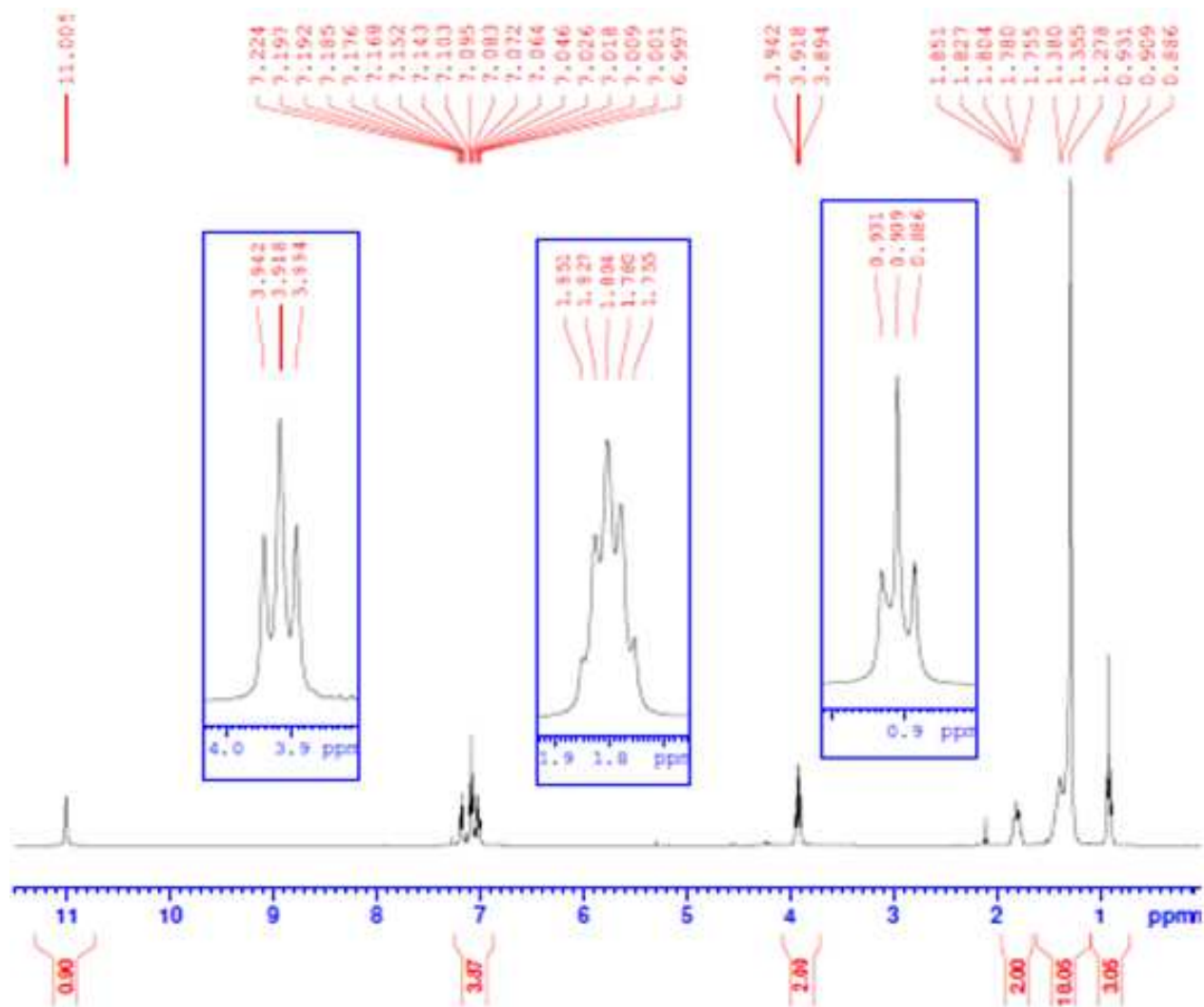


Figure 4 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé 35

Le spectre RMN ^1H du composé 35 (figure 4), présente les signaux caractéristiques suivants :

Un triplet centré à 0.9 ppm correspond aux 3 protons du groupement CH_3 , un massif à 1,8 ppm relatif aux 18 protons de groupements CH_2 , un triplet centré à 3,91 ppm correspond aux deux protons $\text{CH}_2\text{-N}$, les quatres protons aromatiques résonnent entre 7.22 et 6.99 ppm, et un singulet à 11,00 ppm correspond au proton du groupement NH .

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 5), on peut noter la présence d'un signal à 155.82 ppm correspond au groupement carbonyle, deux signaux des deux carbones quaternaires résonnent

respectivement à 130,33 ppm et 128,33 ppm, quatre signaux à 107.81, 109,87, 121,03 et 121.34 ppm correspondent aux CH carbones aromatiques, et un signal à 14.12 ppm relatif au carbone de CH₃ de la chaîne aliphatique.

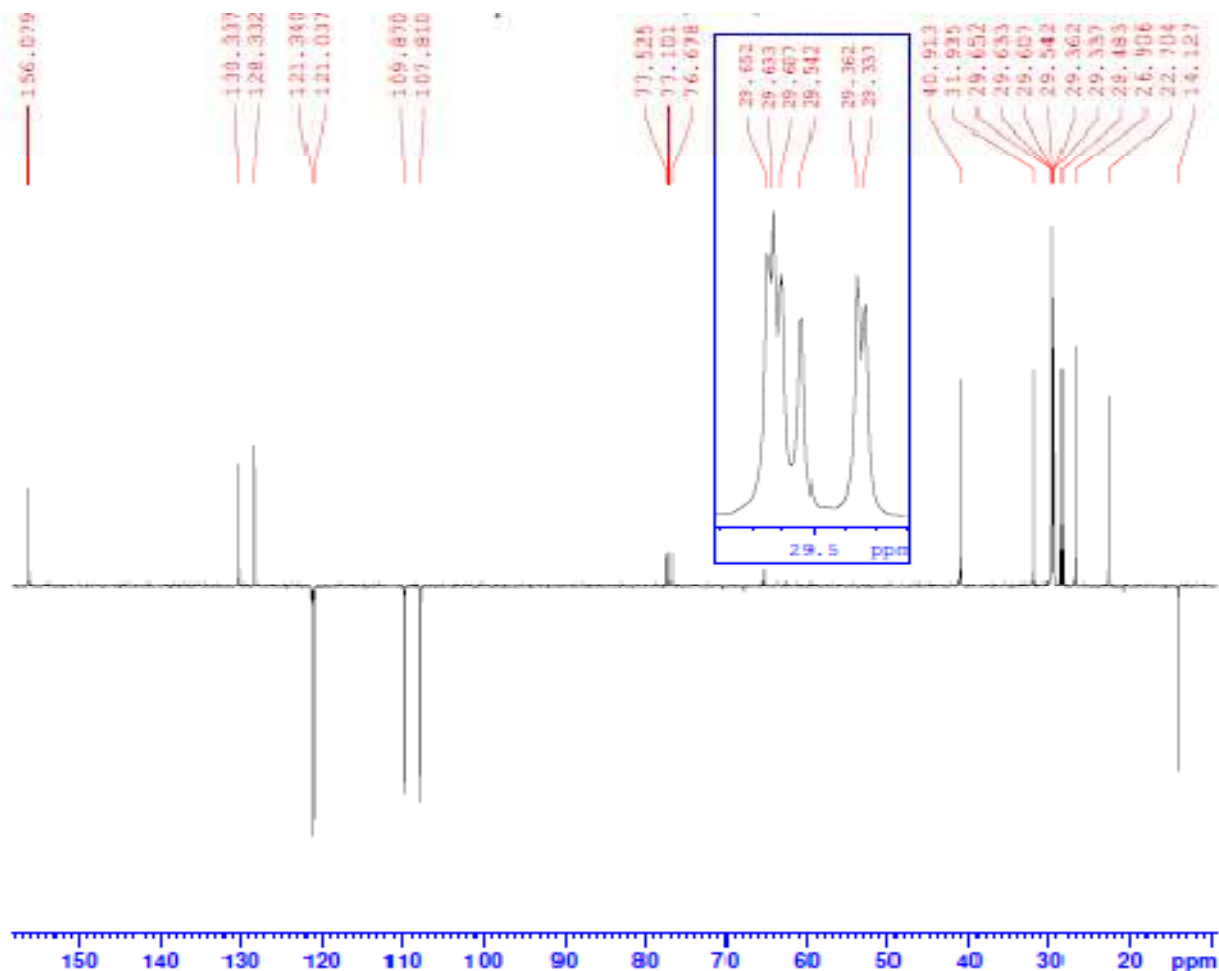


Figure 5 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **35**

1.3. Etude cristallographique du 1-dodecyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one: **35**

Les cristaux utilisés dans cette étude ont été obtenus lors de l'évaporation d'une quantité du composé dans une solution de l'hexane/acétate (1/2) à température ambiante. Ils se présentent sous forme d'aiguilles incolores. L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système monoclinic. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *C2/c*.

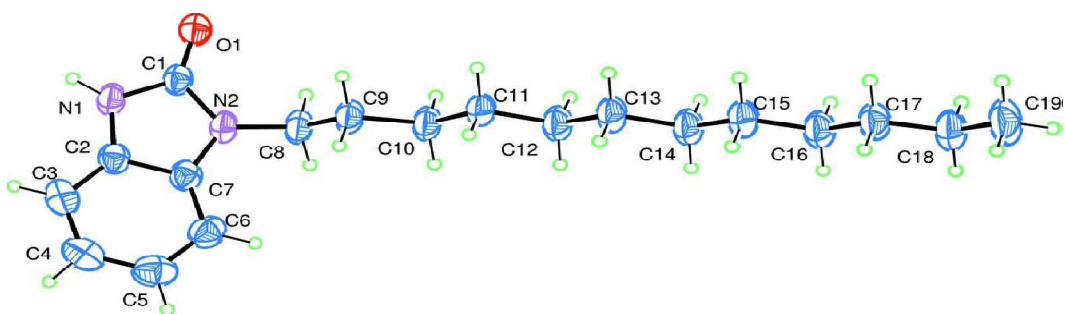


Figure 6 : Vue Ortep du composé **35** [91*]

$C_{19}H_{30}N_2O$	$F(000) = 1328$
$Mr = 302.45$	$D_x = 1.116 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $C2/c$	Melting point: 346.5K
Hall symbol: $-P 2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 38.3223(14) \text{ \AA}$	Cell parameters from 4637 reflections
$b = 4.8318(2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.4\text{--}28.7^\circ$
$c = 21.9831(8) \text{ \AA}$	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 117.843(2)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 3599.3(2) \text{ \AA}^3$	Needle, colourless
$Z = 8$	$0.47 \times 0.31 \times 0.14 \text{ mm}$
Bruker X8 APEX2 diffractometer	4637 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	3179 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.028$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.7^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.4^\circ$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 1996)	$h = -51 \rightarrow 51$
$T_{\text{min}} = 0.428$, $T_{\text{max}} = 0.743$	$k = -6 \rightarrow 6$
29002 measured reflections	$l = -29 \rightarrow 28$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.045$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.141$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0721P)^2 + 1.030P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.01$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
4637 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.21 \text{ e \AA}^{-3}$
199 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Tableau 3 : Données cristallographiques du composé **35**

2. Action du bromure d'allyle et du bromure de propargyle sur le composé 1

Afin de préparer de nouveaux dipôlarophiles contenant le motif 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one qui vont être utilisés comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques (2^{ème} partie), nous avons choisi de faire réagir le composé 1, à température ambiante, avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, dans le DMF comme solvant, en utilisant le K₂CO₃ comme base et le BTBA comme catalyseur. Ces réactions nous ont permis d'obtenir les produits monoalkylés 38 et 39 selon le schéma suivant:

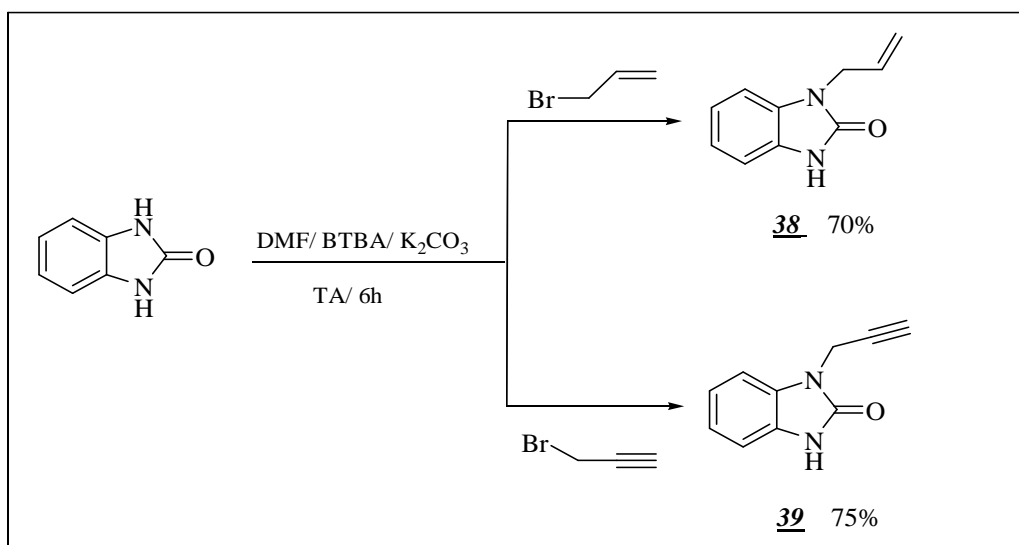


Schéma 36

La structure des produits monoalkylés 38 et 39 a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN¹H et RMN¹³C, spectrométrie de masse et RX).

2.1. Caractérisation spectrale du 1-allyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one : 38

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé 38.

On observe sur le spectre RMN¹H, un signal centré à 4.5 ppm correspond aux protons du groupement CH₂ lié à l'atome d'azote, on observe ainsi la présence d'un massif relatif au proton CH allylique entre 6.02 et 5.89 ppm, on peut noter également la présence d'un singulet relatif au proton du groupe NH à 10.19 ppm.

Tandis que sur le spectre du RMN¹³C on observe le signal du carbone allylique CH à 131.85 ppm ainsi que les signaux méthyliques à 117.52 et 43.14 ppm, le carbonyle résonne à 155.47 ppm.

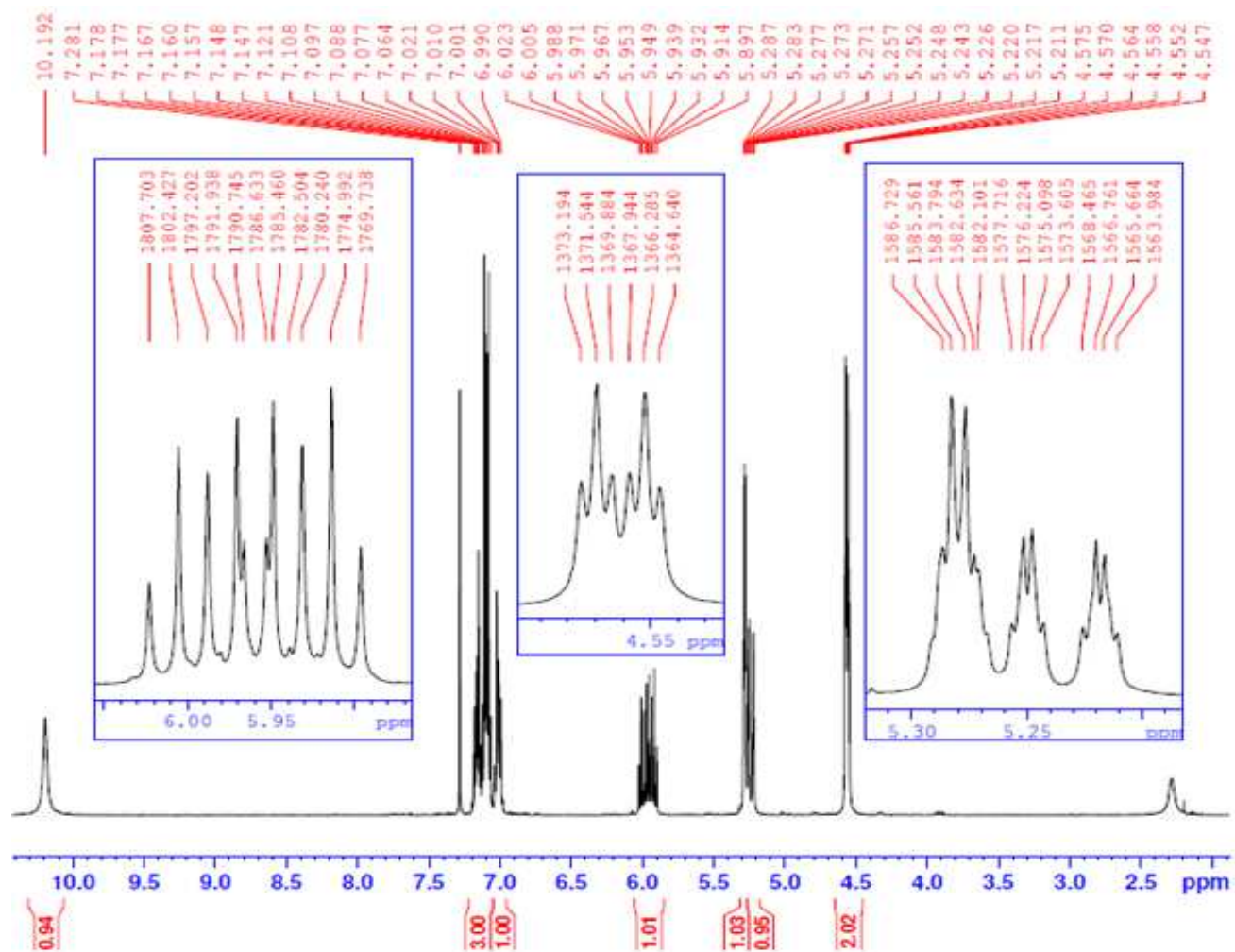


Figure 7 : Spectre de RMN^1H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 38

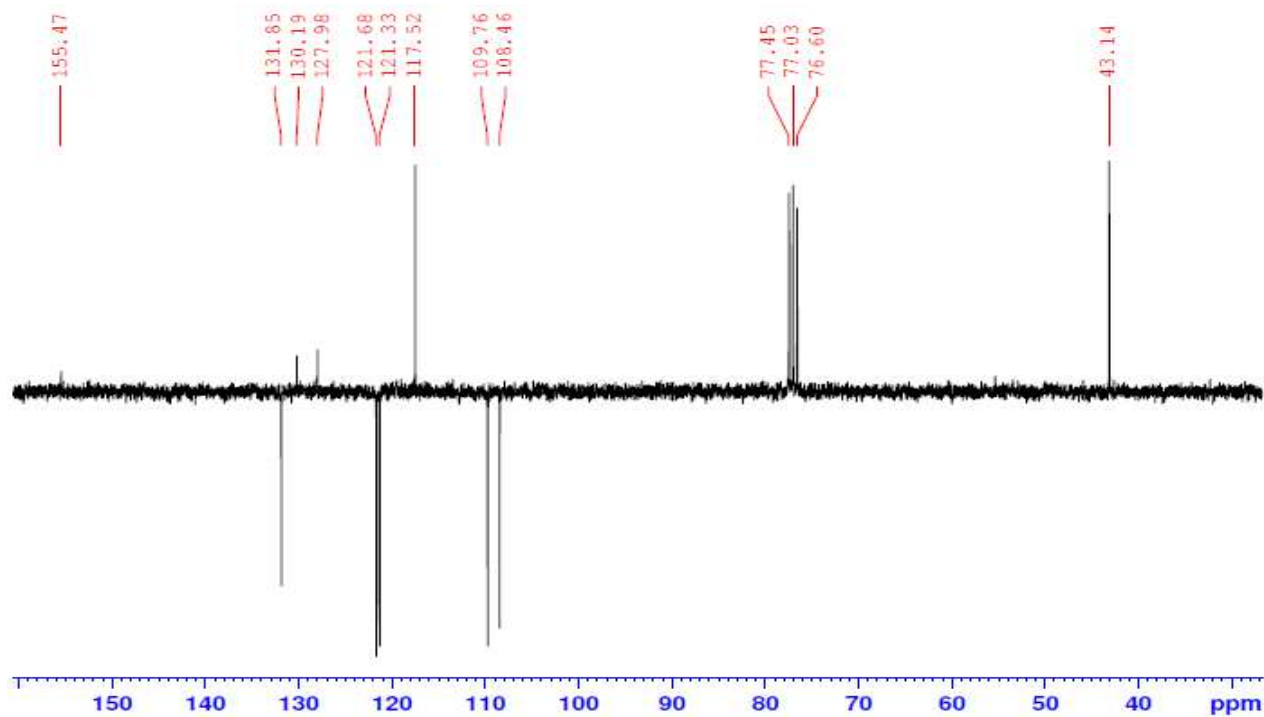


Figure 8 : Spectre de $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$; 75 MHz) du composé 38

2.2. Etude cristallographique du 1-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **38**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé dans une solution d'hexane/acétate (1/2) à température ambiante. Ils se présentent sous forme des cristaux incolores.

La structure complète de ce dérivé montre qu'il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

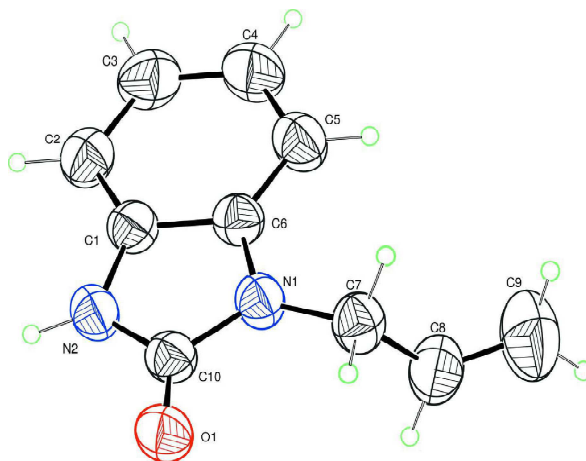


Figure 9 : vue ortep du composé **38** [92]

Nous regroupons dans le tableau ci-dessous les données cristallographiques du composé **38**

$C_{10}H_{10}N_2O$	$F(000) = 368$
$Mr = 174.20$	$D_x = 1.237 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Melting point: 343.7K
Hall symbol: -p 2ybc	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 10.2749(5) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2570 reflections
$b = 5.5787(3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.9\text{--}29.4^\circ$
$c = 16.6220(9) \text{ \AA}$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 100.976(4)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 935.35(8) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.38 \times 0.29 \times 0.27 \text{ mm}$
Bruker X8 APEX diffractometer	2570 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	1393 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.046$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 29.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.9^\circ$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 1996)	$h = -13 \rightarrow 14$
$T_{\text{min}} = 0.428$, $T_{\text{max}} = 0.743$	$k = -7 \rightarrow 7$
13429 measured reflections	$l = -22 \rightarrow 22$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier

	map
$R[F2 > 2\sigma(F2)] = 0.045$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.128$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0584P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
2570 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.14 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
120 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.14 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Primary atom site location: structure invariant direct methods
	Extinction correction: <i>SHELXL9</i> (Sheldrick,2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$ Extinction coefficient: 0.011 (4)

Tableau 4: Données cristallographiques du composé **38**

3. Action des bromures d'aryles sur la le composé **1**

Au sein de notre laboratoire, Ouzidan et coll. [93] ont mis au point la synthèse de 3-benzyl-6-bromo-2-(furan-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine par action du chlorure de benzyle sur la 6-bromo-2-(furan-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine dans les conditions de la catalyse par transfert de phase selon le schéma 37.

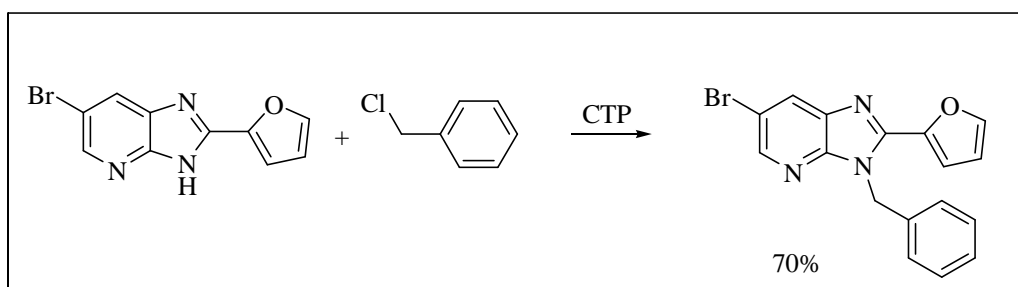


Schéma 37

Pour notre part, et dans le but de valoriser d'autres modèles renfermant le motif 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one qui peuvent présenter des activités potentielles, nous avons étudié l'action des différents bromure d'aryles (benzyle, methylbenzyle, et le nitrobenzyle) vis-à-vis du composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide dans le diméthylformamide.

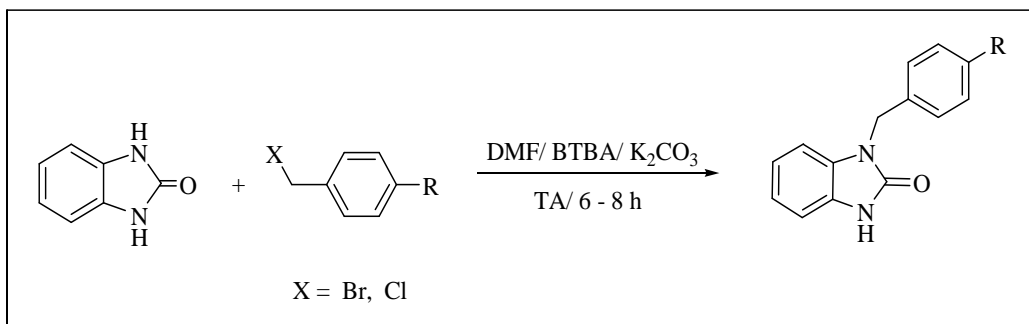


Schéma 38

Les produits monoalkylés ont été obtenus avec des rendements très satisfaisant allant de 75 à 80% selon le tableau suivant :

<i>N° composé</i>	<i>X</i>	<i>R</i>	<i>Rendement %</i>
<u>40</u>	Cl	H	76
<u>41</u>	Br	CH ₃	80
<u>42</u>	Br	NO ₂	75

Tableau 5 : rendements des composés 1-aryl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

Après une purification par chromatographie sur gel de silice, les données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C, spectrométrie de masse et RX ont confirmé les structures des produits obtenus.

3.1. Caractéristiques spectrales du 1-(4-méthylbenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **41**

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé **41**.

Sur le spectre RMN¹H (figure 10) du composé **41** on note, les signaux suivants :

Un singulet à 2.32 ppm correspond aux protons du groupement CH₃, un signal à 5.08 ppm relatif aux protons CH₂ lié à l'atome d'azote, les huit protons aromatiques résonnent entre 7.29 et 6.89 ppm, ainsi on peut constater la présence d'un singulet à 10.06 ppm relatif au proton de NH.

Sur le spectre RMN¹³C (figure 10) , on note la présence d'un signale à 21.11 ppm qui correspond au CH₃ benzylique, un pic résonne à 44.41 ppm relatif au CH₂-N , ainsi que le groupement carbonyle résonne à 155.58 ppm.

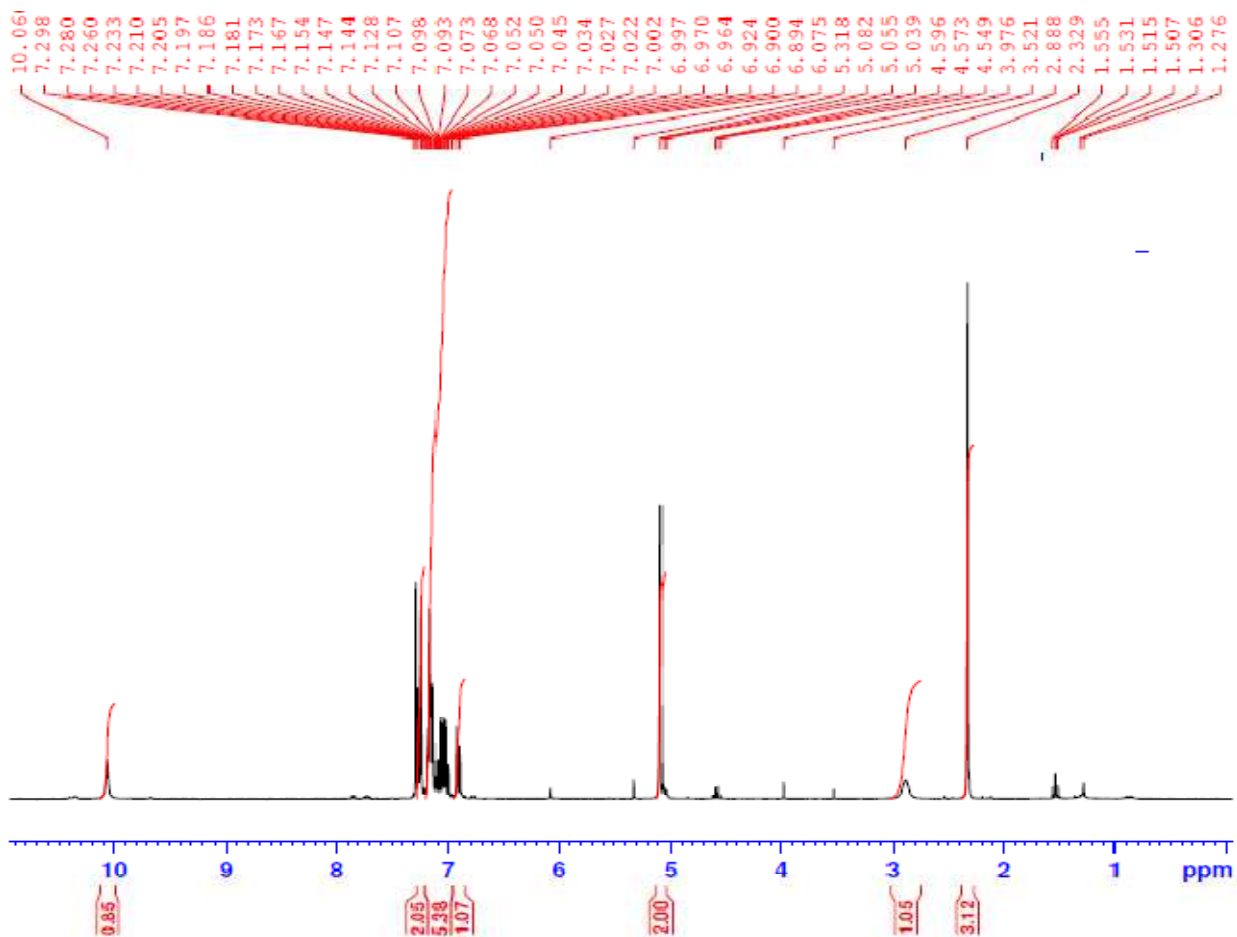


Figure 10 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé **41**

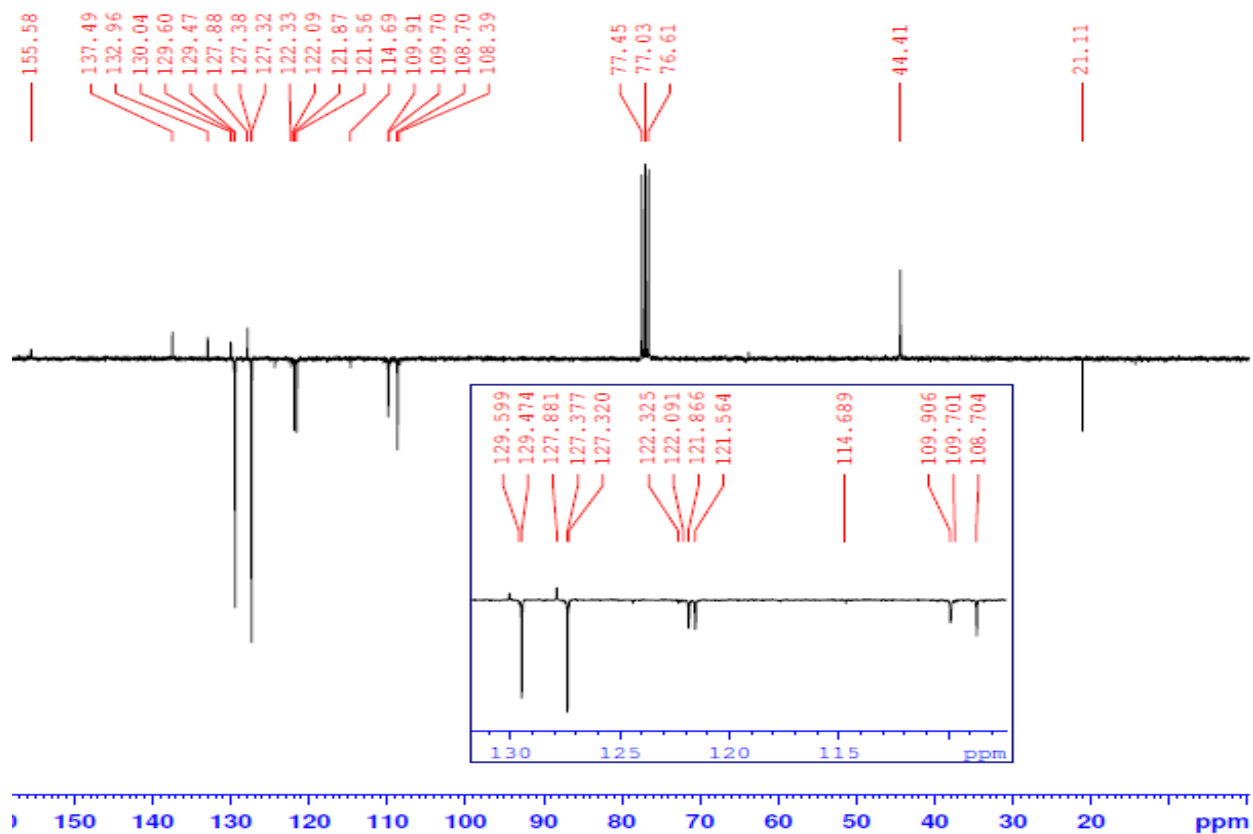


Figure 11 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **41**

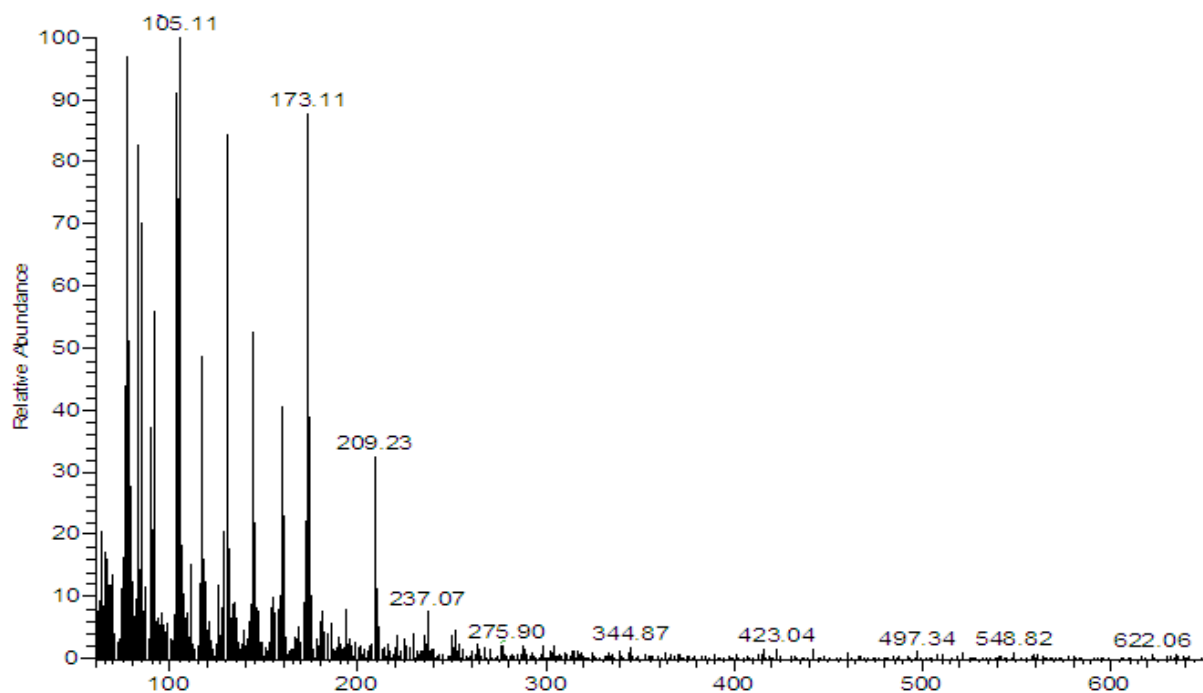


Figure 12 : Spectre de masse du composé **41**.

L'analyse du spectre de masse du composé **41** montre la présence du pic moléculaire à $m/z=237$ (figure 12), le pic $m/z= 105$ correspond à un fragment obtenu par rupture de la liaison entre le groupement méthylbenzyl et le noyau benzimidazol-2-one. Le pic $m/z= 133$ est relatif au groupement 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

3.2. Etude cristallographique du 1-(4-méthylbenzyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one : **41**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé dans l'hexane à température ambiante. Ils se présentent sous forme de cristaux incolores.

L'analyse par diffraction aux RX du monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé benzimidazolique. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.

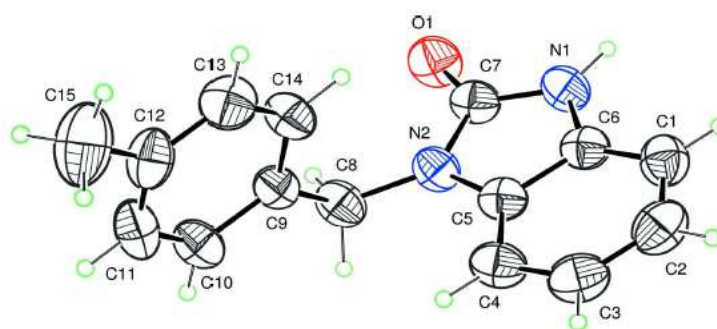


Figure 13 : vue ortep du composé **41** [94]

$C_{15}H_{14}N_2O$	$F(000) = 504$
$Mr = 238.28$	$D_x = 1.271 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/n$	Melting point: 456 K
Hall symbol: -P 2yn	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 12.5585 (5) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2570 reflections
$b = 5.7181 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 3.3\text{--}28.7^\circ$
$c = 17.4153 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 95.277 (2)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 1245.31 (8) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.51 \times 0.42 \times 0.15 \text{ mm}$
Bruker X8 APEX II diffractometer	3211 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	2157 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.029$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.7^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.3^\circ$
Absorption correction: multi-scan (<i>SADABS</i> ; Sheldrick, 1996)	$h = -16 \rightarrow 10$
$T_{\text{min}} = 0.428$, $T_{\text{max}} = 0.743$	$k = -7 \rightarrow 7$
16486 measured reflections	$l = -23 \rightarrow 23$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites Fourier map
$R[F2 > 2\sigma(F2)] = 0.044$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.122$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0511P)^2 + 0.2271P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.02$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
3211 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.17 \text{ e \AA}^{-3}$
164 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.15 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Primary atom site location: structure invariant direct methods
Secondary atom site location: difference Fourier map	Extinction correction: <i>SHELXL97</i> (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c [1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$ Extinction coefficient: 0.0047 (19)

Tableau 6: Données cristallographique du composé **41**

4. Action du chloroformiate d'éthyle sur le composé **1**

Nous avons fait réagir le 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one avec 1.2 équivalent du chloroformiate d'éthyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide dans le diméthylformamide afin d'obtenir un dérivé benzimidazolique monosubstitué **43** qui sera après un précurseur pour une deuxième réaction de N-alkylation.

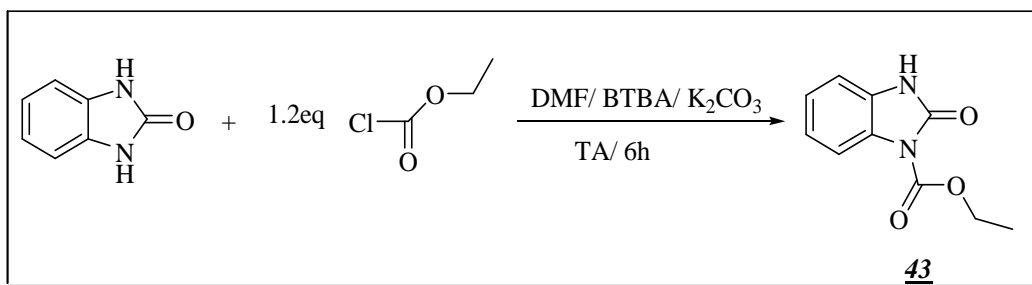


Schéma 39

Le composé 1-éthyle-carboxylate-1H-benzo[d]imidazole-2(3H)-one **43** a été obtenu avec 78% du rendement et chromatographié sur colonne de gel de silice, sa structure a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

On note sur le spectre RMN¹H la présence d'un signal à 0.97 ppm relatif aux protons CH₃ éthylique et un signal à 9.85 ppm correspond au proton du groupement NH benzimidazolique. Tandis que le spectre RMN ¹³C met en évidence la présence d'un carbone quaternaire à 154.13 ppm relatif au groupement carboxylique, ainsi un pic à 14.22 ppm qui correspond au CH₃ éthylique.

IV. Synthèse des dérivés 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one disubstitués

Dans notre laboratoire, afin d'accéder aux dérivés de benzodiazépine disubstituée par réactions de N-alkylations, Cherif et coll. [95] ont réalisé la condensation de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione avec deux équivalents du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine, le composé 1,5-bis(pyridin-2-yl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione a été obtenu avec un excellent rendement.

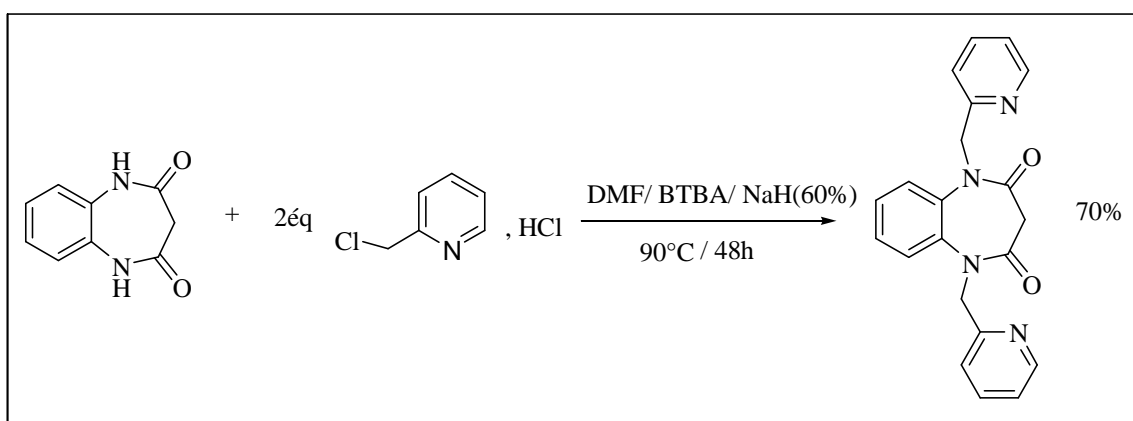


Schéma 40

Nous avons procédé à la N-alkylation de la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one pour synthétiser des composés disubstitués par différents agents alkylants en augmentant les quantités stœchiométriques. La réaction se déroule dans les conditions de la catalyse par transfert de phase

solide-liquide dans le DMF en présence de carbonate de potassium comme base et du bromure de tetra-nbutylammonium comme catalyseur selon le schéma ci-dessous :

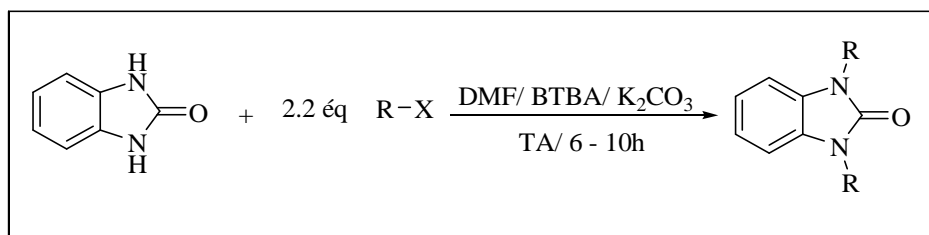


Schéma 41

Le tableau ci-dessous regroupe les différents produits obtenus avec les rendements ainsi le temps de réactions.

N° composés	R	Temps de réaction	Structures obtenues	Rendements %
<u>44</u>	C ₄ H ₉	8 heures		70
<u>45</u>	C ₈ H ₁₇	8 heures		74
<u>46</u>	C ₉ H ₁₉	7 heures		70
<u>47</u>	C ₁₀ H ₂₁	8 heures		85
<u>48</u>	C ₁₂ H ₂₅	8 heures		60
<u>49</u>	C ₁₄ H ₂₉	6 heures		77

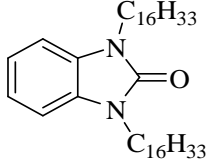
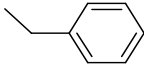
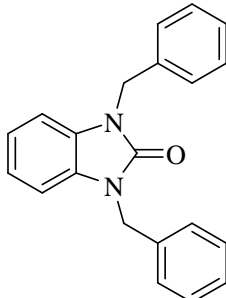
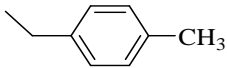
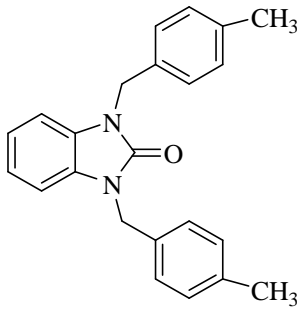

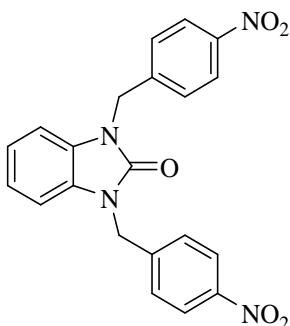
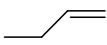
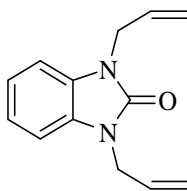
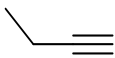
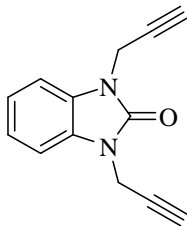
<u>50</u>	$C_{16}H_{33}$	8 heures		65
<u>51</u>		7 heures		80
<u>52</u>		8 heures		62
<u>53</u>		8 heures		75
<u>54</u>		10 heures		65
<u>55</u>		10 heures		90

Tableau 7 : structures et rendements des composés disubstitués

Pour l'établissement des structures des dérivés synthétisés, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques usuelles de RMN 1H , RMN ^{13}C , spectrophotométrie de masse et rayons X.

1. Caractérisation spectrale du 1,3-dihexadécyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one : 50

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN¹H et RMN¹³C pour le composé 50 disubstitué:

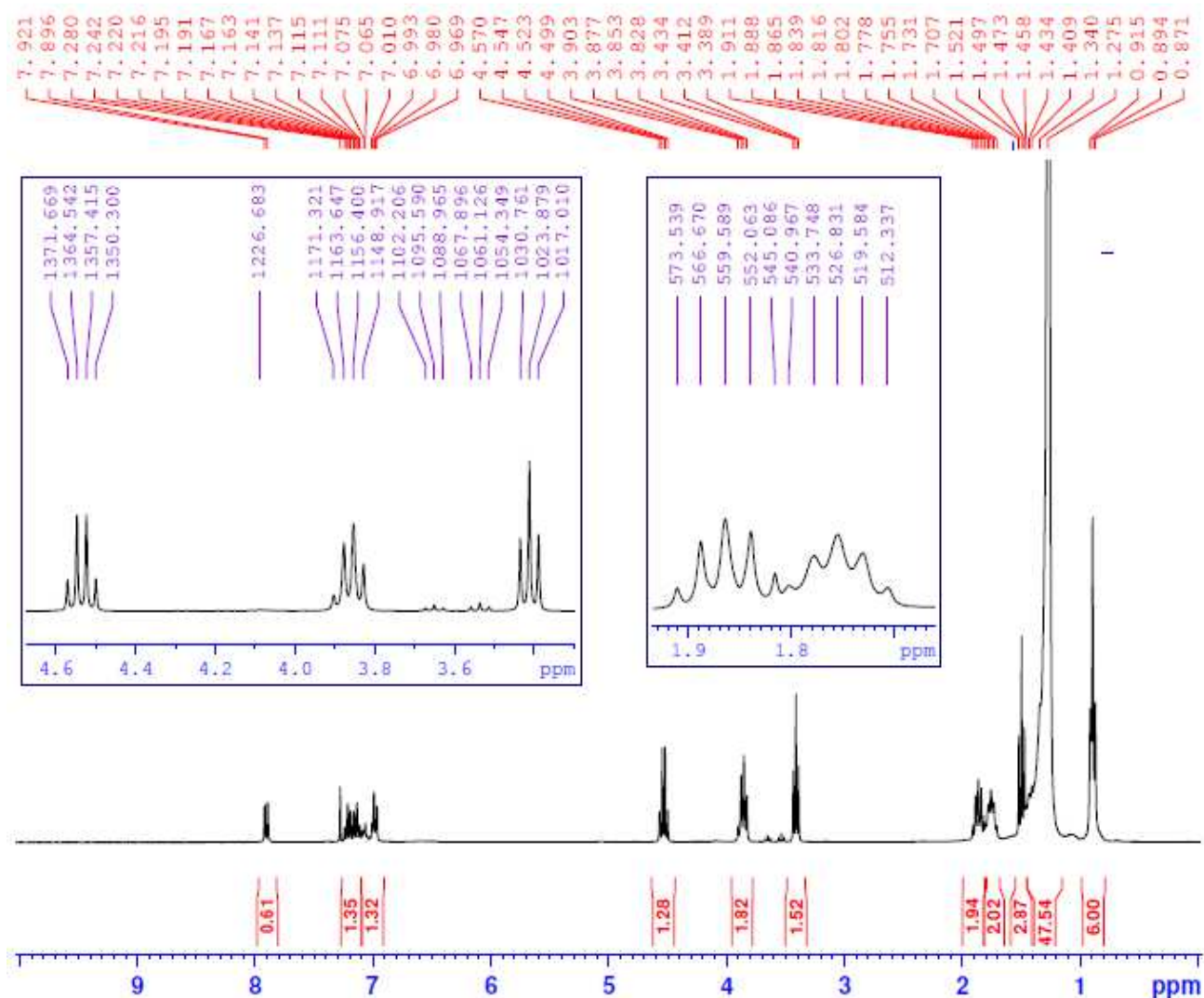


Figure 14 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 50

Sur le spectre RMN¹H, on peut noter la présence des six protons sous forme d'un triplet centré à 0.89 ppm qui correspond aux deux groupements CH₃ des chaînes aliphatiques, les protons des groupements CH₂ résonnent entre 1.27 et 1.91 ppm. des signaux entre 3.85 et 4.57 ppm relatifs aux groupements CH₂-N.

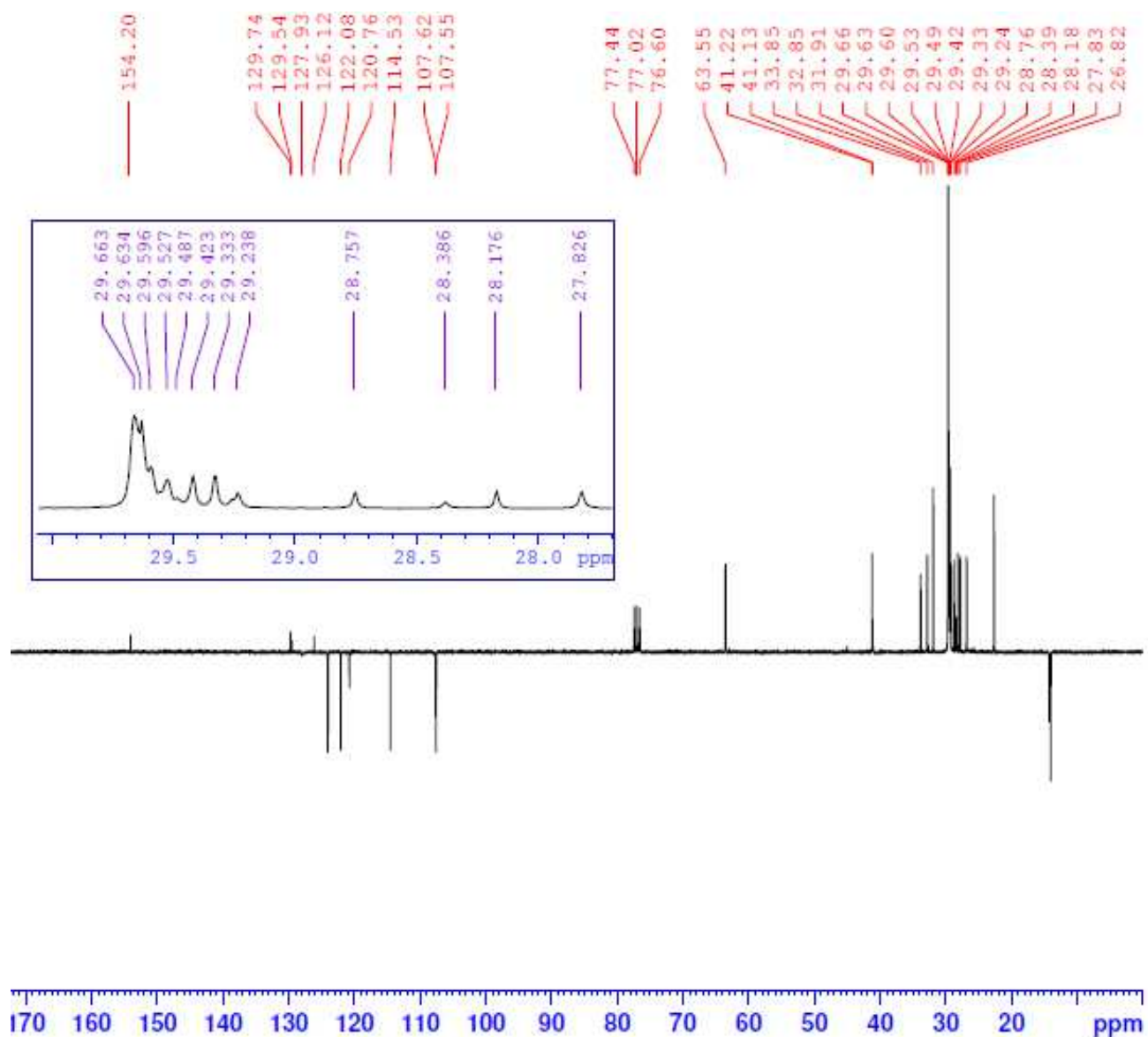


Figure 15 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **50**

Le spectre RMN¹³C montre deux pics superposés à 14 ppm relatif au CH₃ et un pic intense à 63.55 ppm relatifs aux deux groupes CH₂-N.

2. Caractérisation spectrale du 1,3-bis(4-nitrobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **53**

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C du composé **53** disubstitué :

On peut noter sur le spectre RMN¹H, la présence d'un singulet intense à 5.24 ppm correspond aux quatre protons CH₂-N, on note également la résonance des massifs à 6.81-7.19, 7.50-7.52 et 8.20-8.23 ppm relatifs aux protons des trois cycles aromatiques.

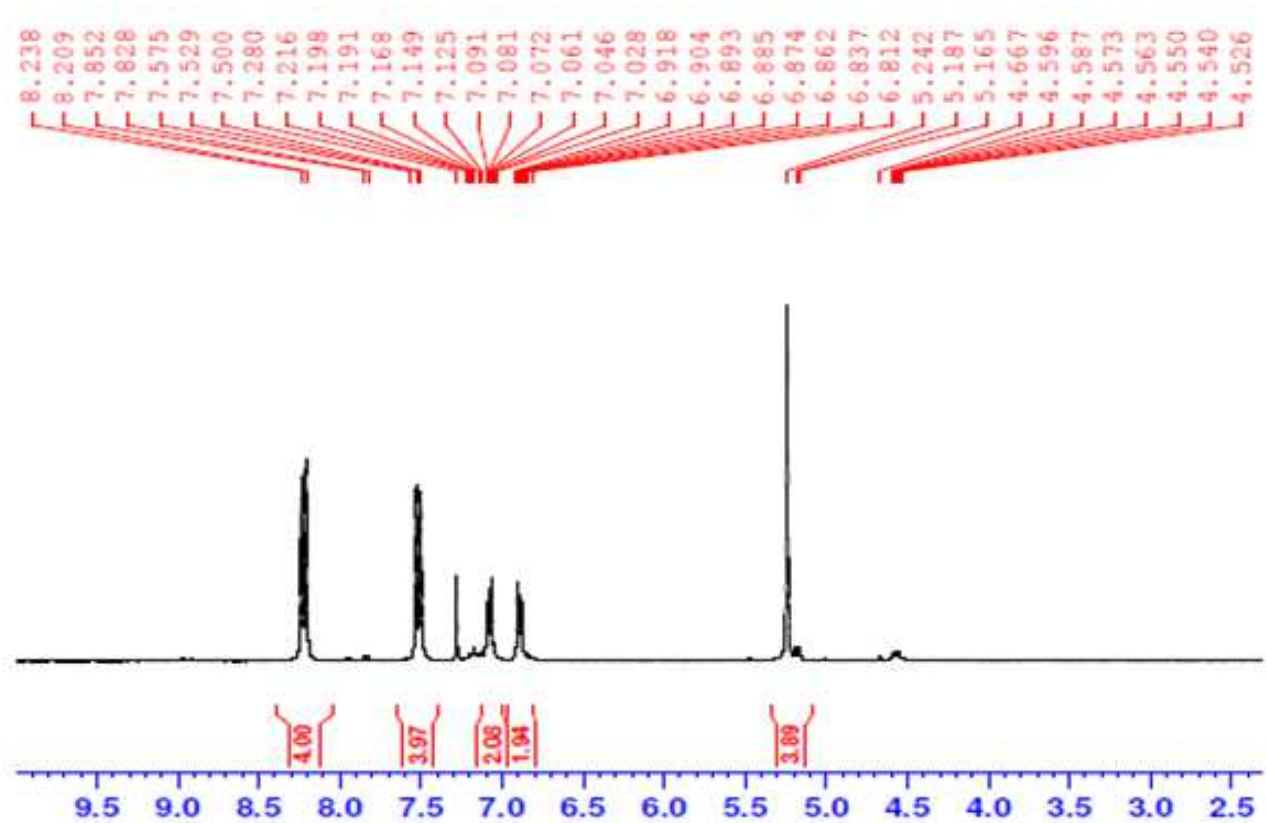


Figure 16 : Spectre de RMN^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé 53

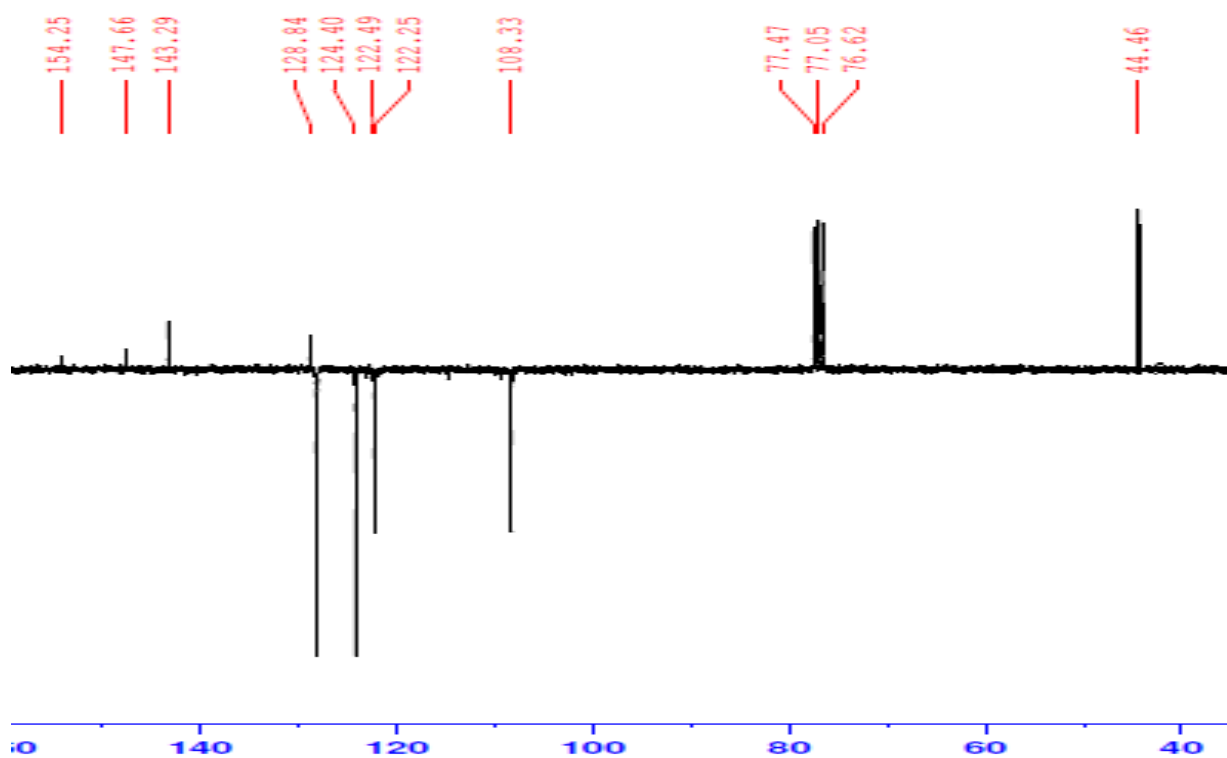


Figure 17 : Spectre de RMN^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé 53

Sur le spectre RMN^{13}C , on peut remarquer la présence des deux groupements CH_2 à 44.46 ppm sous forme d'un pic intense, ainsi des signaux à 143.29 et 147.66 ppm attribuables aux carbones quaternaires.

3. Caractérisation spectrale du 1,3-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : 55

Le spectre RMN du proton révèle les signaux suivants ; un massif entre 7.16 et 7.24 ppm attribué aux protons aromatiques, un doublet à 4,71 ppm intégrant les deux protons méthyléniques et un triplet centré à 2,31 ppm relatif au proton acétylénique.

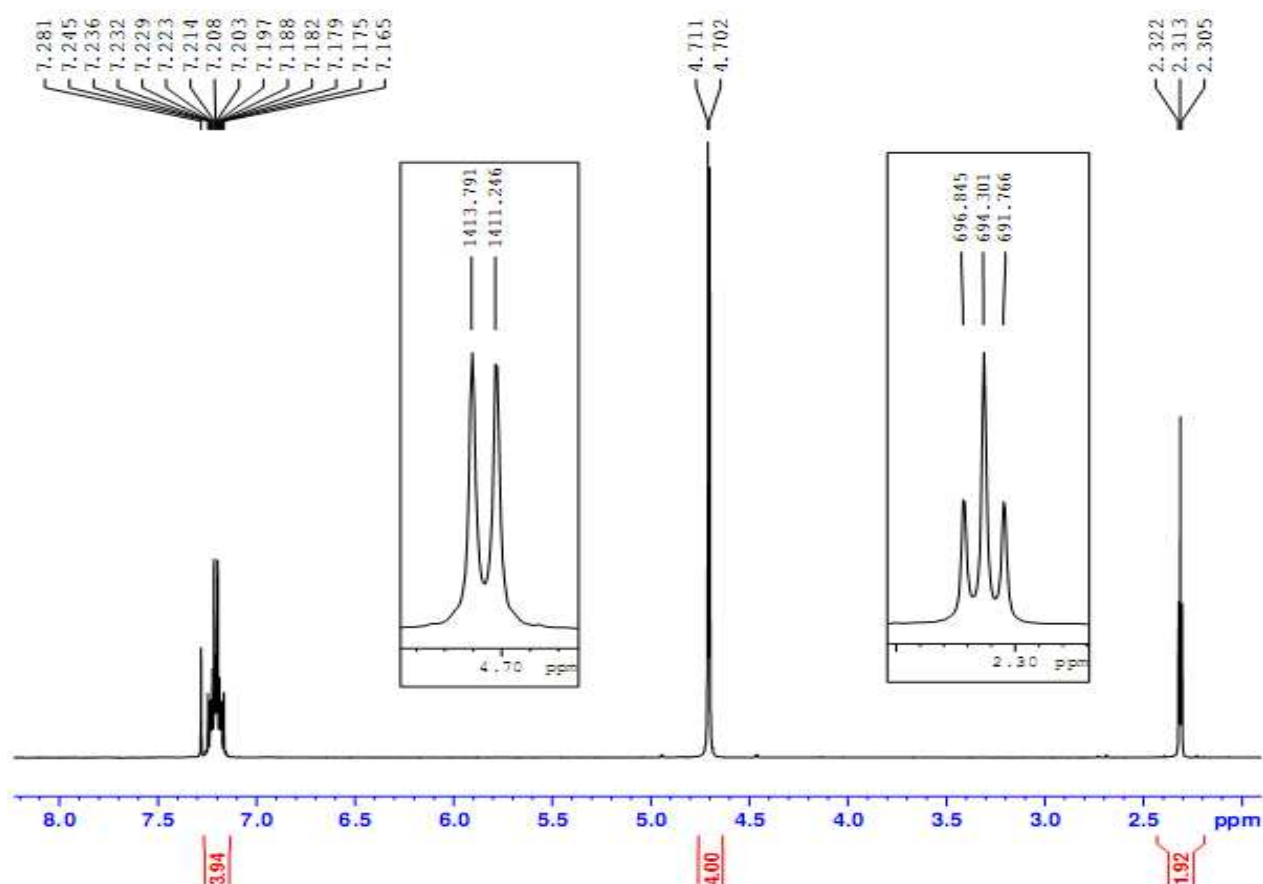


Figure 18 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 55

4. Etude cristallographique du 1,3-dibenzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : 51

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé dans l'hexane à température ambiante. Ils se présentent sous forme de cristaux incolores.

L'analyse par diffraction aux RX du monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé benzimidazolique. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace C2/c.

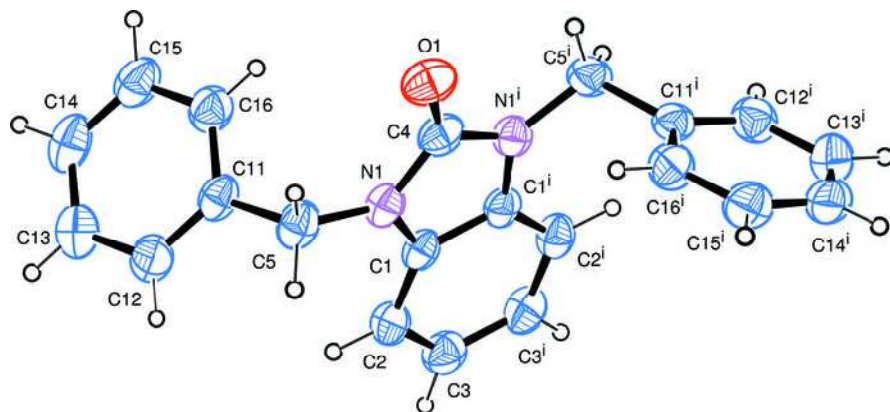


Figure 19 : Vue ortep du composé **51** [96]

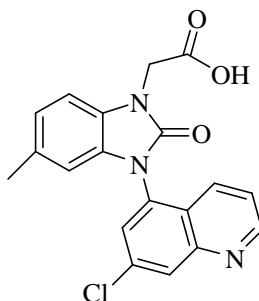
$C_{21}H_{18}N_2O$	$F(000) = 664$
$Mr = 314.37$	$D_x = 1.294 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $C2/c$	Melting point: 456 K
Hall symbol: $-C 2yc$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$
$a = 19.5983 (7) \text{ \AA}$	Cell parameters from 5000 reflections
$b = 9.0882 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 5\text{--}50^\circ$
$c = 10.0473 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.63 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 115.593 (4)^\circ$	$T = 200 \text{ K}$
$V = 1613.98 (10) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.37 \times 0.21 \times 0.15 \text{ mm}$
Agilent SuperNova Dual Cu at zero Atlas diffractometer	1611 independent reflections
Radiation source: SuperNova (Cu) X-ray Source mirror	1397 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Detector resolution: 10.4051 pixels mm^{-1} ω scans	$R_{\text{int}} = 0.028$
Absorption correction: multi-scan [CrysAlis PRO (Agilent, 2011), using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm (Clark & Reid (1995))]	$\theta_{\text{max}} = 73.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 5.0^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.950$, $T_{\text{max}} = 1.000$ $l = -12 \rightarrow 12$	$h = -23 \rightarrow 18$
7837 measured reflections	$k = -11 \rightarrow 11$, $l = -23 \rightarrow 23$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites Fourier map
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.037$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.106$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0565P)^2 + 0.4305]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.07$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$

1611 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.15 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
111 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.16 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	Primary atom site location: structure invariant direct methods
Secondary atom site location: difference Fourier map	Extinction correction: <i>SHELXL97</i> (Sheldrick,2008), $Fc^* = kFc [1 + 0.001x Fc^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$ Extinction coefficient: 0.0010 (2)

Tableau 8: Données cristallographique du composé 51

V. Synthèse de nouvelles molécules dérivées de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one différemment substituées par réactions de N-Alkylation

Compte tenu de l'ensemble des résultats rapportés par la littérature et l'intérêt biologique et pharmaceutique que représentent les composés benzimidazoliques d'une part, et les composés benzimidazoliques N-alkylés d'autre part, il nous a paru intéressant d'orienter nos recherches vers la synthèse de nouvelles molécules à base de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one N-substitués différemment. Des études réalisées par Bonnert et coll. [97] ont montré que le dérivé 56 présente une activité thérapeutique intéressante pour le traitement des troubles respiratoires tels que l'asthme ou la rhinite.



56

Parmi les produits monosubstitués préparés précédemment nous avons choisi quelques uns pour les faire réagir avec d'autres agents alkylants. Nous avons donc effectué une deuxième réaction de N-alkylation afin d'obtenir des dérivés de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one différemment substitués qui peuvent être révélés biologiquement actifs.

1. Synthèse du 1-allyl-3-alkyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one : 57, 58, 59, et 60

En vue de développer de nouveaux dérivés benzimidazoliques, nous avons fait réagir différents composés monoalkylés (34, 35, 36 et 37) avec le bromure d'allyle dans les conditions de catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le K_2CO_3 comme base. Le

mélange réactionnel est agité pendant 6 à 10 heures à une température ambiante dans le DMF et conduit aux nouveaux produits différemment substitués.

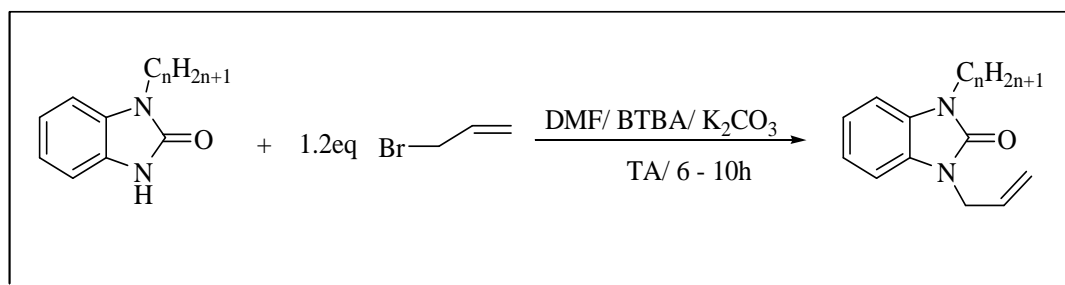


Schéma 42

On regroupe dans le tableau ci-dessous les rendements des produits synthétisés :

<i>N° composés</i>	<i>n</i>	<i>Rendements %</i>
<u>57</u>	10	67
<u>58</u>	12	70
<u>59</u>	14	75
<u>60</u>	16	72

Tableau 9 : rendements des composés différemment substitués

➤ **Caractérisation spectrale du 1-allyl-3-tetradecyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one :**
59

Nous reportons sur les figures suivantes les spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé 59 différemment substitués :

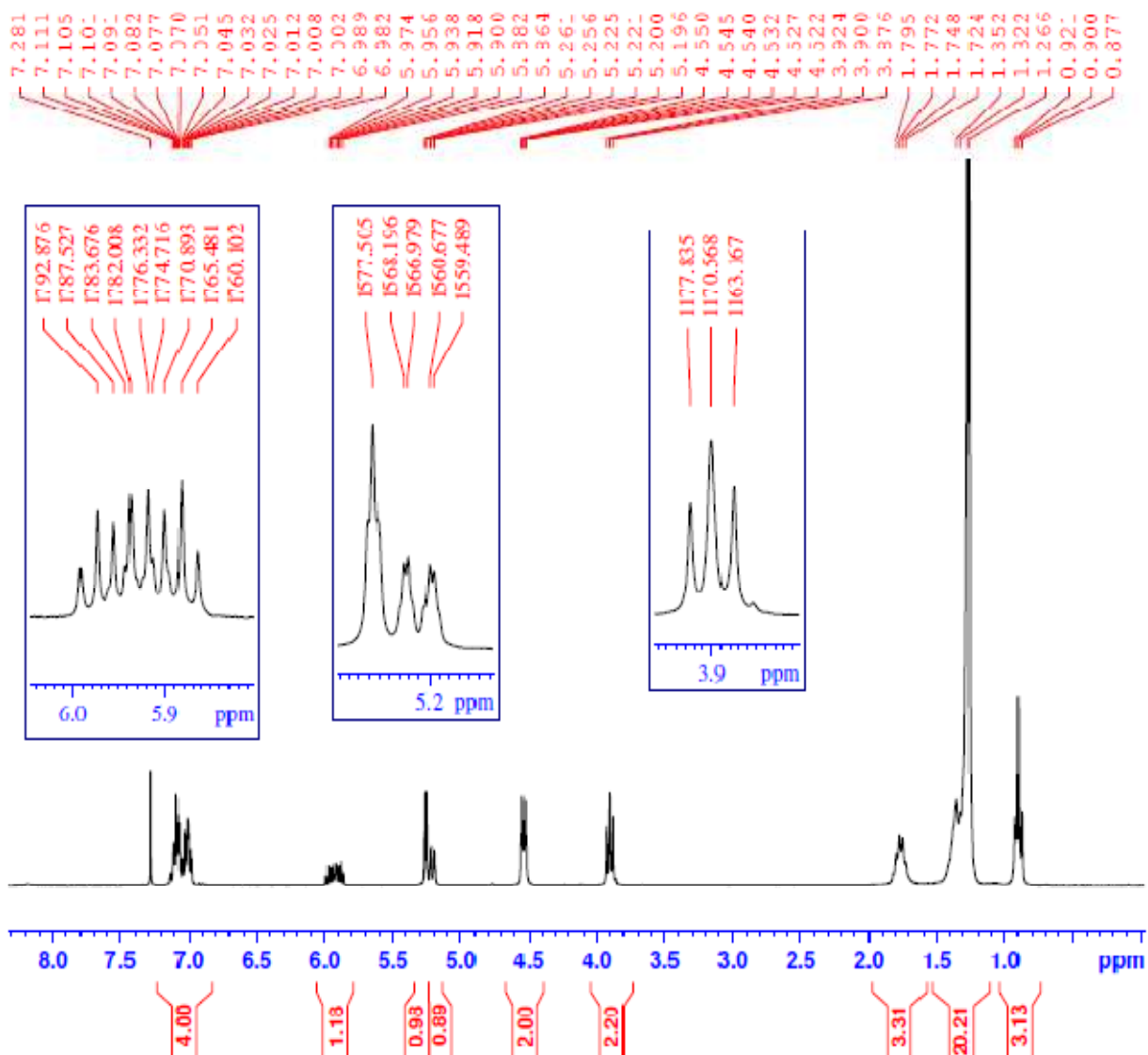


Figure 20: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **59**

Sur le spectre RMN ^1H on peut bien remarquer la présence de la chaîne aliphatique par un triplet à 0.9 ppm correspond aux protons CH_3 , un pic centré à 1.32 ppm correspond aux protons CH_2 et un triplet à 3.9 ppm correspond aux protons du groupement CH_2 lié à l'atome d'azote.

Ainsi on peut noter la présence de l'allyle sur le spectre par un multiplet à 4.55 ppm relatif aux protons CH_2 du groupement allylique liés à l'atome d'azote, un signal à 5.22 ppm correspond au proton du méthylène, et un multiplet à 5.91 ppm correspond au proton CH allylique. Les quatre protons de benzène résonnent entre 6.98 et 7.11 ppm.

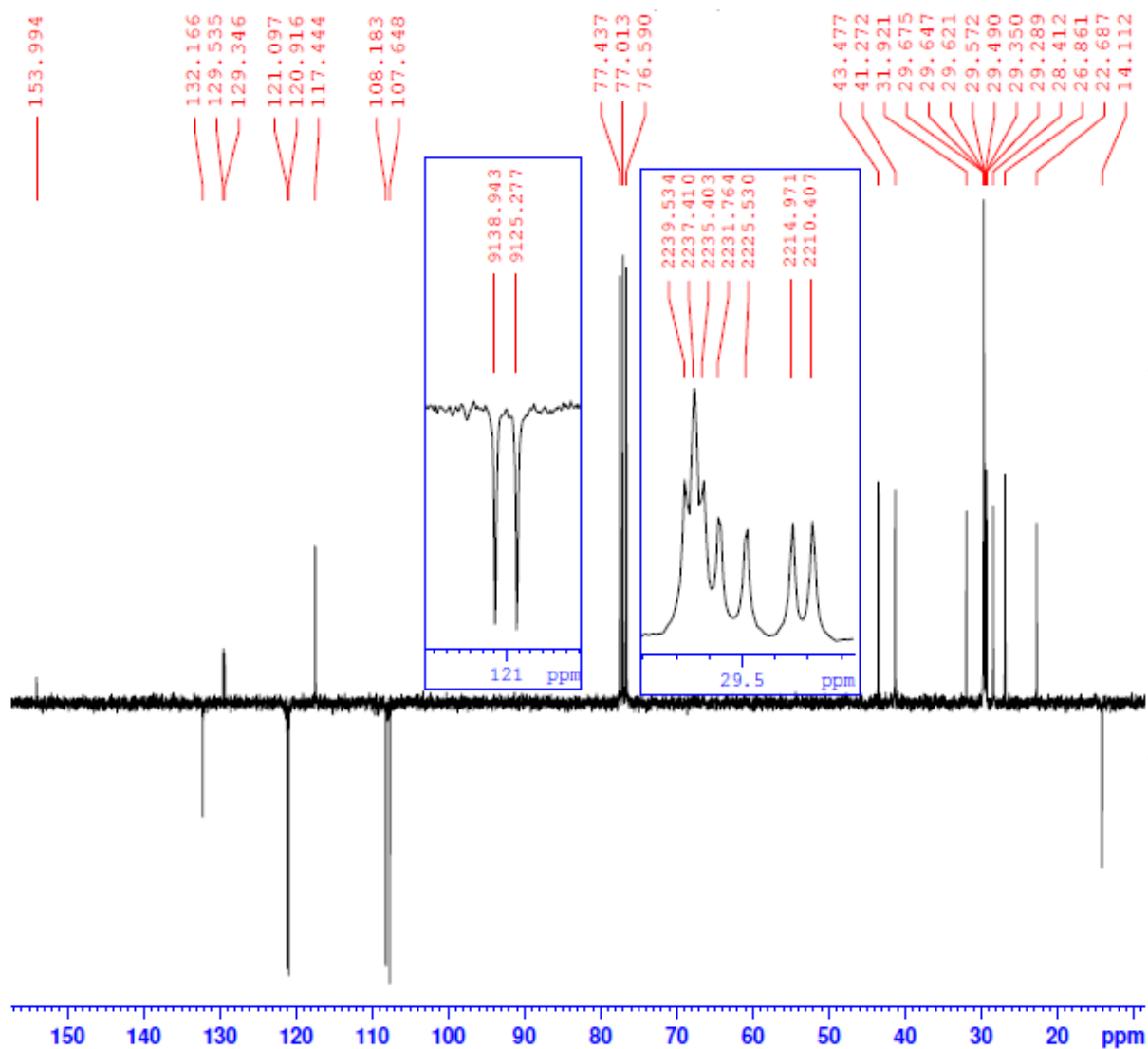


Figure 21 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **59**

Sur le spectre RMN¹³C on observe un signal à 14.11 ppm correspond au groupement CH₃ aliphatique, un signal à 43.47ppm correspond au groupement CH₂ allylique lié à l'atome d'azote, les carbones CH₂ du groupement méthylène résonnent à 117.44 ppm et un pic à 132.16 ppm correspond au CH allylique.

Sur le spectre 2D Homonucléaire on peut remarquer que tous les protons du groupement allylique (N-CH₂, -CH=, =CH₂) se couplent entre eux.

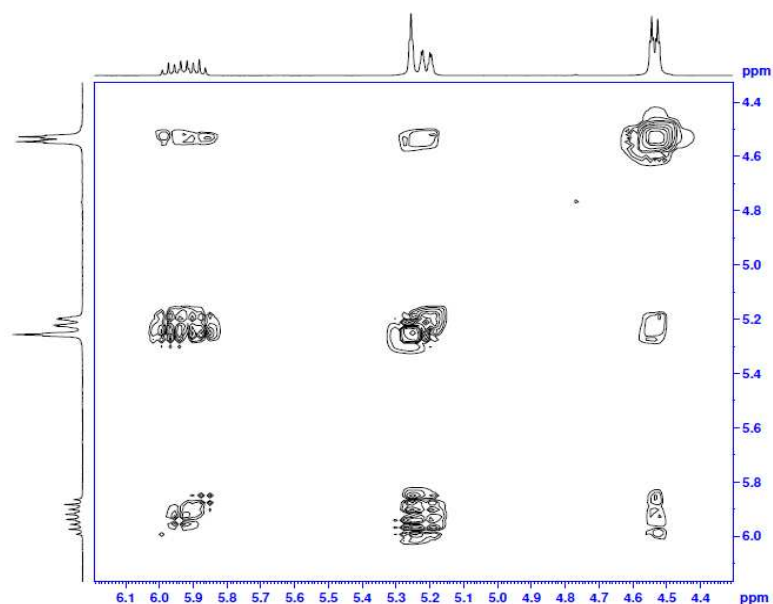


Figure 22 : Spectre RMN 2D COSY de la corrélation homonucléaire ^1H - ^1H du composé **59**

2. Synthèse du 1-allyl-3-aryl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **61**, **62** et **63**

Dans le but de synthétiser d'autres modèles renfermant la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one différemment substituée, nous avons étudié l'action du bromure d'allyle vis-à-vis des composés **40**, **41** et **42** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide dans le diméthylformamide en présence de K_2CO_3 .

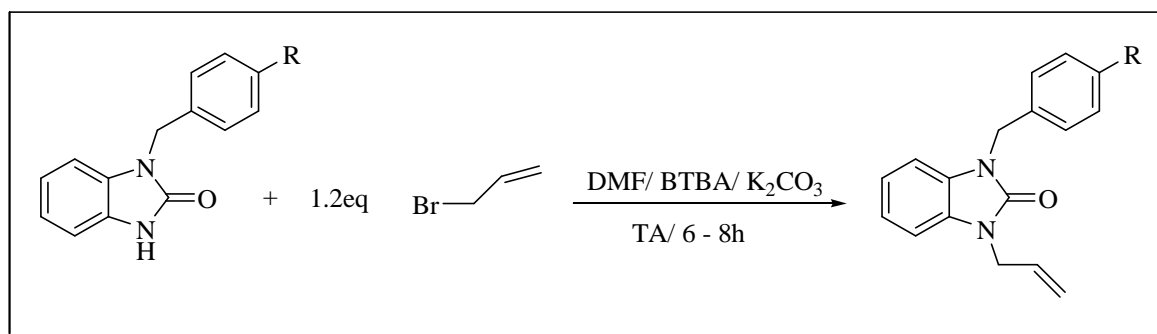


Schéma 43

Les produits synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 75 à 87% comme le montre le tableau suivant :

<i>N° composé</i>	<i>R</i>	<i>Rendement (%)</i>
61	H	82
62	CH ₃	75
63	NO ₂	87

Tableau 10 : rendements des dérivés différemment substitués

Les produits ainsi synthétisés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifiés par les méthodes spectroscopiques classiques RMN ^1H , RMN ^{13}C , spectrométrie de masse et RX.

2.1. Caractérisation spectrale du 1-(4-nitrobenzyl)-3-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **63**

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé **63** différemment substitué :

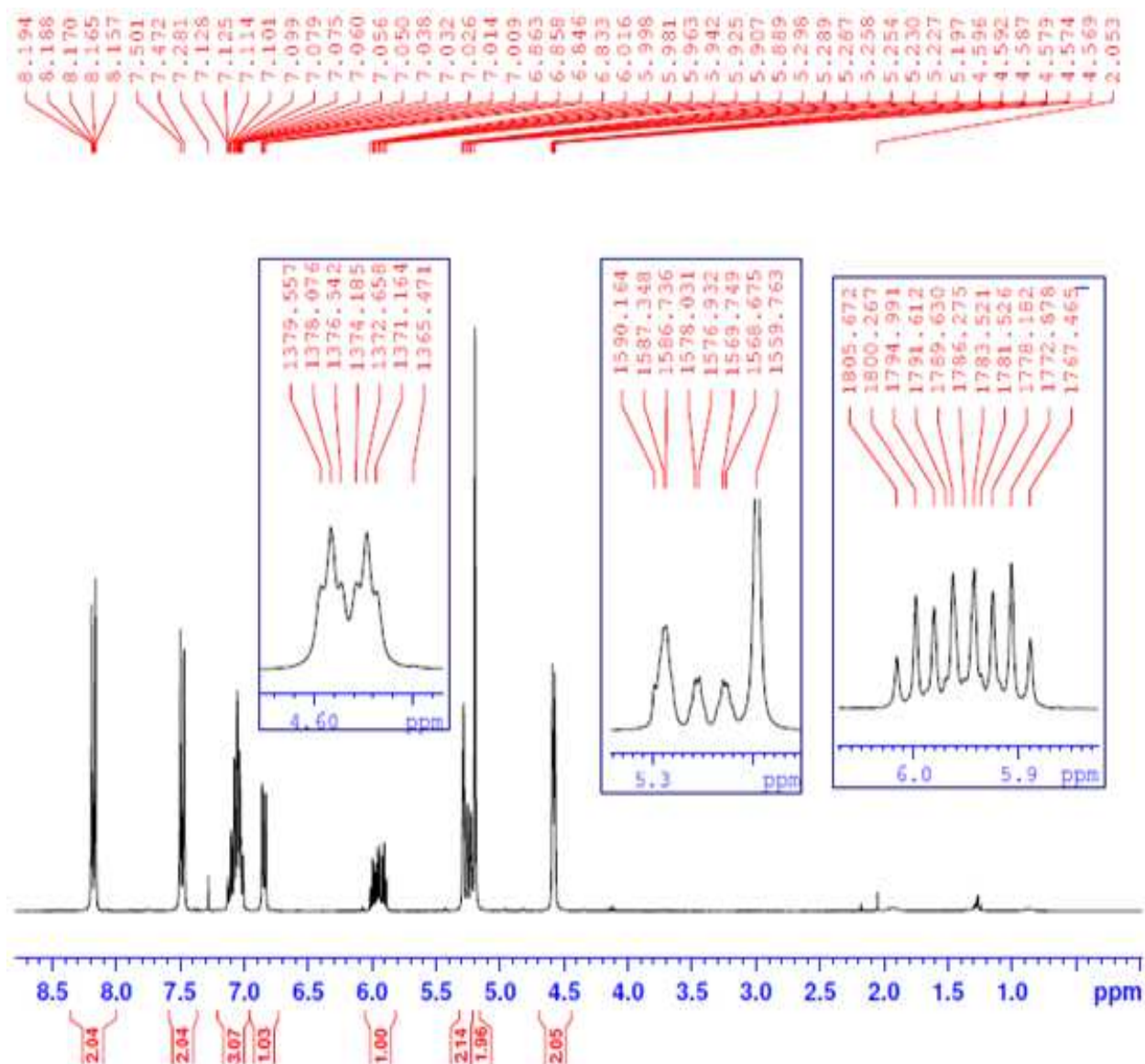


Figure 23 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **63**

Le spectre RMN ^1H met en évidence un signal à 4.58 ppm correspond aux protons du groupement CH_2 allylique, un singulet à 5.19 ppm relatif au CH_2 lié à l'atome d'azote du groupement benzyle, un signal centré à 5.28 ppm correspond au CH_2 du groupement méthylène, un massif centré à 5.98 ppm correspond au CH allylique et quatre massifs entre 6.83 et 8.19 ppm correspond aux 8 protons aromatiques.

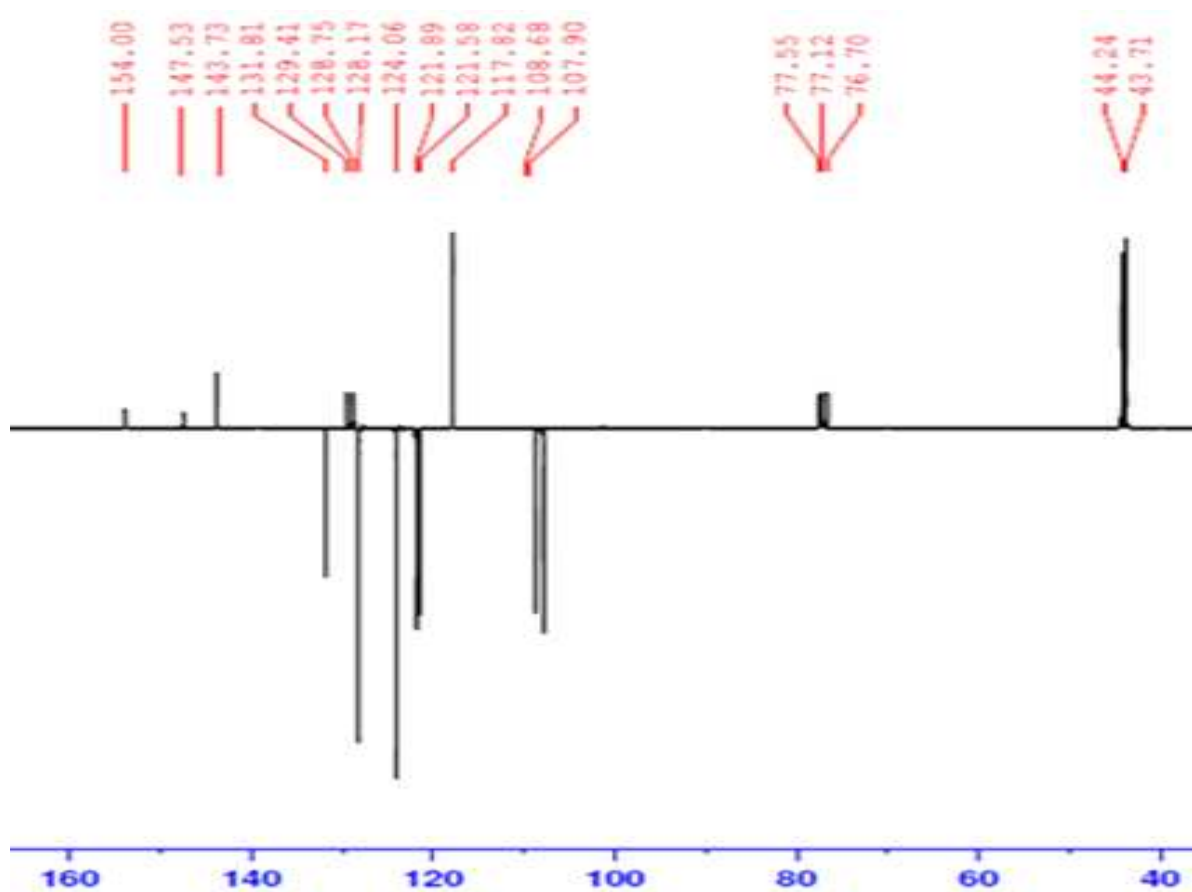


Figure 24 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **63**

Sur le spectre RMN¹³C on constate deux signaux à 43.71 et 44.24 ppm relatifs au groupement CH₂, un pic à 131.81 ppm correspond à CH allylique, le CH₂ du groupement méthylène résonne à 117.82 ppm, deux pics à 143.73 et 147.53 ppm assignés aux deux carbones quaternaires du groupement nitrobenzène et le groupement carbonyle résonne à 154.00 ppm.

2.2. Etude cristallographique du 1-(-4nitrobenzyl)-3-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **63**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé **63** dans une solution de dichlorométhane/hexane. Ils se présentent sous forme d'aiguilles incolores (figure 25).

L'analyse par diffraction au RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. On peut noter qu'il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/n.

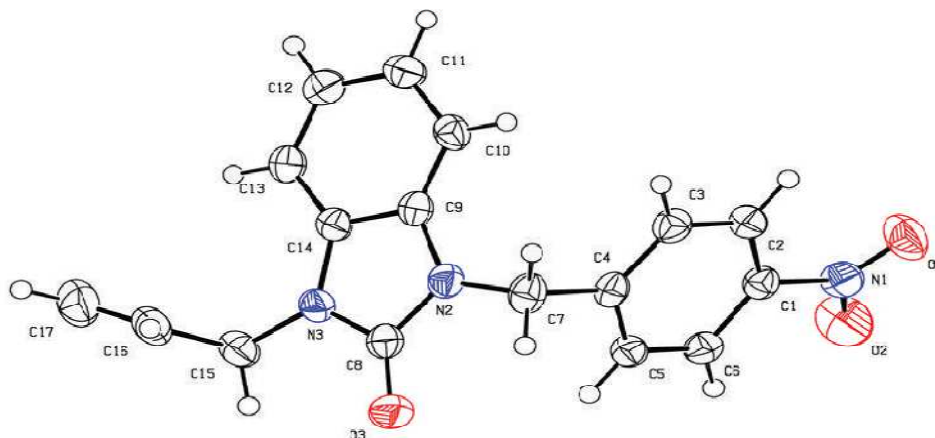


Figure 25 : vue ortep du composé **63** [98]

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃
Formula weight	309.32
Temperature/K	200.00 (10)
Crystal system	Monoclinic
	P2 ₁ /n
a/ Å	7.12148 (8)
b/ Å	16.12035(17)
c/ Å	13.04169(17)
α/°	90.00
β/°	93.3043(II)
γ/°	90.00
Volume/ Å ³	1494.71(3)
Z	4
D _{calc} /mg/mm ³	1.375
m/mm ⁻¹	0.795
F(000)	648.0
Crystal size/mm ³	0.225×0.1759×0.07
2θ range for data collection	8.74 to 146.06
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -20 ≤ k ≤ 19, -13 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	14200
Independent reflections	2935[R(int)= 0.0215]
Data/restraints/parameters	2935/0/216
Goodness-of-fit on F ²	1.070
Final R indexes [I>2σ (I)]	R ₁ =0.0353, wR ₂ =0.0930
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0394; wR ₂ =0.0962
Largest diff. peak/hole/e Å ⁻³	0.18/-23

Tableau 11 : Données cristallographique du composé **63**

2.3. Caractérisation spectrale du 1-allyl-3-benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : 61

Nous représentons sur les figures suivantes les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé 61

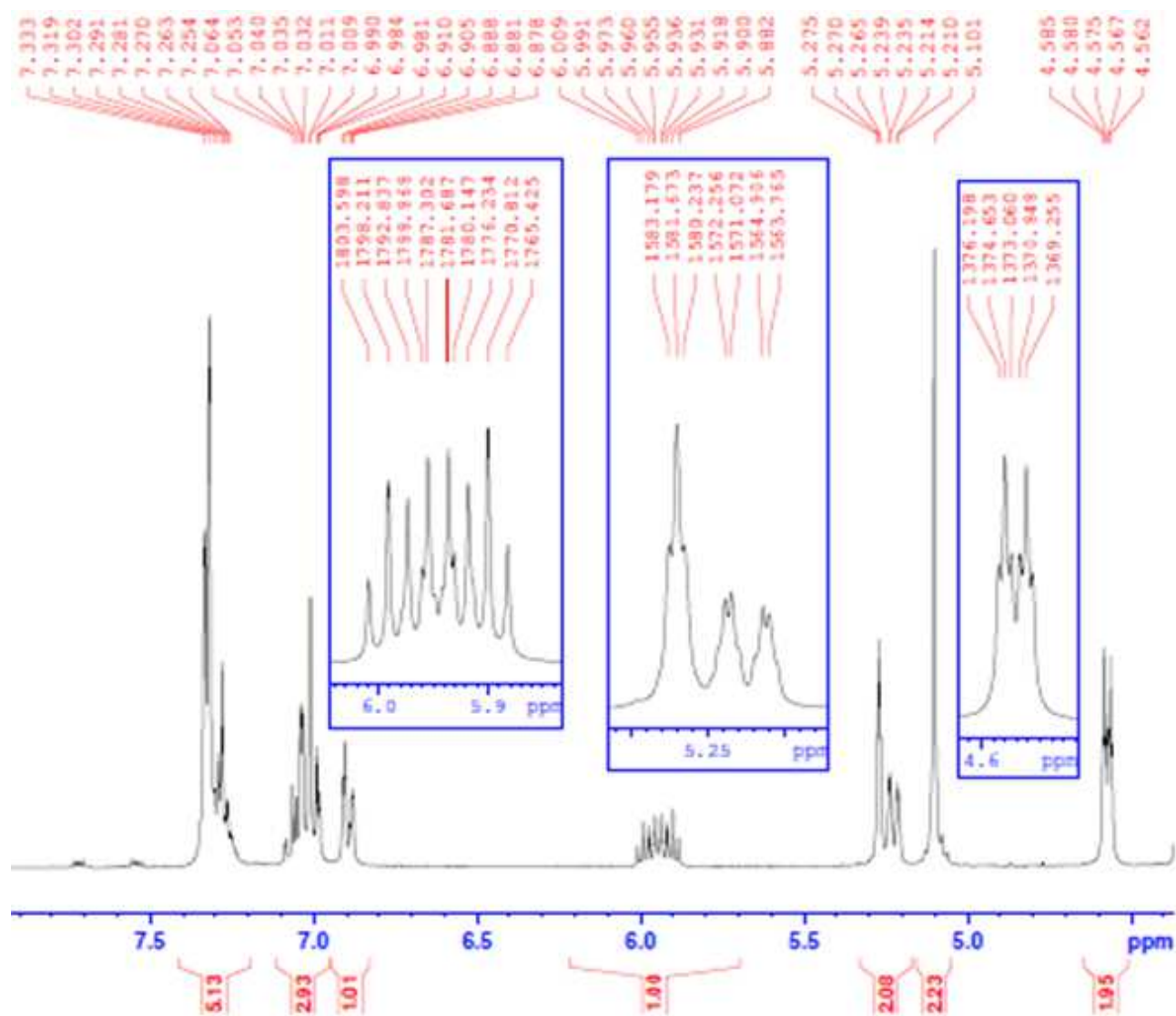


Figure 26 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé 61

Le spectre RMN ^1H de ce composé présente un signal centré à 4.57 ppm correspond au N-CH₂ allylique, un singulet à 5.10 ppm imputé au proton du groupement CH₂ benzylique, on peut remarquer aussi la présence d'un signal correspond au groupement CH₂ du groupement méthylène entre 5.21 et 5.27 ppm, le proton allylique résonne sous forme d'un massif entre 5.88 et 6.00 ppm, ainsi les protons aromatiques résonnent entre 6.87 et 7.33 ppm.

Tandis que sur le spectre RMN ^{13}C on observe l'existence de deux pics superposés à 65.22 ppm correspondent aux deux groupements CH₂ liés aux atomes d'azotes, ainsi un pic à 117.59 ppm correspond à CH₂ allylique, un pic à 132.01 ppm correspond à CH allylique et un pic à 136.29 ppm correspond au carbone quaternaire du groupement benzyle.

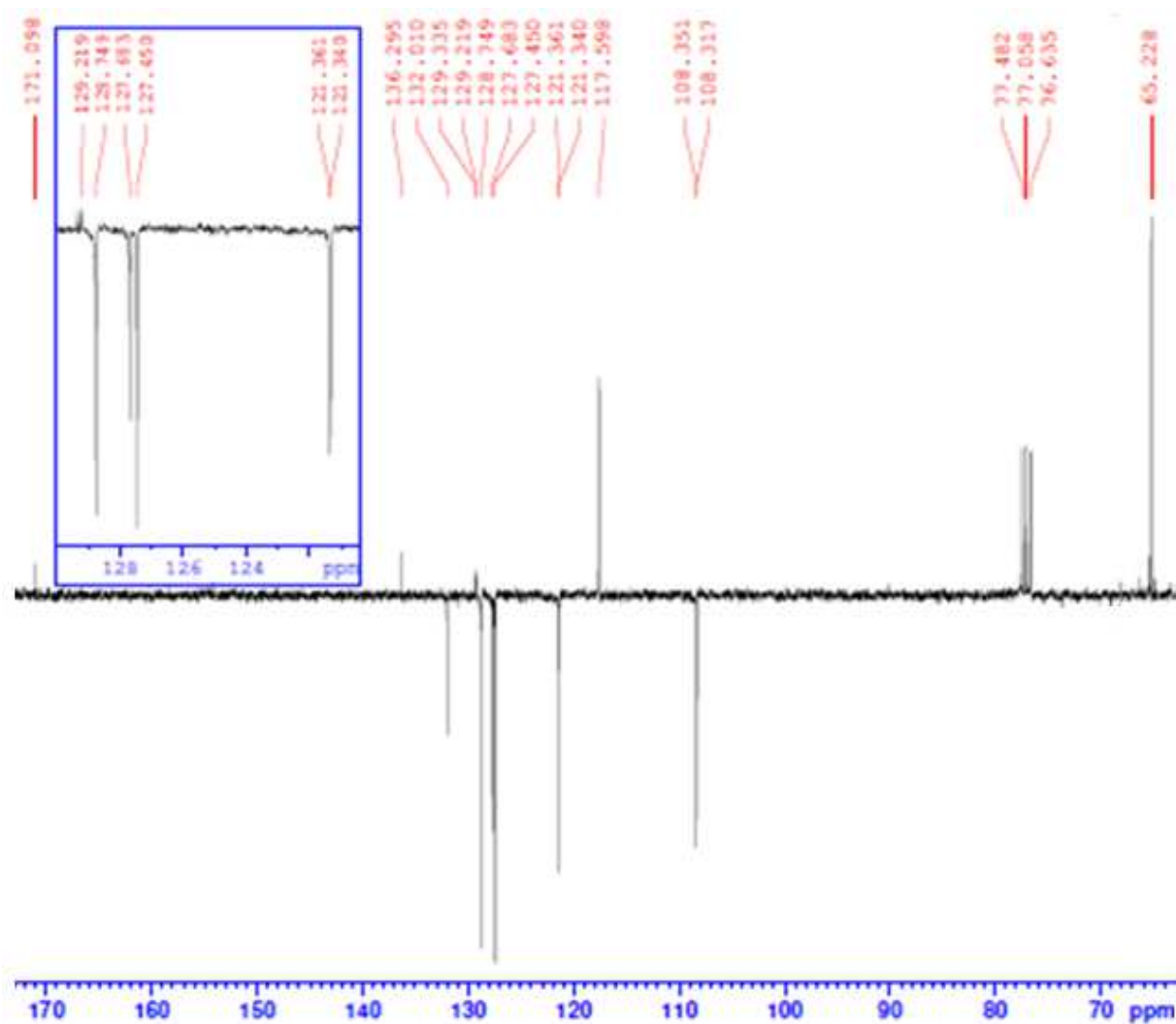


Figure 27 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **61**

2.4. Etude cristallographique du 1-allyl-3-benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **61**

L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système triclinic. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *P* $\bar{1}$.

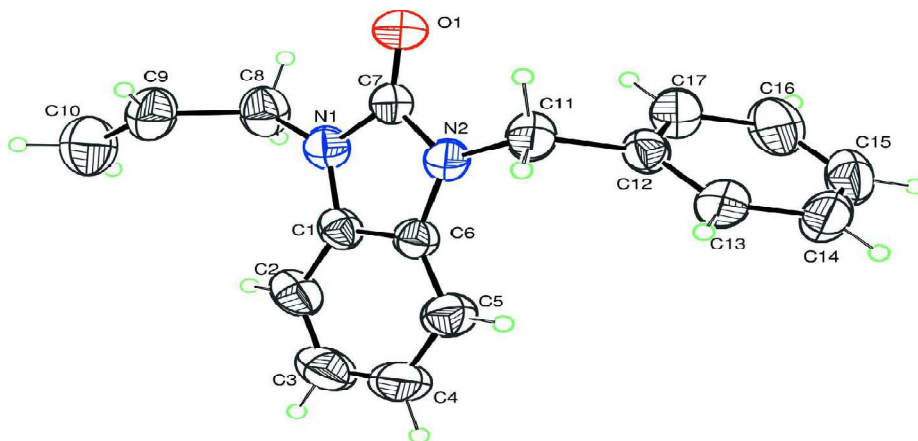


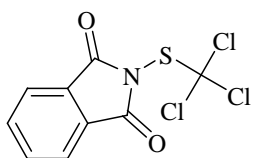
Figure 28 : Vue ortep du composé **61** [99]

$C_{17}H_{16}N_2O$	$F(000) = 280$
$Mr = 264.32$	$D_x = 1.242 \text{ Mg m}^{-3}$
Triclinic, $P\bar{1}$	$M_r = 264.32$
Hall symbol: -P 2ybc	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 9.0667(2) \text{ \AA}$	Cell parameters from 3494 reflections
$b = 9.3922(2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.3\text{--}28.3^\circ$
$c = 9.6486(2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = 94.218(1)^\circ$ $\beta = 113.543(1)^\circ$, $\gamma = 106.265(1)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 706.87(3) \text{ \AA}^3$	Irregular, colourless
$Z = 2$	$0.43 \times 0.20 \times 0.16 \text{ mm}$
Bruker APEX II CCD diffractometer	3494 independent reflections
Radiation source: microfocus source	2573 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.021$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 28.3^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.3^\circ$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)	$h = -12 \rightarrow 12$
$T_{\text{min}} = 0.967$, $T_{\text{max}} = 0.988$	$k = -12 \rightarrow 12$
12670 measured reflections	$l = -12 \rightarrow 12$
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.141$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0617P)^2 + 0.1232P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.06$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
3494 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
181 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.15 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Primary atom site location: structure- invariant direct methods

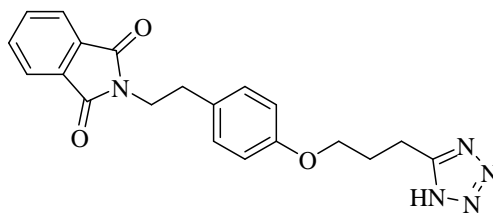
Tableau 12: Données cristallographique du composé **61**

3. Synthèse du éthyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzimidazole-1-carboxylate : **66**

Les systèmes hétérocycliques incluant le motif phthalimide possèdent divers activités biologiques. Ils présentent des activités fongicides **64** [100] et anti-inflammatoires **65** [101].



64



65

En vue de synthétiser des dérivés de la benzimidazol-2-one associant le noyau phthalimide, nous avons examiné l'action de la N-(3-bromopropyl) phthalimide sur le composé 43 (éthyl 2,3-2-oxo-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate) dans les conditions CTP en présence de K₂CO₃ comme base. Le composé éthyl-2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,3-benzimidazole-1-carboxylate 66 a été obtenu avec 80% du rendement et purifié par chromatographie sur gel de silice et identifié par les méthodes spectroscopiques classiques RMN ¹H, RMN ¹³C, spectrométrie de masse et RX.

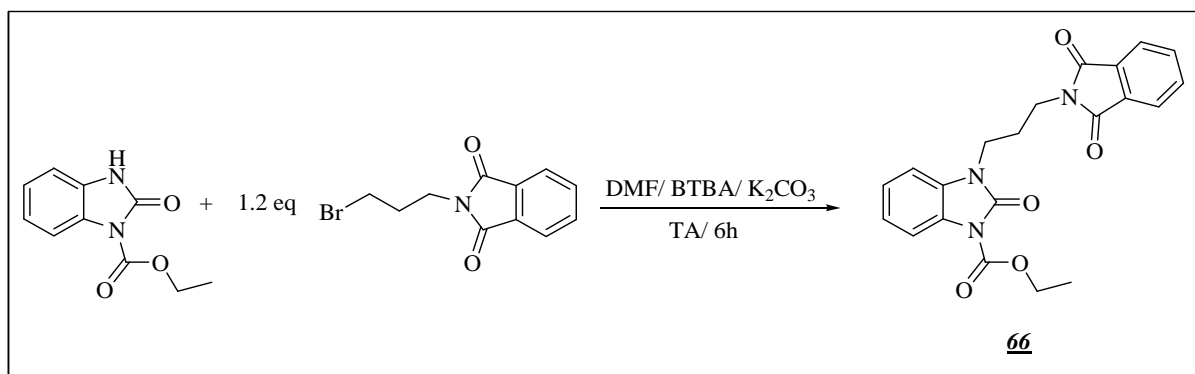


Schéma 44

3.1. Caractérisation spectrale du éthyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,3-benzimidazole-1-carboxylate : 66

Nous représentons ci-après les spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé 66 différemment substitué :

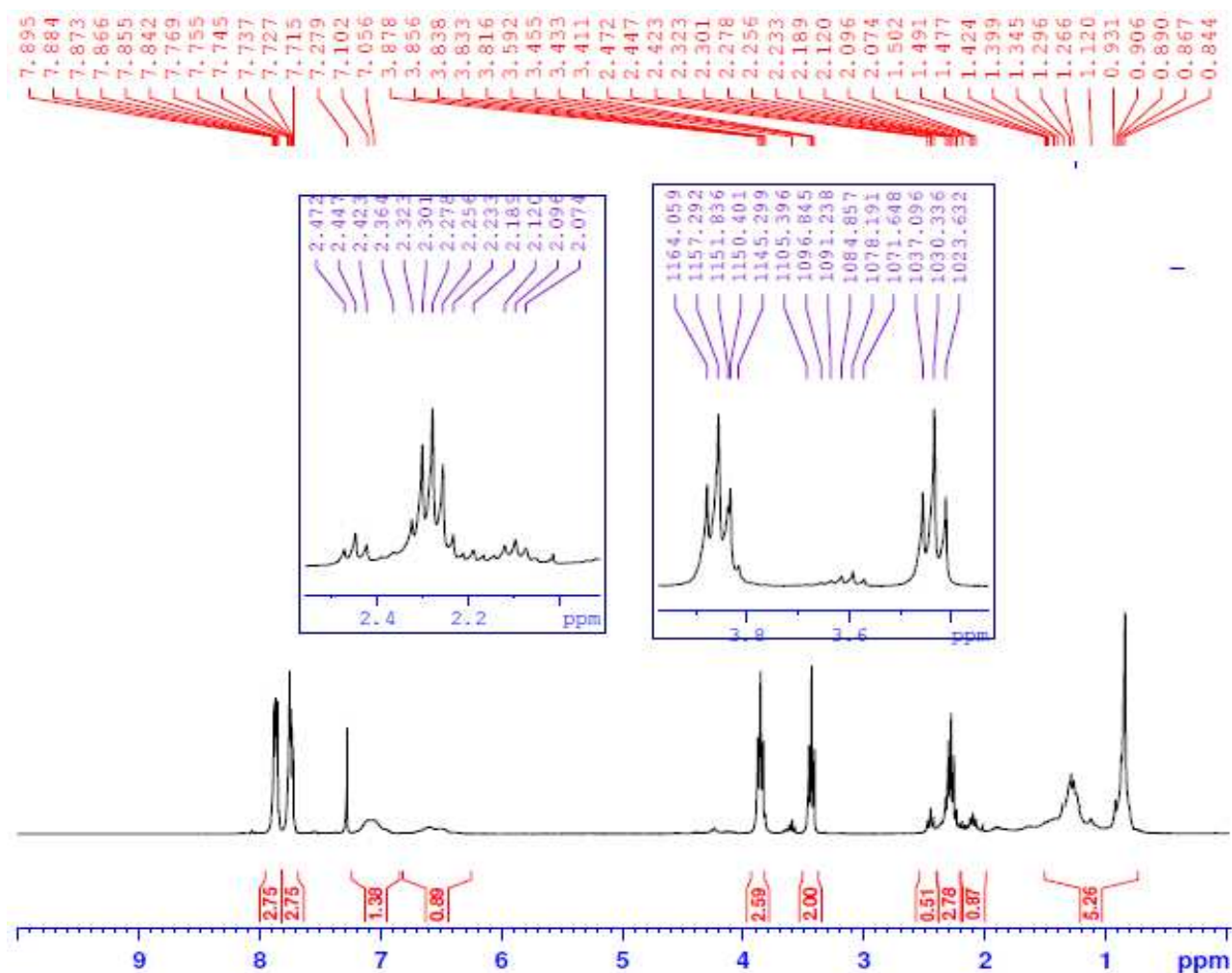


Figure 29 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **66**

Sur le spectre RMN ^1H on note la présence d'un triplet centré à 1.48 ppm imputé au CH_3 ainsi qu'un massif relatif au CH_2 du groupement propane entre 1.26 et 1.39 ppm, trois doublets entre 2.23 et 3.87 ppm attribuables aux protons CH_2 des deux groupements phtalamidiques et le CH_2 de l'acétate. Les protons aromatiques résonnent entre 6.05 et 7.89 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C on constate la présence d'un signal à 14.3 ppm relatif au groupement CH_3 de l'ethoxycarbonyl, des signaux qui résonnent à 27.05, 35.66 et 39.03 ppm relatifs aux groupements CH_2 phtalamidique, ainsi qu'un signal à 63.73 ppm relatif au CH_2 de l'ethoxycarbonyl et un signal à 168.17 ppm attribuable aux carbonyles du groupement phtalamidique.

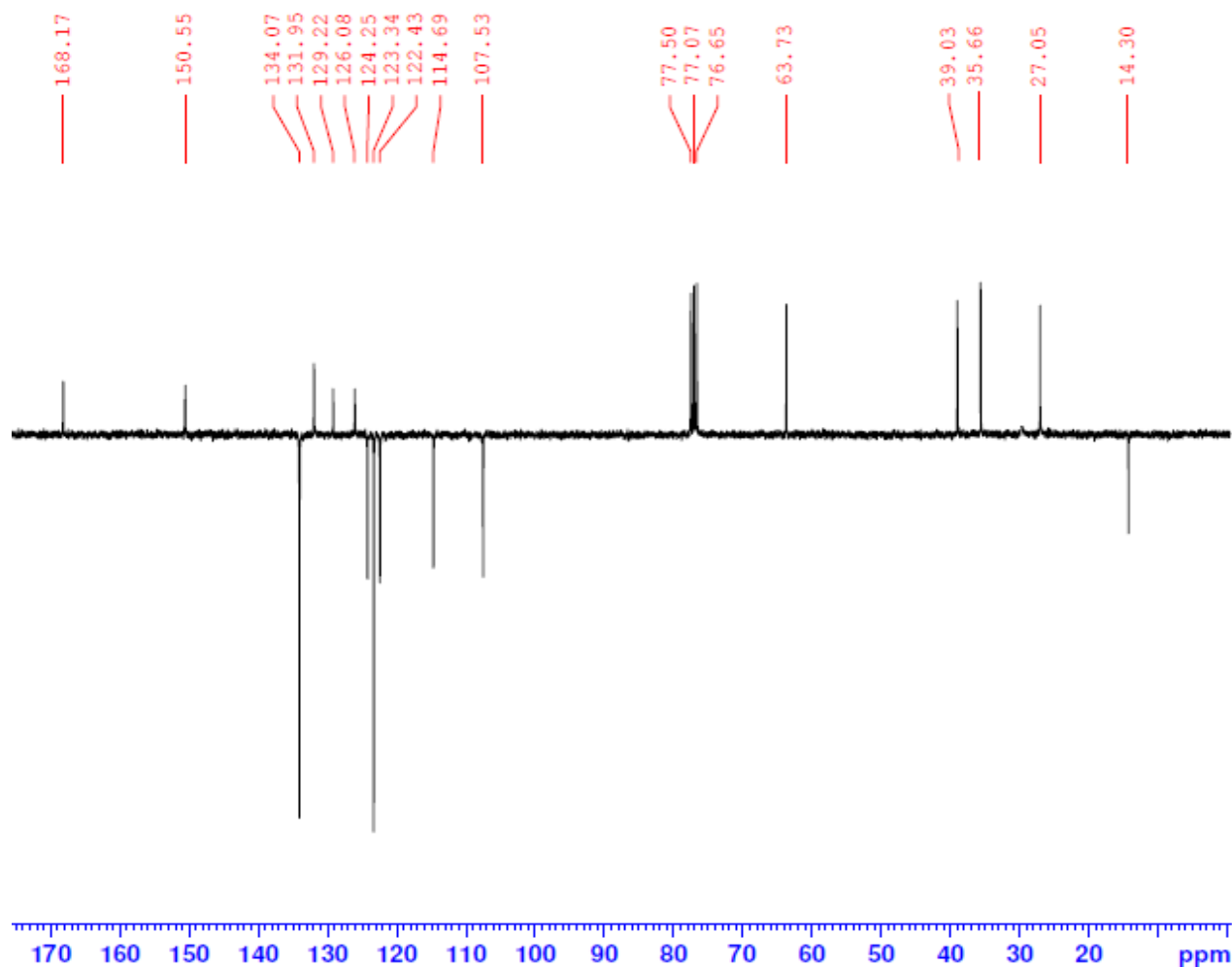


Figure 30 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **66**

3.2. Etude cristallographique du éthyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzimidazole-1-carboxylate : **66**

L'analyse par diffraction aux RX du monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système triclinic. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P\bar{1}$.

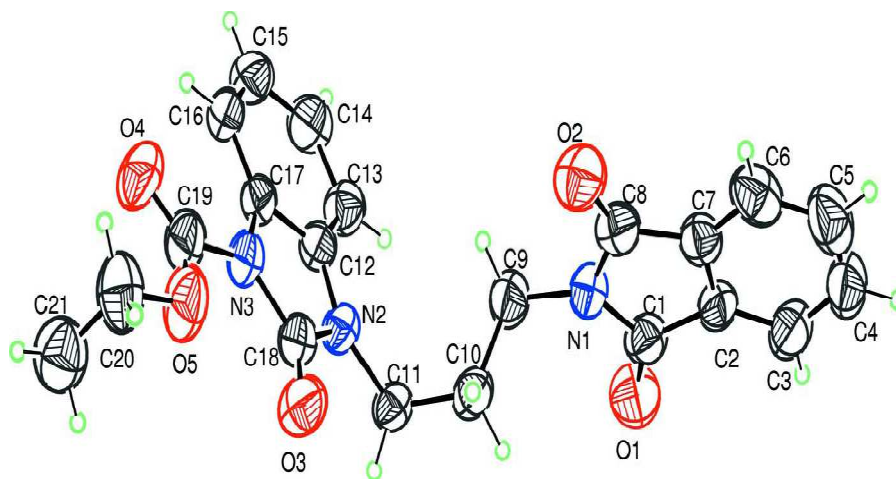


Figure 31 : vue ortep du composé **66** [102]

$C_{21}H_{19}N_3O_5$	$F(000) = 412$
$Mr = 393.39$	$D_x = 1.416 \text{ Mg m}^{-3}$
Triclinic, $P\bar{1}$	Melting point: 343.7K
Hall symbol: -P1	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 5.2850(7) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2570 reflections
$b = 10.6663(12) \text{ \AA}$	$\theta = 1.2\text{--}25.4^\circ$
$c = 16.505 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$, $\gamma = 89.376 (7)^\circ$
$\alpha = 86.454 (7)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$\beta = 83.454 (7)^\circ$	Block, colourless
$V = 922.5 (2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$	$0.41 \times 0.32 \times 0.21 \text{ mm}$
Bruker X8 APEX II area-detector diffractometer	3384 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	2405 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.037$
φ and ω scans	$\theta_{\text{max}} = 25.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.2^\circ$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Sheldrick, 1996)	$h = -6 \rightarrow 6$, $k = -12 \rightarrow 12$, $l = -19 \rightarrow 19$
Refinement on F^2	$T_{\text{min}} = 0.428$, $T_{\text{max}} = 0.743$
Least-squares matrix: full	19211 measured reflections
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.051$	Secondary atom site location: difference Fourier map
$wR(F^2) = 0.145$	Hydrogen site location: inferred from neighbourinf sites
$S = 1.04$	H-atom parameters constrained
3384 reflections	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0621P)^2 + 0.3912P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
263 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$, $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.61 \text{ e \AA}^{-3}$
Extinction correction: SHELXL97 (Sheldrick,2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$ Extinction coefficient: 0.012 (3)	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.38 \text{ e \AA}^{-3}$ Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Tableau 13: Données cristallographique du composé **66**

4. Synthèse du 1-nonyl-3-(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : **67**

Afin de synthétiser d'autres types de dipolarophiles nous avons choisi le bromure de propargyle pour une deuxième réaction de N-alkylation du composé **33**. La réaction s'est déroulée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide pendant 8 heures à la température ambiante. Le produit **67** a été obtenu après chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 75%, sa structure a été confirmée par les méthodes d'analyses classiques, RMN¹H, RMN ¹³C et spectrométrie de masse.

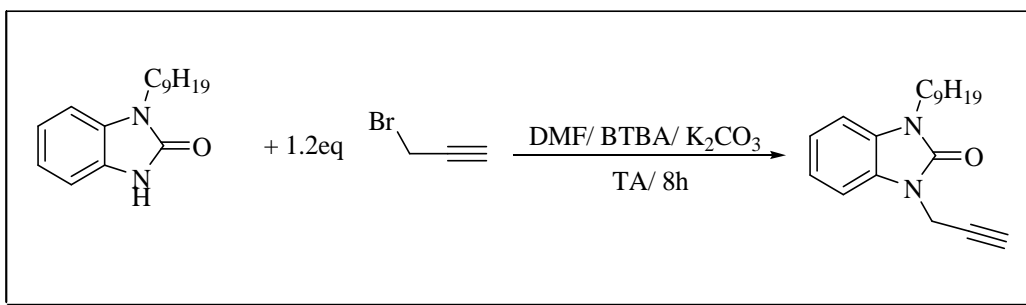


Schéma 45

Les spectres RMN¹H ci-dessous présentent le déplacement chimique des différents protons et carbones du composé **67** différemment substitué.

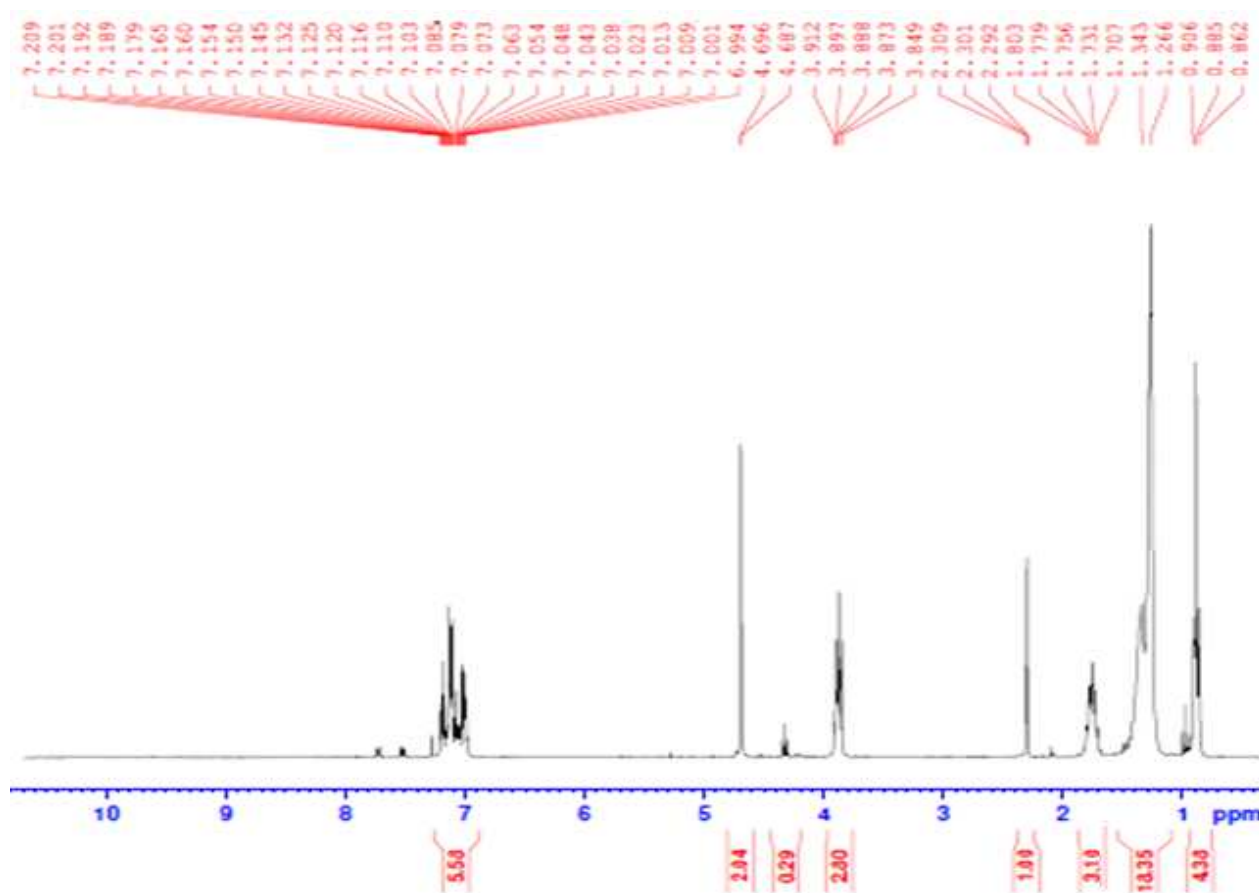


Figure 32 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé **67**

Sur le spectre RMN¹H réalisé du composé **67**, on note la présence d'un triplet à 2.3 correspond à CH de la triple liaison déblindé par effet anisotropie vers les champs faibles, un triplet entre 4.69 et 4.68 ppm attribuable aux deux protons du groupement N-CH₂, et enfin les protons aromatiques résonnent entre 6.99 et 7.20 ppm.

Sur le spectre RMN¹³C (figure 33), on note la présence d'un signal à 14 ppm dû au carbone CH₃ de la chaîne aliphatique, les carbones CH₂-N résonnent entre 40.87 et 41.37 ppm, un pic à 65.53 ppm correspond au CH propargylique, le carbone quaternaire du groupement propargylique

résonne à 72.65 ppm, et on observe un pic à 155.69 ppm relatif au carbonyle du cycle benzimidazol-2-one.

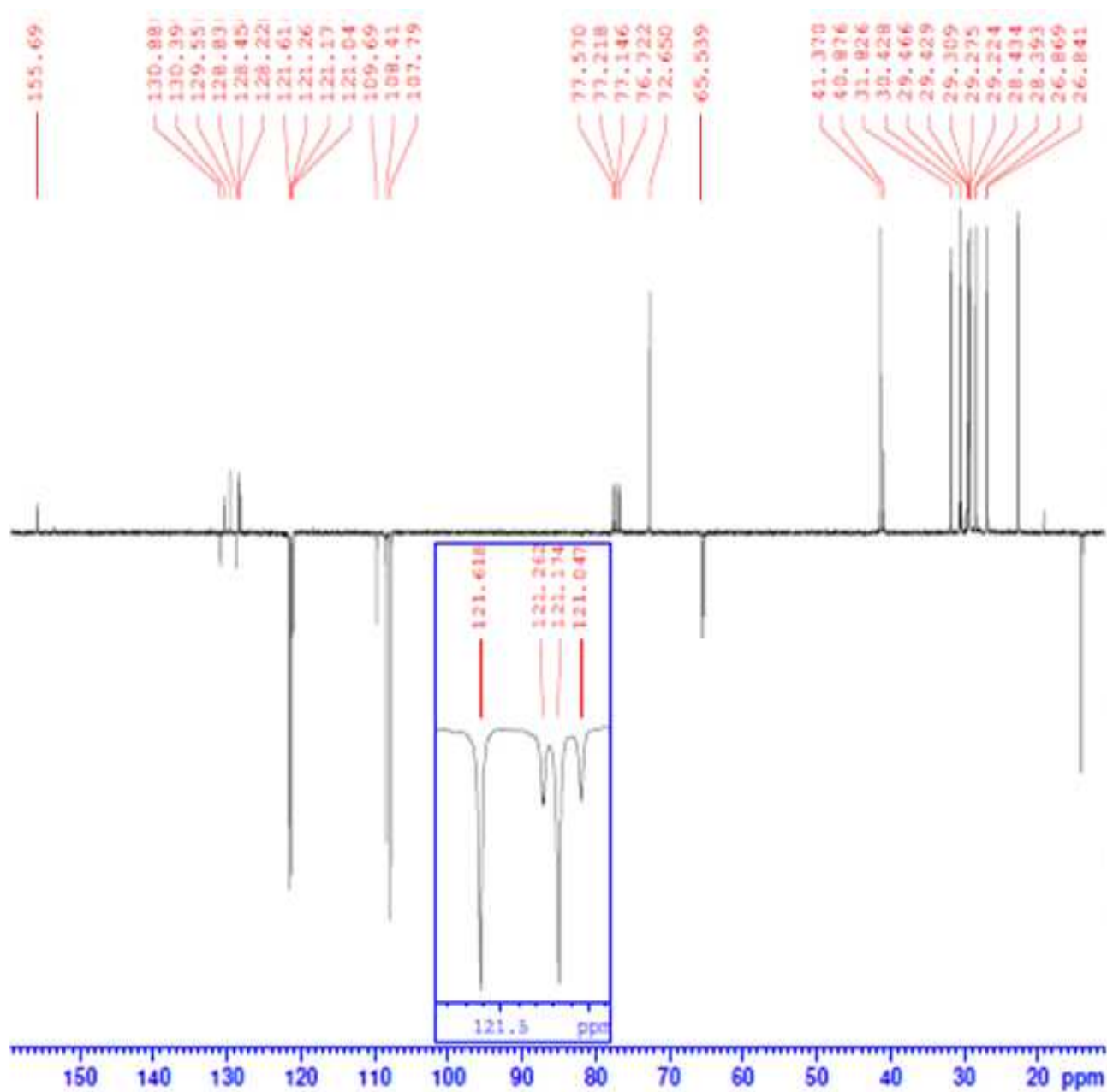


Figure 33 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé 67

Conclusion

Dans ce chapitre, il nous a été possible d'exploiter la grande réactivité de la fonction imidazole dans des réactions d'alkylation. Nous avons pu synthétiser une série de dérivés monosubstitués, disubstitués et différemment substitués de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par une substitution nucléophile avec des agents alkylants bromés ou chlorés commerciaux en modifiant les coefficients stœchiométriques et sans faire aucune protection pour l'autre site actif. Ces dérivés sont obtenus avec des rendements chimiques satisfaisants et ont été identifiés par RMN ¹H, ¹³C, SM et RX sans ambiguïté.

Parmi ces composés synthétisés certains peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse d'autres produits renfermant des structures triazoliques et isoxazoliniques par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES

Les manipulations en milieu anhydre sont effectuées dans de la verrerie séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres.

Un appareil de type BRUKER AC-300 a été utilisé pour enregistrer les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ^1H et RMN ^{13}C . Les spectres des protons ont été effectués à une fréquence de 300 MHz et ceux des carbones, à 75 MHz. La calibration des déplacements chimiques des protons et des carbones se réfère au chloroforme deutéré (^1H , 7,28 ppm; ^{13}C , 76,61- 77,47 ppm). Ces analyses ont été effectuées au Centre Universitaire Régional d'Interface de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès.

Les spectres de masse en impact électronique (IE) ont été effectués sur un GC/MS de type THERMOFISHER au même centre.

Les structures RX ont été enregistrées sur un diffractomètre X8 APEX II (Bruker-AXS) à la Faculté des sciences à Rabat Agdal.

Les chromatographies sur couche mince effectuées durant les synthèses ont utilisé des plaques commerciales en aluminium recouvertes de gel de silice Kieselgel 60F254 (Merck). Les plaques ont été révélées, sous lumière ultraviolette à 254 nm.

Les produits ont été purifiés par chromatographie au moyen de colonnes de verre contenant du gel de silice 60 (Merck 230-400 mesh), avec des solvants de qualité ACS tels qu'obtenus du fournisseur.

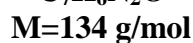
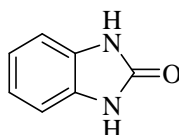
L'évaporation des solvants durant les synthèses s'est effectuée sur un évaporateur rotatif sous pression réduite (relié à une trompe à eau).

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés.

Les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz). Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) et le CDCl_3 est utilisé comme solvant. Clé : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), m (multiplet).

I. Synthèse de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (1)

A une solution de 0,04 mol d'*o*-phénylendiamine dans 50 ml de la pyridine, on ajoute 0.048 mol de chloroformiate d'éthyle goutte à goutte sous agitation magnétique à 0 °C pendant 15 minutes, ensuite le mélange réactionnel est porté à reflux de la pyridine pendant 24 heures. Après évaporation de la pyridine à sec, le résidu obtenu est lavé avec l'eau distillée puis filtré et séché dans l'étuve.



Poudre marron

Rdt= 79%

F (°C)=282

Rf= 0.224 (acétate d'éthyle/hexane: (1/2))

RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm : 10.58(s, 2H, NH) ; 6.91-6.98(m, 4H, H_{Ar})

RMN¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) δ ppm : 154.68(C=O); 136.39, 129.27(Cq); 128.85, 127.54, 121.57, 108.53(CH_{Ar}).

Spectre de masse (IE): m/z = 134 [M⁺]

II. Synthèse des 1-alkyle-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

Mode opératoire :

A une solution de $1.5 \cdot 10^{-3}$ mole de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one dans 25 ml de DMF, on ajoute $3 \cdot 10^{-3}$ mole de K₂CO₃, $0.15 \cdot 10^{-3}$ mole de BTBA et $1.8 \cdot 10^{-3}$ mole de l'agent alkylant, la réaction est menée sous agitation magnétique à une température ambiante pendant une durée qui varie de 6 à 8 heures.

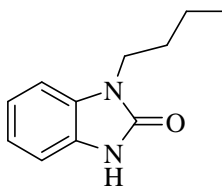
Après évaporation du DMF sous pression réduite, on ajout le dichlorométhane et l'eau pour éliminer les sels formés dans la phase aqueuse.

S'ils persistent quelques traces d'eau dans la phase organique on ajoute un desséchant (Na₂SO₄).

Le dichlorométhane de la phase organique est évaporé en utilisant un rotavapeur.

Le résidu obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice.

➤ *1-butyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**31**)



C₁₁H₁₄N₂O

M=190g/mol

Cristaux jaune

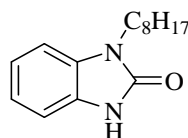
Rdt (%) = 83 **F(°C) = 98** **R_f = 0.342**(Acétate d'éthyle /hexane :1/2)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm : 10.75(s, 1H, NH) ; 7.10-6.90(m, 4H, H_{Ar}) ; 3.78(t, 2H, CH₂) ; 1.70-1.55(m, 2H, CH₂) ; 1.4-1.2(m, 2H, CH₂) ; 1.9(t, 3H, CH₃, J=6.8Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz) δ ppm : 154.68(C=O) ; 130.73, 128.71(C_q) ; 121.08, 120.90, 109.11, 108.11(CH_{Ar}) ; 30.39, 19.86 (CH₂) ; 14.02(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 190 [M⁺]

➤ *1-octyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**32**)



C₁₅H₂₂N₂O

M = 246 g/mol

Cristaux incolores

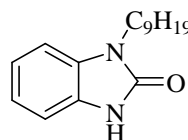
Rdt (%) = 92 **F(°C) = 72** **R_f = 0.851**(Acétate d'éthyle /hexane :1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10,47 (s, 1H, NH) ; 7.18-7.00(m, 4H, H_{Ar}) ; 3.91(t, 2H, CH₂, J=7.2Hz) ; 1.84-1.74(m, 2H, CH₂) ; 1.52-1.31(m, 10H, CH₂) ; 0.9 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.82 (C=O) ; 130.36, 128.13(C_q) ; 121.37, 121.15, 109.79, 107.88 (CH_{Ar}) ; 40.95, 31.78, 29.26, 29.17, 28.43, 26.88, 22.61(CH₂) ; 14(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 246 [M⁺]

➤ *1-nonyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**33**)



C₁₆H₂₄N₂O

M = 260 g/mol

Cristaux jaunes

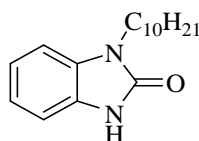
Rdt (%) = 80 **F(°C) = 70** **R_f = 0.32**(éther de pétrole/acétate d'éthyle :2/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10.54 (s, 1H, NH) , 7.28-7.00 (m, 4H, H_{ar}) ; 3.91(t, 2H, CH₂, J=7.26 Hz); 1.82-1.71 (m, 2H, CH₂); 1.50-1.00 (m, 12H, CH₂); 0.90(t, 3H, CH₃ J=4.51 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.89 (C=O); 130.36, 128.16 (Cq); 130.90, 128.84, 109.77, 107.85 (CH_{ar}); 65.57 (CH₂); 40.92, 31.83, 30.58, 29.47, 29.31, 29.23, 28.44, 26.88, 22.64, 19.19(CH₂); 14.08 (CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 260 [M⁺]

➤ ***1-décy-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (34)***



C₁₇H₂₆N₂O

M = 274 g/mol

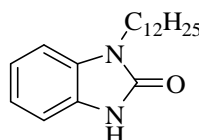
Cristaux blancs

Rdt % =70 **F (°C)=74** **R_f= 0.32** (acétate d'éthyle/hexane : 1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 9.94 (s, 1H, NH) ; 7.18-6.89 (m, 4H, H_{Ar}) ; 3.88-3.93 (t, 2H, CH₂, J=7.69Hz) ; 1.84-1.74(m, 2H, CH₂); 1.39-1.27(m, 14 H, CH) ; 0.89(t, 3H, CH₃, J=6.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.55 (C=O); 130.40, 127.96(Cq), 121.36, 121.22, 109.65, 107.91(CH_{Ar}); 40.96, 31.86, 29.52, 29.50, 29.29, 29.27, 28.41, 26.87, 22.66, (CH₂); 14.11(CH₃). **Spectre de masse (IE):** m/z = 274 [M⁺]

➤ ***1-dodécyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (35)***



C₁₉H₃₀N₂O

M = 302 g/mol

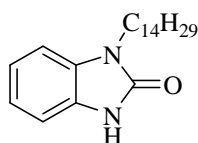
Cristaux incolores

Rdt % = 65 **F (°C)= 75** **R_f= 0.382** (acétate d'éthyle/hexane : ½)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 11.00 (s, 1H, NH); 7.22-6.99 (m, 4H, H_{Ar}); 3.94-3.89 (t, 2H, CH₂, J=7.2Hz); 1.85-1.75 (m, 2H, CH₂); 1.38-1.27 (m, 18H, CH₂); 0.93-0.88 (t, 3H, CH₃, J=6.6Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.36 (C=O); 130.12, 127.86(Cq), 121.78, 121.58, 110.16, 108.17; (CH_{Ar}); 65.24(CH₂); 40.16, 31.92, 29.62, 29.58, 29.51, 29.35, 29.29, 28.41, 26.86, 22.70(CH₂); 14.14(CH₃). **Spectre de masse (IE):** m/z = 302 [M⁺]

➤ *1-tétradécyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**36**)



C₂₁H₃₄N₂O

M=330g/mol

Cristaux jaunes

Rdt % = 78

F (°C)= 80

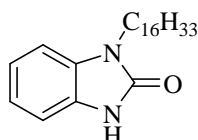
Rf= 0.441 (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 10.19 (s, 1H, NH); 7.32-6.98 (m, 4H, H_{Ar}); 3.84 (t, 2H, CH₂, J=7.5Hz); 1.88-1.76 (m, 2H, CH₂); 1.45-1.14 (m, 22H, CH₂); 129 (t, 3H, CH₃ J=6.33Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.28 (C=O); 130.72, 127.96(Cq), 121.88, 121.63, 110.14, 108.17;.(CH_{Ar}); 63.21(CH₂); 40.16, 31.92, 29.62, 29.58, 29.51, 29.35, 29.29, 29.01, 28.67, 28.41, 26.86, 22.70(CH₂); 14.43(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 330 [M⁺]

➤ *1-hexadécyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**37**)



C₂₃H₃₈N₂O

M=358g/mol

Cristaux incolores

Rdt % = 84

F (°C)= 83

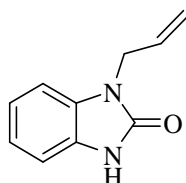
Rf= 0.394 (acétate d'éthyle/hexane : 1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 9.97 (s, 1H, NH); 7.25-7.07 (m, 4H, H_{Ar}); 5.26 (t, 2H, CH₂, J=15Hz); 1.67-1.63 (m, 2H, CH₂); 1.45-1.47 (m, 26H, CH₂); 1.19 (t, 3H, CH₃ J=12.9Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.65 (C=O); 130.73, 128.79(Cq), 121.28, 121.12, 109.18, 108.59;.(CH_{Ar}); 63.21(CH₂); 41.62, 33.94, 31.53, 30.44, 29.84, 29.20, 29.14, 28.83, 28.69, 28.56, 28.28, 27.69, 27.51, 26.97(CH₂); 14.77(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 358 [M⁺]

➤ *1-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**38**)



C₁₀H₁₀N₂O

M=174g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 70

F°C=87

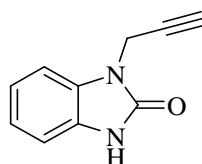
Rf= 0.32 (hexane/acetate:2/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10,19(s, 1H, NH); 7.17-6.99(m, 4H, H_{ar}); 6.02-5.89(m, 1H, H_{all}) ; 5.28-5.21(m, 2H, CH₂); 4.57-4.54(m, 2H, CH₂, J=5.25Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.47(C=O); 131.85(CH_{all}); 130.19, 127.98(C_q) ; 121.68, 121.33, 109.76, 108.46(CH_{ar}). 117.52(CH_{2all}); 43.14 (CH_{2all}).

Spectre de masse (IE): m/z = 174 [M⁺]

➤ ***1-(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (39)***



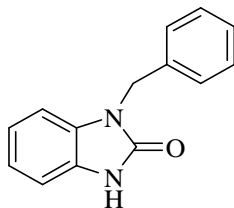
C₁₀H₈N₂O
M=172g/mol
Cristaux marron

Rdt%= 75 **F°C=68** **Rf= 0.41 (hexane/acétate d'éthyle:3/1)**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7,21-7,11(m, 4 H, H_{Ar}); 4.67(d,2H,CH₂, J=2.55Hz); 2,28(t, 1H, CH, J=2.45Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.63(C=O); 130.29, 128.38(C_q) ; 121.58, 121.34, 110.32, 108.26(CH_{Ar}); 63.14(C_{qprop}); 47.45(CH_{prop}); 28.62 (CH_{2prop}).

➤ ***1-benzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (40)***



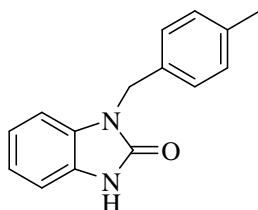
C₁₄H₁₂N₂O
M=224g/mol
Cristaux blancs

Rdt%= 76 **F°C=154** **Rf=0.432 (acetate d'éthyle/hexane :1/3)**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 10,13(s,1H, NH);7.21-6.90(m,9H,CH_{Ar});5.15 (s,2H,CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 154.68 (C=O); 136.39(C_q); 128.85, 129.27(C_q); 108.73-127.79(CH_{Ar}); 45.01 (CH₂).

➤ ***1-(4-méthylbenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (41)***



C₁₅H₁₄N₂O
M=238g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 80

F°C=183

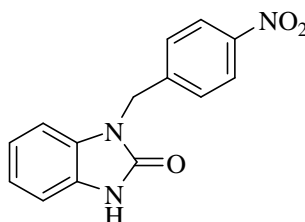
Rf=0.46(acétate d'éthyle/héxane :1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10,06 (s, 1H, NH); 7.29-6.89(m, 8H, H_{Ar}) ; 5.08(s, 2H, CH₂) ; 2.32(s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.58 (C=O) ; 137.38, 132.96, 130.04, 137.49 (Cq); 129.60, 129.47(CH_{Ar}) ; 127.32, 127.88, 122.33, 121.56, 109.91, 109.70, 108.70, 108.39 (CH_{Ar}) ; 44.41(CH₂) ; 21.11(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 237[M⁺]

➤ **1-(4-nitrobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (42)**



C₁₄H₁₁N₃O₃

M=269g/mol

Cristaux jaunes

Rdt%= 75

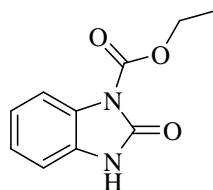
F°C=186

Rf=0.347(acétate d'éthyl/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 9.90 (s, 1H, NH); 7.02-8.23(m, 8H, H_{Ar}) ; 5.24 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 154.25 (C=O) ; 147.66, 143.29 (Cq); 128.04(Cq); 124.40-108.33(CH_{Ar}); 44.46(CH₂).

➤ **Ethyle 2,3-dihydro-2-oxobenzo[d]imidazole-1-carboxylate (43)**



C₁₀H₁₀N₂O₃

M=206g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 78

F°C=118

Rf=0.239(acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10.10(s, 1H, NH); 6.87-7.53(m, 4H, H_{Ar}) ; 5.34(q, 2H, CH₂); 2.31(t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 158.8 (C=O) ; 151.33 (C=O) ; 131.46, 131.17 (Cq); 128.05, 127,56, 124.40, 108.33(CH_{Ar}); 47.18(CH₂); 14,39(CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 206[M⁺]

III. Synthèse de 1,3-dialkyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

Mode opératoire :

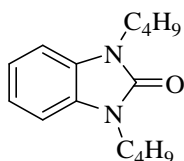
A une solution de $1.5 \cdot 10^{-3}$ mole de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 25 ml de DMF, on ajoute $3 \cdot 10^{-3}$ mole de K_2CO_3 , $0.15 \cdot 10^{-3}$ mole de BTBA et $3.3 \cdot 10^{-3}$ mole de l'agent alkylant, la réaction est menée sous agitation magnétique à une température ambiante pendant une durée qui varie de 6 à 10 heures.

Après évaporation du DMF sous pression réduite, on ajout le dichlorométhane et l'eau pour éliminer les sels formés dans la phase aqueuse. S'ils persistent quelques traces d'eau dans la phase organique on ajoute un desséchant (Na_2SO_4).

Le dichlorométhane de la phase organique est évaporé en utilisant un rotavapeur.

Le résidu obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice.

➤ 1,3-dibutyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (44)



$C_{15}H_{22}N_2O$
M=246g/mol
Solide Blanc

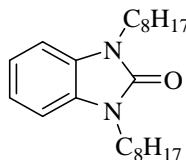
Rdt%= 70 **F (°C)= 94** **Rf= 0.67** (acétate d'éthyle/hexane : 1/2)

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ ppm: 6.78,7.20(m,4H, H_{ar}); 3.72-3.74(t,4H, CH_2); 1.27,1.7(m,8H, CH_2); 0.88,0.92(t,6H, CH_3 , J=6.82Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ ppm: 154.68(C=O); 130.73, 128.71(C_q); 121.08, 120.90, 109.11, 108.11(CH_{Ar}); 30.39, 19.86(CH_2); 14.02(CH_3).

Spectre de masse (IE): m/z = 246[M^+]

➤ 1,3-dioctyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (45)



$C_{23}H_{38}N_2O$
M=358g/mol
Solide Blanc

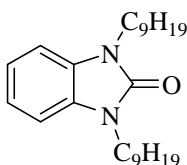
Rdt%= 74 **F (°C)= 96** **Rf= 0.66** (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 7.02-7.84 (m,4H,H_{Ar}) ; 3.88-3.85 (t,4H,CH₂, J=7.4Hz) ; 1.91-1.22(m,24H,CH₂) ; 0.90(t,6H,CH₃, J=5.73Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.34 (C=O); 125.12-128.43(Cq); 107.59,122.35(CH_{ar}); 21.2-63.77(CH₂); 14.8, 14.73 (CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 357[M⁺]

➤ **1, 3-dinonyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (46)**



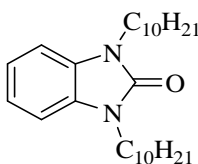
C₂₅H₄₂N₂O
M=386g/mol
Poudre blanche

Rdt= 70 **F (°C)= 104** **Rf= 0.696** (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 7.37-6.92(m,4H,H_{Ar}) ; 5.24-5.21(t,4H,CH₂) ; 2.83-1.9(m,28H,CH₂) ; 1.26(t,6H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 155.16 (C=O); 129.64-122.92(Cq); 121.80,108.37(CH_{ar}); 64.22-37.85(CH₂); 14.1(CH₃).

➤ **1,3-didécyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (47)**



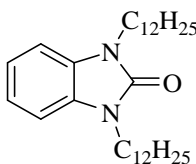
C₂₇H₄₆N₂O
M= 414g/mol
Huile

Rdt%= 85 **Rf= 0.73** (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 6.96-7.91(m,4H,H_{Ar}); 4.56-4.49(t,4H,CH₂, J=7Hz); 3.90-3.82 (m,4H,CH₂,J=7Hz) ; 1.26-1.96(m,28H,CH₂) ;0.90(t,6H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 14(CH₃); 22.62-63.56(CH₂); 107.56-126.12(CH_{ar}); 130.50, 128.05(Cq); 153 (C=O)

➤ *1,3-didodecyl-1H-benzodjimidazol-2(3H)-one* (**48**)



C₃₁H₅₄N₂O

M = 470 g/mol

Solide blanc

Rdt= 60

F (°C)= 90

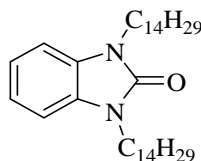
Rf= 0.7 (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 6.88-7.08(m,4H,H_{Ar}) ; 3.22-3.17(t,4H,CH₂) ; 4.03-3.98 (m,4H,CH₂,J=8.5Hz) ; 1.55-1.2(m,36H,CH₂) ; 0.86(t,6H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 14.53 (CH₃); 20.87-63.34(CH₂); 108.19-126.26(CH_{Ar}); 132.44, 127.89(Cq); 154.33 (C=O).

Spectre de masse (IE): m/z = 470[M⁺]

➤ *1,3-ditetradecyl-1H-benzodjimidazol-2(3H)-one* (**49**)



C₃₅H₆₂N₂O

M=526g/mol

Solide blanc

Rdt= 77

F (°C)= 97

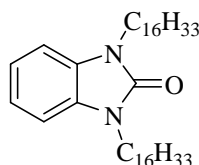
Rf= 0.654 (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 7.28-6.88(m,4H,H_{Ar}); 4.58-3.84(m,48H,CH₂); 1.84-1.26(m,4H,CH₂, J=9Hz) ; 0.91-0.88(t,6H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm: 14.10,14.27(CH₃); 22.68-63.61(CH₂); 107.67-127.95(CH_{Ar},Cq).

Spectre de masse (IE): m/z = 526[M⁺]

➤ *1,3-dihexadecyl-1H-benzodjimidazol-2(3H)-one* (**50**)



C₃₉H₇₀N₂O

M = 582g/mol

Solide blanc

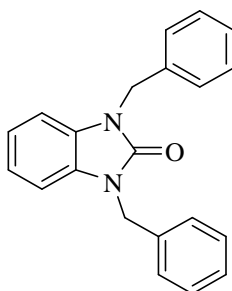
Rdt= 65 **F** (°C)= 120 **Rf**= 0.65 (acétate d'éthyle/hexane : 1/3)

RMN ¹H(CDCl₃,300MHz) **δppm** : 7.89-6.96(m,4H,H_{ar}) ; 4.57-4.49(t,4H,CH₂) ;3.90-3.82(m,2H,CH₂);3.43-3.38(m,2H,CH₂ ,J=6.86Hz);1.91-.27(m,52H,CH₂); 0.91-0.87(t,6H,CH₃, J=6.9Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) **δppm**: 14 (CH₃); 26.82-63.55(CH₂); 107.55-127.93(CH_{ar}); 129.54, 129.74(Cq); 154.20 (C=O).

Spectre de masse (IE): m/z = 581[M⁺]

➤ *1,3-dibenzyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**51**)



C₂₁H₁₈N₂O
M=314g/mol
Solide blanc

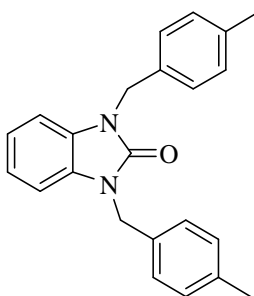
Rdt%= 80

F°C=187 **Rf**= 0.785 (hexane/acetate d'éthyle(4/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) **ppm**: 7.25-6.97 (m,14H, H_{ar}); 5.32-5.31(s,4H,CH₂)

RMN ¹³(CDCl₃, 75 MHz) **ppm**: 154.68(C=O); 136.39,133.36,129.27(Cq); 129.2-108.53(CH_{ar}); 63.66(CH₂).

➤ *1-(4-methylbenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**52**)



C₂₃H₂₂N₂O
M=342g/mol
Solide blanc

Rdt%= 62

F°C=192

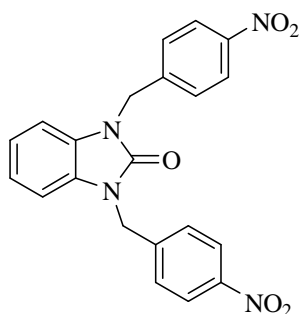
Rf=0.682 (hexane/acétate(3/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) **δ ppm** : 7.92-6.52 (m,12H,H_{ar}) ; 5.03-5.28(s,4H,CH₂) ; 2.22-2.33(s,6H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) **δppm** : 154.59 (C=O) ; 137.71,137.36(Cq) ; 128.03,127.44(Cq) ; 129.56-108.35 (CH_{ar}) ; 44.78, 63.71(CH₂) ; 14.30,21.09 (CH₃).

Spectre de masse (IE): m/z = 342[M⁺]

➤ *1,3-bis(4-nitrobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (53)



C₂₁H₁₆N₄O₅

M=404g/mol

Solide jaune

Rdt%= 75

F°C=177

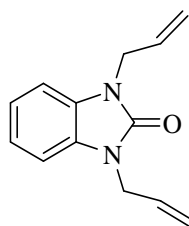
Rf= 0.76 (hexane/acétate(3/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 8.85-7.14 (m, 12H, H_{ar}); 5.16-5.24(s, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm : 154.25 (C=O) ; 147.66, 143.29 (C_q) ; 132.84 130, 128.40, 128.49, 122.25, 108.33 (CH_{ar}) ; 44.46(CH₂).

Spectre de masse (IE): m/z = 404[M⁺]

➤ *1,3-diallyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (54)



C₁₃H₁₄N₂O

M=214g/mol

Huile

Rdt%= 65

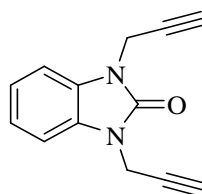
Rf= 0.652 (hexane/acétate(3/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.21-6.97(m, 4H, H_{ar}); 6.1-5.97(m, 2H, H_{all}) ; 5.14-4.90(m, 4H, CH₂); 4.57-4.52(m, 4H, CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.38(C=O); 132.89(CH_{All}); 129.31, 127.98(C_q) ; 122.22, 122.58, 109.76, 108.42(CH_{ar}). 117.48(CH_{2all}); 42.87 (CH_{2all}).

Spectre de masse (IE): m/z = 214[M⁺]

➤ *1,3-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (55)



C₁₃H₁₀N₂O

M=210g/mol

Cristaux marrons

Rdt%= 90

F°C=102

Rf= 0.76 (hexane/acetate(2/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7,24-7,16(m, 4H, H_{Ar}); 4.70-4.71(d,4H,CH₂-N, J=2.55Hz) ; 2,31(t, 2H,CH, J=2.54Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.1(C=O) ; 129.76, 129.44(C_q); 128.35-128.04(CH_{Ar}); 64.31(C_q); 20.6,20.62(CH₂).

IV. Synthèse des dérivés de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one différemment substitués

Mode opératoire :

A une solution de 0.5.10⁻³ mole de 1-alkyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one dans 15 ml de DMF, on ajoute 1.1.10⁻³ mole de K₂CO₃, 0.05.10⁻³ mole de BTBA et 0.6.10⁻³ mole d'un agent alkylant différent, la réaction est menée sous agitation magnétique à une température ambiante pendant une durée qui varie de 6 à 10 heures.

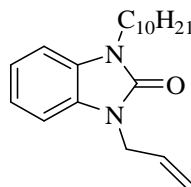
Après évaporation du DMF sous pression réduite, on ajout le dichlorométhane et l'eau pour éliminer les sels formés avec la phase aqueuse.

S'ils persistent quelques traces d'eau dans la phase organique on ajoute un desséchant (Na₂SO₄).

Le dichlorométhane de la phase organique est évaporé en utilisant un rotavapeur.

Le résidu obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice.

➤ 1-Allyl-3-decyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (57)



C₂₀H₃₀N₂O

M=314g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 67

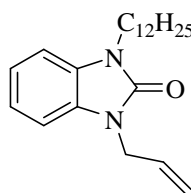
F°C=132

Rf= 0.67 (hexane/acétated'éthyle(2/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 0.86-0.88 (t, 3H,CH₃) ; 1.25-1.78(m,16H,CH₂) ; 3.86-3.91 (t,2H,CH₂,J=7.32Hz); 4.51-4.53 (t,2H,CH_{2all}); 5.17-5.27(m, 2H,CH_{2all}); 5.84-6.01(m,1H,CH_{all}); 6.93-7.16 (m,CH_{ar})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 14.10 (CH₃); 22.66-43.45 (CH₂); 43.56 (CH_{2all}); 117.40(CH_{2all}); 107.63,108.17(CH_{ar}); 120.81,120.93(CH_{ar}); 129.33,1295.51(C_q); 132.17(CH_{all}); 153.97(C=O).

➤ *1-Allyl-3-dodecyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (58)



C₂₂H₃₄N₂O

M=342g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 70

F°C=135

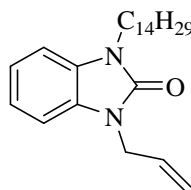
Rf= 0.68 (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) **δ ppm** : 0.86-0.90 (t, 3H,CH₃, J=6.22Hz) ; 1.02-1.78(m,20H,CH₂); 3.92-3.87 (t,2H,CH₂-N,J=7.13Hz); 4.52-4.54(m, CH₂_{all},J=6.3Hz); 5.18-5.25(m,2H,CH₂); 5.87-5.95(m,1H,CH_{all}); 6.98-7.27(m,CH_{ar})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) **δ ppm** : 14.12(CH₃); 19.78-41.27(CH₂); 43.47 (CH₂_{All}); 117.44(CH₂_{All}); 107.67,108.20(CH_{ar}); 120.94,121.12(CH_{ar}); 129.31,129.50(C_q); 132.15(CH_{all}); 153.99(C=O).

Spectre de masse (IE): m/z = 342[M⁺]

➤ *1-Allyl-3-tetradecyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (59)



C₂₄H₃₈N₂O

M=370g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 75

F°C=130

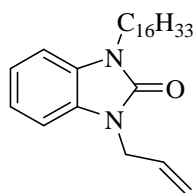
Rf= 0.717 (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) **δ ppm** : 0.90 (t, 3H,CH₃, J=6.3Hz) ; 1.26-1.79(m,24H,CH₂); 3.90 (t,2H,CH₂_{all}, J=7.26Hz); 4.52-4.55(m, CH₂_{all}); 5.22-5.26(t,2H,CH₂); 5.86-5.97(m,CH_{all}); 6.98-7.11 (m,CH_{Ar})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) **δ ppm** : 14.11 (CH₃); 22.68-41.27 (CH₂); 43.476 (CH₂_{All}); 117.44(CH₂_{All}); 107.64,108.18(CH_{Ar}); 120.91,120.09(CH_{Ar}); 129.34,1295.53(C_q); 132.16(CH_{All}); 153.99(C=O).

Spectre de masse (IE): m/z = 370[M⁺]

➤ *1-Allyl-3-hexadecyl-1H-benzof[d]imidazol-2(3H)-one (60)*



C₂₆H₄₂N₂O

M=398g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 72

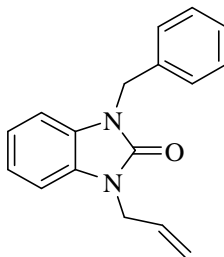
F°C=142

Rf= 0.722 (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 0.90 (t, 3H,CH₃); 1.27-1.89(m,2H,CH₂); 3.78-3.92(t,2H,CH₂); 4.53(t,2H,CH_{2all}); 5.19-5.26(d, 2H,CH_{2all}); 5.88-5.97(m,1H,CH_{all}); 6.98-7.10 (m,4H,CH_{ar})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ ppm : 14(CH₃); 22.45-41.19 (CH₂); 43.47(CH_{2all}); 117.41(CH_{2all}); 107.63-108.16(CH_{ar}); 120.91,121.09(CH_{ar}); 131.42,131.55(C_q); 132.18(CH_{all}); 154.01(C=O).

➤ *1-Allyl-3-benzyl -1H-benzof[d]imidazol-2(3H)-one (61)*



C₁₇H₁₆N₂O

M=264g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 82

F°C=152

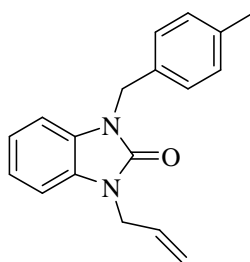
Rf= 0.61 (acetate/ hexane:1/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.33-6.87(m,9H,H_{ar}); 5.88-6.00(m,1H,CH_{all}); 5.27-5.21(m,2H,=CH_{2all}); 5.10(s,2H,CH₂); 4.58-4.65(m,2H,CH_{2all}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 171.02(C=O); 136.29(C_q); 132.01(CH_{all}); 129.33-129.21(C_q); 127.45-127.68(CH_{ar}); 117.59(CH_{2all}); 108.35,108.32(CH_{ar}); 65.22(CH₂).

Spectre de masse (IE): m/z = 264[M⁺]

➤ *1-(4-methylbenzyl) -3 -Allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**62**)



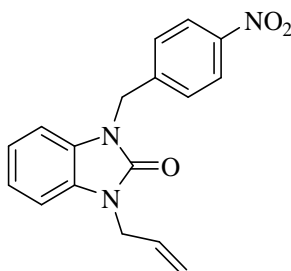
C₁₈H₁₈N₂O
M=278g/mol
Cristaux dorées

Rdt%= 75 **F°C=70** **Rf= 0.67** (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.23-6.81(m,9H,H_{ar}); 5,74-5.66(m,1H,CH_{all}); 5,01-4.96(m,2H,=CH_{2all}); 4.8(s,2H,CH₂); 4.65-4.57(m,,2H,CH_{2all}) ; 2.41(s,3H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 136.16(C_q); 132.21(CH_{all}); 129.33-129.18 (C_q); 127.45-127.68(CH_{ar}); 117,38(CH_{2all}); 108.45,108.22(CH_{ar}); 63.01(CH₂).

➤ *1-(4-nitrobenzyl) -3 -Allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one* (**63**)



C₁₇H₁₅N₃O₃
M = 309g/mol
Cristaux incolores

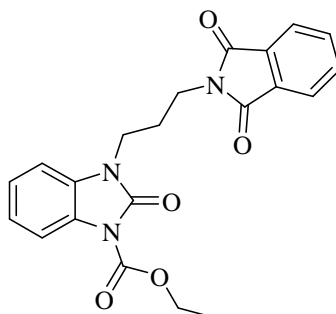
Rdt%= 87 **F°C=95** **Rf= 0.68** (hexane/acétate(2/1))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 8.19-8.15(m, 2H, H_{ar}); 7.47(d, 2H, H_{ar}); 7.12-7.00(m, 3H, H_{Ar}) ; 6.86-6.83(m, 1H, H_{Ar}), 6.01-5.88(m, 1H, H_{all}) ; 5.29-5.22(m, 2H, CH₂); 5.19(s, 2H, CH₂) ; 4.59-4.56(m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm: 43.71(CH₂); 44.24 (CH₂); 107.90, 108.60 (CH_{Ar}); 117.82(CH_{2All}); 121.58,121.89(CH); 124.06, 128.17(CH), 128.75, 129.41(C_q); 143.73, 147.53(C_q); 154(C=O).

Spectre de masse (IE): m/z = 309[M⁺]

➤ *Ethyl-2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzimidazole-1-carboxylate (66)*



C₂₁H₁₉N₃O₅

M=393g/mol

Cristaux incolores

Rdt%= 80

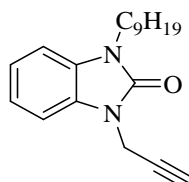
F°C=102

Rf= 0.72 (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.71-7.89(m, 8H, H_{ar}); 3.87-3.81(t,2H,CH₂ J=6.76Hz); 3.45-3.41(t,2H,CH₂, J=6.7Hz); 2.27-2.32(m, 2H, CH₂); 1.26-1.3'(m, 2H, CH₂); 0.93-0.84 (t,3H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm: 14.30(CH₃); 27.05-39.03 (CH₂); 63.73 (CH₂); 107.53-126.08 (CH); 1331.95, 134.07, 129.22(C_q); 143.73, 147.53(C_q); 154(C=O); 168.17(C=O).

➤ *1-nonyl-3-(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (67)*



C₁₉H₂₆N₂O

M= 298 g/mol

Cristaux jaunes

Rdt%= 75

F°C=122

Rf= 0,67 (acetate/ hexane:1/2)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.20 – 6.99 (m,4H,H_{ar}); 4.69(d,2H,CH₂, J=2.7Hz); 3,88 (m, 2H, CH₂) ; 2.30 (t, 1H,≡CH J=2.4Hz); 1.80 – 1,70 (m,2H, CH₂) 1.34 – 1.26 (m,12H, CH₂); 0,88 (t,3H,CH₃ J=6.9Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.69(C=O); 130.39, 129.55, 128.45, 128.22(C_q); 130.88, 128.83, 121.61, 121.26, 121.17, 121.04, 109.69, 108.41, 107.79(CH_{ar}) 72.65(C_q_{prop}), 65.53(CH_{prop}); 41.37(CH₂_{prop}); 40.87-26.86(CH₂); 14(CH₃).

Références

- [19] R.C. Elderfield, Eds; Heterocyclic compounds, *Wiley; New York*, 5, **1957**.
- [20] A.R. Katritzki, C.W. Rees, *Comprehensive heterocyclic chemistry*, 5, *Pergamon; Oxford*, **1984**.
- [23] A.R. Day, *Electronic Mechanisms of Organic Reactions*, pp. 242-3. *American Book Company, New York*, **1950**
- [24] F.HOBRECKE, *Ber.* 6, 920, **1872**.
- [25] A.A. Spasov and I. N. Yozhitsa., *J. Pharm. Chem.*, 33, 6, **1999**.
- [26] H.A. Barker, R.D. Smyth, H. Weissbach, J.I. Toohey, J.N. Ladd and B.E. Volcani, *Journal of Biological Chemistry*, 235(2):480-488, **1960**.
- [27] K.F. Ansari and C. Lal. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new Benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 44:4028–4033, **2009**.
- [28] A. Patil, S. Ganguly and S.A. Surana, *J Chem.*; 1(3):447-460, **2008**.
- [29] X. Jing, Q. Zhu, F. Xu, X. Ren, D. Li, C. Yan, *Synth. Commun*, 36, 2597, **2006**.
- [30] Tandon, V. K.; Kumar, M. *Tetrahedron Lett.*, 45, 4185, **2004**.
- [31] Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron*, 57, 163, **2001**.
- [32] Rastogi, R.; Sharma, S. *Synthesis*, 861, **1983**.
- [33] VanVliet, D. S.; Gillespie, P.; Scicinski, J. *Tetrahedron Lett.*, 46, 6741, **2005**.
- [34] S.Y. Lin, Y. Isome, E. Stewart, J.F. Liu, D. Yohannes, L. Yu, *Tetrahedron Lett.*, 47, 2883, **2006**.
- [35] Hegedus, A.; Hell, Z.; Potor, A. *Synth. Commun.*, 36, 3625, **2006**.
- [36] R. Adlington, J. Baldwin, D. Catterick, G. Pritchard, *J. Chem. Soc.* 1, 668, **2001**.
- [37] P. L. Beaulieu, B. Haché, E. von Moos, *Synthesis*, 11, 1683, **2003**.
- [38] Songnian Lin and Lihu Yang, A simple and efficient procedure for the synthesis of benzimidazoles using air as the oxidant, *Tetrahedron Letters* 46.4315–4319, **2005**.
- [39] D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis*, 47, **2005**.
- [40] P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, *Tetrahedron Letters*, 47, 2557, **2006**.
- [41] K. Bahrami, M. M. Khodaei, I. Kavianinia, *Synthesis*, 417, **2007**.
- [42] A Sanjeev Kumar, Samir Ghosh, GN Mehta, Efficient And Convergent Synthesis Of Telmisartan, *Res. J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **2010**.
- [43] C.V. Karthikeyan, R. Solomon, H. Lee, P. Trivedi, *Arabian Journal of Chemistry*, **2013**.
- [44] A. Rao, A. Chimirri, S. Ferro, A. M. Monforte, P. Monforte, M. Zappala, *Arkivoc*, 147, **2004**.

- [45] B. El Azzoui, J. Fifani, M, Tjiou, E. M. Essassi, J. Jaud, L. Lopez et J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4667, **1999**.
- [46] B. El Azzaoui, B. Rachid, ML Doumbia, EM Essassi, H. Gornitzkab, J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, 47, 8807, **2006**.
- [47] N. Guru, N.; S.D. Srivastava, *J. Sci. Ind. Res.*, 60, 601, **2001**.
- [48] Desai, K. G.; Desai, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 8271.
- [49] C. Kus, H. Goker, N. Altanlar, *Arch. Pharmazie*, 334, 361, **2001**.
- [50] M. Nyati, N.S. Rao, Y.K. Shrivastav, B.L. Verma, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 15, 295, **2006**.
- [51] R.A. Elrayess, N. Ghareb, M. M. Azab, M.M. Said, *Life Science Journal*,; 10, 3, **2013**.
- [52] K.K. Anichina, D.I. Vuchev, A.T. Mavrova, *Probl. Infect. Parasit. Dis.*, 34, 19, **2006**.
- [53] A.T. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev, J.A. Tsenov, P.S. Denkova, M.S. Kondeva, M.K. Micheva, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 1412, **2006**.
- [54] N.M. Gaur, S.V. Patil, V.K. Mourya, S.B. Wagh, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 9, 227, **2000**.
- [55] S.K. Gupta, N.Kumar and D.Pathak, *Indian Drugs* 50(01), **2013**
- [56] L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, E.B. drenaite, V.K. Dauksas, *Pharm. Chem. J.*, 34, 353, **2000**.
- [57] Puratchikody, A.; Sivajothi, V.; Jaswanth, A.; Ruckmani, K.; Nallu, M. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 11, 241, **2002**.
- [58] Leonard, J. T.; Rajesh, O. S.; Jeyaseeli, L.; Muruges, K.; Sivakumar, R.; Gunasekaran, V. *Asian J. Chem.*, 19, 116, **2007**.
- [59] Singh, A. K.; Lown, J. W. *Anticancer Drug Des.*, 15, 265, **2000**.
- [60] Kubota, Y.; Fujii, H.; Liu, J.; Tani, S. *Nucleic Acids Res. Suppl.*, 101, **2001**.
- [61] Garuti, L.; Roberti, M.; Pession, A.; Leoncini, E.; Hrelia, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 3147, **2001**.
- [62] Baraldi, P. G.; Bovero, A.; Fruttarolo, F.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Pavani, M. G.; Romagnoli, R. *Med. Res. Rev.*, 24, 475, **2004**.
- [63] Mann, J.; Baron, A.; Opoku-Boahen, Y.; Johansson, E.; Parkinson, G.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.*, 44, 138, **2001**.
- [64] Joubert, A.; Sun, X-W.; Johansson, E.; Bailly, C.; Mann, J.; Neidle, S. *Biochemistry* **2003**, 42, 5984.
- [65] A. Sanjeev Kumar, S. Ghosh, G.N. Mehta, Efficient And Convergent Synthesis Of Telmisartan, *Res. J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **2010**.

- [66] L. Yun-Fei, G. Wang, Y. Luo, W. Huang, W. Tang, C. Freng, *Eur. J. Med. Chem.* 11; 42(11-12):1358-64, **2007**.
- [67] W. Lu b, W. Tang, J. P. Zuo, Y.B. Xu et coll., *Elsevier Antiviral Res.* 107, 6-15, **2014**.
- [68] P. GRIESS, *Ber.* 6, 196, **1872**.
- [69] M. Hartmann, *Ber 23, 1046 Chem.* 34, 4069, **1890**.
- [70] L.C Raiford, H.Coppock, *Proc. Iowa Acad. Sci.* 46, 218, **1939**; *Chem 34*, 6939, **1940**.
- [71] M. Bhalchandra Bhanage, S.I Fujita, Y. Ikushima and M. Arai, *Green Chem.* **2004**
- [72] A. Beyer, C.M.Reucher, and C. Bolm, *American Chemical Society, Organic Letters*, **2011**
- [73] Z. Liu, H. Zhang, Y. Zhao, S. Chen, J. Xu, L. Hao, and B. Yu, *American Chemical Society*, 1, **2013**.
- [74] M. Rzaskowska, E. Szacon, A.A. Kaczor, S. Fidecka, E. Kedzierska, D. Matosiuk, *Med. Chem.* 10, 460-475, **2014**.
- [75] A. Kaczor, D. Matosiuk, Non-peptide receptor ligands-Recent advances. Part I-Agonists. *Curr. Med. Chem.* 9, 1567-1589, **2002**.
- [76] A. Kaczor, D. Matosiuk, Non-peptide receptor ligands-Recent advances. Part II-Antagonists. *Curr. Med. Chem.*, 9, 1591-1603, **2002**.
- [77] H. Omura, M. Kawai, A. Shima, Y. Iwata, F. Ito Tsutomu Masuda, A. Ohta, N. Makita, K. Omoto, H. Sugimoto, A. Kikuchi, H. Iwata and K. Ando, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18, 3310, **2008**.
- [78] Synthesis, Reaction and Spectroscopic properties of Benzimidazole', *Chemical Review*, 74, 3, **1974**.
- [79] Y. R. Bonuga, A. Ravinder Nath, *Der Pharma Chemica*, 4 (6):2396-2401, **2012**.
- [80] B.K. Karale, S.S. Rindhe, M.A. Rode, *Pharmaceutical sciences*, , 77 , 2, 230-236, **2015**.
- [81] W. Shaopeng, W. Wu and J. Zhiqin, *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 4819-4830, **2012**.
- [82] G.A. Khodarahmia, P.Y. Chen, G. Hosein, H. Elahia, and J. W. Chern, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 1: 43-56, **2005**.
- [83] D.I Long, S.K. Choi, P. R. Fatheree, A. Goldblum, D. Marquess, *Brevets*, **2007**.
- [84] M. A. Phillips; *J. Chem. Soc.*, 172, 2393, **1928**.
- [85] R. L. Shriner et D. G. Boermars; *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1840, **1944**.
- [86] J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. *Helv. Chimica Acta.*, 34, 957, **1956**.
- [87] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, *Eur, J. Med. Chem.*, 37, 565, **2002**.
- [88] M. Makosza, *Modern Synthetic methods waked*, 7, **1976**.

- [89] A. Nabil, H. Qerrich, Y. Kandri Rodi, E. M. El Hadrami, M. Pierrot, E.M. Essassi, *Scientific Study and Research*, 2, 155, **2005**.
- [90] R. Bouhfid, M. Bousmina, H. Ennajih, E.M. Essassi, Surfactants pour la modification d'argile, méthode de synthèse et les nanocomposites produits, *Brevet*, **2012**.
- [91] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, E. M. Essassi and L. E. Ammari, 1-octyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, *Acta Cryst.* E68, o1276, **2012**.
- [91*] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, 1-Dodecyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, *Acta Cryst.* E68, o3069, **2012**.
- [92] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, 1-Allyl-1H-1,3-benzimidazol-2(3H)-one, *Acta Cryst.* E68, o3212, **2012**.
- [93] Y.Ouzidan, Y.K. Rodi, H.Zouihri, E.M.Essassi, S.W.Ng, *Acta Cryst.* E66, o1874, **2010**.
- [94] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, 1-(4-Methylbenzyl)-1H-benzimidazol-2(3H)-one, *Acta Cryst.* E69, o122, **2013**.
- [95] I. Cherif Alaoui , Y. Kandri Rodi , E.M. El Hadrami A. Haoudi , M. Skalli, B.Garrigues And E. M. Essassi, *J.Mar.Chim.Heterocycl.* 6, N° 1, 12, **2007**.
- [96] Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi, S. V. Luis, M. Bolted and L.E. Ammari, 1,3-Dibenzyl-1H-benzimidazol-2(3H)-One, *Acta Cryst.* E67, o3234, **2011**.
- [97] R.V. Bonnert, R. Tasneem Mohammed, S. Teague, 67, 4, **2008**.
- [98] D. Belaziz, Santiago V. Luis, Y. Kandri Rodi, I. Martí, and V. Martí-Centelles, Synthesis and Crystal Structure of 1-(4-Nitrobenzyl)-3-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, *Journal of Chemistry*, 603579, 8, **2013**.
- [99] Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, F. Capet, A. Mazzah, E. M. Essassid and L. E. Ammari, 1-Allyl-3-benzyl-1H-benzimidazol-2(3H)-one, *Acta Cryst.* E69, o1477–o1478. **2013**.
- [100] H. Teisseire and G. Vernet *Pesticide Biochemistry and Physiology* 69, 112, **2001**.
- [101] J.S. Neves, L. M. Lima, C. A.M. Fraga, E. J. Barreiro, Ana L.P. Miranda, B. L. Diaz, A. Balduino, R. D. Azeredo Siqueira, P. M. R. Silva, M. A. Martins, *European Journal of Pharmacology*, 511, 219, **2005**.
- [102] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, A. Kandri Rodi, E. M. Essassi, M. Saadi and L. E. Ammari, Ethyl 2-oxo-3-(3-phthalimidopropyl)-2,3-dihydro-1H-1,3-benzimidazole-1-carboxylate, *Acta Cryst.* E69, o641–o642, **2013**.

PARTIE II

Introduction

Le travail que nous présentons fait partie de l'un des axes de recherche de notre laboratoire. Il est focalisé sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés hétérocycliques à cinq chaînons potentiellement bioactifs.

Il existe une multitude de façons de synthétiser les hétérocycles, on peut citer quelques unes: la chimie employant des métaux de transition, celle utilisant les composés carbonylés (Hantzsch, Knorr, Gewald, etc.), la réaction d'hétéro-Diels-Alder, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, etc. La réaction qui fera l'objet de cette partie est la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, puissante méthode de synthèse d'hétérocycles à cinq éléments tels que les isoxazolines et les triazoles. En effet, cette réaction a permis un développement considérable de la chimie puisque elle constitue un élégant procédé et reste encore une bonne méthode d'élaboration des composés difficiles, voire impossible de synthétiser autrement.

Depuis les travaux de Huisgen et coll. [103-107], les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 ont connu un grand succès. Ces réactions mettent en jeu deux partenaires, qui vont se lier pour former un cycle. Ces réactions font intervenir des dipôles qui possèdent quatre électrons π repartis sur trois atomes voisins, chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 c'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons [108,109].

Au cours de ces réactions, un cycle à 5 chaînons est formé par la cycloaddition d'une entité à trois atomes, possédant quatre électrons π appelé un 1,3-dipôle et une entité de deux atomes, possédant deux électrons π appelé un dipolarophile. A partir des structures de résonance qui contribuent aux dipôles, ils peuvent être à la fois nucléophile et électrophile dans la nature, ainsi que le caractère nucléophile peut être plus fort que celui électrophile.

Selon les règles de Woodward-Hoffmann [110], les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 procèdent via un mécanisme de type $[\pi 4s + \pi 2s]$ [111]. Cette ambivalence de la cycloaddition dipolaire-1,3 est d'une grande importance dans la compréhension de sa réactivité.

En vue de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques potentiellement actifs, nous rapportons, dans cette partie de notre travail, la condensation des différentes nitrile oxydes et des azides avec différents dipolarophiles.

Le premier chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés des 2-isoxazolines par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 en faisant réagir des dipolarophiles type oléfines préparés précédemment par réactions d'alkylation de la 1*H*-benzo[*d*]-imidazol-2(3*H*)-one avec des 1,3-dipôles, nous envisagerons également des études théoriques qui permettent l'explication des résultats obtenus.

Dans le deuxième chapitre nous décrirons la synthèse de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles renfermant le motif 1*H*-benzo[*d*]-imidazol-2(3*H*)-one dans les conditions de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I).

Enfin, nous achèverons par une conclusion rassemblant les résultats obtenus.

Chapitre I

**Synthèse de nouvelles molécules hybrides
renfermant les motifs 2-isoxazoline et
1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par réaction
de cycloaddition dipolaire-1,3**

Introduction

Les composés hétérocycliques à cinq membres peuvent être classés selon les hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces hétéroatomes ainsi que le nombre d'insaturations qu'ils contiennent.

L'hétérocycle type isoxazole comporte un atome d'oxygène, un atome d'azote et deux insaturations à l'intérieur du cycle, ce qui lui confère un caractère aromatique. A partir de cette structure dérive l'isoxazolidine, qui consiste en un dérivé saturé de l'isoxazole, ainsi l'isoxazoline, ce dernier comporte un atome d'oxygène et un atome d'azote situés en positions 1 et 2 respectivement, ainsi qu'une double liaison entre les atomes 2 et 3. Dans ce dernier type de composé, il existe trois isomères de position: la 2-, la 3- et la 4-isoxazoline (schéma 46) [112].

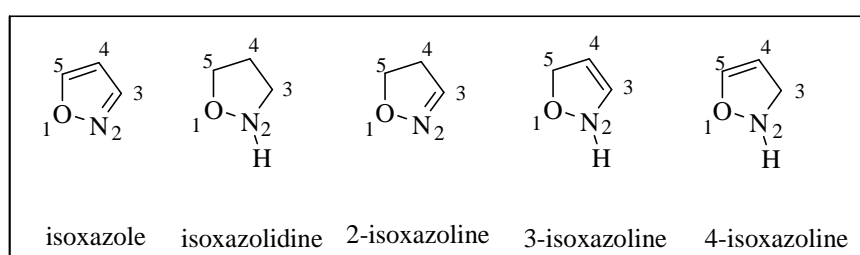


Schéma 46

La chimie d'isoxazole est associée au nom de Ludwig Claisen, qui a reconnu en 1888 la structure cyclique du produit (3-méthylphényl isoxazole) que Ceresole avait obtenu en 1884 par action de l'hydroxylamine sur benzoylacétone [113]. Claisen a suggéré le nom de '*monoazole*' pour cet hétérocycle qui est ensuite modifié en isoxazole par Hantzsch-Widman [114,115]. L'isoxazoline est le dérivé partiellement saturé de l'isoxazole, connu en 1898 et qui est synthétisé après 1960, tandis que l'isoxazolidine a été découverte en 1918, et préparée pour la première fois en 1942 [116].

Depuis quelques années, l'intérêt de préparer de nouveaux dérivés de l'isoxazole n'a pas cessé de croître, cela étant lié à leurs diverses utilisations en synthèse organique, ainsi qu'à leurs vertus avérées dans plusieurs domaines notamment en pharmacie, biologie, agriculture, médecine et aussi dans l'industrie. Bien que de nouvelles méthodes conduisent aux hétérocycles à cinq chaînons où l'atome d'oxygène et l'atome d'azote sont consécutifs, la cycloaddition dipolaire-1,3 constitue une méthode non seulement générale mais encore la plus universelle et la plus employée pour l'obtention de ce type de composés.

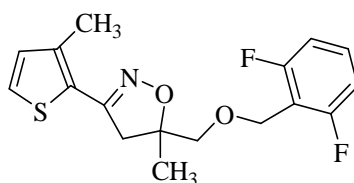
La comparaison des 2-isoxazolines par rapport à leurs isomères 3-isoxazolines et 4-isoxazolines montre que la double liaison qui se trouve sur l'azote confère des propriétés assez différentes aux

premières relativement aux dernières. En effet, les 2-isoxazolines sont plus faciles à préparer mais surtout, elles sont plus stables aux conditions ambiantes [112].

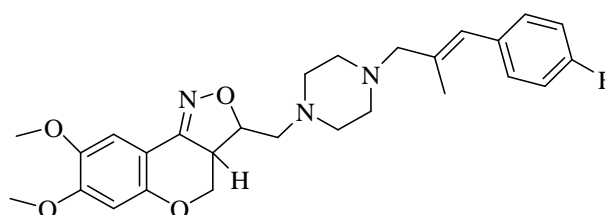
I. Rappel bibliographique sur les dérivés 2-isoxazolines

1. Intérêt biologique

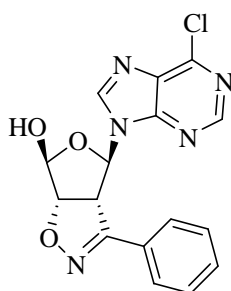
L'hétérocycle isoxazoline a connu un grand intérêt dans plusieurs domaines, l'équipe de Hwang et coll. [117] ont réalisé la synthèse d'un herbicide contre une plante parasitaire dans les cultures du riz en Corée. L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés.



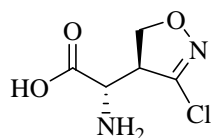
D'autres isoxazolines comprises dans des structures tricycliques ont été développées pour surpasser l'effet anti-dépressif du Napamezole sur les récepteurs de la sérotonine [118].



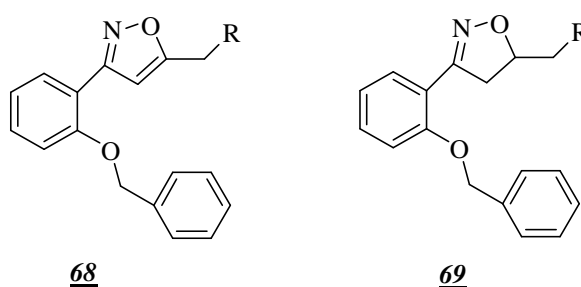
La cycloaddition vers les isoxazolines a aussi été utilisée pour la synthèse de nouveaux dérivés nucléosidiques en quatre étapes à partir du cyclopentadiène, des études préliminaires ont montré que ces dérivés inhibent l'activité du virus de l'herpès [119].



L'Avicine *AT-125* est un acide aminé substitué par le 3-chloroisoxazoline et isolé du *Streptomyce sviceus*, il a montré une activité significative contre plusieurs tumeurs. Plusieurs essais effectués *in vivo* ont confirmé cette activité [120].

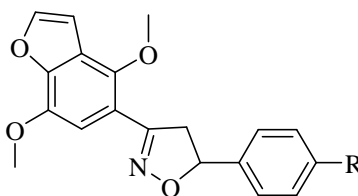


La mutation de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est la cause de la maladie génétique CF (Cystic Fibrosis). Sammelson et coll. [121] ont réussi à traiter cette maladie en procédant à la synthèse de nouvelles classes de dérivés (3-(2-benzyloxyphenyl)-isoxazoles **68** et 3-(2-benzyloxyphenyl)-isoxazolines **69**, en utilisant la réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 entre des nitriles oxyde et des différents alcènes et alcynes. Ces nouveaux composés ont prouvé leurs efficacités dans la régulation de la protéine CFTR.



R = OH, Cl, OMe

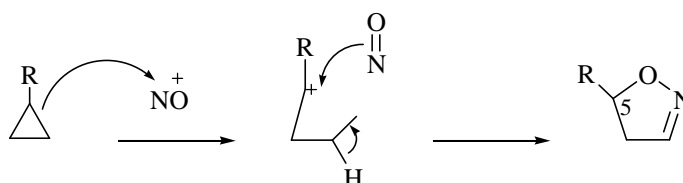
Le diabète sucré est une maladie chronique et incurable, il altère le métabolisme des lipides, des carbohydrates et des protéines chez l'humain. La ptiase PTP (protéine tyrosine phosphate), considérée comme étant l'enzyme responsable du diabète et de plusieurs maladies neurologiques tels l'Alzheimer et la maladie de Parkinson. De nouveaux isoxazolines benzofuraniques **70** révèlent une activité inhibitrice significative contre l'enzyme PTPase [122].



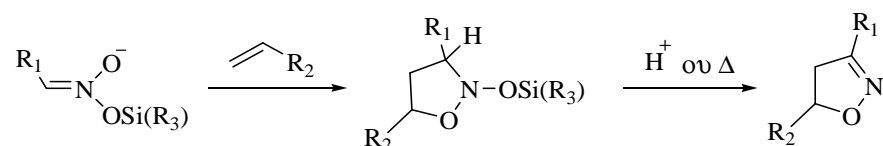
R = H, OMe

2. Synthèse des dérivés 2-isoxazolines par cycloaddition dipolaire-1,3

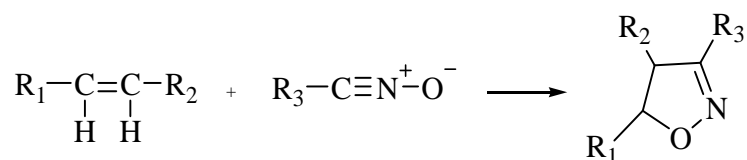
Il existe trois principales méthodes qui ont été rapportées en ce qui concerne la préparation des cycles 2-isoxazolines. La première, qui fut très peu utilisée, consiste en la réaction entre un cation nitrosyle et un cyclopropane [123,124]. Cette réaction procède selon un mécanisme d'ouverture-fermeture du cycle et fournit de bons rendements lorsque le groupe en position C-5 de l'isoxazoline est un groupement électrodonneur (ex. : -OCH₃), ce qui supporte la formation d'un carbocation comme intermédiaire réactionnel.



La deuxième méthode, qui implique des nitronates de silyles, procède en deux étapes. D'abord, la cycloaddition dipolaire-1,3 engendre la formation d'une isoxazolidine portant une fonction O-silylée sur l'azote. La seconde étape consiste en l'élimination du groupe O-trialkylsilylé en milieu acide ou par chauffage afin de générer la double liaison entre l'azote et le carbone situé en alpha de l'azote [125].



La troisième méthode procède en une cycloaddition dipolaire-1,3 entre un nitrile oxyde (dipôle) et une oléfine (dipolarophile), ce qui génère directement l'hétérocycle 2-isoxazoline comme présenté ci-après :



Cette dernière constitue une méthode générale de synthèse de l'isoxazole et ses dérivés. Elle représente l'une des méthodes les plus utilisées pour accéder à des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées et hautement fonctionnalisés [126-128].

De nombreux travaux ont été consacrés à ces réactions depuis la découverte des dipôles-1,3 par R. Huisgen.

Argyropoulos et coll. [129] ont fait réagir plusieurs aryles nitriloxydes avec des 4-arylidène-2-phényl-1,4-dihydroimidazol-5-ones par des réactions de cycloadditions dipolaire-1,3, ils ont isolé des isoxasolines avec des rendements entre 60 et 80%.

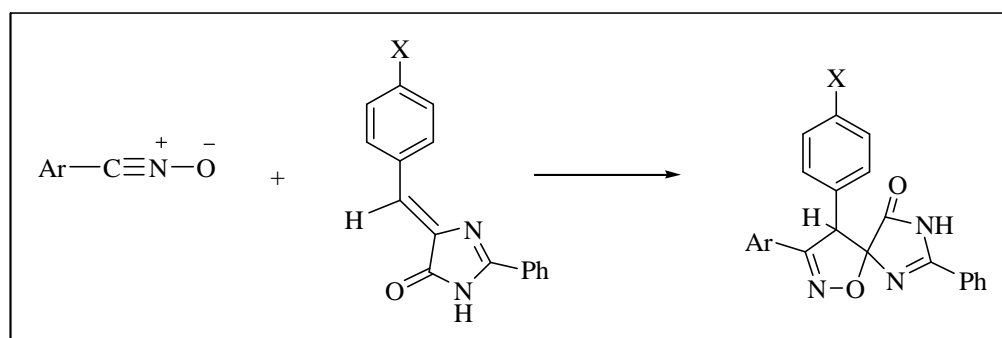


Schéma 47

Kanemasa et coll. [130] ont pu décrire la synthèse de nouveaux dérivés isoxazoliniques en coordination du métal avec une grande stéréo et régiosélectivité en utilisant des réactions cycloadditions dipolaire-1,3.

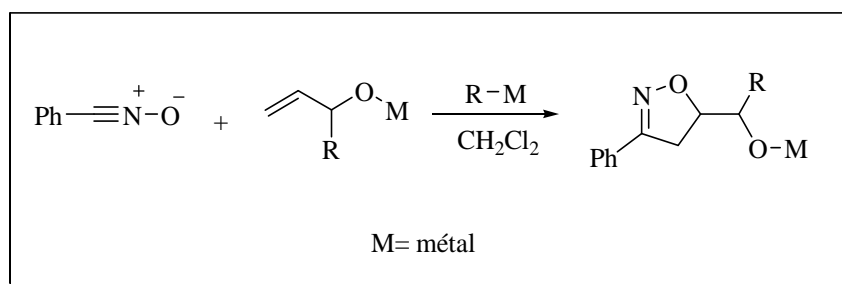


Schéma 48

Des hétérocycles 2-isoxazoliniques résultants de l'action de l'arylnitriloxyde sur le site carbone-carbone du 7-chloro-1-méthyl-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepine et non pas carbone-azote. La réaction se montre péri et régiosélective quelque soit la quantité du dipôle utilisée [131].

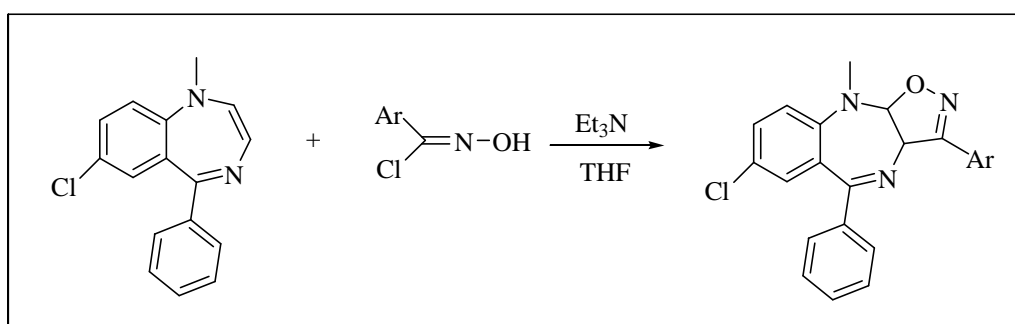


Schéma 49

Pour leur part, Ahabchane et coll. [132] ont pu isoler exclusivement les isoxazolylméthyl-1,5-benzodiazepines correspondantes avec de bons rendement par réaction du 1-allyl-4-phenyl-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-one avec les arylnitriloxydes obtenus, in situ, par action de l'eau de Javel sur les oximes utilisé en léger excès, selon le schéma 50.

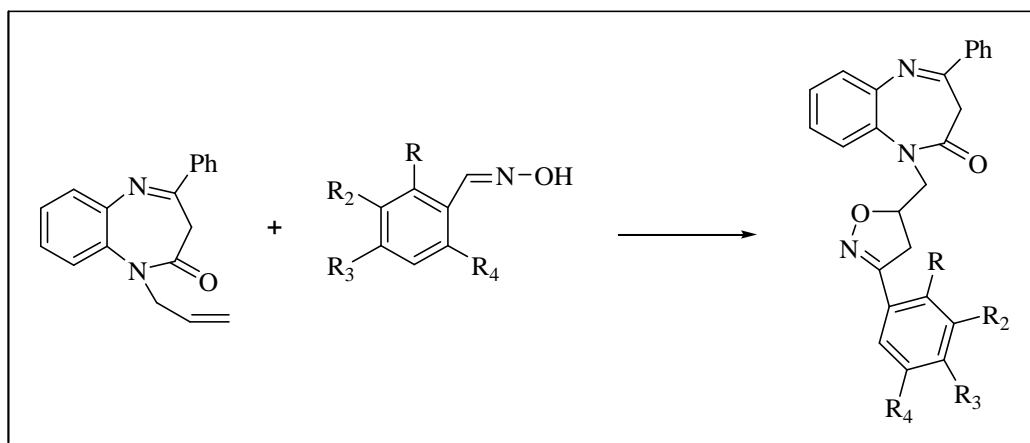


Schéma 50

Camara et coll. [133] ont mis en évidence la régiospécificité de l'action des nitriles oxydes sur les dipôlarophiles indoliques *N*-substitués. Ils ont isolé dans chaque cas un seul régioisomère.

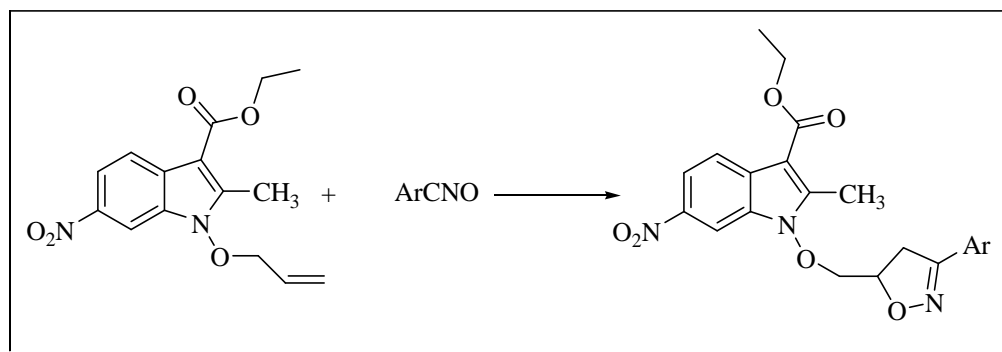


Schéma 51

De nouvelles isoxazolines ont été synthétisés par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Le benzonitriloxyde et l'oxyde de pivalonitrile ont été mis à réagir avec le 4-O-acryloyl-6-désoxy-2,3-di-O-(tert-butyl-diméthylsilyle)-D-glucopyranoside, fournissant des cycloadduits renfermant des hétérocycles isoxazolines avec des excellents rendements [134].

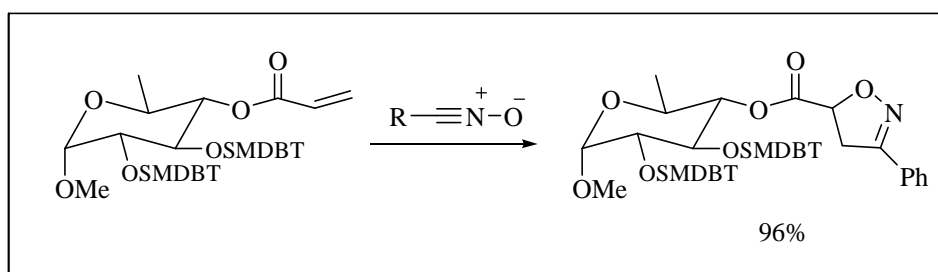


Schéma 52

En 2005, Lassaletta et coll. [135] ont rapporté la haute stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'une variété des nitriles oxydes aromatiques ou aliphatiques vis-à-vis de la 2,5-trans-2,5-diphényl-acrylamide (ou cinnamamide) pyrrolidine, ce qui donne la 4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamides comme diastéréoisomères uniques dans presque tous les cas.

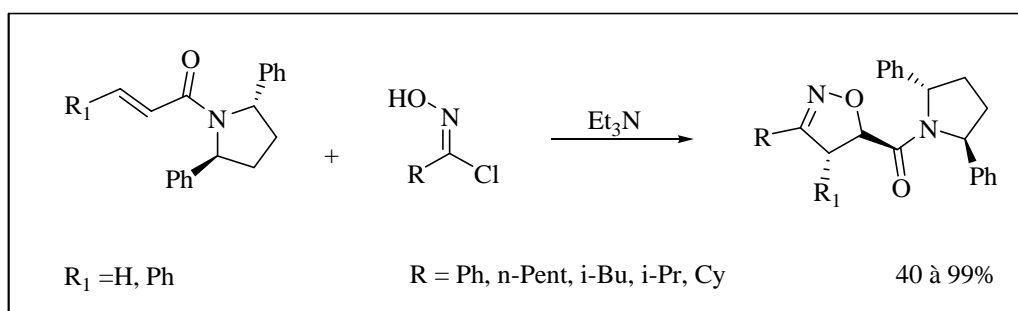


Schéma 53

En 2007 Romanski et coll. [136] ont préparé de nouveaux dérivés isoxazolines par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. L'oxyde de nitrile est généré à partir des aldoximes par une douce oxydation avec le MnO₂ et piégé, in situ, avec les cycloalcènes pour fournir les 2-isoxazolines **71**.

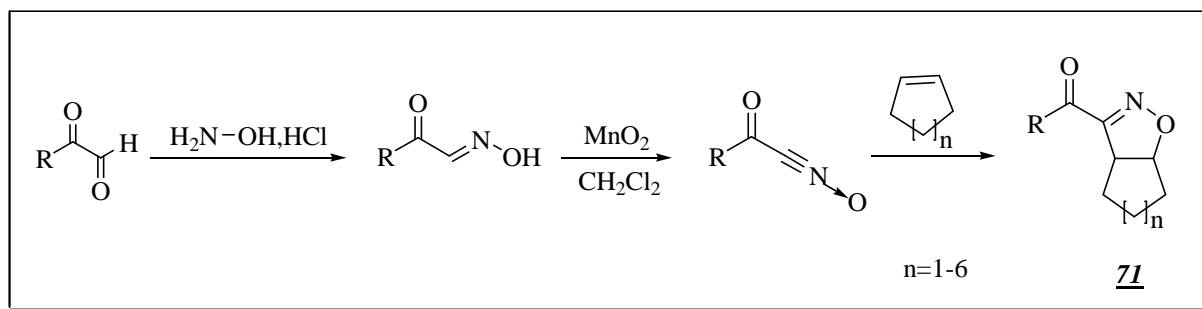


Schéma 54

Amber et coll. [137] rapportent la synthèse des 2-isoxazolines 3,5-disubstituées à partir des cétones α,β -insaturées par traitement avec le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'hydroxyde de sodium. Le mécanisme de la réaction implique trois étapes : oximation, réarrangement de l'alcène conjugué et fermeture du cycle par addition de Michael (schéma 55).

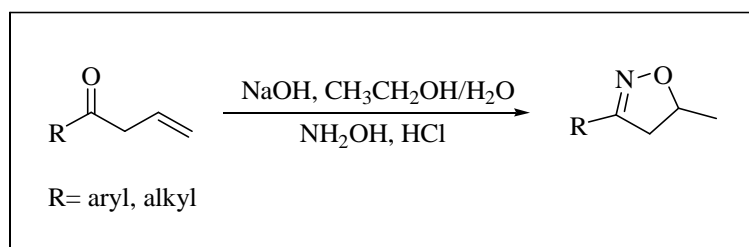


Schéma 55

La réaction de l' α -bromocétone oxime avec les composés diazo, en présence d'un catalyseur métallique et d'une base, conduit à la formation des isoxazolines ainsi que de la 1-nitrosopyrazolines, selon le travail de Jianhua et coll. [138].

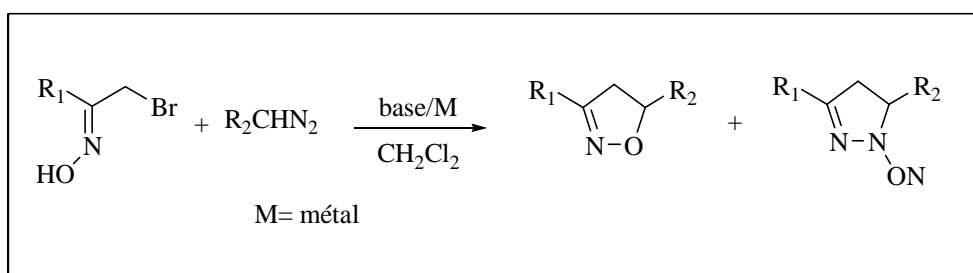


Schéma 56

Rahmouni et coll. [139] rapportent la synthèse des dérivés 2-isoxazolines par cycloaddition dipolaire-1,3 à partir de N-allyl-pyrazolopyrimidinones avec différents arylnitriles oxydes dans le toluène. Les produits sont obtenus avec des rendements variant entre 65% et 75%.

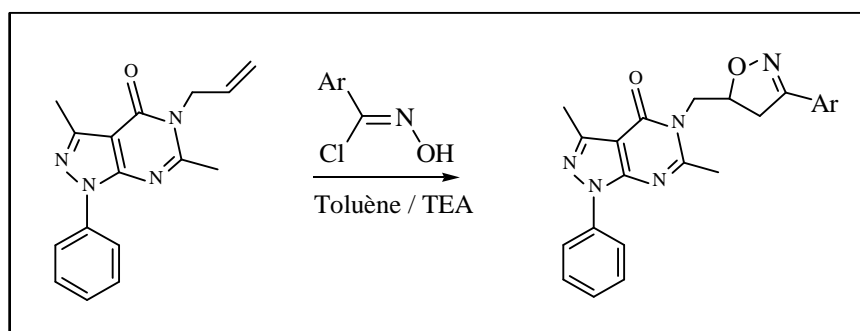


Schéma 57

Très récemment, Miller et coll. [140] ont pu synthétiser de nouveaux dérivés de 2-isoxazoline par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Ces composés ont des caractéristiques similaires à la phénylpyrazole qui est un inhibiteur non compétitif du canal chlorure déclenché par le GABA (acide γ -aminobutyrique) sur les récepteurs GABA.

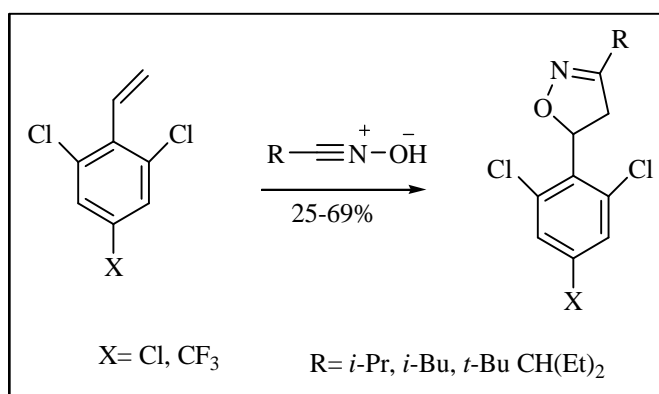


Schéma 58

Le traitement de l'aldoxime par le N-tert-butyl-N-chlorocyanamide dans des proportions équimolaires dans le DCM à température ambiante, produit le chlorure d'hydroxymoyle. Ce dernier est converti en isoxazoline correspondant en une seule étape, en un temps réduit et avec de bons rendements. Le bilan réactionnel est schématisé ci-dessous [141].

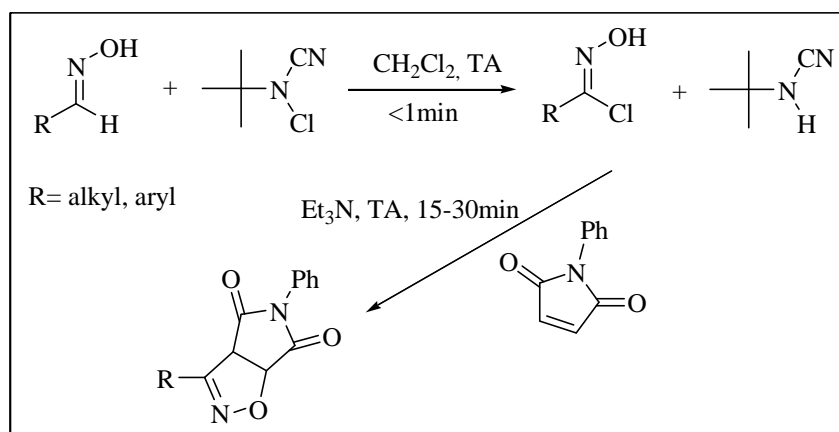


Schéma 59

3. Méthodes de génération des nitriles oxydes

Dans ce chapitre, nous allons concentrer notre attention sur les nitriles oxydes qui sont des intermédiaires importants dans la synthèse des dérivés isoxazolines. Certains nitriles oxydes ont été découverts à la fin du 19^{ème} siècle, le développement fructueux de leur génération et de leur utilité en principe synthétique a été réalisé seulement au cours des dernières années. Les nitriles oxydes ont été considérés comme une polyvalente clé intermédiaire qui agit comme un efficace dipôle-1,3 dans les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3.

Les nitriles oxydes sont généralement non isolables et se préparent in situ en présence de dipolarophiles, ils peuvent être générés soit à partir des aldoximes traités par des agents d'oxydation ou d'halogénéation, (ou d'hydroxylamines chlorés suivie d'une élimination de HCl), ou bien par déshydratation des alcanes primaires nitrés par les isocyanates aromatiques selon la méthode de Mukaiyama ou le chloroformiate d'éthyle dans celle de Shimizu.

A des températures très élevées (500-650°C), les aryyles et alkyles furoxanes se fragmentent à des nitriles oxydes [142].

3.1. Par déshydrohalogénéation des chloraldoximes

Les oximes, préparées facilement par réaction de l'hydroxylamine (NH₂OH) sur les aldéhydes, sont très semblables aux énols et peuvent être chlorées sur le carbone. Le traitement de la chloro-oxime par une base (Et₃N est assez basique) conduit directement aux nitriles oxydes avec perte de HCl. La réaction consiste en deux étapes ; arrachement du proton de OH, puis perte du chlorure. Il s'agit plutôt d'une γ -élimination que de la β -élimination classique [143].

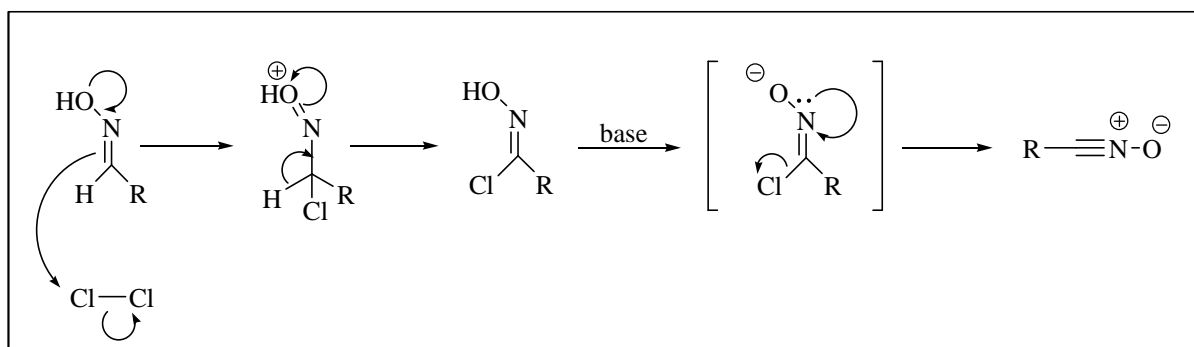


Schéma 60

Les réactions de chloration des aldoximes a connu quelques limitations telles que l'hyperchloration, des temps de réactions prolongés, des rendements variables et la nécessité de conditions réactionnelles spécifiques [144-146].

Bien que l'utilité de ces réactions est devenue de plus en plus importante, les efforts des chercheurs se sont orienté vers d'autres réactifs comme le Cl₂, le NBS [147], le NCS [148], le

NaOCl [149], les hypochlorites d'alkyles [150], les chloramine-T [151], le 1-Chlorobenzotriazole [152] et autres. Récemment, le benzyltriméthylammoniumtetrachloroiodate (BTMAICI) a été rapporté pour la même transformation, il a prouvé son efficacité dans des conditions douces [153].

3.2. Par déshydratation des nitroalkanes primaires (méthode de Mukaiyama)

Les composés nitrés primaires sont une source très utilisée pour générer le nitrile oxyde. Le réactif habituel utilisé pour la déshydratation de ces nitroalcanes est le phénylisocyanate qui donne lieu à des nitriles oxydes, de l'aniline et le CO₂. Le mécanisme probable est schématisé ci-dessous, même si la dernière étape n'est peut être pas concertée [143].

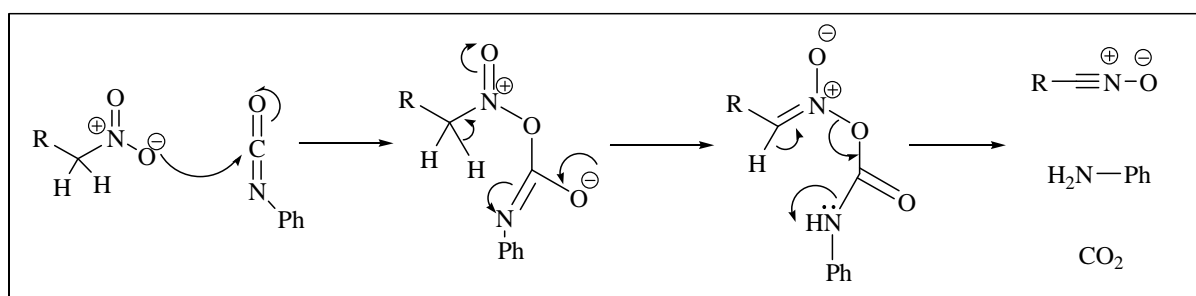


Schéma 61

Plusieurs autres procédures de déshydratation impliquant l'utilisation des acides forts tels que l'acide sulfurique et l'acide *p*-toluène sulfonique, ou par des agents d'acylation (le chlorure du sulfonyle aryle, chlorure d'acétyle, chloroformiate d'éthyle, phénylisocyanate) ont été également rapportées. De même, la cycloaddition se produit après l'activation de certains composés nitrés par un excès de Cérium (III) nitrate d'ammonium en présence du dipolarophile. La majorité de ces réactions se déroulent à basse température. L'utilisation du di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O), le chlorure de 4-(4, 6-diméthoxy [1,3,5] triazin-2-yl)-4-méthylmorpholinium (DMTMM) et du N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) favorisent la déshydratation des nitroalcanes dans des conditions douces [154].

II. Méthodologie de synthèse de nouvelles molécules hybrides type isoxazoline dérivées de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (Résultats et discussions)

Vu l'importance que les isoxazolines portaient aux domaines biologiques et thérapeutiques, et afin d'élargir cette classe de composés hybrides, nous avons incorporé le motif 2-isoxazoline dans les systèmes 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one pour obtenir des systèmes polyhétérocycliques. Au cours de notre travail nous nous sommes principalement intéressés à la réactivité des nitriles oxydes vis-à-vis des doubles liaisons polarisables carbone-carbone. Les

nitriles oxydes utilisés sont générés, *in situ*, à partir de la déshydrohalogénéation des différentes oximes en présence du dipolarophile 54.

1. Elaboration des dipôles

La plupart des oximes utilisées dans ce travail sont préparées et traitées au sein de notre laboratoire à partir des différents aldéhydes selon la réaction décrite ci-dessous :

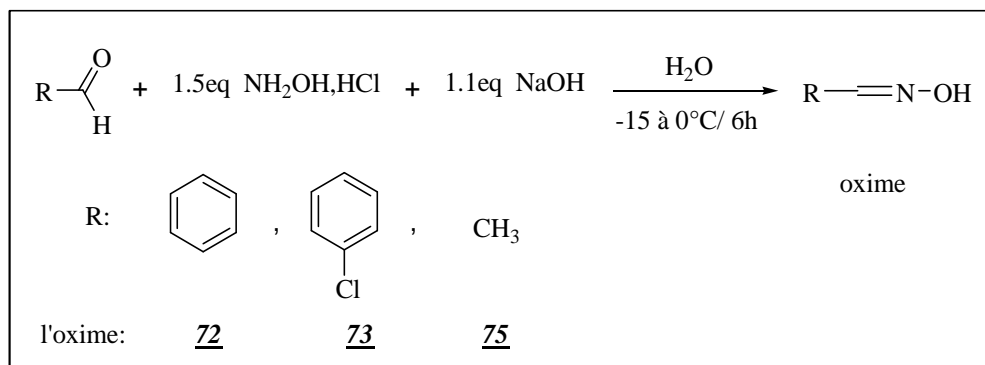


Schéma 62

Ces oximes sont obtenues avec de très bons rendements et identifiées par les méthodes spectroscopiques RMN ¹H et RMN ¹³C. Autre oxime synthétique a été utilisée : Pyridine-4-aldoxime 74.

2. Synthèse de nouveaux dérivés 2-isoxazolines à base de la 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

Nous avons procédé à la préparation de nouveaux dérivés de 2-isoxazoline incorporé dans une structure contenant le motif 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, à partir des différentes oximes par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec 1,3-diallyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (composé 54).

La structure des composés a été élucidée après examen des spectres de RMN ¹H, ¹³C, spectrométrie de masse et rayons X.

2.1. Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-phénylisoxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 76

La déshydrohalogénéation du benzaldoxime 72 par l'eau de Javel 24° chlorométrique génère le benzylnitriloxyde. Celui-ci réagit avec les dipolarophiles 54 et dans un milieu biphasique (eau / chloroforme) à une température qui varie entre -15 et 0 °C, pendant 4 heures, pour conduire à l'isoxazoline 76 avec un rendement de 65%.

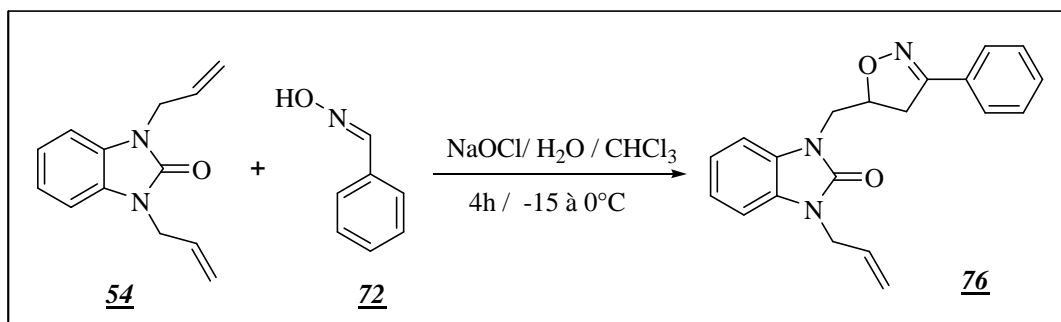


Schéma 63

Le spectre de RMN ^1H du composé **76** présente, entre autres, un massif entre 5.80 et 5.89 ppm dû au proton allylique, ainsi que le proton du cycle isoxazolinique est attribué à 5.16 et 5.18 ppm sous forme d'un multiplet, les protons aromatiques apparaissent entre 6,95 et 7,64 ppm.

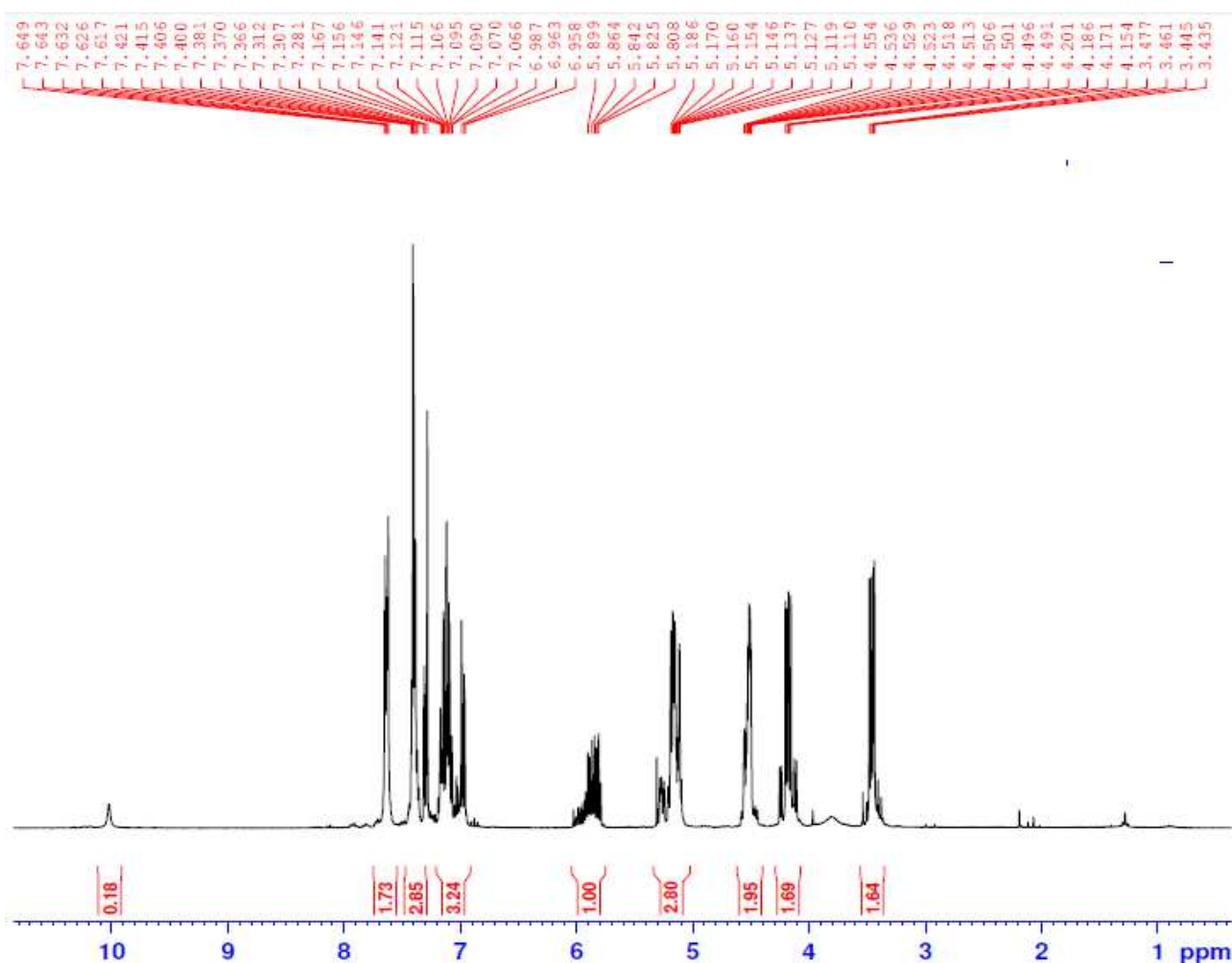


Figure 34: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **76**

Sur le spectre RMC ^{13}C on note la présence des pics suivants ; entre 37.98 44.52 et 44.57 ppm des pics relatifs aux groupements CH_2 , le CH isoxazolinique attribuable à 79.38 ppm, un pic à 117.57 ppm proportionnel au groupement CH_2 allylique.

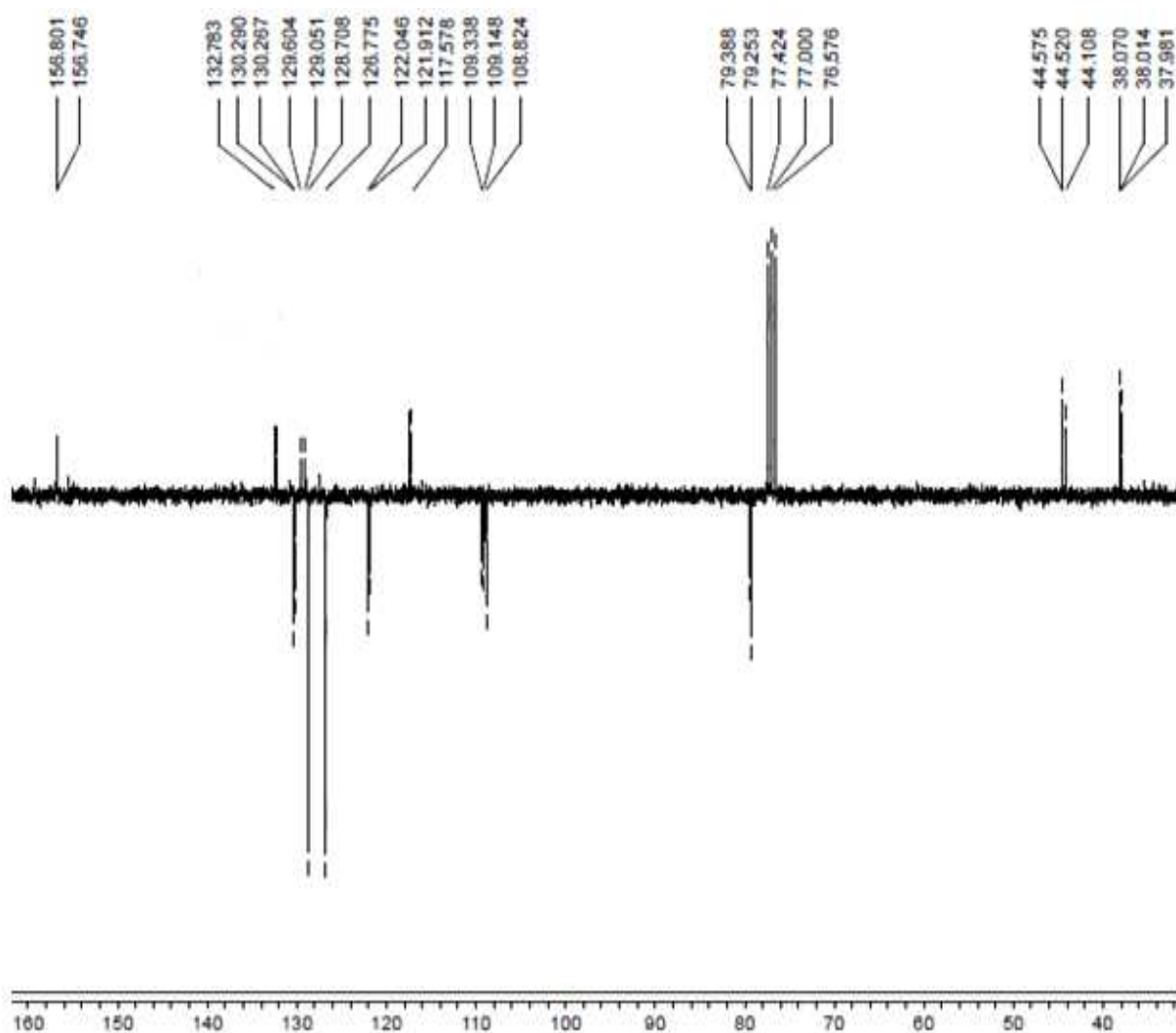


Figure 35 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃ ; 75 MHz) du composé **76**

2.2. Synthèse de la 1-allyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **77**

Le composé **77** est préparé par réaction du 1,3-diallyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one avec le chloro-benzaldoxime **73** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **76**. La purification par chromatographie sur gel de silice conduit à un seul dérivé sous forme de cristaux incolores.

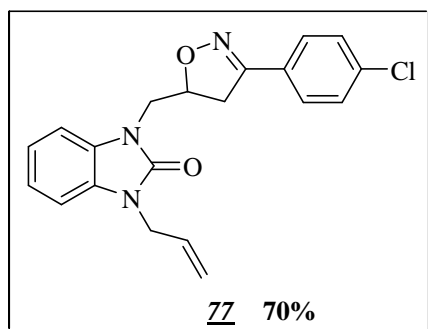


Schéma 64

Les protons CH₂ isoxazoliniques sont attribuables entre 3.11 et 3.14 ppm, les protons du CH₂ allylique et le CH isoxazolinique résonnent sous forme d'un massif entre 4.79 et 4.88 ppm, un massif entre 5.49 et 5.55 ppm relatif au proton allylique CH.

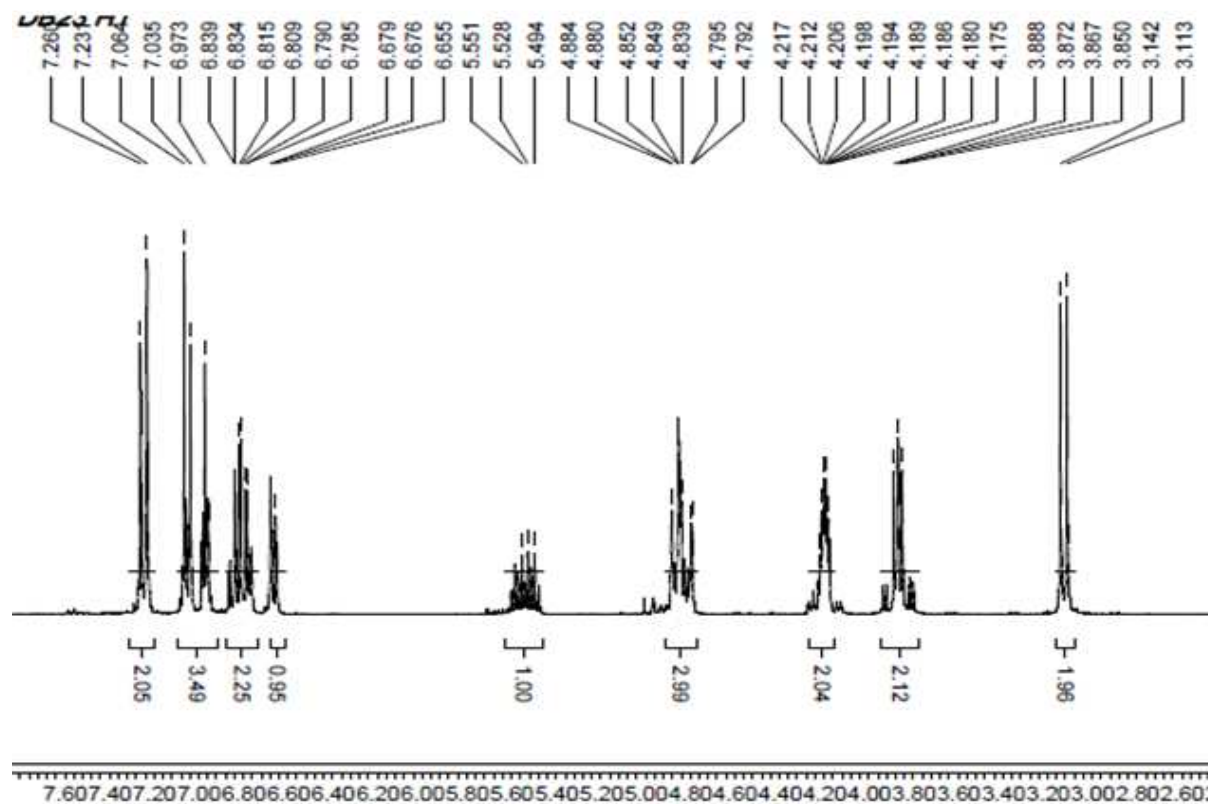


Figure 36: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 77

Le spectre de RMN ¹³C, révèle un signal à 37.40 ppm correspond au CH₂ isoxazolinique, un autre signal attribué au carbone CH isoxazolinique à 79,78 ppm. Un signal à 117.49 ppm relatif au carbone CH₂ allylique, un signal à 131.70 ppm relatif au CH allylique, le carbone quaternaire du cycle benzène est attribué à 136.17 et 154.38 ppm.

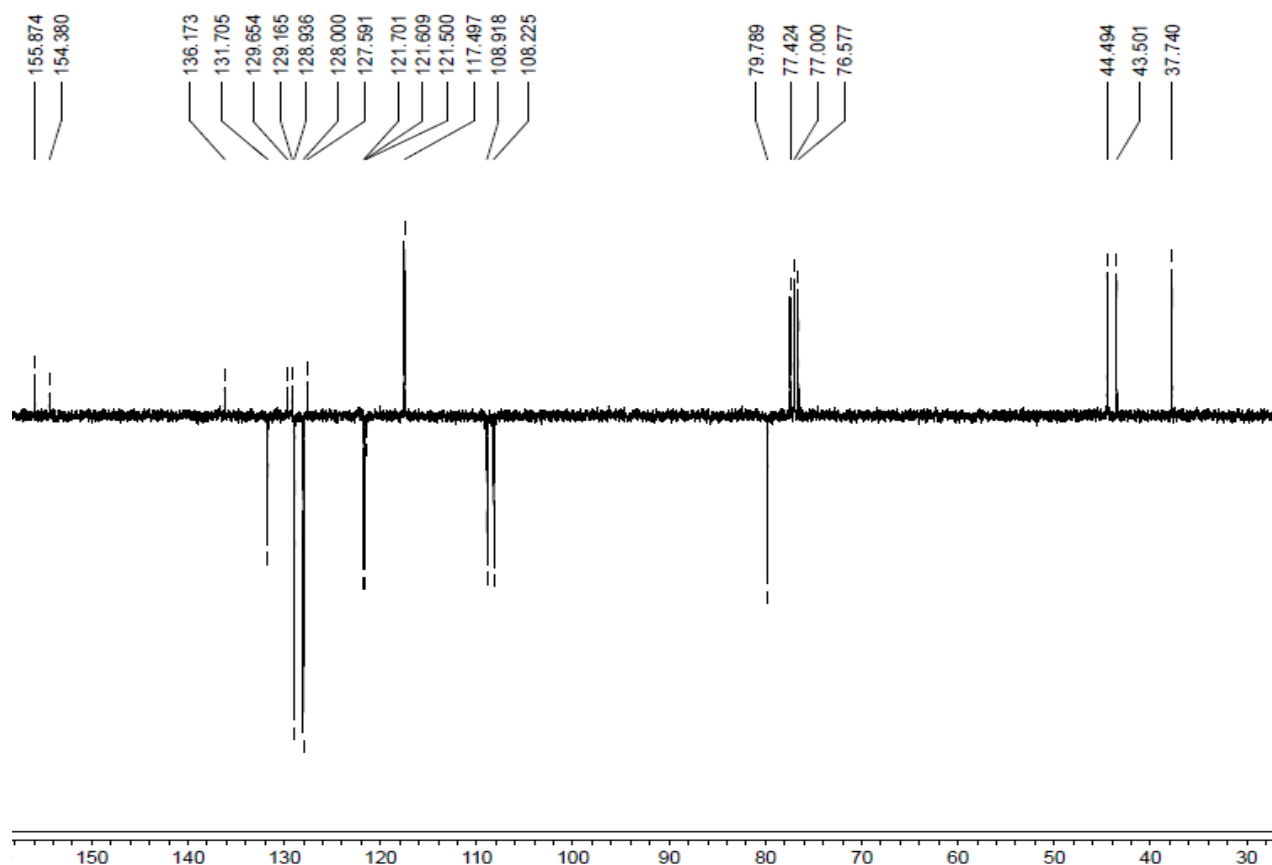


Figure 37 : Spectre de $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$; 75 MHz) du composé 77

2.3. Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-(pyridin-2-yl)isoxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par 78

Des résultats similaires ont été obtenus par action du pyridine-4-aldoxime 74 sur la double liaison exocyclique de composé 54 en travaillant dans les mêmes conditions de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 pendant 7 heures ce qui a conduit à un seul cycloadduit 78 avec 67% du rendement.

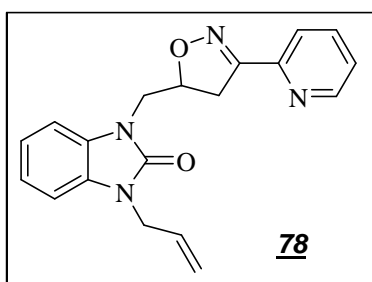


Schéma 65

Le spectre RMN^1H révèle des signaux relatifs aux protons CH_2 isoxazoliques entre 3.43 à 3.61 ppm, le CH_2 allylique résonne entre 5.06 et 5.17 ppm, le proton isoxazolique est attribué entre 5.26 et 5.34 ppm, et on trouve le proton allylique entre 5.97 et 5.88 ppm sous forme d'un massif.

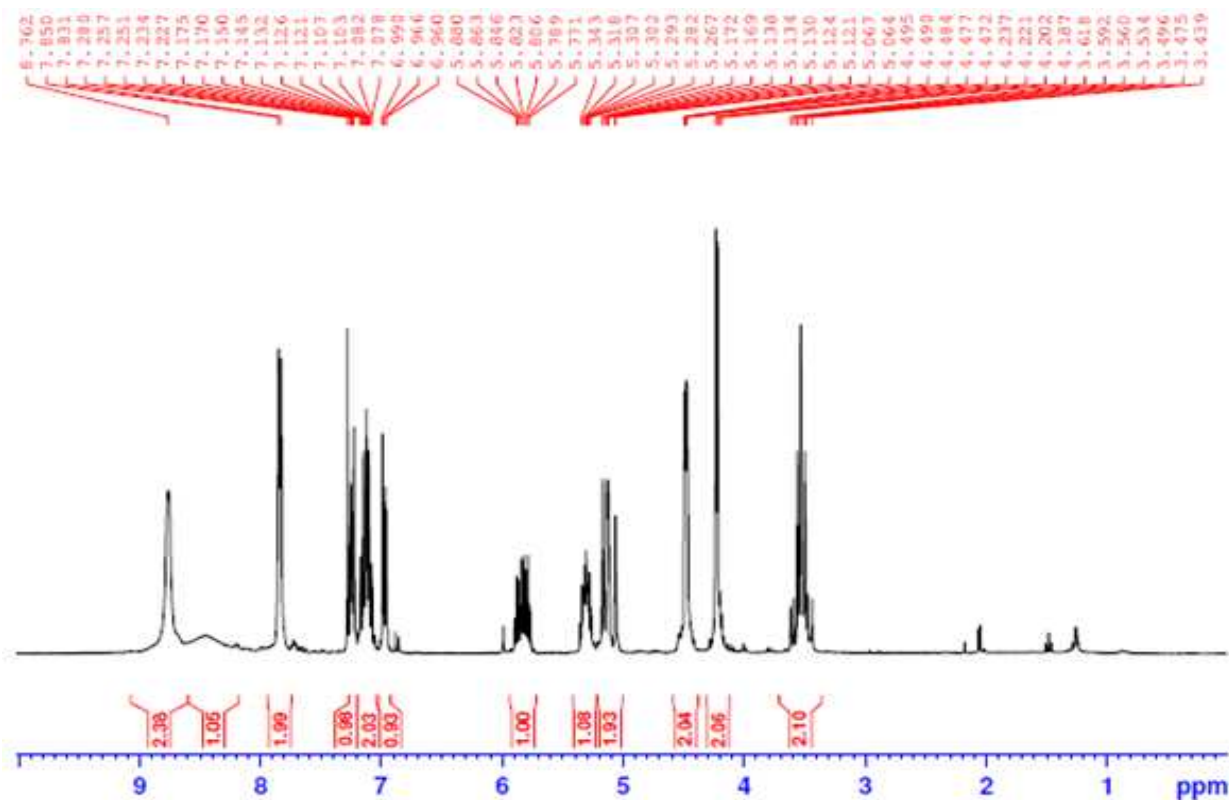


Figure 38: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **78**

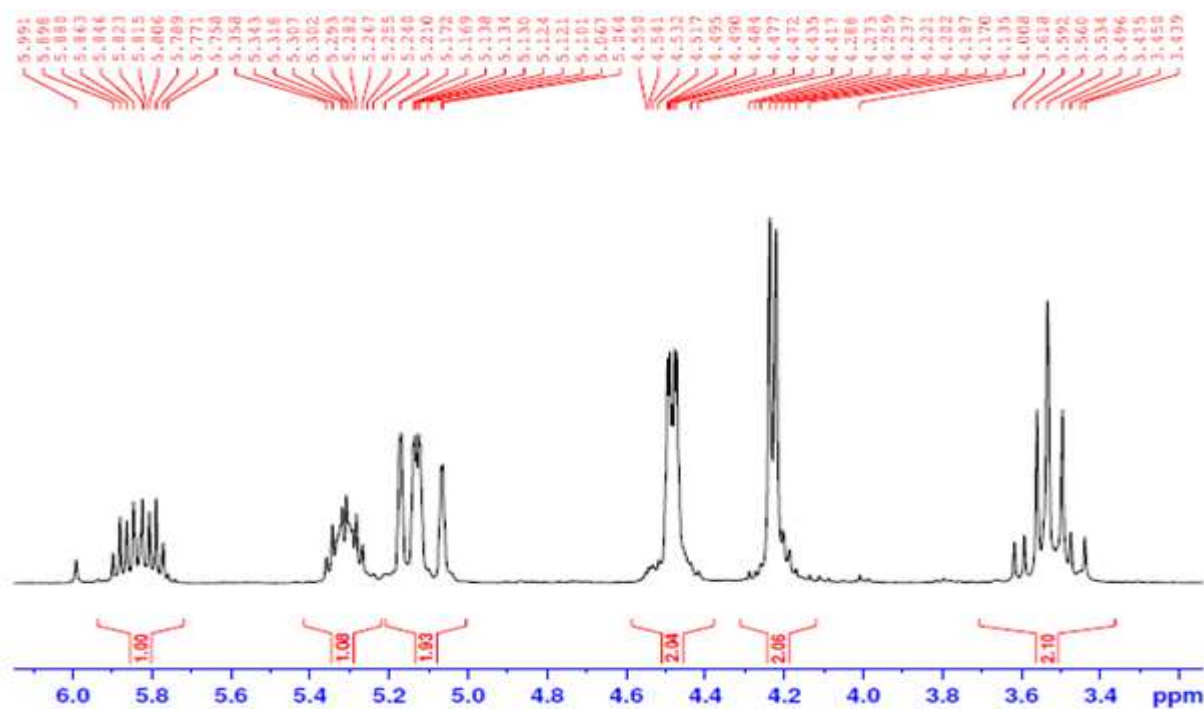


Figure 39 : Etalement du spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **78**

Pour le spectre de RMN ^{13}C , la présence du cycle isoxazoline se traduit par des déplacements chimiques du groupement CH_2 à 36.78 ppm, les carbones des groupements $\text{CH}_2\text{-N}$ résonnent à 43.54 et 44.40 ppm, le CH isoxazolinique résonne à 80.79 ppm, le CH_2 allylique résonne à

117.57 ppm, le pic du CH allylique est assignable à 131.64 ppm, un signal à 149.11 ppm relatif au CH du cycle pyridinique.

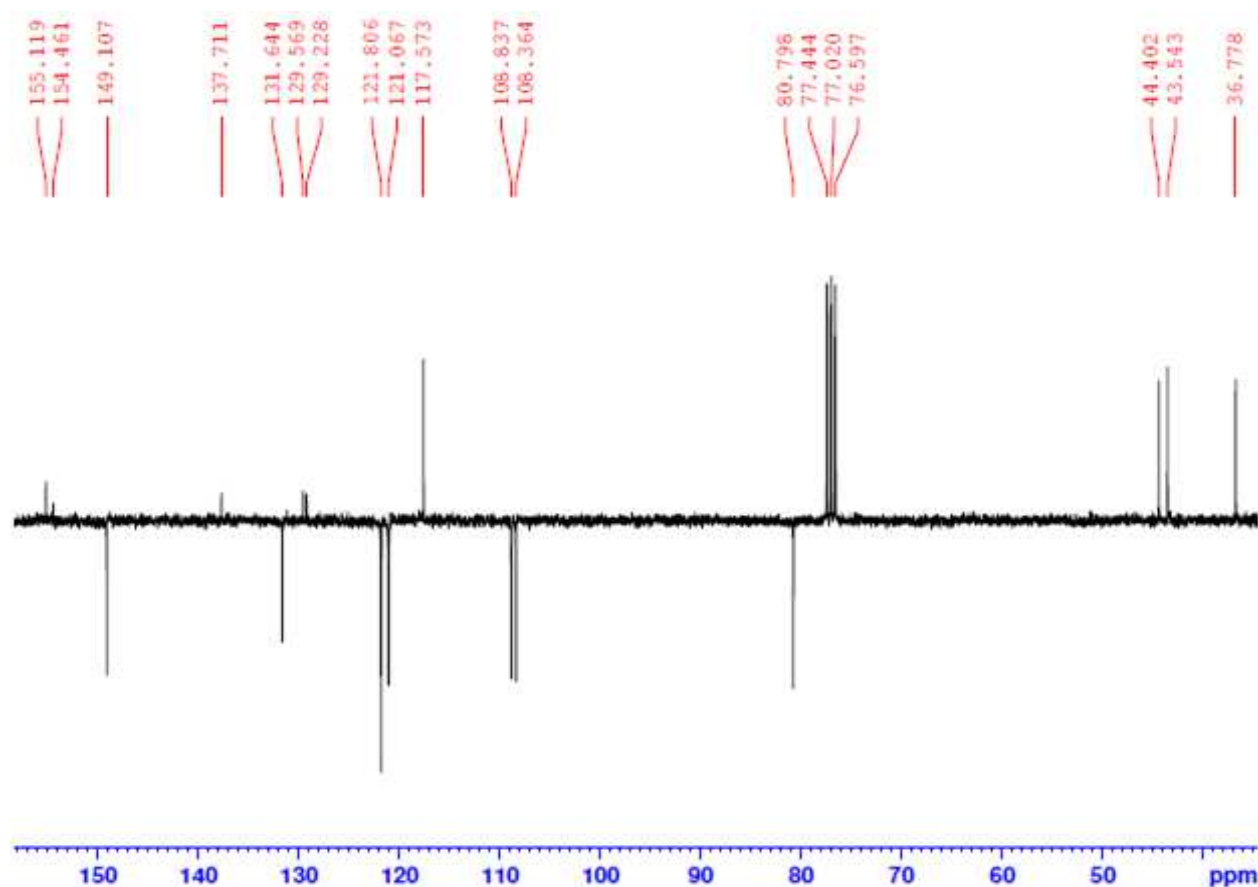


Figure 40 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **78**

2.4. Synthèse du 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **79**

Le traitement de la 1,3-diallyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par l'acétalnitroxyde dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à 0°C, nous a permis d'obtenir d'un seul régioisomère **79** avec un rendement de 70%.

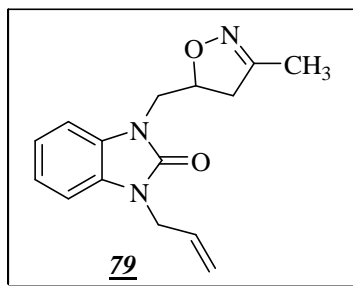


Schéma 66

Le spectre RMN ^1H (figure 41) révèle, un singulet intense qui résonne environ à 1.9 ppm relatif au groupement CH_3 , les signaux relatifs aux CH_2 isoxazoliniques résonnent sous forme d'un doublet vers 2.9 et 3.1 ppm, un massif à 4.9 ppm relatif au CH du cycle isoxazoline.

La présence de l'allyle se traduit par un signal relatif au CH₂-N vers 4.5 ppm, un massif est environ entre 5.2 et 5.3 ppm attribuable au groupement méthylène, le proton allylique résonne entre 5.85 et 5.97 ppm, les quatres protons aromatiques se distribuent entre 6.98 et 7.25 ppm.

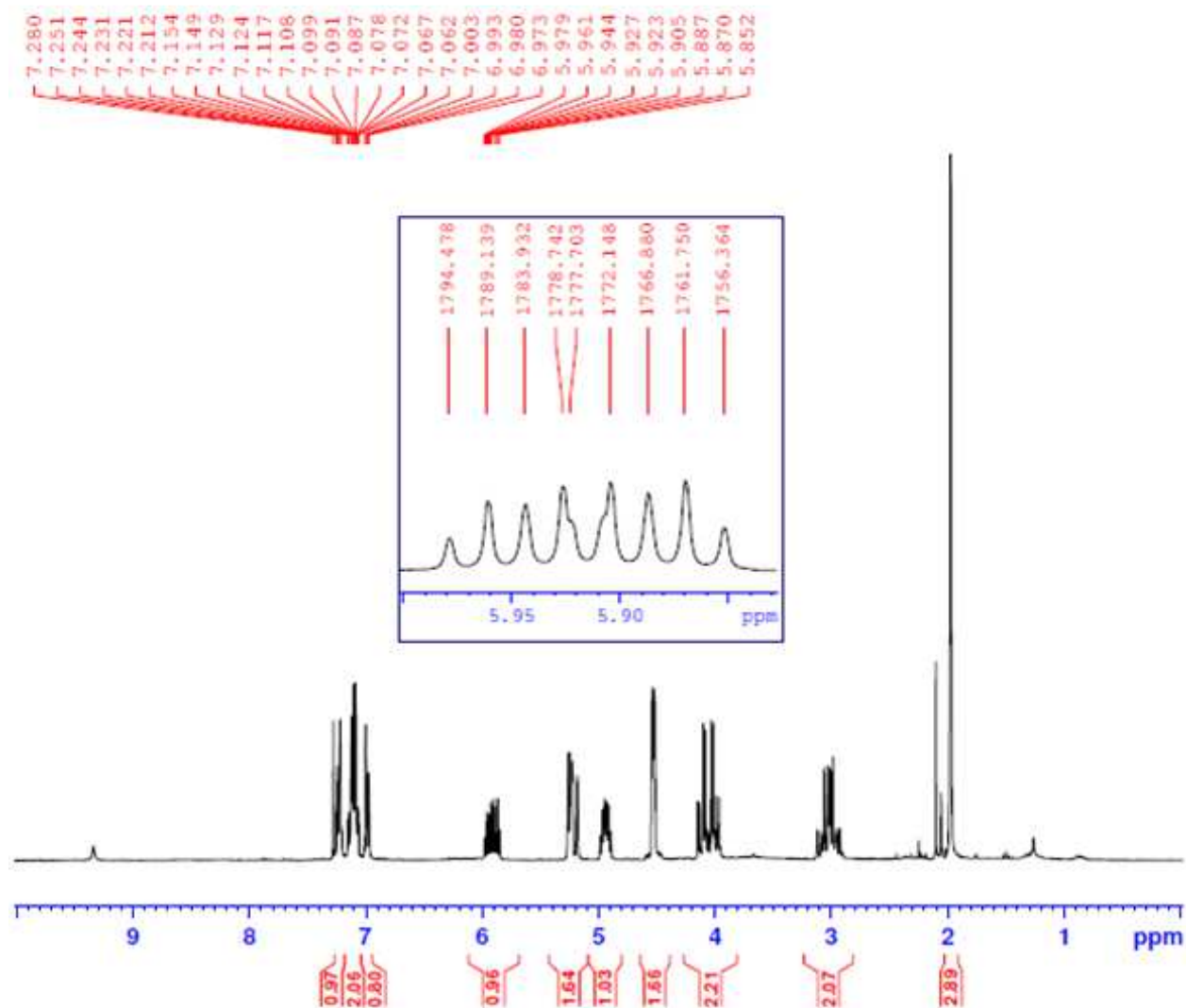


Figure 41: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 79

Tandis que le spectre de carbone ¹³C (figure 42) montre, entre autres, un pic à 13.12 ppm relatif au CH₃, le signal de CH isoxazolinique résonne à 78.37 ppm, le carbone du groupement CH₂ allylique résonne à 117.63 ppm, le CH allylique à 131.87 ppm.

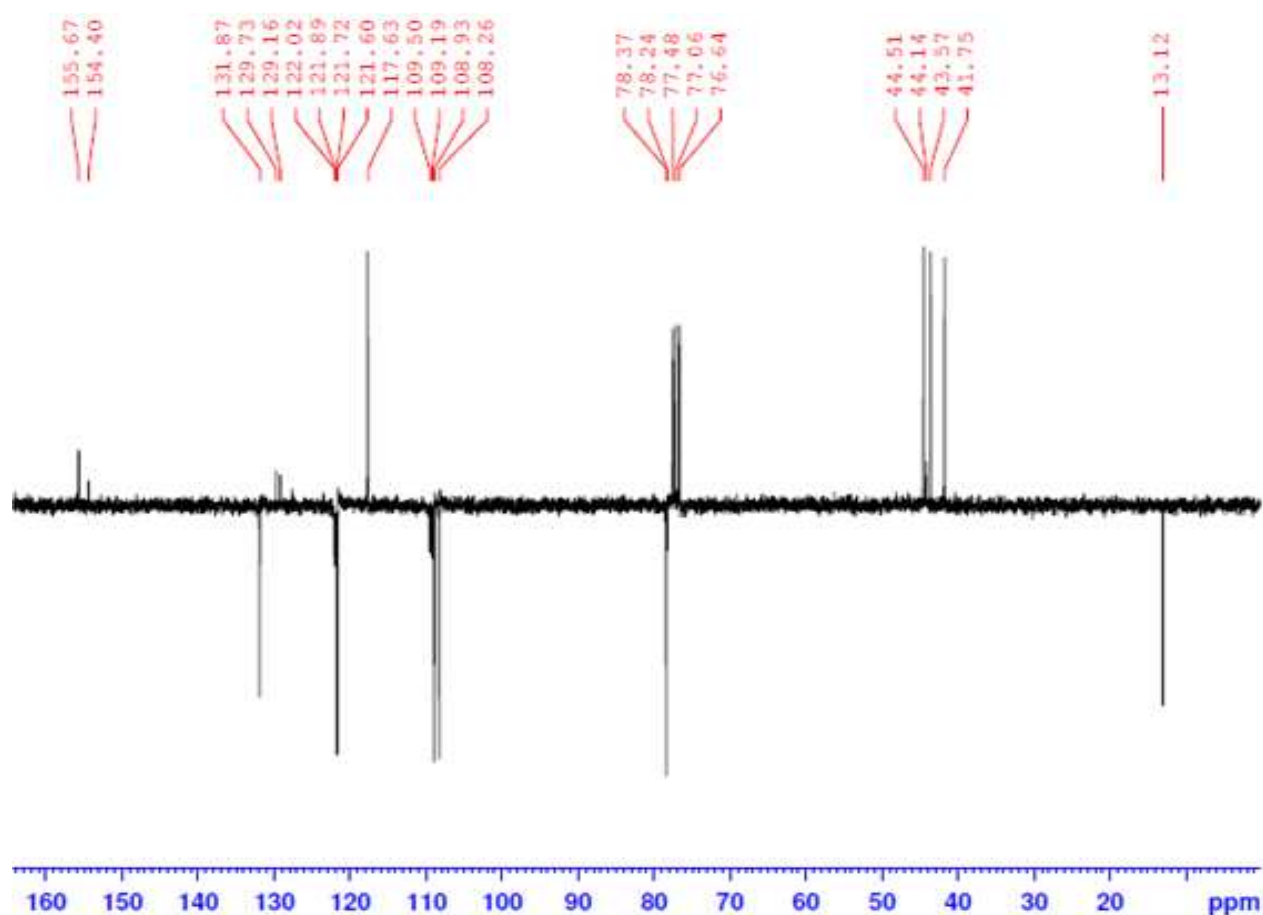


Figure 42 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) du composé **79**

2.5. Synthèse de 1-benzyl-3-[(3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl]-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **80**

Les 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one différemments N-substitués préparés précédemment (*partie I chapitre II*) contiennent une liaison oléfine qui peut subir une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

En prenant un exemple de ces composés, le 1-benzyl-3-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **61** [99] s'est mis en réaction avec le chlorure de benzaldoxime dans un milieu biphasique (eau / chloroforme) à une température qui varie entre -15 et 0 °C, pendant 4 heures pour conduire au cycladduit **80** [155] avec un rendement de 70% selon le schéma suivant :

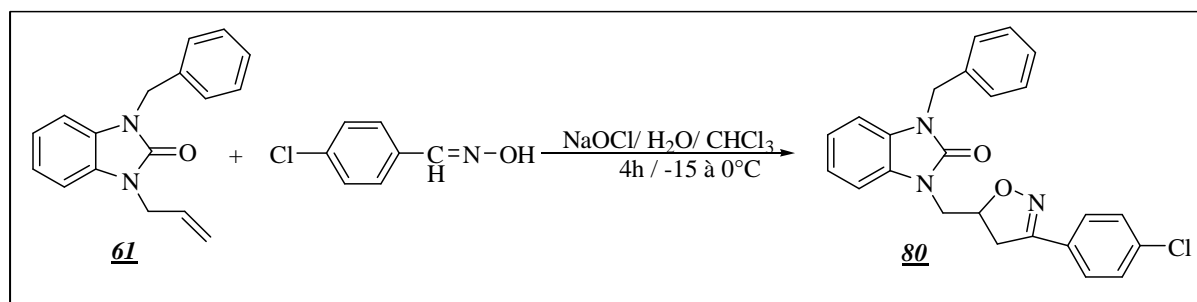


Schéma 67

Le composé 1-benzyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one isolé a été confirmé par les méthodes spectroscopiques classiques RMN ^1H , ^{13}C , spectrométrie de masse et RX.

➤ **Caractérisation spectrale du composé 80**

Le composé 80 a été prouvé par les caractéristiques spectrales suivantes ; les protons CH_2 du cycle isoxazolinique résonnent entre 3.44 et 3.47 ppm, les trois protons relatifs aux CH isoxazolinique et le $\text{CH}_2\text{-N}$ résonnent sous forme d'un massif entre 4.97 et 5.17 ppm, les treize protons aromatiques se distribuent entre 6.84 et 7.57 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C on peut bien noter la présence du cycle isoxazolinique par un pic relatif au CH_2 à 37.77 ppm, le CH résonne à 79.84 ppm, les carbones quaternaires sont attribués à 154.84 et 155.92 ppm.

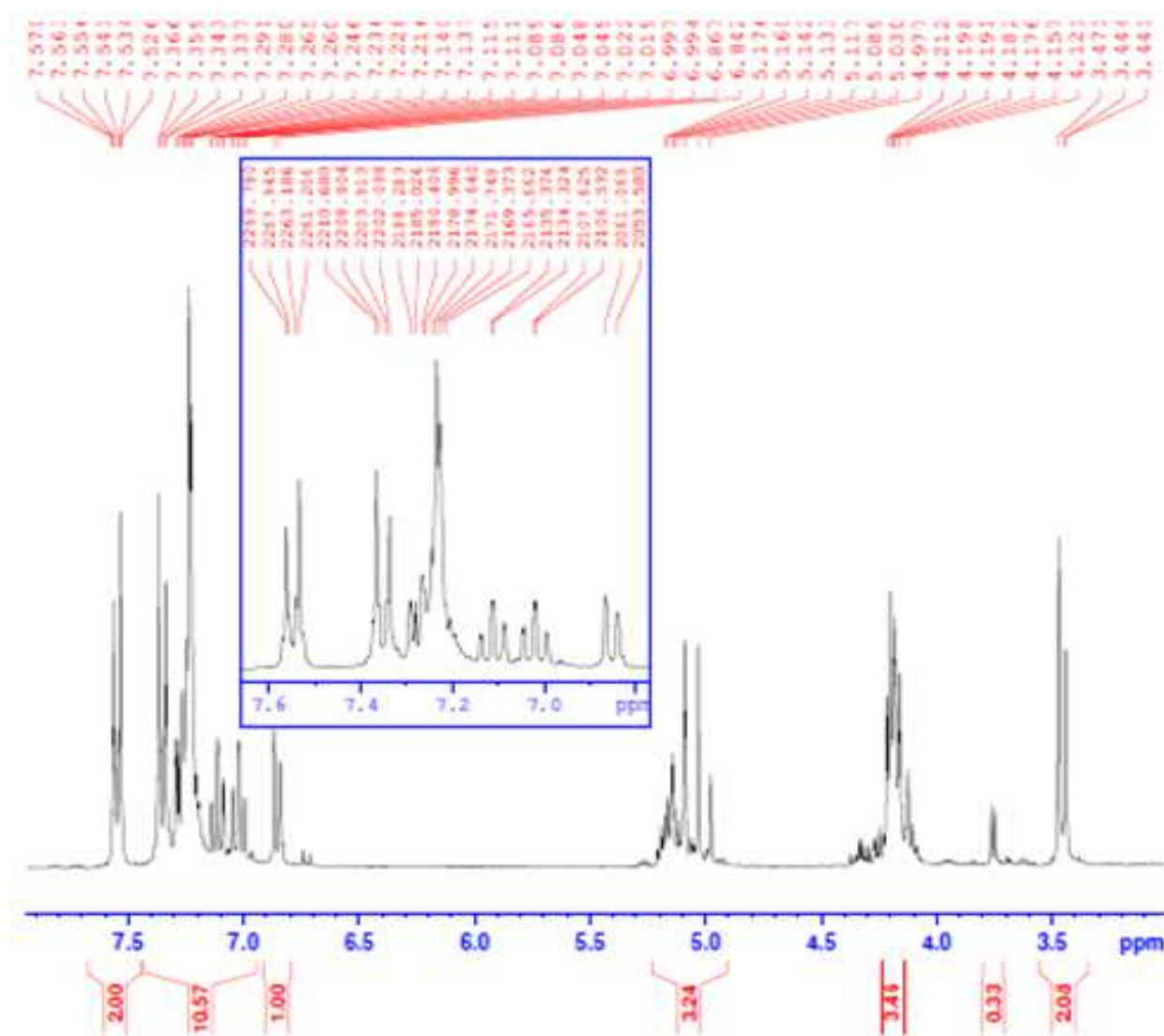


Figure 43 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé 80

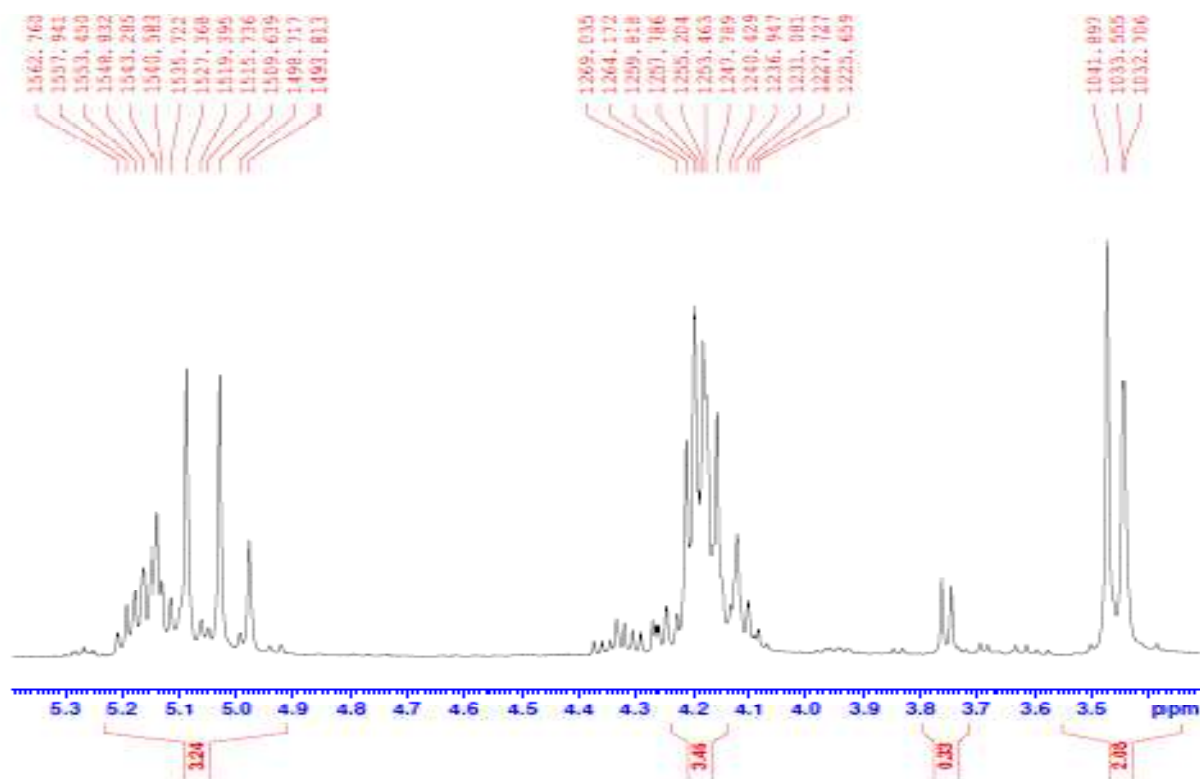


Figure 44 : Etallement du spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **80**

➤ **Etude cristallographique du composé **80****

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation d'une solution du composé **80** dans l'hexane/acétate d'éthyle. Les cristaux utilisés pour cette étude se présentent sous forme d'aiguilles incolores.

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P\bar{1}$.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées dans le tableau 14.

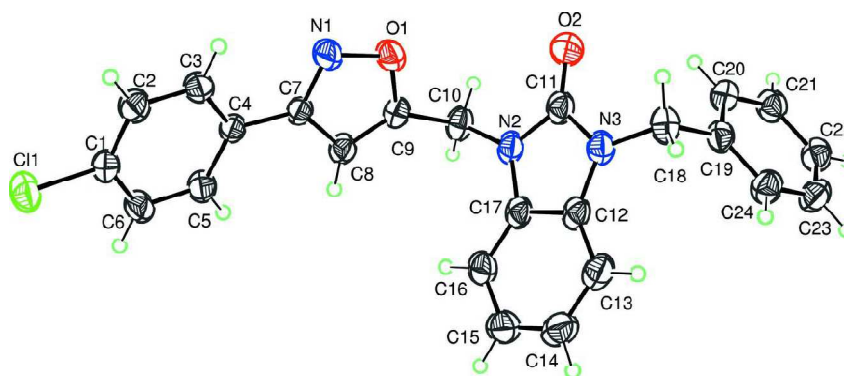


Figure 45: Vue Ortep du composé **80** [155]

$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$	$F(000) = 432$
$Mr = 415.86$	$D_x = 1.407 \text{ Mg m}^{-3}$
Triclinic, $P1$	Melting point: 467 K
Hall symbol: -P 1	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 8.5427 (2) \text{ \AA}$	Cell parameters from 9881 reflections
$b = 9.8290 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.7\text{--}29.9^\circ$
$c = 13.2658 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.22 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = 81.133 (1)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$\beta = 78.763 (1)^\circ$	Prism, colourless
$\gamma = 64.343 (1)^\circ$	$0.60 \times 0.39 \times 0.13 \text{ mm}$
$V = 981.73 (4) \text{ \AA}^3$	$F(000) = 432$
Data collection	$Z = 2$
Bruker APEXII CCD diffractometer	5994 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube Graphite monochromator	4622 reflections with $I > 2\sigma(I)$
φ and ω scans	$R_{int} = 0.029$
Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)	$\theta_{max} = 30.6^\circ$, $\theta_{min} = 2.3^\circ$
$T_{min} = 0.688$, $T_{max} = 0.746$	$h = -12 \rightarrow 12$
70806 measured reflections	$k = -14 \rightarrow 14$
Refinement on F^2	$l = -18 \rightarrow 18$
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.045$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F_2) = 0.143$	H-atom parameters constrained
$S = 1.03$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0745P)^2 + 0.2335P]$
5994 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
271 parameters	$(\Delta/\sigma)_{max} = 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{max} = 0.55 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant	$\Delta\rho_{min} = -0.35 \text{ e \AA}^{-3}$

Tableau 14 : Données cristallographiques du composé 80.

III. Étude théorique des composés 1,3-diallyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 54 et le dipole 72'

Structures du dipolarophile 54 et du dipole 72' :

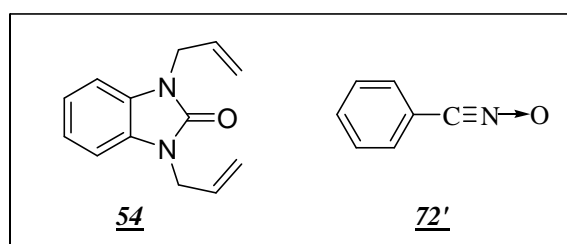


Schéma 68

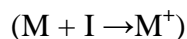
1. Rappel

La suite de notre étude consiste en la faisabilité des calculs théoriques, en utilisant certains paramètres du concept HSAB qui est très utilisé, en chimie, pour expliquer la stabilité des composés. HSAB est l'acronyme de Hard and Soft Acids and Bases (Théorie des acides et des bases dures et molles).

D'après Fukui [156], lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ; la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

• Potentiel d'ionisation PI :

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) :



$$PI = E(N-1) - E(N)$$

• Affinité électronique AE :

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion ($M \rightarrow M^- + A$).

$$AE = E(N) - E(N+1)$$

• Dureté absolue η :

La dureté absolue η exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

$$\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

• Mollesse S:

La mollesse S est définie comme l'inverse de la dureté.

$$S = 1/2 \eta$$

• Potentiel chimique électronique μ :

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule.

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$$

- **Indice d'électrophilicité globale ω :**

L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante :

$$\omega = \mu^2/2\eta$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

- **Indices de Fukui**

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe constant. La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [157].

✓ pour une attaque nucléophile

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)]$$

✓ pour une attaque électrophile

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)]$$

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

- **Mollesses locales S_k :**

Les mollesses locales condensées S_k^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées S_k^\pm et de la mollesse globale S :

$$S_k^+ = S[q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+$$

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^-$$

2. Résultats et discussion

Les structures optimisées des composés 54 et 72' sont représentées selon la figure ci-dessous :

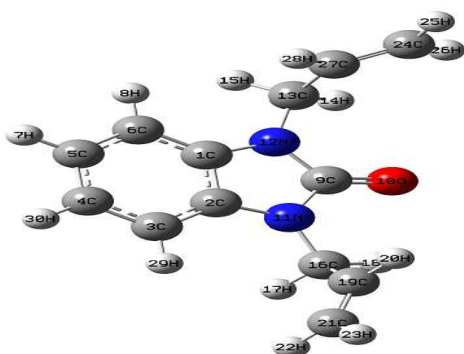


Figure 46 : Structure optimisée du composé 54

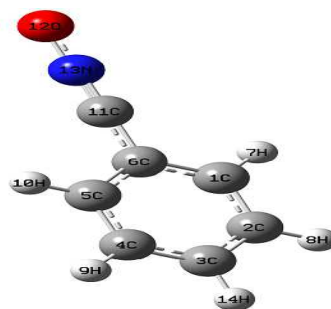


Figure 47 : Structure optimisée du composé 72'

➤ **Prédiction du caractère (NED ou IED) de la réaction :**

Nous avons calculé les gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possibles, ainsi que le potentiel chimique électronique et l'indice d'électrophilicité ω des réactifs (tableaux 15, 16) afin de mettre en évidence le caractère NED (Demande électronique normale) ou IED (Demande électronique inverse) de la réaction.

HOMO oxime – LUMO alcène NED	HOMO alcène –LUMO oxime IED
6,53	7,02

Tableau 15 : Différence d'énergies entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO du dipôle 72' et dipolarophile 54.

Composé	HOMO(eV)	LUMO(eV)	PI (eV)	EA(eV)	η (eV)	μ (eV)	ω (eV)	S(eV ⁻¹)
<u>54</u>	-5,551	-0,136	5,551	0,136	4.952	-3.5918	0.767	0.1
<u>72'</u>	-6,394	-1,469	6,394	1,469	5,03	-3.825	1.462	0.099

Tableau 16 : valeurs en eV des énergies de l'HOMO, LUMO, PI, AE, de la dureté, le potentiel chimique électronique, l'indice d'électrophilicité et la mollesse des composés 54 et 72'

- Le gap HOMO (dipolarophile)/LUMO (dipôle) est plus faible que le gap HOMO (dipôle)/LUMO (dipolarophile).
- Le potentiel chimique μ du dipolarophile est supérieur à celui du dipôle.
- L'électrophilicité ω du dipôle est supérieure à celle du dipolarophile.

Les valeurs des gaps HOMO/LUMO, des potentiels chimiques μ ainsi que les valeurs d'électrophilicité ω sont en faveur du caractère NED.

Les indices de Fukui nucléophiliques f^- (et mollesse locales S^-) pour le dipolarophile 54 et électrophiliques f^+ pour le dipôle 72' (et mollesse locale S^+) sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

Molécule	Atomes	f_k	f_k^+	S_k^-	S_k^+
<u>54</u>	C19	0,02	-	0.02	-
	C21	-0,023	-	-0.0023	-
<u>72'</u>	O12	-	0.139	-	0.013
	C11	-	0.04	-	0.0039

Tableau 17 : Valeurs des indices de Fukui f_k et mollesse locales S_k^- pour les atomes O12 et C15 du dipôle 72' et indices de Fukui f_k^+ et mollesse locales S_k^+ pour les atomes C20 (C21) et C25 (C26) du dipolarophile 54.

Les calculs théoriques montrent que le régioisomère obtenu expérimentalement 76 est l'isomère le plus stable.

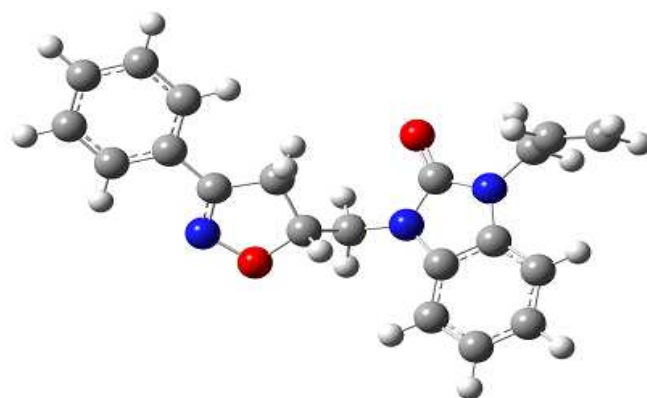


Figure 48 : Structure optimisée de l'isoxazoline formé 76

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu synthétiser de nouvelles benzimidazol-2-ones renfermant le cycle 2-isoxazoline par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre différentes oximes (benzaloxime, chlorobenzaloxime, acétaloxime, et pyridin-4-aldoxime), et le 1,3-diallyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one utilisé comme dipolarophile.

Cette réaction a donné lieu aux dérivés 2-isoxazoliniques différemment substitués, dont une seule chaîne allyle qui a subi la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Il est à noter que la réaction s'est montrée régiospécifique puisque l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le moins hydrogéné du groupement allyle, de tels résultats sont en parfait accord avec ceux déjà décrits dans la littérature.

Les résultats expérimentaux sont en bon accord avec les calculs théoriques effectués.

Chapitre II

**Synthèse de nouvelles molécules hybrides
renfermant les motifs 1,2,3-triazoles et
1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par
réaction de cycloaddition dipolaire-1,3**

Introduction

La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques. Les travaux décrits dans ce chapitre s'inscrivent dans le contexte de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 dans les conditions de la 'Chimie Click', puissante méthode de synthèse des hétérocycles à cinq éléments tels que les triazoles disubstitués en position 1,4 [158,159].

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le cuivre, découverte en 2002 indépendamment par les groupes de Sharpless [8] et de Meldal [160] est à ce jour la réaction 'Click' la plus performante et la plus utilisée. Cette réaction, catalysée par le cuivre de degré d'oxydation I (Cu(I)), permet de lier deux molécules par un lien triazole extrêmement stable via une réaction de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne terminal. La présence du cuivre permet d'accélérer la réaction de manière considérable mais également d'obtenir sélectivement le triazole-1,4, un des deux isomères possibles. Du fait de sa simplicité de mise en œuvre, de son efficacité et de l'absence de sous-produits, cette réaction est rapidement devenue l'une des réactions les plus utilisées dans tous les domaines des sciences chimiques et biologiques.

I. Rappel bibliographique sur la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I)

1. Généralité

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcyne vrai et un azide conduisant à la formation du 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de la 'Chimie Click'. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme des conditions réactionnelles, ainsi que dans les conditions biologiques.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres [161], les β -lactames [162], les aminoacides [163], les alcaloïdes [164] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et les herbicides) [165].

C'est avec la découverte simultanée en 2002 de Sharpless, Medal et coll. [8,160] sur l'utilisation du Cu(I) comme catalyseur de cette cycloaddition dipolaire-1,3, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé, ce qui a permis de résoudre, de façon spectaculaire, les problèmes de la régiochimie et de la cinétique, en permettant une synthèse rapide et efficace de cycles 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués (schéma 69) [166].

Ce même groupe a publié une méthode plus utile pour obtenir le régioisomère 1,5 en utilisant un catalyseur au ruthénium (II) afin de promouvoir la cycloaddition entre l'alcyne et l'azoture.

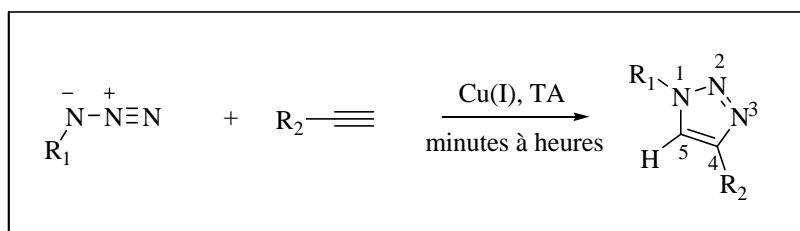


Schéma 69

L'objectif initial de la 'Chimie Click' était de développer une nouvelle approche en synthèse organique visant à construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons hétéroatomiques (C-X-C). Pour cela, ils ont défini un ensemble de critères stricts que doit remplir une réaction pour être utilisée dans ce contexte. Une 'réaction Click' doit donner de très bons rendements à partir d'une grande variété de molécules de départ, être simple à mettre en œuvre et facile à purifier [167,168]. Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques, elle doit également être stéréospécifique mais pas forcément énantiosélective. Elle ne doit générer que des sous produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant ou utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables [169].

La notion de 'Chimie Click' englobe plusieurs familles de transformations chimiques:

- *Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.

- *Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions épisulfonium.

- *La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).

- *Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.

La versatilité de la cycloaddition par 'Chimie Click' tient du fait qu'elle n'est pas significativement affectée par les propriétés stériques et électroniques des groupements attachés sur l'azoture et l'alcyne. Par exemple, les azotures reliés à un centre primaire, secondaire ou tertiaire, un groupe électroattracteur ou électrodonneur, un substituant aliphatique, aromatique ou

hétéroaromatique réagissent tous généralement bien avec les alcynes terminaux possédant des groupements variés. De plus, elle peut être effectuée dans une variété de solvants organiques ainsi que dans l'eau, voire même dans les systèmes biologiques, et est douée d'une bonne tolérance par rapport à la plupart des groupes fonctionnels de la chimie organique et inorganique. D'autre part, la vitesse de la réaction catalysée est d'environ 10^7 fois supérieure à celle de la réaction non catalysée [169], la rendant convenablement rapide dans les conditions de température ambiante, et permet une sélectivité complète pour le régioisomère 1,4, ce qui simplifie davantage les procédures de purification.

La 'Chimie Click' est une puissante méthode de synthèse et elle compte divers applications dans les domaines de la chimie en phase solide [170], de surface [171], des polymères [172,173], des peptides [174], des sucres pour la préparation de glycomimétiques [175,176], etc.

2. Principaux systèmes catalytiques

Il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel. La plus évidente consiste à additionner des sels de Cu(I) à la solution de réactifs. Cette méthode s'est avérée délicate en raison de possibles duplication des fonctions propargylées. Généralement le Cu(I) est apporté sous la forme de iodure de cuivre (CuI), ou encore par de complexes tels que $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{C}_6\text{H}_6)]$, $[\text{Cu}(\text{Ph}_3\text{P})_3]\text{Br}$ ou $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ [177]. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple récent est présenté sur le schéma 70 par fazio et coll. [178].

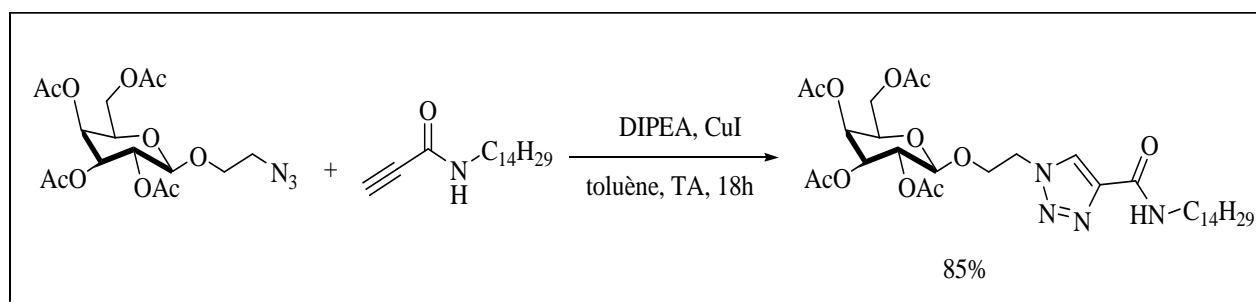


Schéma 70

Une autre voie d'obtention du catalyseur, l'une des plus employées car elle ne nécessite pas l'addition d'une base, consiste en la génération *in situ* de Cu(I) par réduction de sels de Cu(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate ($\text{CuSO}_4/5\text{H}_2\text{O}$) ou d'acétate de cuivre ($[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$), en présence d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium. (Schéma 71[179]). Cette réaction est plus souvent réalisée dans un mélange eau-alcool, même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) peuvent être utilisés [180,181].

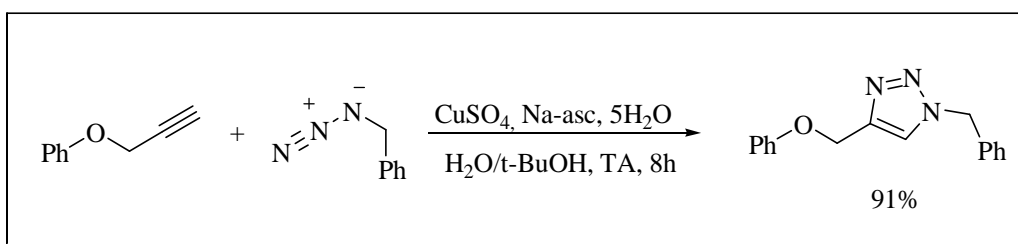


Schéma 71

Une troisième méthode pour obtenir les ions Cu(I) est l'oxydation du cuivre métallique, sous forme de copeaux [179] ou de nanoparticules [183,184]. La présence de cuivre sous forme solide permet de faciliter la purification du produit. La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azoture/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réactions longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre [180, 182].

Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation [182]. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre.

Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation des bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple. À titre d'exemple, le schéma 72 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre [185].

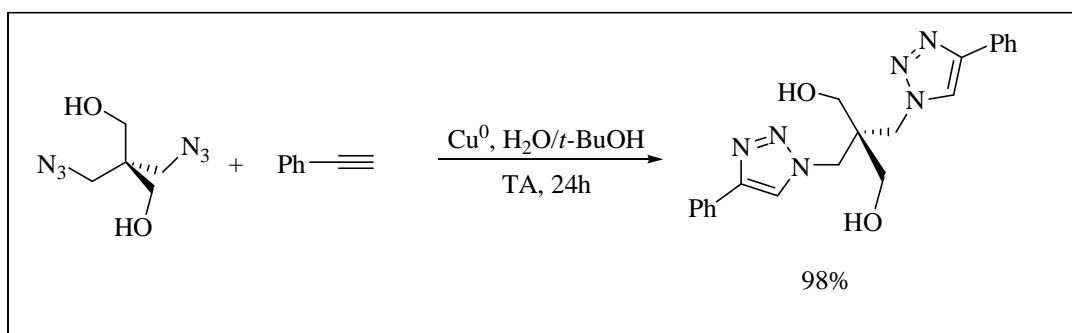


Schéma 72

Le tableau 18 résume les principaux systèmes 'catalyseur-solvant' cités dans la majorité des publications de la 'Chimie Click'. Medal et coll. [186] ont par ailleurs établi la liste exhaustive des sources de Cu(I) utilisées entre 2001 et 2008, ainsi que les conditions expérimentales associées.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0,25-2mol)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	solvants
Cu ^I	CuI CuBr Cu(PPh ₃) ₃ Br	Aucun	EtN ₃ 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène MeCN
Cu ^{II}	CuSO ₄ , 5H ₂ O	Ascorbate de Sodium	Aucune	1/1:H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH, 1/1: H ₂ O / EtOH
Cu ⁰	Cuivre métal Poudres/ nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2/1 : H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH

Tableau 18 : Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I)

* DIPEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine

* PMDETA : *N,N,N',N'',N''*-pentamethyldiéthylènetriamine

3. Facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par Cu(I)

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu (I).

3.1. Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes, par exemple, des azotures portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués [187-189].

3.2. Influence du solvant

Quelle que soit l'origine des sels de Cu(I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*-butanol/eau (*t*-BuOH/H₂O) est le plus couramment rencontré, mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de la 'Chimie Click' peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsque un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu [169,179,190].

4. Mécanisme catalytique

Le cycle catalytique proposé par Sharpless et coll. [169] en 2002 (figure 49) commence par la coordination de l'alcyne sur le Cu(I), pour ensuite former l'acétylure de cuivre (2). Ce complexe est bien connu comme intermédiaire lors de la formation de liens C-C. Ensuite, l'azoture vient se coordiner au cuivre par l'atome d'azote le plus riche en électrons, pour former l'intermédiaire (3). Par la suite, l'azote terminal de l'azoture va attaquer le carbone C-2 de l'acétylure pour former un métallacycle de Cu(III) à six membres non usuel, l'intermédiaire (4). L'étape C est endothermique, mais la barrière d'énergie est toujours plus basse que celle observée lors d'une cycloaddition thermique, ce qui a pour effet d'augmenter considérablement la vitesse de la réaction catalysée par le cuivre. Ensuite, la contraction de cycle favorable permettra d'obtenir un dérivé cuivré (5). Le cycle catalytique est terminé par la formation du cycle triazole suite à une protéolyse du composé.

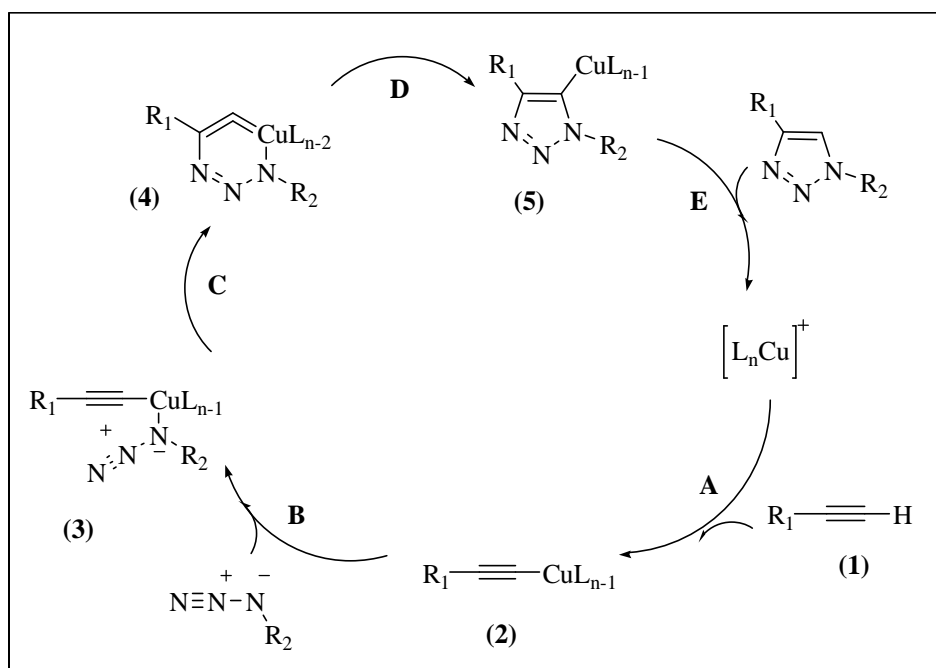


Figure 49

Une étude informatique par DFT (« Discrete Fourier Transform ») réalisée par la même équipe indique que le mécanisme concerté est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone. Le profil réactionnel détaillé sur la figure ci-dessous, met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent [191].

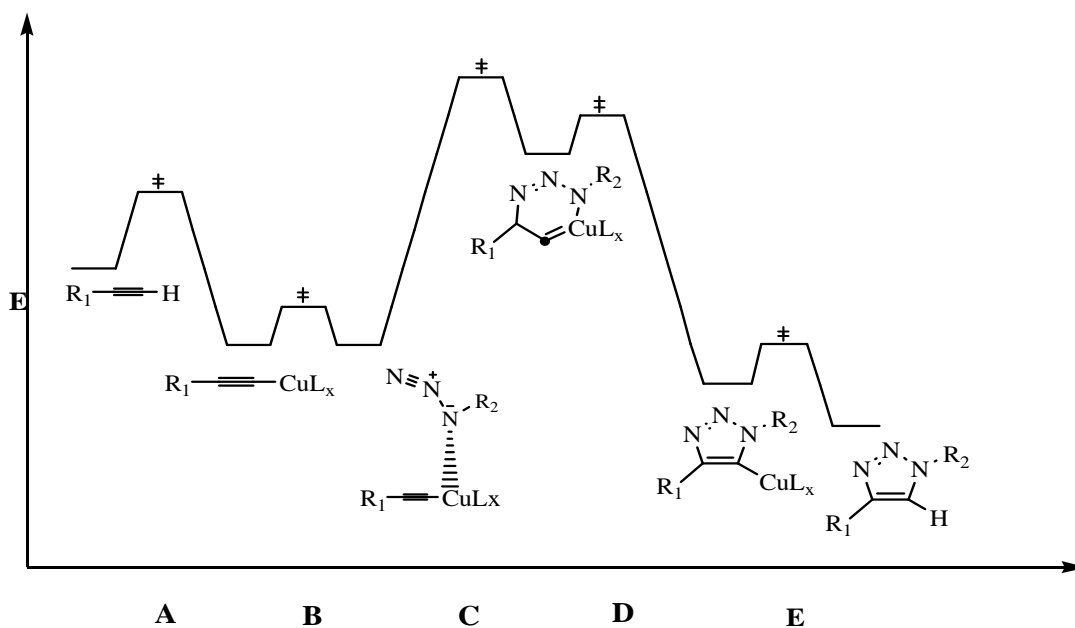


Figure 50 : Évolution énergétique de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal.

5. 'Chimie Click' par activation micro-ondes

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée dans le domaine de la 'Chimie Click' à la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts. Balderas et coll. [192] rapportent que les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 par la 'Chimie Click' peuvent être couplés à une activation micro-onde. Cette approche permet de ramener les temps de réactions de plusieurs heures à quelques minutes.

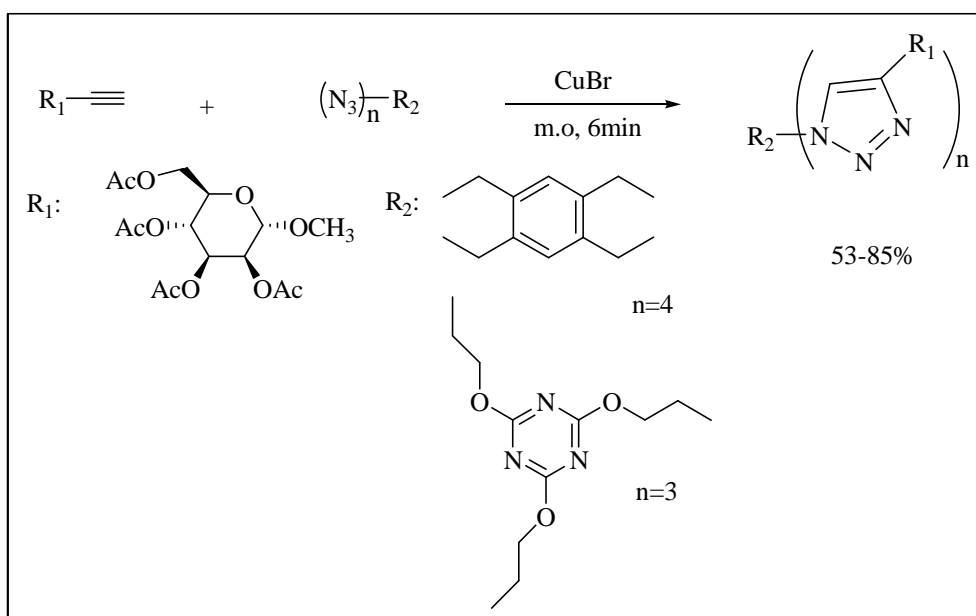


Schéma 73

Par ailleurs, l'activation par micro-onde peut être couplée à la méthode « one-pot ». Plusieurs travaux [193,194] qui ont utilisé ces deux techniques pour synthétiser les triazoles, ont démontré les avantages de la combinaison de ces deux méthodes tels que la diminution du temps de la réaction ainsi d'éviter la manipulation des azotures qui sont parfois dangereux.

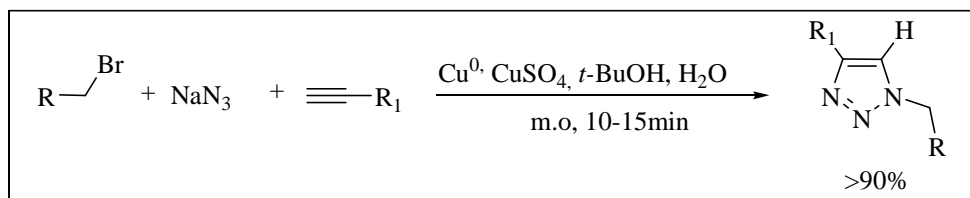


Schéma 74

Romain Lucas et coll. [195] ont utilisé le chauffage par micro-ondes pour accélérer la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre. Ils ont pu obtenir des cycloadduits avec de bons rendements dont le temps de réaction est considérablement réduit, variant entre 1 et 3 minutes selon les catalyseurs utilisés (Tableau 19).

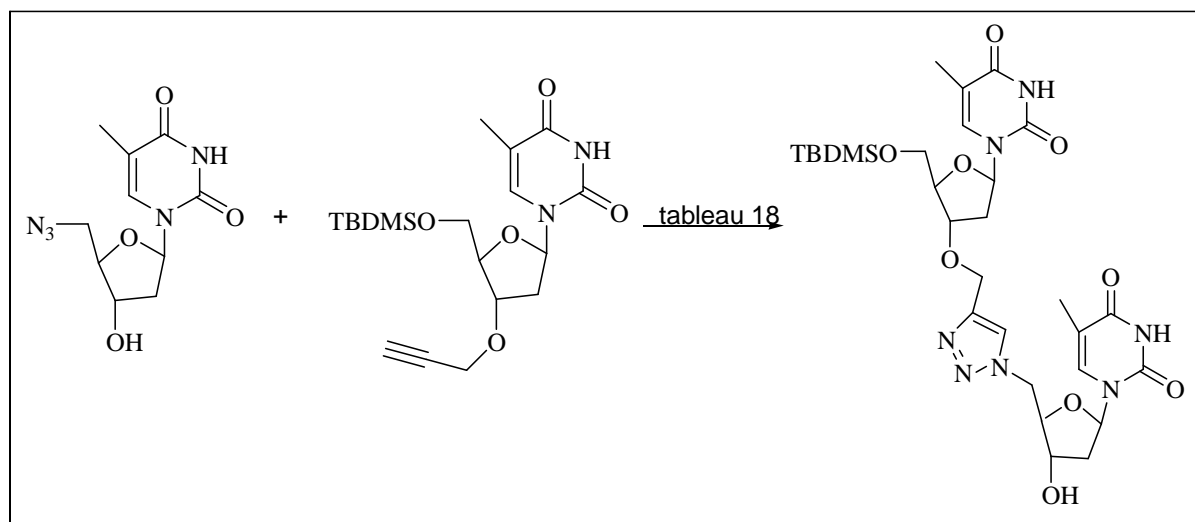


Schéma 75

Conditions	Activation	Temps de réaction	Rendement %
Cu(1eq), DIPEA(3 eq), DMF	t°amb	24h	36
	t°amb	72h	36
	80°C	5h	61
	m.o: 80°C, 200W	1min	66
	m.o : 80°C, 200W	3min	85
CuSO ₄ (0,01), Na-asc(0,1eq) H ₂ O/EtOH	t°amb	24h	40
	t°amb	72h	44
	80°C	5h	80
	m.o: 80°C, 200W	1min	62
	m.o : 80°C, 200W	3min	80

Tableau 19 : Effet d'utilisation des micro-ondes sur des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 activée par le cuivre

6. 'Chimie Click' par utilisation de ligands

Bien que la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcyne vrai et un azoture soit efficacement catalysée et ne demande pas l'utilisation d'un ligand, elle peut être accélérée par certains ligands, qui sont utilisés pour augmenter la vitesse de la réaction et pour protéger les ions Cu(I) de l'oxydation.

Fokin et coll. [196] ont montré l'efficacité des certains ligands de types triazolyamine et bipyridine dans la synthèse des triazoles. Il apparaît que les ligands les plus rencontrés en tant que stabilisants du Cu(I) sont des oligotriazoles dérivés de composés type propargylamine, en particulier la tris-(benzyltriazoyleméthyl)amine ou TBTA (1mol) (Schéma 76). Ce ligand est d'ailleurs souvent utilisé dans des réactions de 'Chimie Click' en milieu biologique [197,198], parfois même en l'absence d'agent réducteur [199].

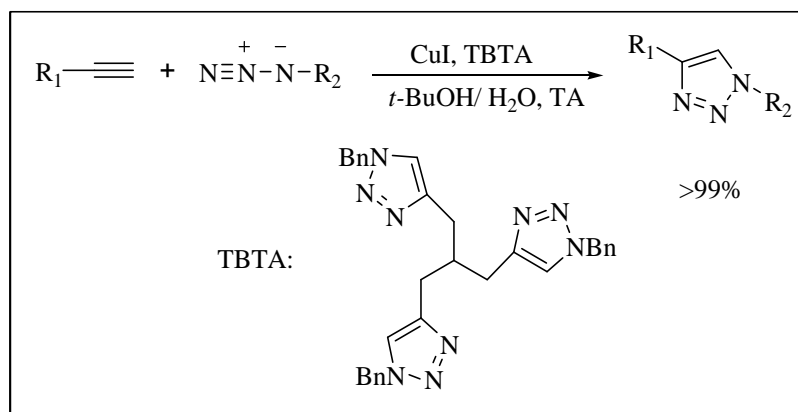


Schéma 76

D'autres exemples des ligands utilisés en milieu non hydro-alcoolique ont été étudiés dans la littérature. Par exemple Finn et coll. [200] ont montré l'efficacité d'autres ligands de type bis(oxazolinyle)pyridine pour accélérer la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 dans le dichlorométhane.

7. Limitations de la 'Chimie Click'

Nous avons vu que la réaction 'Chimie Click' est une réaction fiable et efficace. Il existe cependant deux réactions secondaires pouvant limiter son rendement et provoquer la formation de sous-produits. La première consiste en l'homo-couplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre qui peut perturber certaines réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 (Schéma 77). L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettrait toutefois de ralentir cette réaction [180].

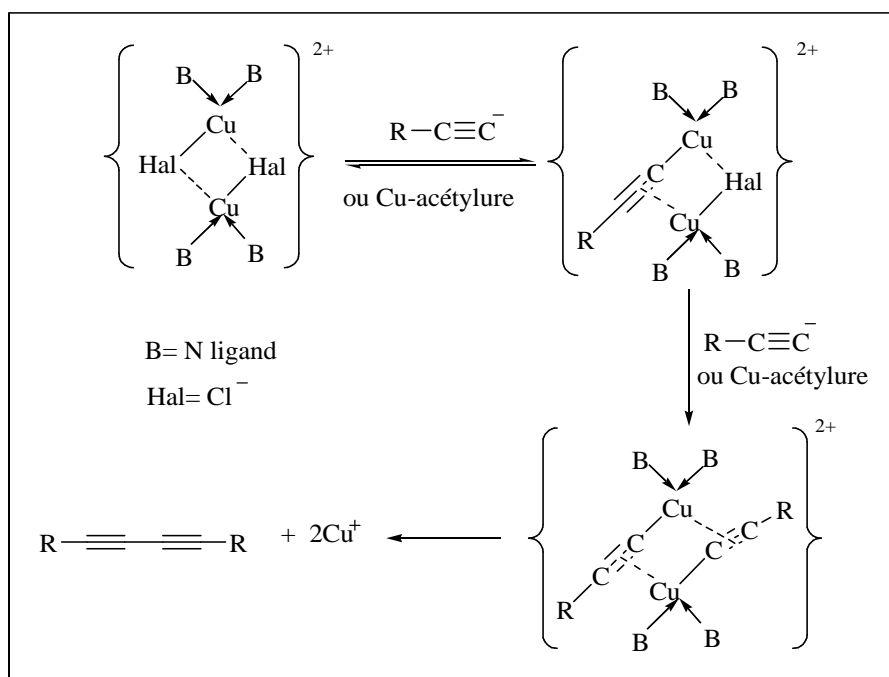


Schéma 77

La deuxième réaction secondaire provient de la saturation du catalyseur Cu(I), en présence de polyacétylènes. Ainsi, il semble que la proximité des alcynes puisse saturer l'atome de Cu(I) par action chelatante. La complexation du cuivre avec les différentes fonctions alcynes empêche ensuite la réaction avec l'azoture [201]. D'une façon générale, il est rarement fait mention dans la littérature de ces deux réactions parasites, qui doivent être négligeables, ou non observées, dans la plupart des cas.

D'autre part, des précautions particulières s'imposent pour la manipulation de l'azoture de sodium (NaN_3), qui est très utilisé dans la synthèse des azotures, mais il est très toxique et peut être absorbé par contact avec la peau. Enfin, il est important de signaler que certains azotures organiques peuvent se décomposer de façon explosive.

Dans la catégorie des composés azoture synthétisés mais potentiellement explosifs on trouve le triazidotrinitrobenzène (a), l'azidotétrazole (b), le diazidométhane (c) et l'azidométhane (d) (Figure 51) [202]. Cependant, il est possible que d'autres dérivés d'azoture de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

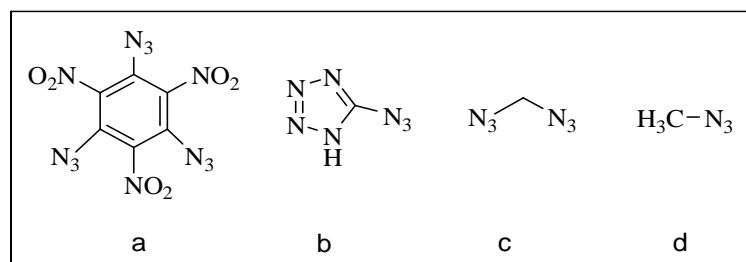


Figure 51

II. Synthèse des 1,2,3-triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I)

1. Généralité

La chimie des azides a attiré l'attention de nombreux chimistes, puisque beaucoup de ces composés jouent un rôle important dans la chimie organique, l'une de ses applications les plus utiles est la synthèse des 1,2,3-triazoles via des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les dérivés acétyléniques et les azides.

Les 1,2,3-triazoles sont des hétérocycles pentaatomiques d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Ils possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π (' π -stacking'), ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction [203-205].

Kolb et coll. [185] ont montré que ces composés se comportent comme des unités de liaison rigides, donc ils peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides sans la même susceptibilité de clivage hydrolytique.

Meldal et coll. [190] ont synthétisé des molécules peptido-mimétiques par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysé par le cuivre (I). De la même façon, Ghadiri et coll. [206,207] ont modifié les propriétés physiques de structures peptidiques en y insérant des unités triazoles.

Abboud et coll. [203] se sont intéressés à l'équilibre acido-basique et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous la forme 2H-1,2,3-triazole en phase gazeuse et sous les formes 1H-1,2,3-triazole et 2H-1,2,3-triazole en phases solides et liquide (Schéma 78).

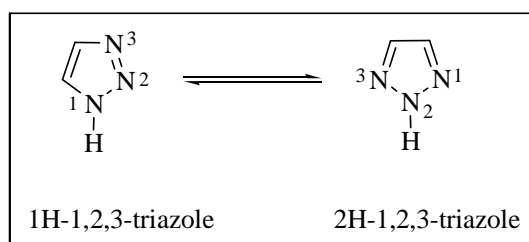
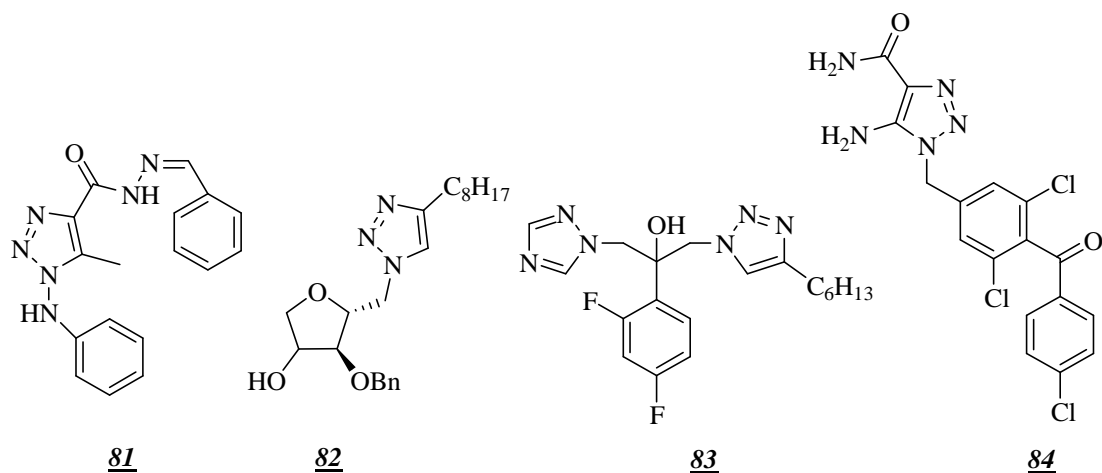


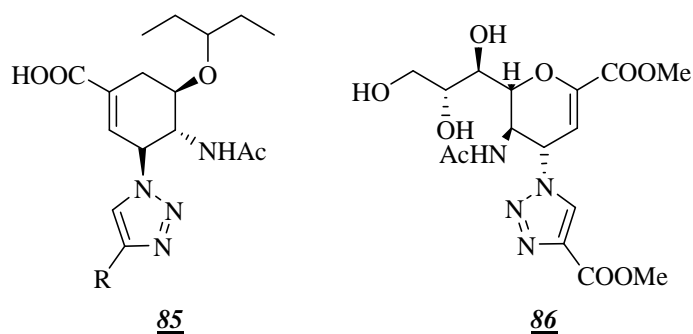
Schéma 78

2. Interêt biologique des 1,2,3-triazoles

Au cours des dernières années, des composés contenant du triazole sont devenus des cibles potentielles pour la découverte des médicaments [208,209]. Ainsi qu'un grand nombre de 1,2,3-triazoles présentent divers activités biologiques [210], par exemple, antiviral **81**, antibactériennes **82**, antifongique **83** et anticancéreux **84** [211-214].



Le squelette de 1,2,3-triazole est fréquemment utilisé comme un pharmacophore pour la modification des produits pharmaceutiques connus. Des analogues à base de triazole de plusieurs composés bioactifs ont été récemment signalés, à titre d'exemple les dérivés antiviraux hautement fonctionnalisés d'acides aminés cycliques ; oseltamivir et le zanamivir (**85** et **86**) [215,216].



Le groupement 1,2,3-triazole est un élément constitutif de nombreux nucléosides ou carbanucléosides modifiés avec des activités antivirales, anti-VIH ou cytostatique [217-219]. Toutefois, le champ d'application de la chimie des triazoles ne se limite pas à la découverte de médicaments, il y a un nombre croissant d'applications dans de nombreux autres domaines des sciences chimiques modernes, tels que bioconjugaison [220], la chimie supramoléculaire [221] et des sciences de polymères [222].

3. Applications des 1,2,3-triazoles

Les 1,2,3-triazoles sont considérés comme des composés très importants en raison de leurs larges domaines d'applications : chimie organique, biochimie, pharmaceutique, agrochimie, biomatériaux, etc, ils ont été utilisés comme fongicides, herbicides, agents photoprotecteurs, agents de blanchiment fluorescents, azurant optique, et des retardateurs de corrosion [223-225].

Keunchan et coll. [226] ont synthétisé des composés de type 1,2,3-triazoles bi-peptidiques **87** par cycloaddition de l'azide et l'alcyne peptidiques.

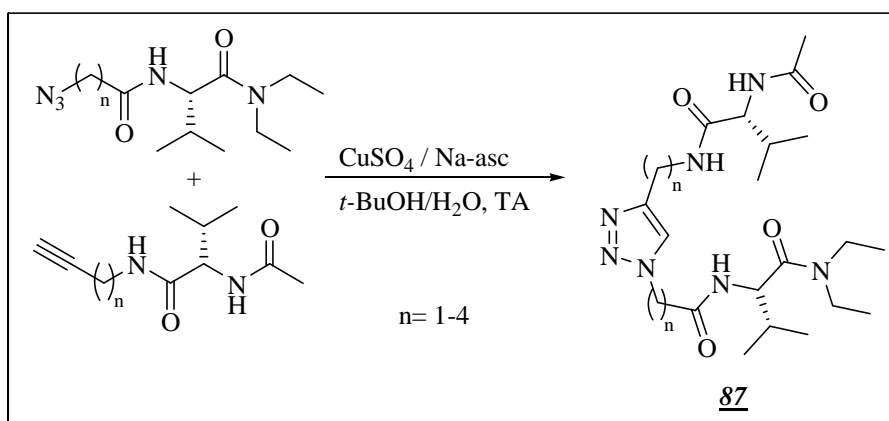


Schéma 79

Le monomère 2-(1-naphthalèn-1-ylméthyl-1 méthacrylate de 1H-[1,2,3] triazol-4-yl)-éthyle **88** (NTEMA) [227] a été synthétisé par la méthode de ‘Chimie Click’ selon le schéma 80.

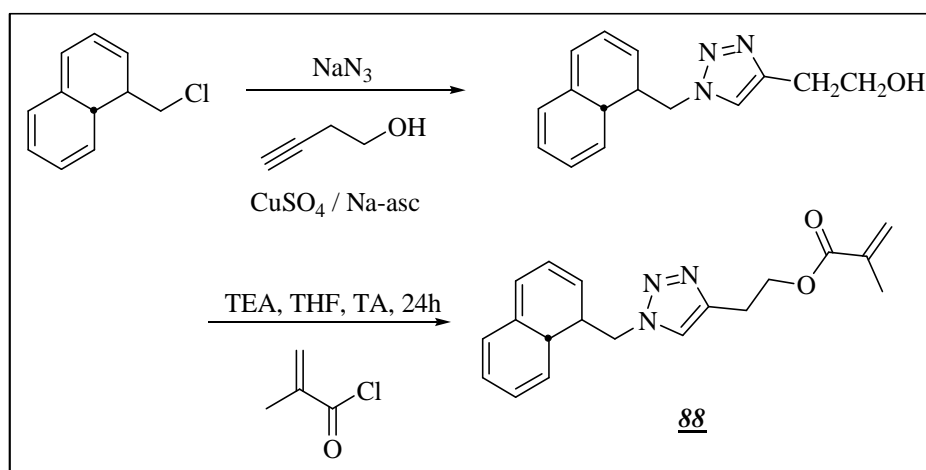


Schéma 80

Des études ont montré que les 1,2,3-triazoles formés à partir des groupements alcynes et les azido-coumarines sont des composés fluorescents [228, 229]. Le nucléobase uracile **89** ou l'adénine **91** réagissent avec le 3-azido-7-hydroxycoumarin, sous conditions de la réaction ‘Click’ a conduit aux triazoles fluorescents **90** et **92** avec de bons rendements (80%) [230, 231].

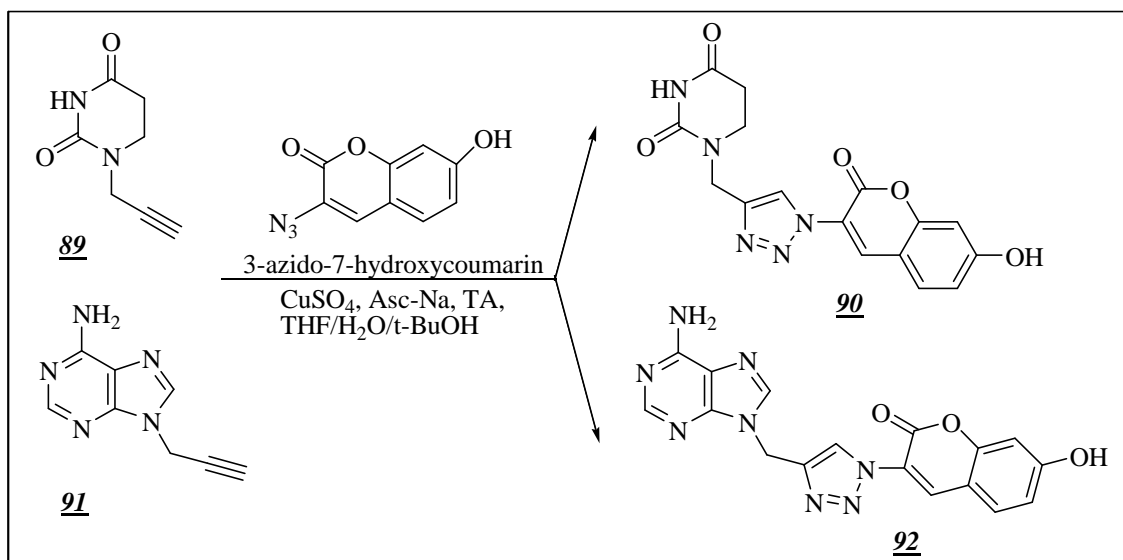


Schéma 81

Une autre réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre entre les 3-azidocoumarines non fluorescentes et d'alcynes terminaux produit des 1,2,3-triazoles fluorescents. La condition modérée de cette réaction a permis de construire une grande bibliothèque des colorants fluorescents à base de coumarine [232].

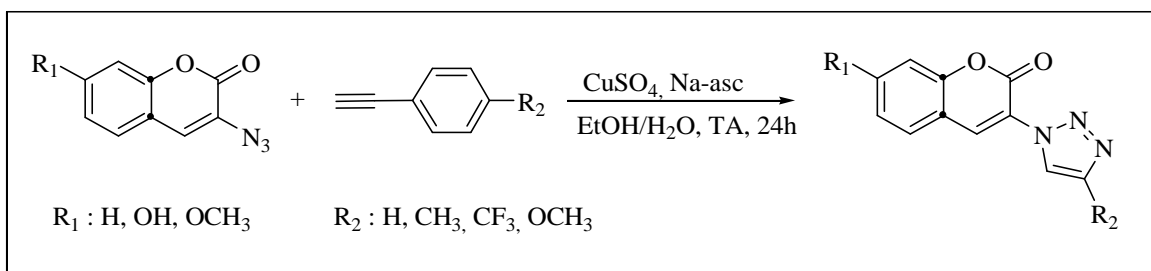


Schéma 82

Kosiova et coll. [233] ont synthétisé des coumarines nucléosidiques **93**, par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'azido nucléosides sur des dérivés acétyléniques de la coumarine en utilisant le cuivre dans son état d'oxydation (I) comme catalyseur.

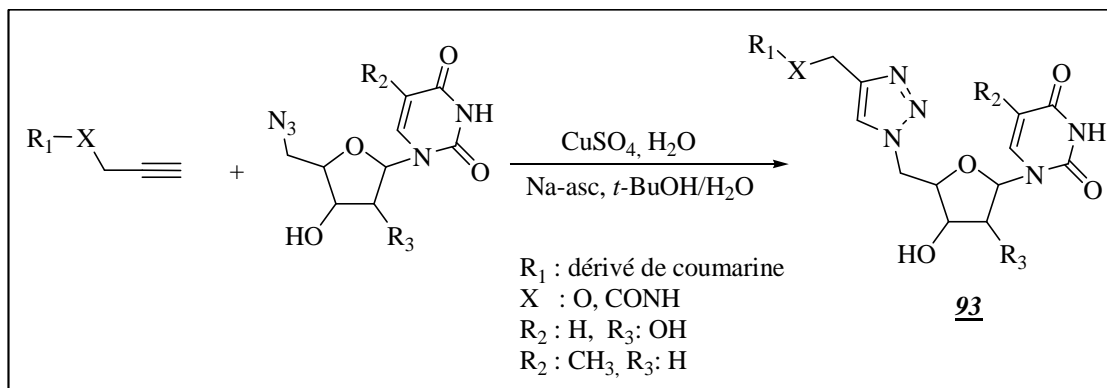


Schéma 83

Les 1,2,3-triazolo-3'-déoxy-4'-hydroxyméthyl carbanucléosides **94** ont été préparés à partir de l'azidocarbocycle correspondant et divers alcynes terminaux. Ces produits ont montré une activité antivirale [234]. Le schéma ci-dessous résume ces travaux.

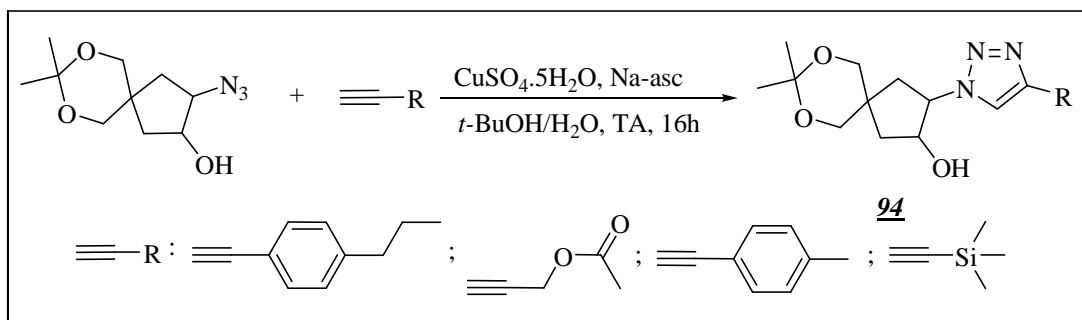


Schéma 84

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 activée par micro-onde a été utilisée par El Akri et coll. [235] pour conduire à la formation d'analogues de nucléosides triazoliques **95** en 1 à 2 minutes avec un rendement de 96%.

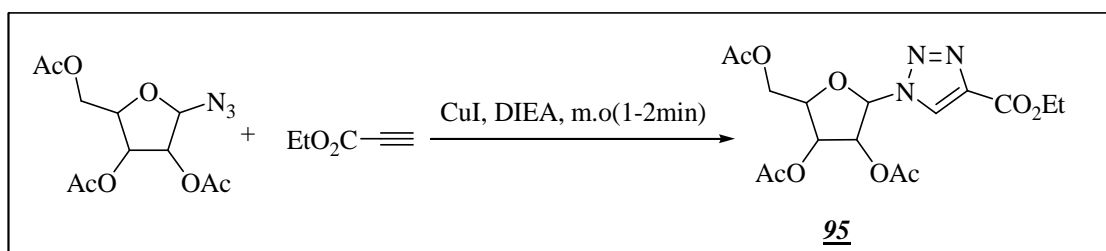


Schéma 85

De même des 1-glycosyl-4-phenyl triazoles **96** ont été préparés via la réaction de cycloaddition des glycosylazides avec la phénylacétylène. [236]

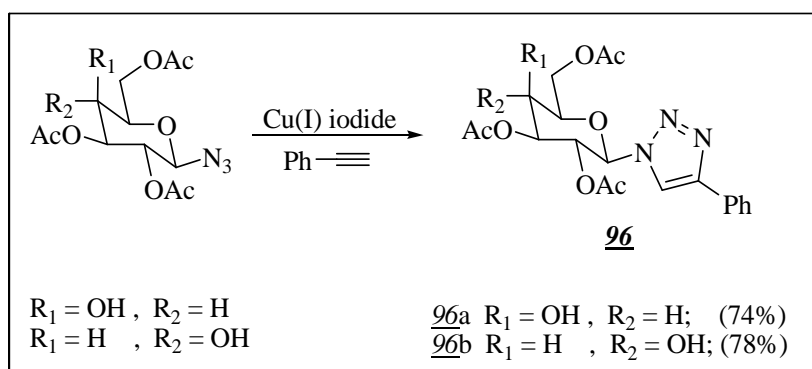


Schéma 86

Une série de nucléotide pyrimidique UDP (UDP : uridine diphosphate) a été aisément synthétisée par cycloaddition de Huisgen catalysé par le Cu(I) à partir de α -propargylglycosides avec la 5-azido uridine [237].

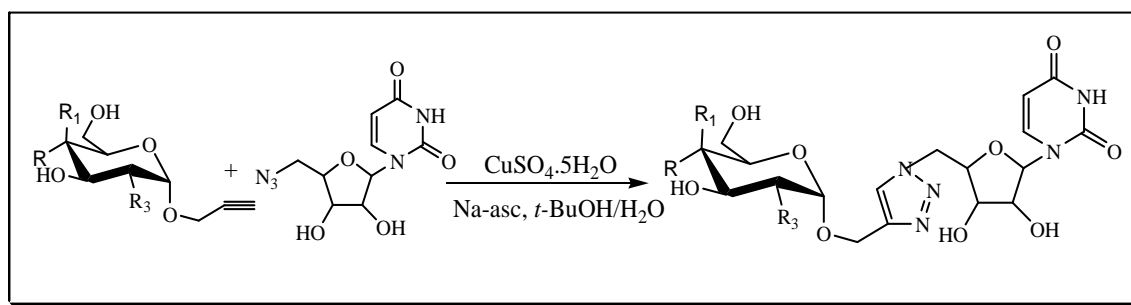


Schéma 87

Lucas et coll. [195] utilisent le chauffage par micro-ondes pour accélérer la réaction de cycloaddition catalysé par le Cu(I) pour la synthèse des dérivés pyrimidiniques avec de bons rendements.

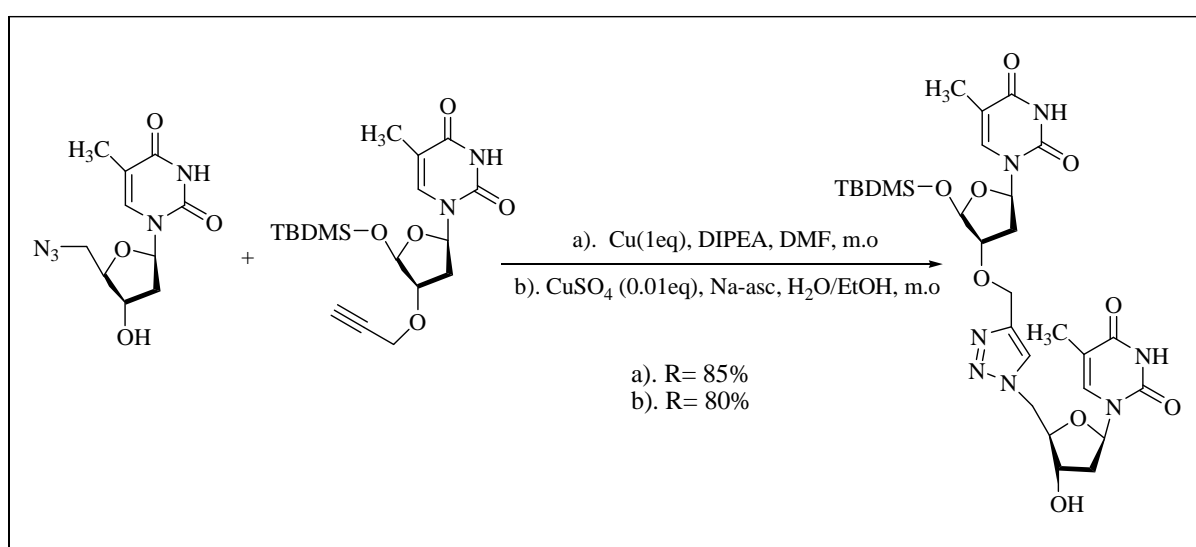


Schéma 88

Ainsi de nouveaux dérivés pyrimidiniques ont été synthétisés par réactions de 'Chimie Click' couplées à une activation microonde [238].

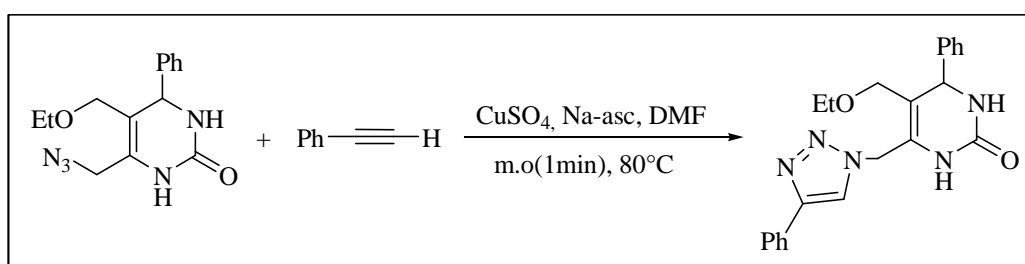


Schéma 89

Alonso et coll. [239] ont pu synthétiser des dérivés 1,2,3-triazoles substitués par un dérivé stéroïde.

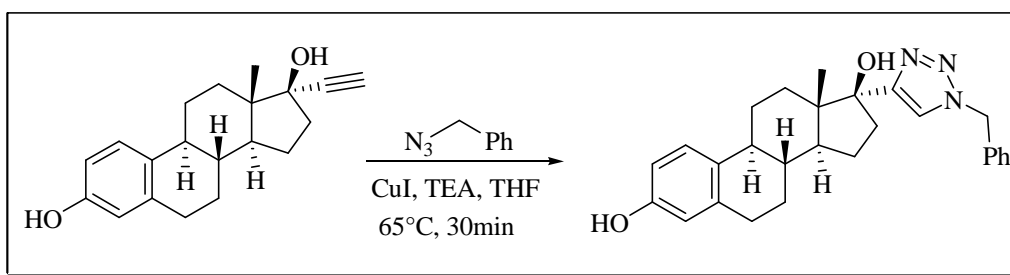


Schéma 90

De nouveaux 1,2,3-triazoles d'ynamides ont été synthétisés par cycloaddition entre les azotures et les ynamides. Ce processus catalysé par le cuivre représente l'un des premiers exemples d'une réaction de 'Chimie Click' utilisant des ynamides [240].

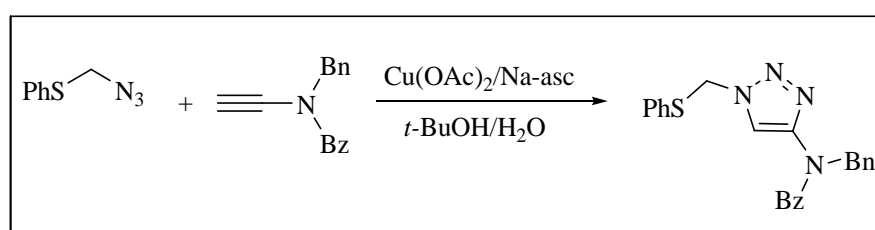


Schéma 91

De son côté Ouahrouch et coll. [241] ont synthétisé une série des composés triazoliques renfermant le motif benzimidazolique. Ces composés sont testés *in vitro* et ils présentent une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positive et Gram-négative ainsi qu'une activité antifongique pour *Verticillium dahliae* et *Fusarium oxysporum f. sp. Albedinis*.

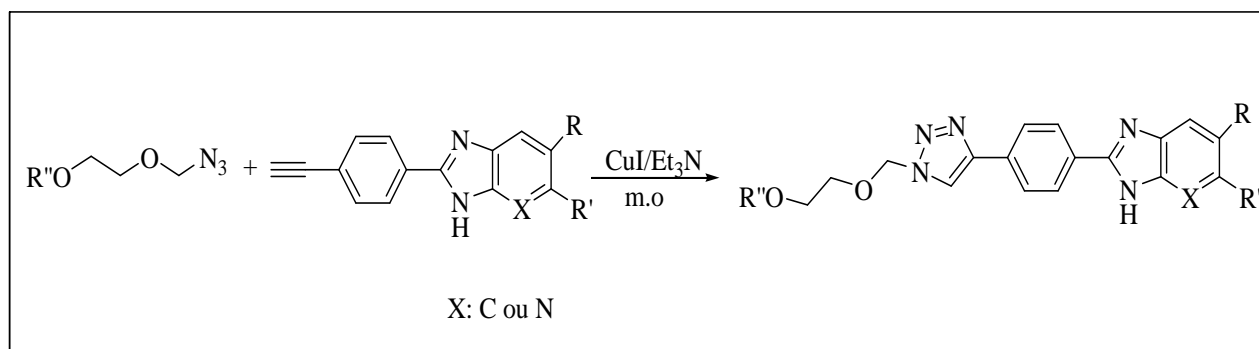


Schéma 92

III. Méthodologie de synthèse de nouvelles molécules hybrides type 1,2,3-triazole dérivées de la benzimidazol-2-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (Résultats et discussions)

La 'Chimie Click' apparaît comme une nouvelle voie de synthèse très attractive qui facilite grandement la mise en œuvre de synthèses et d'assemblages de multiples sous unités, de manière sélective et rapide. Au sein de notre laboratoire, Ouzidan et coll. [242] ont réalisé des cycloadditions dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) entre (6-bromo-2-phenyl-3-(prop-2-ynyl)-3H-

imidazo[4,5-b]pyridine) avec le benzylazide pour conduire au imidazo[4,5-b]pyridine triazolique 1,4-substitué **97**.

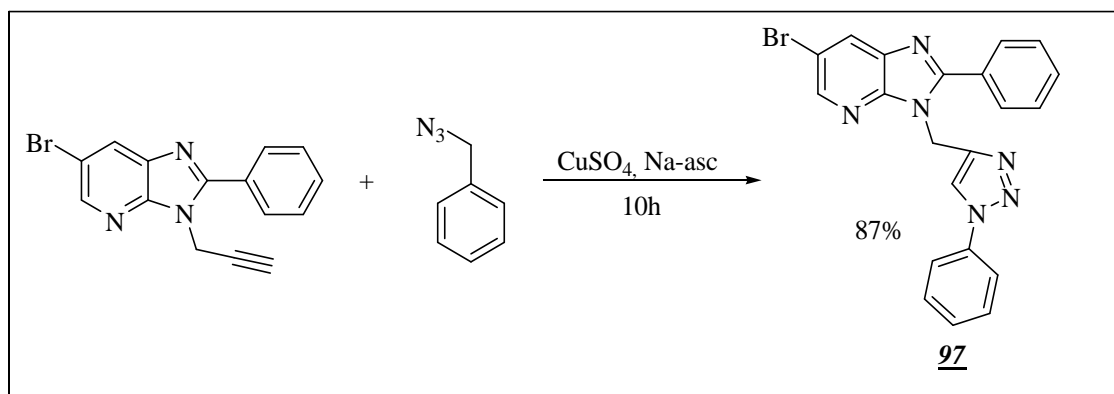


Schéma 93

Afin de synthétiser une série de la α -D-galactopyranose 1,2,3-triazoliques, Marhraoui et coll. [243] ont effectué la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre différents azotures sur la 6-O-propargyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose en présence du sulfate de cuivre et de l'ascorbate de sodium. Cette réaction a conduit à la formation des régioisomères 1,4-substitués avec des rendements qui varient entre 68% et 87% (Schéma 94).

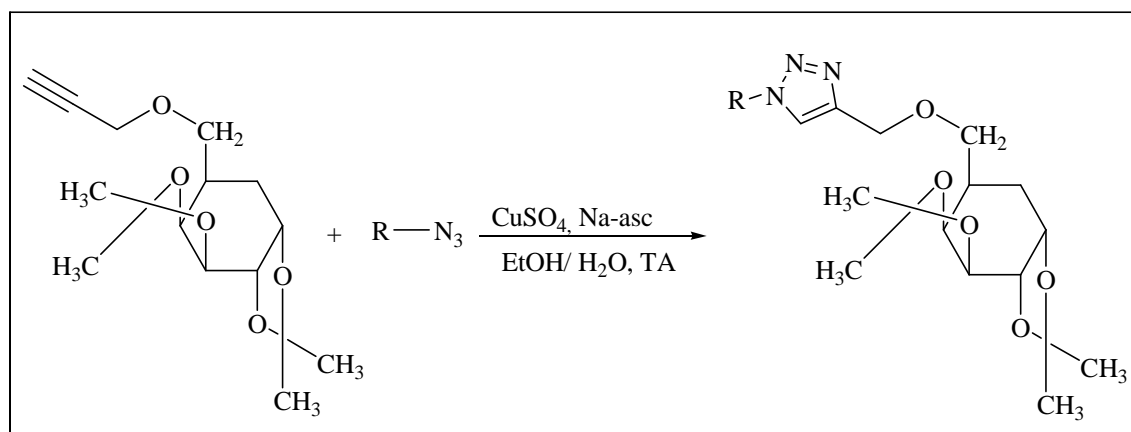


Schéma 94

1. Elaboration des dipôles

Les azotures utilisés dans ce travail ont été préparés à partir des dérivés halogénés par substitution nucléophile correspond en présence d'un excès d'azoture de sodium [244-246] sous reflux de l'acétone pendant 24 à 48 heures (Schéma 95).

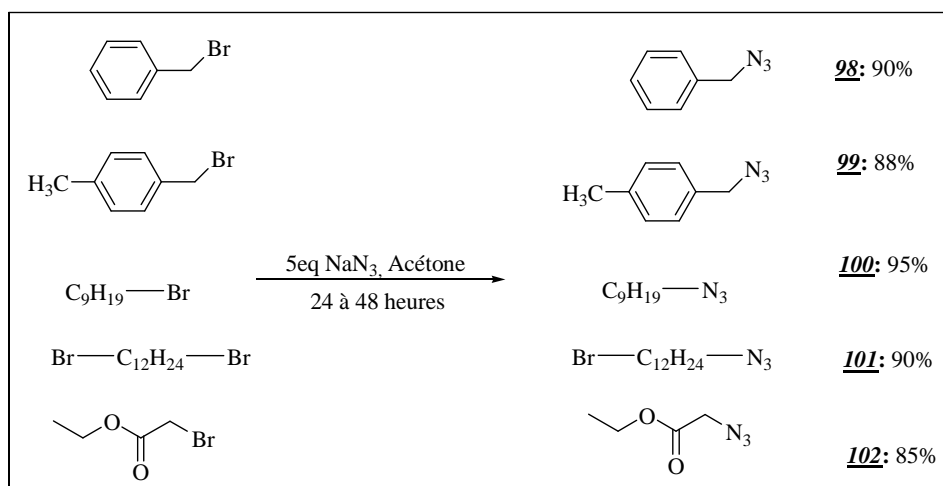


Schéma 95

Les azotures sont obtenus avec des rendements satisfaisant allant de 85% à 95% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, et confirmés par les méthodes d'analyses usuelles RMN ^1H et ^{13}C .

2. Synthèse des 1,2,3-triazoles à base de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I)

La méthodologie que nous avons adopté pour la préparation de nouveaux 1,2,3-triazoles est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) entre différents azides et le 1,3-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **55** (partie I chapitre 2).

2.1. Synthèse du 1-((1-alkyl(ou aryl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

L'action d'un équivalent du 1,3-di-prop-2-ynyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **55** sur 1.2 équivalents des azides (**98**, **99**, **100**) (Tableau 20) dans un mélange eau/éthanol en présence du sulfate de cuivre et de l'ascorbate de sodium comme agent réducteur à température ambiante, conduit respectivement aux composés monotriazoliques **103**, **104** et **105** comme le montre le schéma ci-dessous :

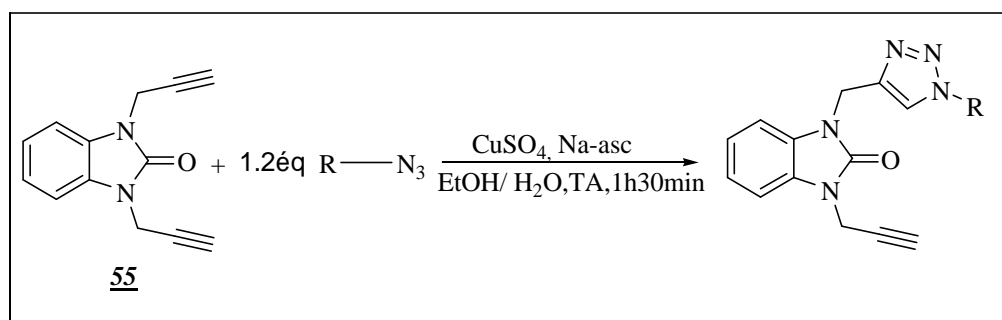


Schéma 96

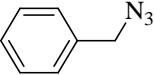
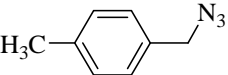
N° composés	R—N ₃	Rendement (%)
<u>103</u>		85
<u>104</u>		80
<u>105</u>	C ₉ H ₁₉ —N ₃	78

Tableau 20 : numéros et rendements des composés monotriazoliques

Ces composés ont été obtenus après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, leur structure a été établie sur la base des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse.

➤ **Caractérisation spectrale du 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 103**

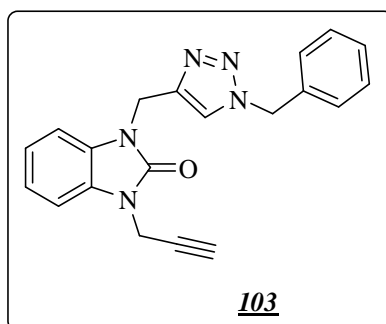


Schéma 97

Le spectre de RMN ¹H met en évidence le proton du cycle triazolique à 8.01 ppm, les protons aromatiques entre 7.14 et 7.23 ppm et des signaux entre 4.85-4.97 ppm, et 5.31-5.44 ppm attribuables aux groupements CH₂. La présence du groupement propargylique est confirmée par un triplet à 3.62 ppm dû au proton alcyne.

Tandis que le spectre du carbone ¹³C, révèle essentiellement les signaux relatifs aux carbones CH₂ méthyliques à 32.11, 53.89, et 55.16 ppm, un signal à 70.04 ppm est attribué au CH alcyne.

➤ Caractérisation du 1-((1-nonyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 105

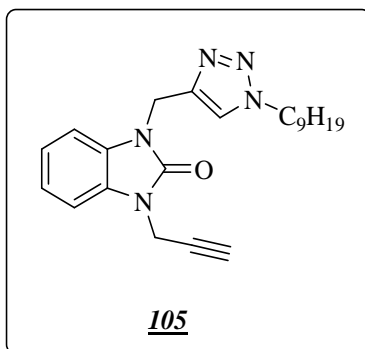


Schéma 98

Le spectre RMN ^1H confirme la structure du composé par la présence du cycle 1,2,3-triazole et le groupement propargyl non réagi. On note un triplet centré à 3.31 ppm relatif au proton alcynique, un triplet entre 0.82 et 0.86 ppm attribuable au CH_3 de la chaîne et un singulet à 8.09 ppm qui marque le cycle triazolique.

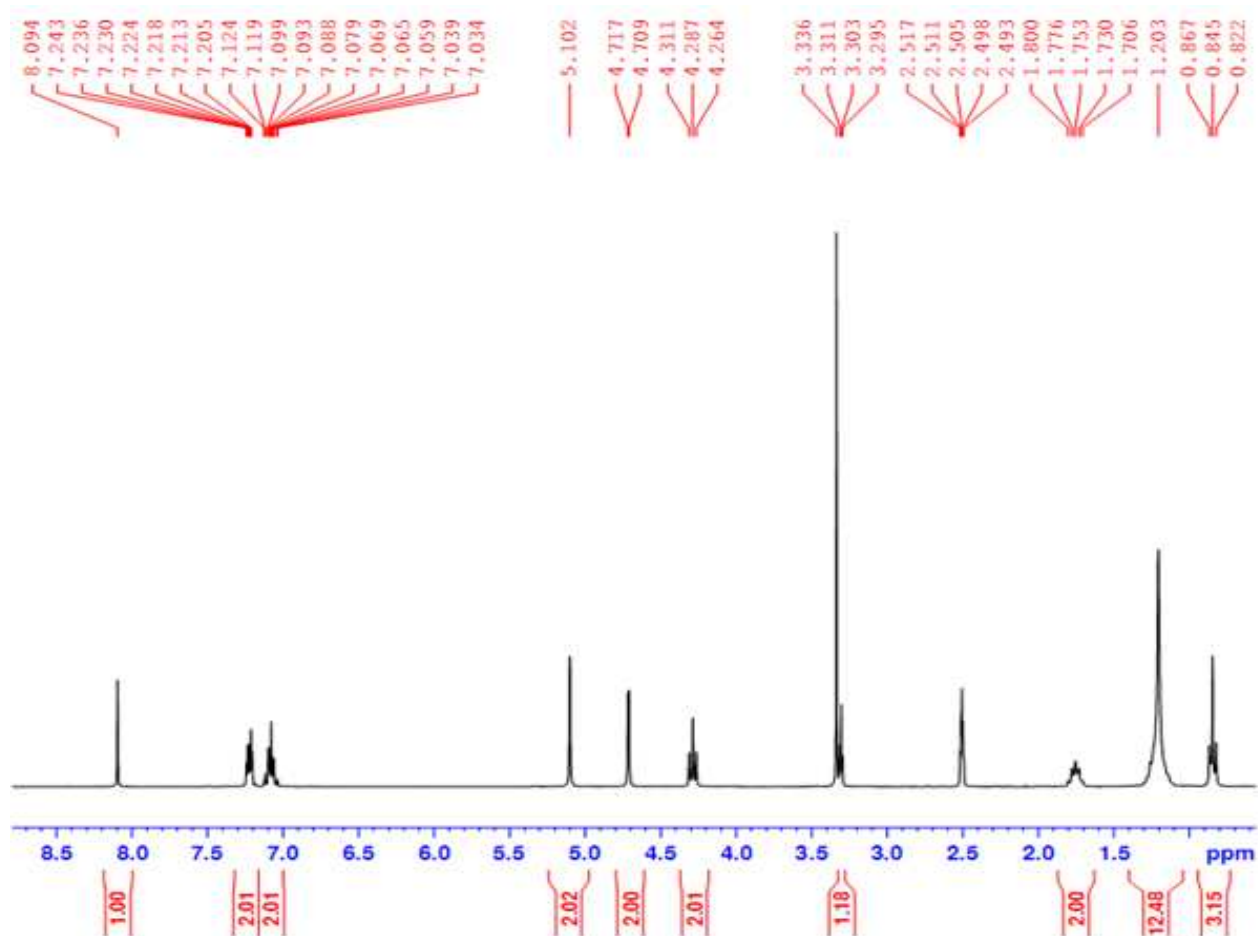


Figure 52 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 105

Le spectre ^{13}C montre essentiellement un signal à 78.72 ppm relatif au carbone quaternaire du groupement propargylique. Les signaux de CH_2 de la chaîne aliphatique résonnent entre 22.51 et 36.37 ppm. Le carbone CH_3 de la chaîne aliphatique résonne à 14.36 ppm.

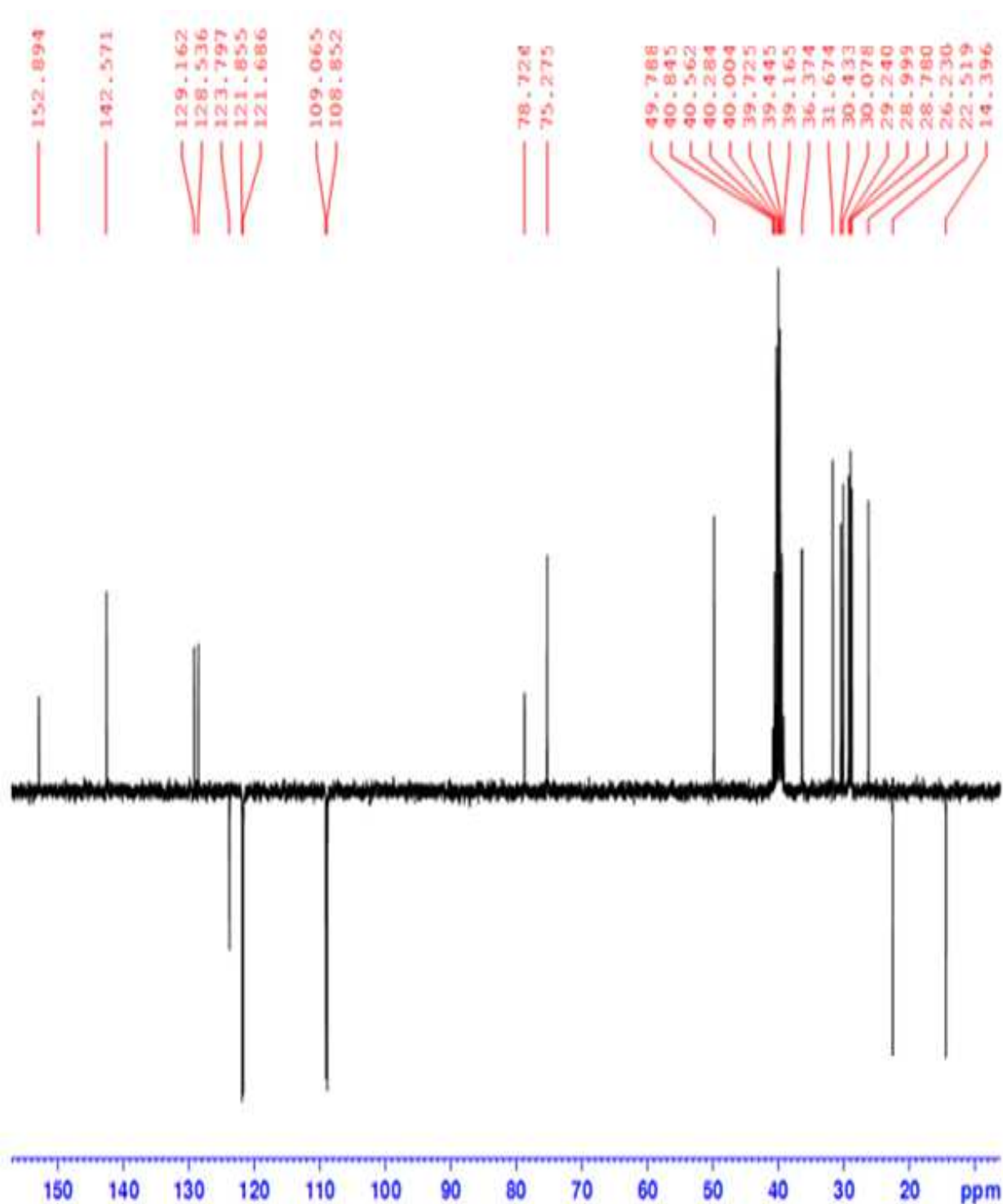


Figure 53 : Spectre de RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 75 MHz) du composé **105**

2.2. Synthèse du 1,3-bis((1-alkyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

En travaillant dans les mêmes conditions de la réaction 'Click' que précédemment, et en augmentant les quantités stœchiométriques des azotures, l'action du dipolarophile **55** sur le bromo-azido-dédocane **101** et l'éthyl-2-azidoacétate **102**, a donné lieu aux bistriazoles 1,4-substitués **106** et **107** respectivement avec de très bons rendements (schéma 99).

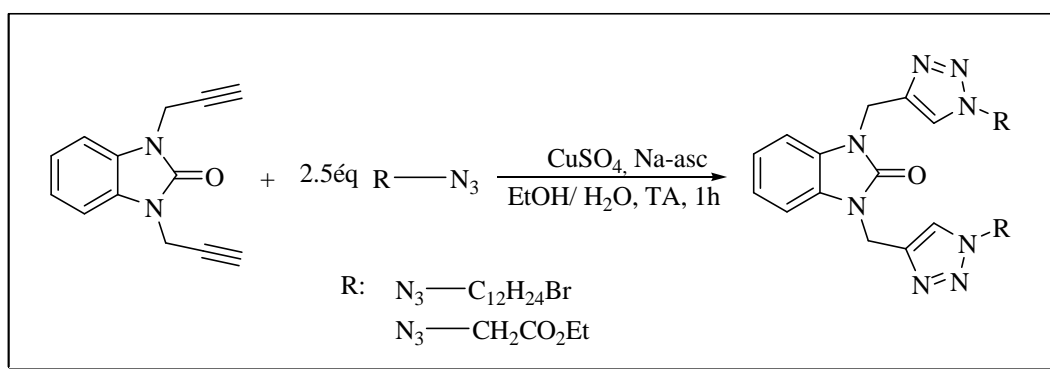


Schéma99

➤ Caractérisation spectrale du 1,3-bis((1-12-bromododecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **106**

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, le composé **106** a été obtenu avec 90% du rendement, sa structure est confirmée par RMN du proton, de ^{13}C et par spectrométrie de masse.

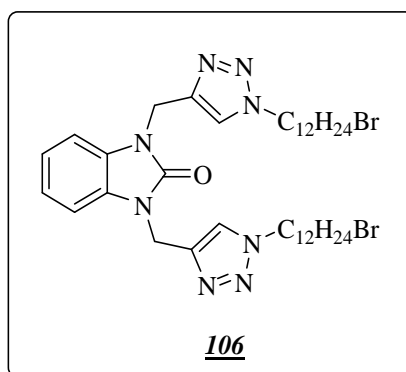


Schéma 100

Le spectre de RMN ^1H du composé présente, des signaux entre 1.21 et 1.84 ppm relatifs aux protons aliphatiques, on trouve aussi des signaux entre 3.22 et 5.10 ppm sont attribués aux protons déblindés par les atomes d'azote et de brome, les protons triazoliques résonne sous forme de deux singulets superposés à 7.53 ppm.

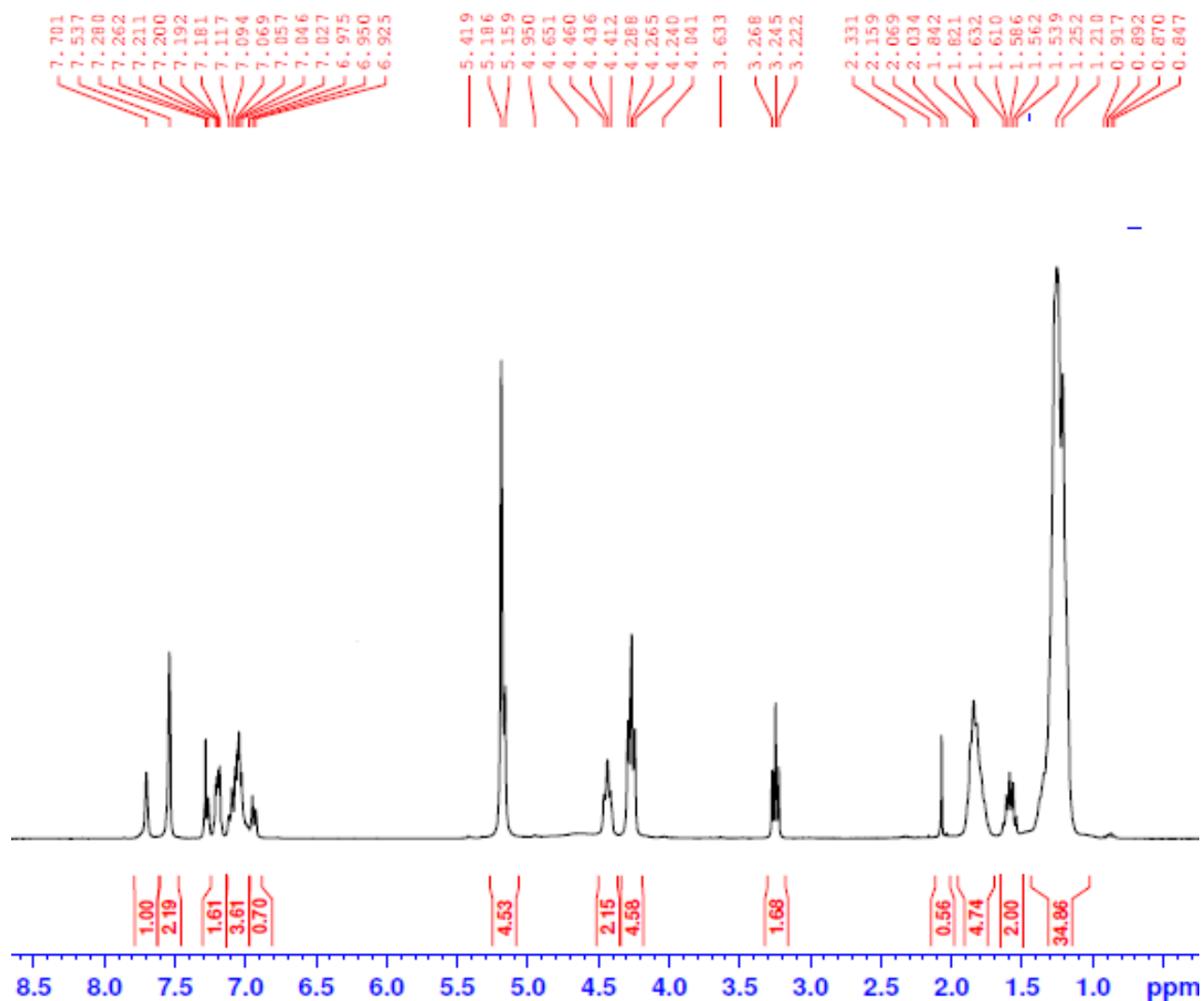


Figure 54 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé **106**

Tandis que le spectre RMN ¹³C (Figure 57) révèle la présence d’une vingtaine de signaux entre 51.46 et 28.80 ppm relatifs aux carbones des CH₂ aliphatiques, les carbones quaternaires sont attribués à 142.98 et 142.65 ppm.

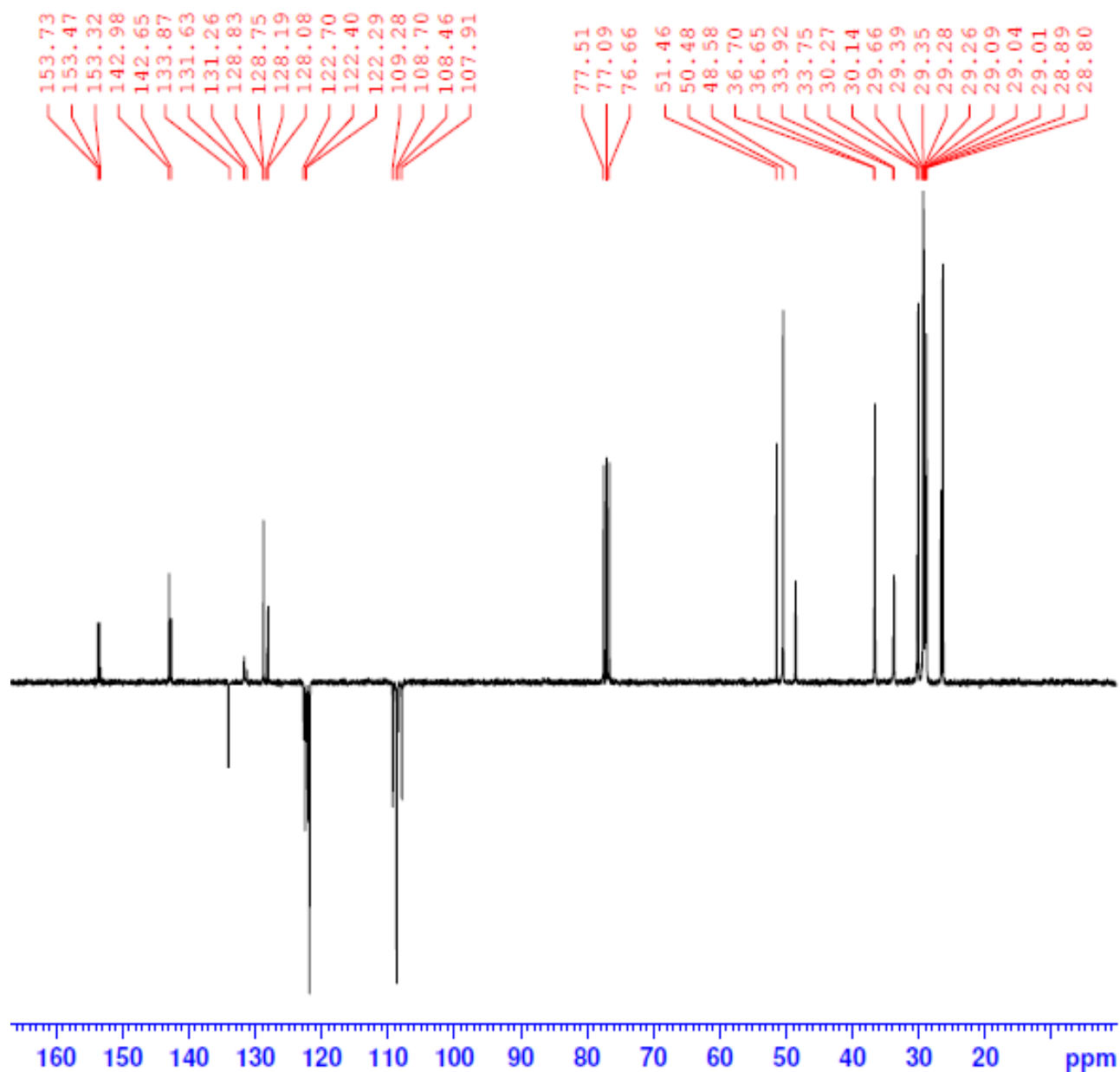


Figure 55 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 106

➤ **Caractérisation spectrale du 1,3-bis((1-acétate-éthyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 107**

Odlo et coll. [247] ont utilisé un mélange équimoléculaire du bromoacétate d'éthyle, d'azoture de sodium et des alcynes aromatiques en présence d'une quantité catalytique du couple sulfate de cuivre/ascorbate de sodium ce qui a conduit en une seule étape aux dérivés 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués avec des rendements très satisfaisants (schéma 101).

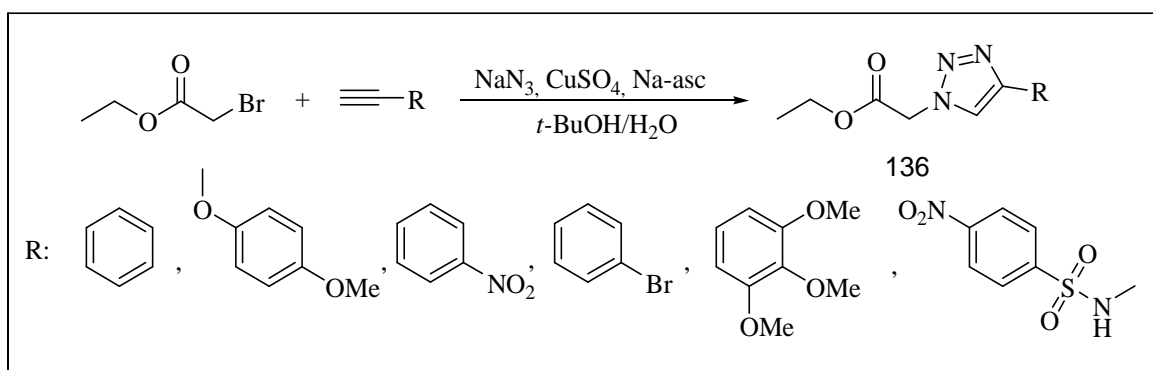


Schéma 101

De même nous avons fait réagir l'éthyl-2-azidoacétate **102** et le dipolarophile **55**, un seul régioisomère **107** a été isolé avec 87% du rendement.

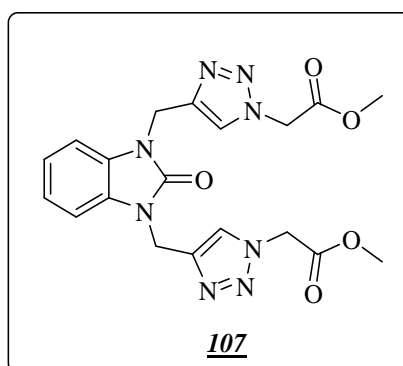


Schéma 102

Sur le spectre de RMN ^1H on note la présence de deux deux groupements CH_3 à 1.19 ppm, un quadruplet superposé centré à 4.14 ppm relatifs aux CH_2 du groupement acétate, et les deux protons triazoliques résonnent sous forme d'un singulet à 8.08 ppm.

Le spectre de carbone montre, entre autres, le signal de $\text{C}=\text{O}$ de groupement acétate à 167.61 ppm, les deux carbones des groupements CH_3 raisonnent à 14.38 ppm.

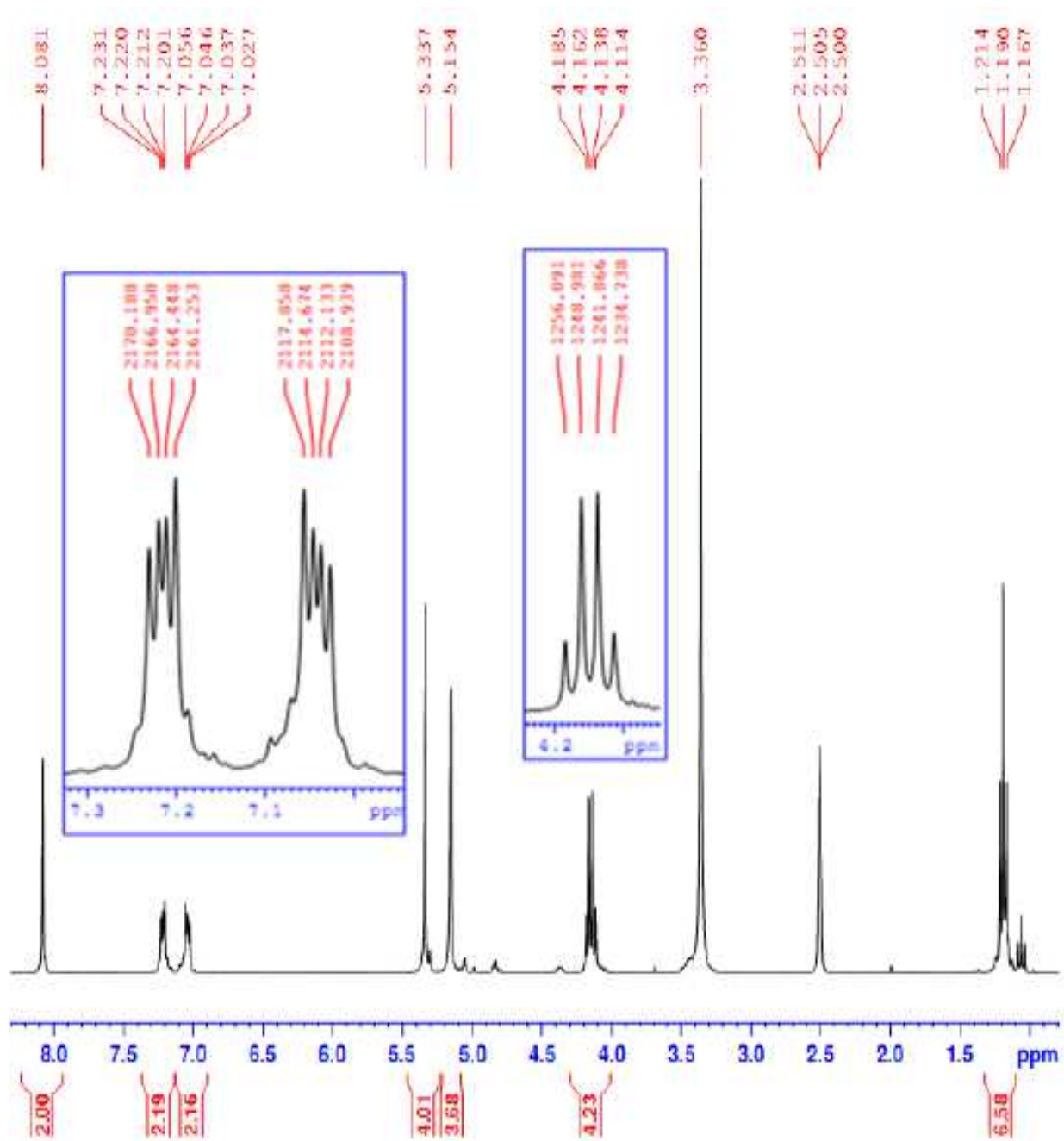


Figure 56 : Spectre de RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **107**

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu synthétiser de nouveaux hétérocycles hybrides renfermant les motifs benzimidazol-2-one et 1,2,3-triazoliques 1,4-substitués par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) entre le 1,3-di(prop-2-ynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one et des différents azotures. En modifiant les coefficients stœchiométriques des dipôles, nous avons obtenu des monotriazoles et des bistriazoles avec des rendements chimiques très satisfaisants.

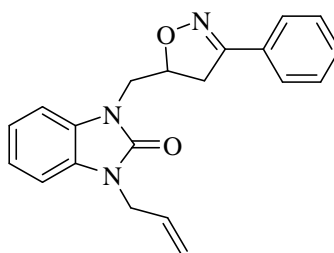
L'utilisation de la réaction 'Click' nous a permis d'obtenir d'une manière régio et péricélective du régioisomère 1,4-substitué, en un temps réduit et dans des conditions douces.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Synthèse de nouvelles 2-isoxazolines à base de la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par cycloaddition dipolaire-1,3

Dans un réacteur muni d'une ampoule à brome, on place 10^{-3} mol du 1,3-diallyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one et $1.4 \cdot 10^{-3}$ mole de l'oxime dans 20 ml de chloroforme, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte 0,06 ml d'eau de javel 24° pendant une durée qui varie entre 4 et 7 heures. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice.

➤ Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-phenylisoxazol-5-yl)méthyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (76)



C₂₀H₁₉N₃O₂

M=333g/mol

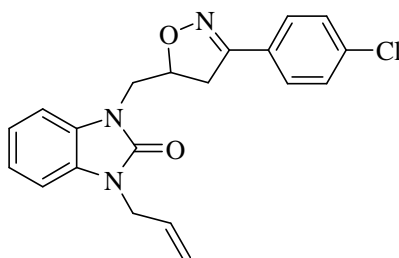
solide blanc

Rdt(%)= 65 **F(°C)= 145** **R_f= 0.355** (éluant: Acétate d'éthyl/Hexane:2/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.43-3.47(d, 2H, CH₂_{isoxazoline}, J=3Hz); 4.15-4.20(d, 2H, CH₂-N, J=4.5 Hz); 4.49-4.55(d, 2H, CH₂-N); 5.11-5.18(m, 3H, CH_{isoxazoline}, CH_{2all}); 5.80-5.89(m, 1H, CH_{all}); 6.95-7.64(m,9H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm : 37.98(CH₂ isoxazoline); 44.52(CH₂-N); 44.57 (CH₂-N); 79.38 (CH_{isoxazoline}); 117.25(CH_{2all}); 108.24, 109.14, 121.91, 122.04, 126.77, 128.70, 130.26, 130.29 (CH_{arom}); 132.78 (C_{qbenzyl}); 129.05, 129.60, 1329.78, 156.74, 156.80 (C_q).

➤ Synthèse de la 1-allyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (77)



C₂₀H₁₈ClN₃O₂

M=367.5g/mol

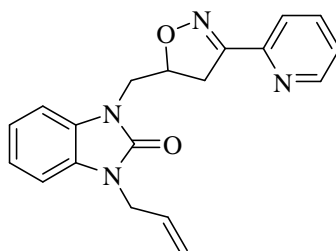
Cristaux incolores

Rdt(%)= 70 **F(°C)= 168** **R_f= 0.442** (éluant: Acétate d'éthyl/Hexane:2/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.11-3.14 (d, 2H, H_{isoxazol}, J=8.7Hz); 3.85-3.88 (d, 2H, CH₂-N); 4.17-4.21 (d, 2H, CH₂-N); 4.79-4.88 (m, 3H, CH_{isoxazoline}, CH_{2all}); 5.49-5.55(m, 1H, CH_{allyl}); 6.65-7.26 (m,8H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm :37.40(CH_{2 isoxazoline}); 43.50(CH₂-N); 44.49 (CH₂-N); 79.78 (CH_{isoxazoline}); 117.49(CH_{2all}); 108.22, 108.91, 121.50, 121.60, 121.70, 128.00, 128.93 (CH_{ar}); 131.70 (CH_{all}); 127.59, 129.16, 129.65,136.17,154.38, 155.87 (C_q).

➤ Synthèse de la 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-(pyridin-2-yl)isoxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 (78)



C₂₀H₂₀N₄O₂

M=334g/mol

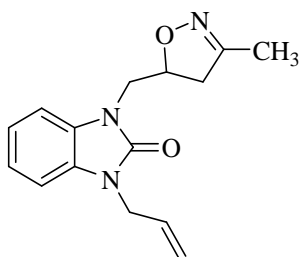
Solide blanc

Rdt(%)= 67 **F(°C)= 202** **R_f= 0.388** (éluant: Acétate d'éthyl/Hexane:1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.43-3.61(d, 2H, CH_{2isoxazoline}., J=9Hz); 4.18-4.23(d, 2H, CH₂-N); 4.47-4.49(d, 2H, CH₂-N); 5.06-5.17 (dd, 2H, CH_{2all}); 5.26-5.34 (m, 1H, CH_{isoxasoline}); 5.77-5.88 (m, 1H, CH_{allyl}); 6.96-8.76 (m,8H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm :36.78(CH₂ isoxazoline); 43.54(CH₂-N); 44.49 (CH₂-N); 80.79 (CH_{isoxazoline}); 117.57(CH₂allyl); 108.36, 108.841, 121.07, 121.81 (CH_{arom}); 131.64 (CH_{allyl}); 137.71 (C_q); 149.11 (C_q pyridin); 129.57, 129.23, 154.16, 156.12 (C_q).

➤ **Synthèse du 1-allyl-3-((4,5-dihydro-3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-one (79)**



C₁₅H₁₇N₃O₂

M=271g/mol

Solide blanc

Rdt(%)= 70 **F(°C)= 146** **R_f= 0.5** (éluant: Acétate d'éthyl/Hexane:1/3)

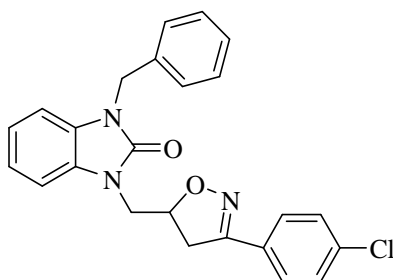
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 1.9(s, 3H, CH₃); 2.9-3.1(dd, 2H,CH_{2isoxazoline}); 3.9-4.2(dd,2H,CH₂-N); 4.5-4.6(d,2H,CH₂-N); 4.9-5.1(m,1H,CH_{isoxazolin}); 5.3-5.4(dd,2H,CH₂allyl); 5.85-5.97(m,1H, CH_{allyl}, J= 6.59 Hz); 6.97-7.25(m, 4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm :13.12(CH₃); 41.75, 43.57, 44.51(CH₂); 78.37(CH_{isoxazoline}); 108.26, 109.50(CH_{arom}); 117.63(CH₂allyl); 121.60, 122.02(CH_{arom}); 129.16,129.73(C_q); 131.87(CH_{allyl}); 154.40, 155.67(C_q).

Spectre de masse (IE) : m/z = 271[M⁺.]

➤ **Synthèse de 1-benzyl-3-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (80)**

Dans un réacteur muni d'une ampoule à brome, on place 10⁻³ mol du 10⁻³ du composé **61** 1-benzyl-3-allyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one et 1.2.10⁻³ du chlorobenzylidoxime 15 ml de chloroforme, puis on ajoute goutte à goutte à 0 °C et sous agitation forte 0,06 ml d'eau de javel 24° pendant 4 heures. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice.



C₂₄H₂₀ClN₃O₂

M= 417.5g/mol

Cristaux incolores

Rdt(%)= 70

F(°C)= 146

R_f= 0.72 (éluant: Acétate d'éthyl/Hexane:2/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm: 3.44-3.47 (dd, 2H, H_{isoxazoline}, J=0.9Hz); 4.12-4.21 (dd, 2H, CH₂-N); 4.93-5.17 (m, 3H, CH_{isoxazolin}, CH₂-N); 6.84-7.57 (m, 13H, CH_{arom}).

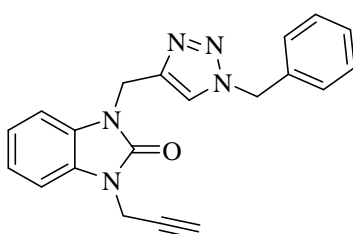
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm : 37.77, 44.90, 65.23(CH₂); 79.84 (CH_{isoxazoline}); 108.35, 109.06, 121.73, 121.84, 129.74, 129.00(CH_{arom}); 136.01, 136.21, 154.84, 155.92, 171.08 (C_q).

II. Synthèses de nouveaux systèmes hétérocycliques 1,2,3-triazoles à base de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre(I) :

Mode opératoire :

Dans un ballon, on dissout 10⁻³ mole de la 1,3-di(prop-2-ynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one et 1.2.10⁻³ mole de l'azide dans 7 ml d'éthanol à température ambiante. On rajoute 0.5.10⁻³ mole de CuSO₄ et 10⁻³ moles d'ascorbate de sodium dissous dans 7 ml d'eau distillée sous agitation pendant 1 heure et 30 minutes, la réaction est suivie par CCM, on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silices.

➤ Synthèse de la 1,3-bis-(1-benzyl-1*H*-[1,2,3]triazol-4-ylméthyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (103)



C₂₀H₁₇N₅O

M=343 g/mol

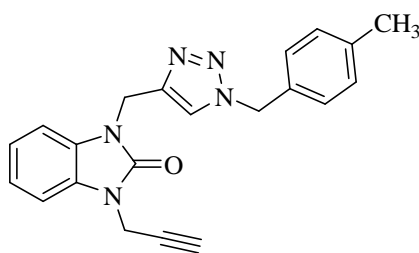
Solide blanc

Rdt (%) = 85 **F(°C) = 122** **R_f = 0,415** (acétate d'éthyle /hexane 1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 3.62(t,1H,CH_{prop}); 4.45-4.53(s,2H,CH₂);4.85-4.97(s,2H,CH₂-N) ; 5.31-5.44 (s,2H, CH₂-N); 7.14-7.23(m,9H,H_{Arom}) ; 8.01(s,1H,CH_{triazol})

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm 154.61(C=O) ; 153.69, 152.71, 145.96, 133.38, 133.28(C_q) ; 129.14,128.45(CH_{Ar}); 128.16(CH_{Ar}); 127.58(C_q) ; 122.28, 122.03, 109.82, 109.02, 108.04(CH_{Ar}) ; 70.04(CH_{prop}); 32.11, 53.89, 55.16(CH₂).

➤ **Synthèse du 1-(p-methyl-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-ylméthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (104)**



C₂₁H₁₉N₅O

M=357 g/mol

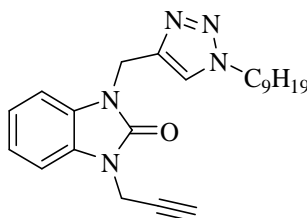
Cristaux blancs

Rdt (%) = 80 **F(°C) = 198** **R_f = 0.366** (acétate d'éthyle /hexane 1/3)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 7.53(s,1H, CH_{triazol}) ; 7.06-8.87(m, 8H, CH_{Ar}) ; 5.42-5.49(s, 2H, CH₂-N) ; 5.13-5.18(d, 2H, CH₂-N) ; 4.45-4.58(d, 2H, CH_{2prop}); 2.24(s,1H,CH_{prop}); 1.40-1.52(s, 3H, CH₃) ;

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δppm : 150.43(C=O) ; 142.61, 138.88, 131.03, 124.48(C_q) ; 128.31, 128.92, 122.60, 122.40, 109.35, 108.88(CH_{Ar}) ;114.71(CH_{triazol}); 63.74 (C_{qprop}); 58.89 (CH_{prop}); 54.19, 36.34(CH₂) ; 14.27(CH₃).

➤ **Synthèse du 1-((1-nonyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (105)**



C₂₂H₂₉N₅O

M= 379 g/mol

Solide blanc,

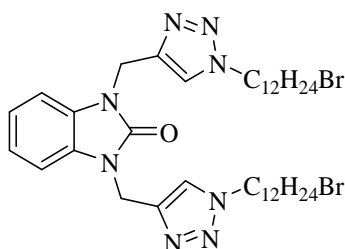
R% = 78 **F**(°C) = 174 **R_f** = 0.432 (acétate d'éthyle/hexane : 1/3).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm : 8.09 (s, 1H, H_{triazol}) ; 7.24-7.20 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.12-7.03 (m, 2H, H_{Ar}) ; 5.10 (s, 2H, CH₂) ; 4.7-4.701 (d, 2H, CH₂_{propargyl}) ; 4.28 (t, 2H, CH₂ (chaîne) J=6.9 Hz) ; 3.30 (t, 1H, C≡CH J=2.4 Hz) ; 1.80-1.70 (m, 2H, CH₂) ; 1.20 (m, 12H, CH₂) ; 0.84 (t, 3H, CH₃, J=6.9 Hz)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz) δ ppm : 152.89(C=O) ; 142.57, 129.16, 128.53(C_q) ; 123.85(CH_{triazol}) 121.85, 121.68, 109.06, 108.85(CH_{Ar}) ; 78.72(C_q_{prop}) ; 75.27(CH_{prop}) ; 49.78, 36.37, 31.67, 30.43, 30.07, 29.24, 28.99, 28.78, 26.23, 22.51(CH₂) ; 14.39(CH₃).

➤ **Synthèse du 1,3-bis((1-12-bromododécyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (106)**

Selon le mode opératoire décrit pour les réactions de cycloaddition, nous avons obtenus le produit **106** en faisant réagir 10⁻³ mole de la 1,3-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one et 2.5.10⁻³ mole du bromoazidododécane (ou l'éthyl-2-azidoacétate) dans 10 ml d'éthanol à température ambiante. On rajoute 0.5.10⁻³ mole de CuSO₄ et 10⁻³ moles d'ascorbate de sodium dissous dans 10 ml d'eau distillée. On laisse agiter pendant une heure, la réaction est suivie par CCM, on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice.



C₃₇H₅₈Br₂N₈O

M = 789.8 g/mol

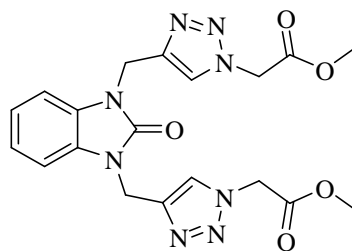
Solide blanc,

Rdt (%) = 90 **F**(°C) = 178 **R_f** = 0.421 (acétate d'éthyle/hexane : 1/4).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 7.53 (s, 2H, H_{triazol}) ; 7.21-6.92 (m, 4H, H_{Ar}) ; 5.18-5.15 (2s, 4H, CH₂) ; 4.26 (t, 4H, CH₂, J=4.5Hz) ; 1.84-1.82 (m, 4H, CH₂) ; 1.25-1.21 (m, 28H, CH₂) ; 0.91-0.84 (t, 4H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 153.47(C=O) ; 142.98, 142.65, 128.53(C_q) ; 122.29(CH_{triazol}) ; 121.81, 121.34, 109.12(CH_{Ar}) ; 51.46, 50.48, 48.58, 36.70, 36.65, 33.92, 33.75, 29.66, 29.39, 29.35, 29.26, 29.09, 29.04, 29.01 28.89, 28.80, 26.67(CH₂).

➤ Synthèse de la 1,3-bis((1-acétate-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (107)



C₁₉H₂₀N₈O₅

M= 440 g/mol

Cristaux incolores,

Rdt (%)= 87 F (°C) = 160 R_f = 0.345 (acétate d'éthyle/hexane : 1/4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm : 8.08 (s, 2H, H_{triazol}); 7.23-7.20 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.05-7.02(m, 2H, H_{Ar}) ; 5.33(s, 4H, CH₂) ; 4.15(dd, 4H, CH₂, J=14.22Hz) ; 1.19(s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz) δ ppm 167.61, 153.34(C=O); 142.89, 139.08(C_q) ; 125.32, 121.62, 108.91(CH_{Ar}) ; 61.92, 51, 36.25(CH₂) ; 14.38(CH₃).

Références

- [103] R. Huisgen, *Angew. Chem, intern* , 12, 565, **1963**.
- [104] R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. France*, 3431, **1965**.
- [105] R. Huisgen, M. Seidel, G.Wallbich, H. Knupfer, *Tetrahedron*, 17, 3, **1969**.
- [106] R. Huisgen, *Helv. Chem. Acta.* 50, 2421, **1967**.
- [107] R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 41, 403, **1976**.
- [108] A. Padwa, « In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry »; *Wiley-Interscience: New York*, 1,**1984**.
- [109] (a) D. P. Curran, Ed. *Advances in Cycloaddition*; JAI: *Greenwich*, **1988**, 1;1990, 2. (b) A.Padwa, , Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition. In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. Trost, I. M. Fleming, Eds.; *Pergamon: Oxford*, 4, 1069,**1991**.
- [110] R. B.Woodward, R. Hoffman, Conservation of orbital symétrie, *Verlag chemie*, **1970**.
- [111] (a)P.K. Kadaba, *tetrahedron.*, 1969, 25, 3053.(b) R.huisgen, G. Szeimies et L. Mobius, *Chem. Ber.*, 1967, 100, 2494. (c) P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W.J. Libbey et G.P. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 306,**1965**.
- [112] K.B.G. Torsell, Nitriles oxides, nitronates and nitrinates in organic synthesis : novel strategies in synthesis, *VCH Publishers*, **1987**.
- [113] Ceresole, *Ber.* 17, 812 ,**1884**.
- [114] Claisen and Lowmann, *Ber.* 21, 1150 , **1888**.
- [115] Hantzsch, *Ann.* 249, 1, **1888**.
- [116] a) Quilico A, Stagno d'Alcontres G and Grunanger P. A New Reaction f Ethylenic Double Bonds. *Nature.*;166:226-227, **1950**: b) Quilico A, Gazz MF. *Chim Ital.*;60: 172, **1930**
- [117] I. T. Hwang, H. R. Kim, D. J. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song et K. Y. Cho, *Journal of agricultural food chemistry*, 53, 8639-8643, **2005**.
- [118] J. I. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, ,3649-3660. 21. M.Yamakawa; T.Kubota; H.Akazawa; I.Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41, 1046, **2007**.
- [119] P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina et A. Piperno, *Tetrahedron*, 60, 3643-3651, **2004**.
- [120] P. A. Wade, M. K. Pillay et S. M. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4563, **1982**.
- [121] R. E. Sammelson et Coll. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2509, **2003**.
- [122] G. Ahmad, P. K. Mishra, P. Gupta, P. P. Yadav, P. Tiwari, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastava, R. Maurya, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, , 16, 2139-2143, **2006**.

- [123] Y. S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.*, 738-742, **1983**.
- [124] Y.S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.*, 309-313, **1984**.
- [125] H. Marrugo, Étude de la diastéréosélectivité des réactions J,3-dipolaires via des silacétals, *mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM*, **1999**.
- [126] H. Pellissier, *Tetrahedron*, 63, 3235-3285, **2007**.
- [127] S. Karlsson, H.-E. Hôgberg, *Org. Prep. Prod. Int.*, 33, 103-172, **2001**.
- [128] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 98, 863-909, **1998**.
- [129] N.G. Argyropoulos, E.Coutouli, C. Siacavara, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 2097, **1990**.
- [130] kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 2324, **1994**.
- [131] R. Benelbagdadi, A. Hasnaoui et J. P. Lavengne , *Bull, Soc, Chim. Belg.*, 106 , 813, **1997**.
- [132] N.H. Ahabchane, A. Keita, E.M. Essassi Synthèse organique et organométallique, *C. R. Acad. Sci. Paris*, t. 2, Série II c, p. 519-523, **1999**.
- [133] C. H. Diadié, *Thèse de Doctorat de l'Université Mohamed V Rabat-Agdal* , **2002**.
- [134] Tamai, T.; Asano, S.; Totani, K.; Takao, K.-i. Tadano, K.-i. *Synlett*, 1865–1867, **2003**.
- [135] Ros, A.; Alvarez, E.; Dietrich, H.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett*, 2899–2904, **2005**.
- [136] J. Romanski , J. Jozwik,C. Chapuis,M. Asztemborska,Jjurczak, *Tetrahedron: Asymmetry* 18 ,865, **2007**.
- [137] Amber L. N., Khriesto A. S., Amanda T. C., *Tetrahedron Letters* 48, 6849, **2007**.
- [138] Jianhua Guo, John Gaudette, Jie-Fei Cheng, *Tetrahedron Letters* 50, 933–935, **2009**.
- [139] A. Rahmouni, A. Romdhane, A.Bensaid, V. Guérineau, D.Touboul, H.B. Jannet, *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**.
- [140] Daniel K. Miller, Christopher A. Bailey, Robert E. Sammelson Georg Thieme Verlag Stuttgart. *New York – Synthesis*, 47, 2791-2798,**2015**.
- [142] W.R. Mitchell and R.M. Paton, *Tetrahedron Lett.* 2443, **1979**.
- [143] J. Clayden, S.Warren, N.Greeves, P.Wothers, *De Boeck Supérieur, reaction précyclique:1-cycloaddition*, 932-933, **2002**.
- [144] a) A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, et W. Friedrichsen, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 78,65, **2001**.b- D. P. Curran etC. J. Fenk, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6023, **1985**.
- [145] I. Yavari, L. Moradi, *Tetrahedron Lett* , 47, 1627, **2006**.
- [146] T. D. Penning, A. Khilevich, B. B. Chen, M. A. Russell, *Bioorg & Med. Chem. Lett.*,16, 3156, **2006**.
- [147] S. K. Annstong, E. W. Colington, J. G. Knight, A. Naylor, S. Warren, *J Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1433-1447, **1993**.

- [148] H.-J. Gi., Y. Xiang, R. F. Shinazi, K. Zhao, 1. *Org. Chem.*, 62, 88-92, **1997**
- [149] G. A. Lee, *Synthesis* ,508, **1982**.
- [150] E. Eibler, J. Kasbauer, H. Pohl, J. Sauer, *Tetrahedron Letters*, 28, 1097-1100, **1987**.
- [151] A. Hassner, K. M. Rai, *Synthesis*, 57-59, **1989**.
- [152] J. N. Kim, E. K. Ryu, *Synth. Commun.*, 20, 1373-1377, **1990**.
- [153] J. Kim, E. Ryu, *Synth. Commun.*, 20, 1373, **1990**.
- [154] Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis*, 309- 312. **1997**.
- [155] Y. Kandri Rodi, A.Haoudi, F. Capet, C. Rolandoc and L.E. Ammarid, *Acta Cryst.* E69, o1451, **2013**.
- [156] K. Fukui, Theory of orientation and stereoselection, Berlin, *Springer*, **1975**.
- [157] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5708, **1986**.
- [158] A. Padwa, 1,3 Dipolar Cycloadditions 1, *John Wiley, New York*, **1984**.
- [159] (a) K. B. G. VCH, Weinheim, **1998**. (b) G. Bentabet , M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, **2007**. (c) G. Bentabet, A. Derdour, J. Hamelin, *Journal de la Société Algérienne de Chimie*, 16 (d) A. Derdour, F. Texier, *can. J. chem*, 63, **2006**.
- [160] C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *Org. Chem.*, 67,3057, **2002**.
- [161] P. De Shong, J.M. Leginus, S.W. Lander, *J. Org. Chem.*, 51. 574.**1986**.
- [162] T. Kametani, S.D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1 ., 1598, **1988**.
- [163] R. Annuziata, M.Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron*, 43 4051,**1987**.
- [164] (a) J. Tufariello, *J. Acc. Chem. Res.*, 11 .**1979**, 369; (b) S.A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazeer, *Tetrahedron*, 44 .**1988**. 5911; (c) A. Hall, K. P. Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, *Synlett*, .**1997** .123; (d) A. Goti, V. Fedi, L. Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, *Synlett*, 577. **1997**.
- [165] (a) A. R. Katritzky, Rees, C. W., Eds.; *Pergamon Press: Oxford*, **1984**; (b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem Abstr*, 125. **1996**. 300995; (c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F.Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, *Chem Abstr*, 124 .**1996** .202246; (d) N. I. Gusar, L. I.Gulko, N. R.Gorodetskova, B. M. Klebanov, *Chem Abstr.*, 122 .**1995** . 290766 ; (e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, *IL FARMACO*.50, **1995**.
- [166] Kolb, c.; Finn, G.; Sharpless, B. *Angew. Chem., fnt. Ed.*, 40, **2004** (2001)
- [167] Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *J. Eur. Org. Chem.*, **2006**, p. 51-68
- [168] C. Nolte, P.Mayer, B.F.Straub, *Angewandte Chemie International Edition*, , 46, p. 2101-2103, **2007**.

- [169] F. Himo, L. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 210, **2005**.
- [170] S. Lober, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner; *Org. Lett.*, 5, 1753, **2003**.
- [171] N. K. Devaraj, P. H. Dinolfo, C. E. D. Chidsey, P. Coll man, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 1794, **2006**.
- [172] B. Helms, L. Mynar, C. Hawker, M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 15020, **2004**.
- [173] B. S. Sumerlin, N. V. Tsarevsky, G. Louche, R. Y. Lee, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 38, 7540, **2005**.
- [174] C. T. Walsh, H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 13998, **2004**.
- [175] R. Périon, V. Ferrières, M. Garcia-Moreno, C. Ortiz Mellet, R. Duval, M. G. Fernandez, D. Plusquellec, *Tetrahedron*, 61, 9118, **2005**.
- [176] H. Lin, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, **2004**,
- [177] Gujadhur, R.; Venkataramand, D.; Kintigh, J.T. *Tetra.lett.*, 42, 4791-4793, **2001**.
- [178] F.Fazio, M.C. Bryan, O. Blixt, J.C. Paulson, C.H. Wong, *J.am.chem.soc.*, 124, 14397-14402, **2002**.
- [179] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.*, 41, 2569-2599, **2002**.
- [180] Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 15020, **2004**.
- [181] Lee J. W., Kim B., Kim J. H., Shin W. S., *Tetrahedron.*, 62, 894, **2006**.
- [182] Lewis W. G., Magallon F. G., Fokin V. V., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 9152, **2004**.
- [183] Pachon L.D., Van Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Cat.* 347, 811, **2005**.
- [184] Orgueira H. A., Fokas D., Isome Y., Chan P. C. M., Baldino C. M., *Tetrahedron. Lett.*, 46, 2911, **2005**.
- [185] Kolb H.C. Scharpless K.B., *Drug Discovery Today*, 8, p. 1128-1137, **2003**.
- [186] Meldal M., Tornoe C. W., *Chem. Rev.*, 108, 2952, **2008**.
- [187] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. Sido, P. Pale, J. Sommer., *Org. Lett.* 9, 883-886, **2007**.
- [188] L. D. Pachón, J. H. Maarseveen, G. Rothenberg., *Adv. Synth. Catal.*, 347, 811-815, **2005**.
- [189] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto., *J. Org. Chem.*, 69, 2386-2393, **2004**.
- [190] Tornoe, C. W.; Christenson, C.; Meldal, M. *J.Org.Chem.*, 67, 3057-3064, **2002**.
- [191] Rodinov V.O., Fokin V.V., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 2210, **2005**.
- [192] Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Santoyo-González, F., et coll, *Org.lett.*, 5, 1951-1954, **2003**.

- [193] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V. ; Van Der Fycken, E. *Org.lett.*, 6, 4223-4225, **2004**.
- [194] Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. *Org.lett.*, 9, p.1-4, **2007**.
- [195] Lucas, R. ; Neto, V. ; Hadj Bouazza, A.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Krausz, P.; Champavier, Y. *Tetra.lett.*, 49, 1004-1007, **2008**.
- [196] Timothy R. C., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Org. Lett.*, 6, 2853, **2004**.
- [197] James L. A., Tirrell D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 11164, **2003**.
- [198] Wang Q., Chan T. R., Hilgraf R., Fokin V. V., Sharpless K. B., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 3192, **2003**.
- [199] Speers A. E., Adam G. C., Cravatt B. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4686, **2003**.
- [200] Meng J-C, Fokin V. V., Finn M. G., *Tetrahedron Lett.*, 46, 4543, **2005**.
- [201] Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *European Journal of Organic Chemistry*, , p. 51-68, **2006**.
- [202] Brase S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V., *Agew, Chem, Int, Ed.*, 44, 5188, **2005**.
- [203] Abboud, J. –L. M.; Foces-Foces, C.; Natorio, R.; Trifonov, R. E.; Volovodenco, A.P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J. B. *Eur.j.org.chem.*, 3013-3024, **2001**.
- [204] Li, C.; Finn, M. G. *J.polym. sci Part A: Polym.chem*, 44, 5513-5518, **2006**.
- [205] Schofield, K.; Grimmet, M. R.; Keene, *B. R. T.*, 437, **1976**.
- [206] Horne W. S, Stout C.D., Ghadiri M.R., *J. of American Chemical Soc*, ,125, 9372-9376, **2003**.
- [207] Horne W.S., Yadav M.K., Stout C.D., Ghadiri M.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, p. 15366-15367, **2004**.
- [208] Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *Chem. Med. Chem*, 3, 715–723, **2008**.
- [209] Hou, J. L.; Liu, X. F.; Shen, J.; Zhao, G. L.; Wang, P. G. *Expert. Opin. Drug Discov.*, 7, 489–501, **2012**.
- [210] Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.–Asian J.*, 6,2696–2718, **2011**.
- [211] Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Lima, E. S.; de Souza, M. C. B. V.; Carlos, E. C. L.; *Med.Chem.*, 17;3713–3719, **2009**.
- [212] Vijaya Raghava Reddy, L.; Venkat Reddy, P.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; Yadav, G.; Srivastava, R.; Shaw, A. K. *Carbohydr. Res.*, 345, 1515–1521, **2010**.
- [213] Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 759–763, **2009**.
- [214] Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.*, 24, 799–806, **1996**.

- [215] Cho, J. H.; Bernard, D. L.; Sidwell, R. W.; Kern, E. R.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.*, 49, 1140–1148, **2006**.
- [216] Li, J.; Zheng, M.; Tang, W.; He, P.-L.; Zhu, W.; Li, T.; Zuo, J.-P.; Liu, H.; Jiang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5009–5013, **2006**.
- [217] Xia, Y.; Liu, Y.; Wan, J.; Wang, M.; Rocchi, P.; Qu, F.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *J. Med. Chem.*, 52, 6083–6096, **2009**.
- [218] Pérez-Castro, I.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García, M. D.; López, C.; De Clercq, E. *Org. Biomol. Chem.*, 5, 3805–3813, **2007**.
- [219] Kiss, L.; Forro, E.; Fulop, F. *Lett. Org. Chem.*, 8, 220–228, **2011**.
- [220] El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1388–1405, **2010**.
- [221] Fahrenbach, A. C.; Stoddart, J. F. *Chem.–Asian J.*, 6, 2660–2669, **2011**.
- [222] Kempe, K.; Krieg, A.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.*, 41, 176–191, **2012**.
- [223] Fox, P. G.; Lewis, G.; Boden, P. J. *Corrosion Science*, 4, 425, **1979**.
- [224] Abdallah, M. M.; Abu-Orabi, S. T. *Korrosion*, 22, 520, **1991**.
- [225] Abdulhadi, A. I. *M.Sc. Thesis*, King Fahd University of Petroleum and Minerals, Saudi Arabia, **1995**.
- [226] O. Keunchan and G. Zhibin, *Chem. Commun*, 3069, **2006**.
- [227] Y. Jin, J. Zhu, Z. Zhang, Z. Cheng, W. Zhang, X. Zhu, *J. Eur. Polymer*, 44 1743, **2008**.
- [228] Nagamatsu, T.; Hantani, Y.; Yamada, M.; Sasak, K.; Ohtomo, H.; Nakyama, T.; Hinota, T. *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 193, **1993**.
- [229] Krechl, J.; Perez, M. A.; Cuadrado, F. J.; Soto, J. L. *Synthesis*, 2, 122-126, **1988**.
- [230] Sivakumar, K.; Xie, F.; Cash, B. M.; Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. *Org.lett.*, 6, 4603-4609, **2004**.
- [231] Chitpepu, P.; Ramana Sirivolu, V.; Seela, S. *Bioorg.med.chem.*, 16, 8427–8439, **2008**.
- [232] K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barnhill, and Q. Wang, *Org. Lett.*, , Vol. 6, No. 24, 4603, **2004**.
- [233] I. Kosiova, S. Kovaskova, P. Kois, *Tetrahedron*, , 63, 312, **2007**.
- [234] J. Broggi, N. Joubert, S. Dýez-Gonzalez, S. Berteina-Raboin, T. Zevaco, S. P. Nolan, L.A. Agrofoglio, *Tetrahedron*, , 65, 1162, **2009**.
- [235] K. El Akri, K. Bougrin, J. Balzarini, A. Faraj and R. Benhida, *bioorg.Lett.*, , 17, 6656, **2007**.
- [236] L. L. Rossi and A. Basu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, , 15, 3596, **2005**.
- [237] K. K. Yeoh, T.D. Butters, B. L. Wilkinson, A. J. Fairbanks, *Carbohydrate Research*, , 344, 586, **2009**.

- [238] B. Khanetsky, D. Dallinger, and C. O. Kappe *J. Comb. Chem.*, 6, 884, **2004**.
- [239] F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Tetrahedron Letters*, 50, 2358, **2009**.
- [240] M. IJsselstijn and J. Cintrat, *Tetrahedron*, 62, 3837, **2006**.
- [241] A. Ouahrouch, H. Ighachane, M. Taourirte, J. W. Engels, M. H. Sedra, and H. B. Lazrek, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 347, 748–755, **2014**.
- [242] Y. Ouzidane, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, *Thèse de doctorat*, 159-162, **2012**.
- [243] I. Marhraoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri, Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles 1,4- Disubstitues, 9, 1, **2010**.
- [244] S. G. Alvarez, M.T. Alvarez, *Synthesis.*, 413, **1997**.
- [245] N. Hooper, L.J. Beeching, J.M. Dyke, A. Morris, J.S. Ogden, A.A. Dias, M.L. Costa, M.T. Barros, M.H. Cabral, A.M. Moutinho, *J. Phys. Chem. A.*, 106, 9968, **2002**.
- [246] Scheel A. J., Komber H., Voit B. I., *Macromol. Rapid. Comm.*, 25, 1175, 104, **2004**.
- [247] K. Odlo, E. A. Hoydahl, T. V. Hansen, *Tetrahedron Letters*, 48, 2097, **2007**.

PARTIE III

**Etudes de l'action inhibitrice de corrosion
des composés 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-
one et 1-allyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one**

Introduction

La corrosion (du latin *corrodere*, signifie ronger, attaquer) traduit la réactivité de la plupart des matériaux industriels vis-à-vis des environnements au contact desquels ils sont placés au cours de leur emploi. On estime qu'elle détruit un quart de la production annuelle mondiale d'acier, ce qui représente environ 150 millions de tonnes par an ou encore 5 tonnes par seconde [248]. Or, la corrosion ne se limite pas à l'acier, mais affecte tous les métaux ainsi que les polymères et céramique. Elle résulte d'interactions chimiques et/ou physiques entre le matériau et son environnement.

Selon le point de vue de l'ingénieur, la corrosion est une dégradation du matériau ou de ses propriétés par réaction chimique avec l'environnement [248].

Les phénomènes de corrosion dépendent d'un grand nombre de facteurs qui interviennent non pas individuellement, mais en relation plus ou moins complexe les uns avec les autres : la nature et la structure du matériau, l'environnement et ses caractéristiques chimiques, la température, le régime hydraulique auquel est soumis le matériau, les contraintes qui lui sont imposées. De ce fait, la corrosion a donné et donne toujours lieu à de nombreuses études car les phénomènes de corrosion rencontrés sont complexes et souvent spécifiques à chaque domaine. L'adoption de mesures préventives contre la corrosion est donc nécessaire et l'utilisation des inhibiteurs est une méthode adaptée et pratique pour protéger les métaux. Cette dernière consiste à utiliser des substances chimiques qui, lorsqu'elles sont ajoutées à de faibles concentrations en présence d'un milieu agressif, peuvent réduire ou bien stopper la corrosion.

En matière de protection contre la corrosion, il est possible d'agir sur le matériau lui-même (choix judicieux, formes adaptées, contraintes en fonction des applications...), sur la surface du matériau (revêtement, peinture, tout type de traitement de surface...), ou sur l'environnement avec lequel le matériau est en contact (inhibiteurs de corrosion).

Cette partie aborde par une mise au point bibliographique générale sur la corrosion (notions de base, dégâts, les méthodes de protection...), et les méthodes d'évaluation de la corrosion, puis nous allons étudier les caractéristiques inhibitrices de 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one **1**, 1-allyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one **38**, et le 1,3-diallyl-benzimidazol-2-one **54** pour l'acier C38 dans une solution d'acide chlorhydrique molaire en se basant sur la gravimétrie, et les méthodes électrochimiques (la polarisation et la spectroscopie d'impédance électrochimique). L'effet de la température sur l'efficacité de l'inhibition a été étudié et discuté.

Nous achèverons par une conclusion rassemblant les résultats obtenus.

I. Généralité

L'importance économique de la corrosion n'est plus à démontrer. En effet, elle affecte de nombreuses structures, particulièrement les matériaux métalliques, et peut être définie comme une dégradation physique du matériau et de ses propriétés chimiques sous l'influence de paramètres divers de son environnement.

Les inhibiteurs de corrosion constituent un moyen à part entière de protection contre la corrosion métallique. Ils présentent l'originalité d'être le seul moyen d'intervention à partir du milieu corrosif, ce qui est en fait une méthode de contrôle de la corrosion facile à mettre en œuvre et peu onéreuse, pour que le ou les produits utilisés soient d'un coût modéré. Les nombreuses études consacrées ces composés, depuis une cinquantaine d'années, ont abouti à proposer des produits ou des mélanges de produits précis correspondant à des systèmes de corrosion (couples métal/milieu corrosif) donnés. Chaque cas de corrosion reste cependant un cas particulier, et il est nécessaire de connaître les données de base de fonctionnement de ces inhibiteurs, leurs limites d'utilisation, leur toxicité particulière, pour pouvoir les utiliser avec une marge suffisante de sécurité.

D'une manière générale, pour chaque matériau existe une famille d'inhibiteurs propice à une protection satisfaisante face à la corrosion.

Tout comme pour bien d'autres domaines, il est difficile de déterminer l'origine exacte de l'inhibition considérée comme une technologie à part. En 1945, on comptait moins de 30 articles traitant de l'inhibition. Dans un article de 1948, Waldrip se référait à un rapport datant de 1943 au sujet de sa discussion concernant la protection contre la corrosion des puits de pétrole [249]. De nombreux articles concernant l'inhibition de la corrosion ont été rédigés durant la période couvrant 1945 à 1954, ceux-ci traitaient entre autres de l'inhibition dans les domaines de l'aviation, des chaudières, des circuits de refroidissement, des moteurs diesel, des sels de déneigement, des raffineries de pétrole, des pétroliers.... Les articles publiés durant cette période témoignent d'un grand développement technologique en matière d'inhibition. Durant les cinquante dernières années, un nombre croissant de résumés, d'articles et autres ouvrages évoquant ce sujet a été recensé.

La définition d'un inhibiteur de corrosion n'est pas unique, néanmoins celle retenue par la Nationale Association of Corrosion Engineers (NACE) est la suivante : un inhibiteur est « une substance chimique qui, ajouté à faible concentration au milieu corrosif, ralentit ou stoppe le processus de corrosion d'un métal placé au contact de ce milieu » [250].

En fait, un inhibiteur de corrosion doit abaisser la vitesse de corrosion du métal tout en conservant les caractéristiques physico-chimiques de ce dernier. Il doit être non seulement stable en présence des autres constituants du milieu, mais également ne pas influencer sur la stabilité des espèces contenues dans ce milieu. Un inhibiteur est définitivement reconnu comme tel s'il est stable à la température d'utilisation, efficace à faible concentration, compatible avec les normes de non-toxicité et peu onéreux.

Un inhibiteur (ou un mélange d'inhibiteurs) peut être utilisé comme unique moyen de protection : soit comme protection permanente; l'inhibiteur permet alors l'utilisation de matériaux métalliques (ferreux non alliés, par exemple) dans des conditions satisfaisantes de résistance à la corrosion ; une surveillance de l'installation s'impose [251] ; soit comme protection temporaire pendant une période où la pièce ou l'installation est particulièrement sensible à la corrosion (stockage, décapage, nettoyage); dans ce cas, le contrôle du système est a priori plus simple, la prévision du comportement de l'inhibiteur dans le temps étant plus facile à faire.

II. Méthodes d'évaluation de la corrosion

1. Etude gravimétrique

Cette méthode présente l'avantage d'être d'une mise en œuvre simple, de ne pas nécessiter un appareillage important, mais ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Son principe repose sur la mesure de la perte de poids ΔP subie par un échantillon de surface S , pendant le temps t d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante. La vitesse de corrosion est donnée par la relation suivante:

$$V = \frac{\Delta P}{S \cdot t}$$

V peut être exprimée en $\text{mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$.

L'efficacité inhibitrice d'un composé organique est donnée par la relation suivante :

$$\eta(\%) = \frac{W - W_{inh}}{W} \times 100$$

dont W et W_{inh} sont les pertes de poids de l'échantillon après immersion dans la solution respectivement sans et avec inhibiteur.

2. Etudes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques utilisées permettant l'étude du phénomène de corrosion peuvent être divisées en deux catégories :

- Méthodes stationnaires,
- Méthodes transitoires.

2.1. Les courbes de polarisation (mode potentiostatique)

La courbe de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique, mais ne rend compte que de l'étape la plus lente du processus global à l'interface électrochimique.

Pour déterminer une courbe de polarisation potentiostatique, on applique, à l'aide d'un potentiostat, différents potentiels entre l'électrode de travail et une électrode de référence. On mesure le courant stationnaire qui s'établit après un certain temps dans le circuit électrique entre cette électrode de travail et une contre-électrode.

Cette méthode permet de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques d'un métal au contact d'un électrolyte à savoir: la vitesse instantanée de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), les pentes de Tafel, la résistance de polarisation (R_p), les courants limites de diffusion. Elle donne des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple.

La détermination de la vitesse de corrosion à partir des courbes de polarisation est étroitement liée à la cinétique régissant le processus électrochimique. On distingue trois principaux types de cinétique:

- Cinétique d'activation pure,
- Cinétique mixte (activation + diffusion),
- Cinétique de diffusion pure.

La description détaillée du mode de détermination de I_{corr} et E_{corr} a été réalisée précédemment [252]. Pour déterminer expérimentalement ces paramètres électrochimiques, une présentation logarithmique de la densité de courant est en général préférable, car elle met en évidence la relation linéaire entre le logarithme de la densité de courant et le potentiel.

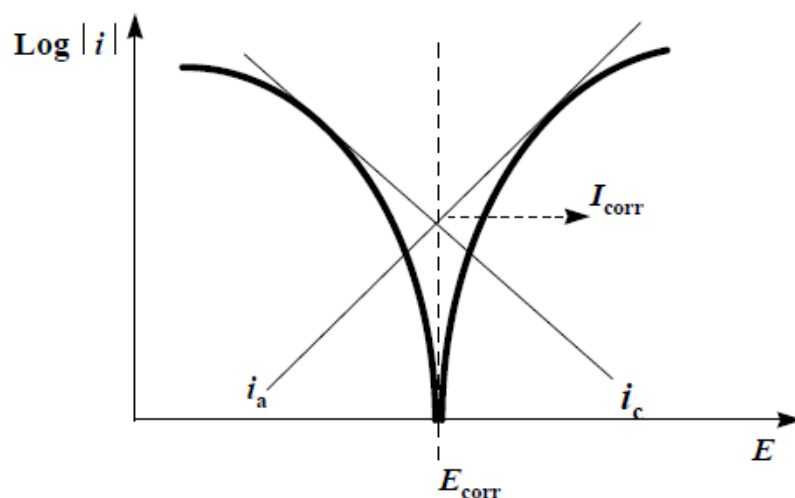


Figure 57 : Détermination des paramètres électrochimiques à partir des droites de Tafel.

Le dispositif utilisé pour le tracé des courbes (Figure 58) est constitué d'un montage classique à trois électrodes, composé d'un potentiostat, d'un générateur programmant l'évolution du potentiel en fonction du temps et d'un enregistreur. La mesure du potentiel est effectuée à l'aide d'un millivoltmètre à haute impédance par rapport à l'électrode de référence.

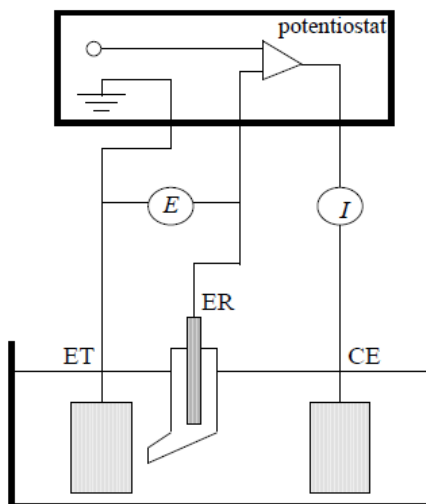


Figure 58 : Dispositif de mesure d'une courbe de polarisation potentiostatique.

ET: électrode de travail, ER: électrode de référence, CE: contre électrode.

2.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (S.I.E.)

Les méthodes non stationnaires peuvent être classées en deux catégories à savoir: la méthode de perturbation de grande amplitude (voltamétrie cyclique) et la méthode de faible amplitude (impédancemétrie électrochimique). Des travaux antérieurs [253] ont montré que la spectroscopie d'impédance électrochimique (S.I.E.) est susceptible d'identifier les étapes élémentaires intervenant dans le processus global se déroulant à l'interface métal / solution, sous forme de diverses constantes de temps. La S.I.E. est employée aujourd'hui dans les domaines suivants:

- la photoélectrochimie,
- l'interface semi-conducteur / électrolyte,
- l'électrochimie organique et l'étude des phénomènes d'adsorption,
- la bioélectrochimie,
- la corrosion et son inhibition.

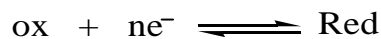
La méthode d'impédancemétrie consiste à mesurer la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. On peut superposer une telle modulation à un potentiel anodique ou cathodique imposé au potentiel de corrosion. Une alternative consiste à moduler le courant et mesurer le potentiel. On appelle parfois spectroscopie d'impédance les mesures d'impédance présentées en fonction de la

fréquence de modulation. L'analyse de la réponse du système conduit à disséquer les étapes élémentaires intervenant dans le processus électrochimique global.

Dans le domaine de la corrosion, la S.I.E. présente plusieurs avantages. Elle permet la détermination précise de la vitesse de corrosion même dans le cas où le métal est recouvert d'une couche protectrice. La S.I.E. permet aussi l'évaluation du taux d'inhibition, la caractérisation des différents phénomènes de corrosion (dissolution, passivation, piqûration,...) et l'étude des mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique.

- **Expression analytique de l'impédance électrochimique complexe**

Considérons une réaction d'ordre p , du type:



En présence d'une cinétique d'activation pure, l'expression de l'intensité du courant en un point d'une courbe partielle peut s'exprimer de façon générale par:

$$I = n.F.K.C^p \exp(bE)$$

avec: I : intensité du courant d'oxydation ou de réduction,

n : nombre d'électrons mis en jeu dans la réaction redox,

F : constante de Faraday (96500 C),

K : constante de vitesse de la réaction d'oxydation ou de réduction,

C : concentration interfaciale de l'espèce électroactive,

p : ordre de la réaction,

b : coefficient de Tafel,

E : surtension anodique ou cathodique appliquée à l'électrode.

Nous pouvons alors écrire que l'intensité du courant est une fonction du potentiel E de l'électrode de travail et de la concentration C de l'espèce électroactive $I = f(E, C)$.

Lors de l'utilisation de la S.I.E., la perturbation ΔE est de faible amplitude, dans ce cas, la réponse en courant peut être exprimée à partir d'un développement en série de Taylor limité au premier ordre:

$$\Delta I = \left(\frac{\delta f}{\delta E}\right) C \cdot \Delta E + \left(\frac{\delta f}{\delta C}\right) E \cdot \Delta C$$

$$\frac{\Delta E}{\Delta I} = \frac{1}{\left(\frac{\delta f}{\delta E}\right) C} - \frac{\left(\frac{\delta f}{\delta C}\right) E}{\left(\frac{\delta f}{\delta E}\right) C} \cdot \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Avec: $\left(\frac{\delta f}{\delta C}\right) E = nFKpC^{p-1}\exp(bE)$

$$\text{Et } \left(\frac{\delta f}{\delta E}\right) C = nFKC^P b \exp(bE)$$

$$\text{Soit } \frac{\Delta E}{\Delta I} = \frac{1}{nFKC^P b \exp(bE)} - \left(\frac{p}{bC} \cdot \frac{\Delta C}{\Delta I}\right)$$

L'impédance Z est donc composée de deux termes:

- un terme indépendant de la fréquence qui traduit la résistance de transfert de charges R_t ,
- un autre dépendant de la fréquence qui traduit la relaxation de concentration à l'intérieur de la couche de diffusion: c'est l'impédance de diffusion Z_d .

Ces deux termes en série constituent l'impédance faradique Z_F .

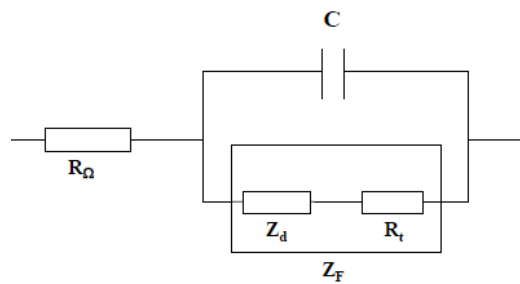


Figure 59 : Circuit équivalent de Randles.

Au voisinage immédiat de l'interface, le champ électrique très important fait apparaître une charge d'espace (la double couche) et conduit à la mise en parallèle d'une capacité C , avec l'impédance faradique. Par conséquent, on peut représenter l'interface électrochimique sous forme d'un circuit électrique équivalent dans lequel il convient d'introduire en série la résistance finie de l'électrolyte R_Ω (figure 59).

- **Dispositif expérimental de mesure de l'impédance électrochimique**

Il existe plusieurs techniques pour mesurer l'impédance d'un circuit électrique [254].

Aujourd'hui, on utilise le plus souvent un analyseur de fonction de transfert (TFA, transfer function analyzer).

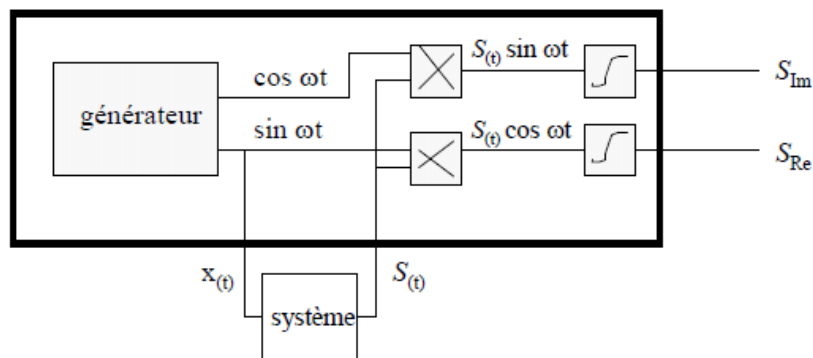


Figure 60 : Principe de fonctionnement d'un analyseur de fonction de transfert.

La figure 60 montre le principe de la méthode, un générateur fournit un signal sinusoïdal $x(t) = x_0 \sin \omega t$. La Réponse du système étudié est un signal $S(t)$ qui diffère de $x(t)$ par sa phase et son amplitude. L'analyseur multiplie $S(t)$ avec un signal de référence, en phase avec $x(t)$ ou décalé de 90° . L'intégration entre 0 et t' , t' étant un multiple de la période du signal, fournit la partie réelle S_{Re} et imaginaire S_{Im} du signal $S(t)$ [254].

$$S_{Re} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \sin(\omega t) dt$$

$$S_{Im} = \frac{1}{t'} \int_0^{t'} S(t) \cos(\omega t) dt$$

L'intégration élimine les harmoniques de $S(t)$ et le bruit de fond, pour autant que le temps d'intégration t' soit suffisamment long. En pratique, il faut trouver un compromis entre la précision de la mesure et la durée d'intégration.

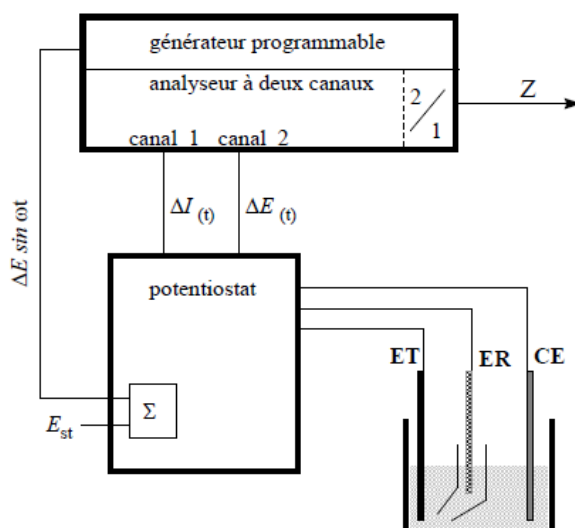


Figure 61 : Mesure de l'impédance à l'aide d'un analyseur de fonction de transfert, sous contrôle de potentiel.

Pour mesurer l'impédance d'un système électrochimique selon la méthode décrite, nous utilisons un potentiostat modèle *Z Computer* et on superpose au potentiel stationnaire une perturbation sinusoïdale fournie par un générateur programmable en fréquence, incorporé à l'analyseur de fonction de transfert (système *Tacussel*) (figure 61). Ce dernier possède deux canaux, permettant ainsi de mesurer simultanément le potentiel et l'intensité du courant. L'analyseur détermine les parties réelles et imaginaires de ces deux quantités selon la méthode décrite auparavant, puis, par division, calcule l'impédance Z du système électrochimique. Les données sont transférées dans la mémoire d'un ordinateur, ce qui permet ensuite de tracer les diagrammes d'impédance (diagramme de Nyquist). Les fréquences balayées lors de mesures d'impédance vont

généralement de quelques millihertz à une centaine de kilohertz. A basse fréquence, la durée des essais devient très longue et on risque un changement de l'état de surface de l'électrode. Le temps de réponse du potentiostat et les capacités associées à la cellule ainsi qu'au circuit électrique déterminent la fréquence maximum utilisable.

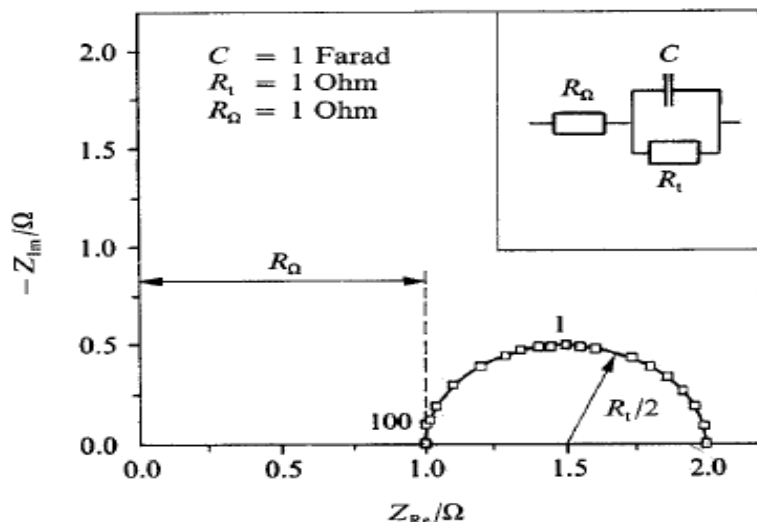


Figure 62 : Diagramme de Nyquist de l'impédance d'un circuit équivalent simple de l'interface électrode-électrolyte.

- **Relation entre mécanisme électrochimique et modèle électrique**

Les circuits électriques équivalents décrits ici sont basés sur les réactions à l'électrode les plus simples. Beaucoup d'autres ont été proposés pour rendre compte de situations plus complexes, comportant par exemple l'adsorption d'espèces électro-actives, le transfert de charges en plusieurs étapes et / ou des réactions couplées [255-259].

a- Réaction faradique (transfert de charges pur)

La capacité de la double couche C_{dl} , et la résistance de transfert de charges R_t sont introduites en parallèle pour rendre compte du fait que le courant total traversant l'interface est la somme des contributions distinctes du processus faradique et de la charge de la double couche. Comme le courant global traverse aussi la résistance non compensée de la solution électrolytique, le terme R_s est introduit en série dans le circuit (figure 65a). En pratique, les valeurs numériques de C_{dl} et R_t dépendent du potentiel appliqué à l'interface, d'où la nécessité d'utiliser une perturbation sinusoïdale de faible amplitude pour déterminer dans le plan complexe les variations de l'impédance avec la fréquence. Le comportement du circuit équivalent, pour une réaction contrôlée par un processus d'activation, est représenté dans le plan complexe par un demi-cercle (figure 65b). La résistance de transfert de charges R_t est définie comme l'intersection de la boucle avec l'axe réel à basse fréquence. La résistance de la solution R_s est la limite de l'impédance à haute fréquence. La capacité de la double couche

C_{dl} est déterminée à partir de la relation:

$$C_{dl} = \frac{1}{R_t 2\pi f_c}$$

f_c : étant la fréquence correspondant au sommet du demi-cercle.

En pratique, la boucle capacitive n'est pas centrée sur l'axe des réels à cause de la dispersion en fréquence qui peut être reliée à une hétérogénéité de surface qui engendre une distribution de la vitesse de réaction [260].

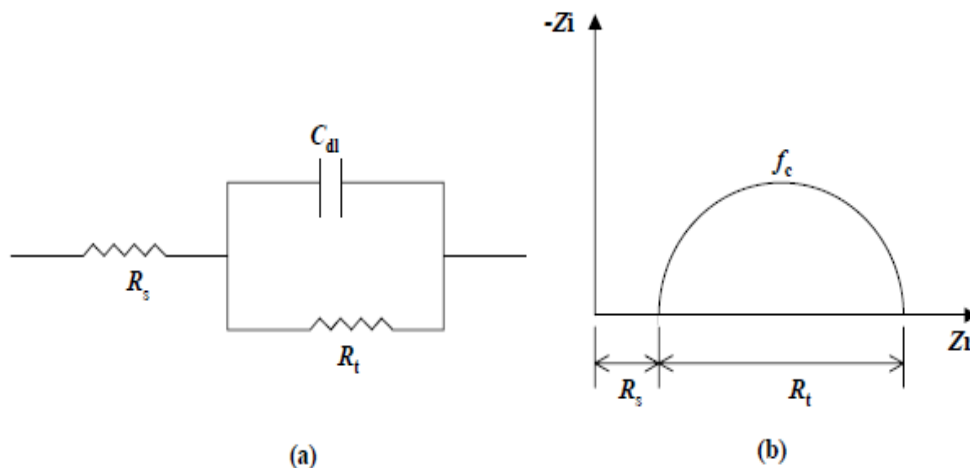


Figure 63 : a) Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour une réaction avec transfert de charges sans diffusion et b) diagramme d'impédance correspondant.

b- Diffusion

La diffusion des espèces dans une solution d'électrolyte est un phénomène lent, donc mesurable à basse fréquence. Pour une perturbation sinusoïdale de potentiel, le phénomène de diffusion se traduit par l'intervention d'une impédance complexe Z_w , dite impédance de Warburg, qui représente en quelque sorte une résistance au transfert de masse et dont l'expression en fonction de la fréquence angulaire est:

$$Z_w = (1 - j)\sigma 2\pi f_c^{-1/2}$$

où σ désigne le coefficient de Warburg. Cette relation implique qu'à chaque fréquence, les parties réelle et imaginaire de l'impédance de Warburg sont égales. Dans le plan complexe, l'impédance de Warburg est représentée par une droite à 45° des axes (figure 64).

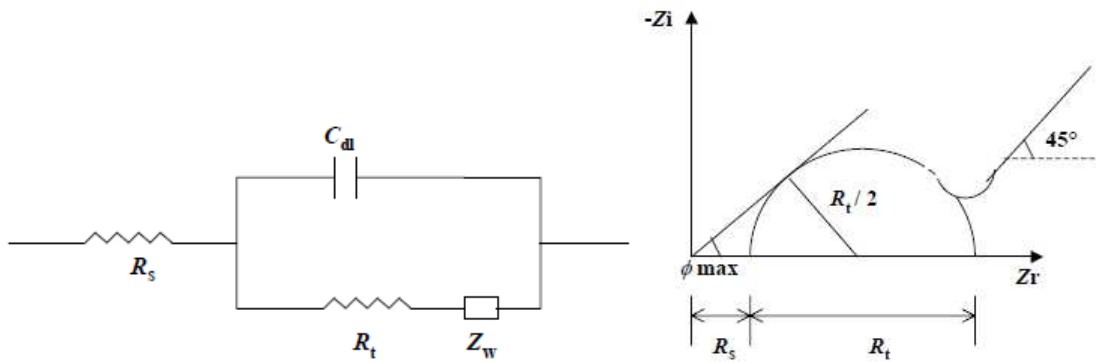


Figure 64 : Représentation simplifiée d'une interface électrochimique pour une réaction avec transfert de charges et diffusion et diagramme d'impédance correspondant.

c-Adsorption à l'électrode

Les réactifs, les produits de la réaction et les inhibiteurs de corrosion peuvent être attirés sur l'électrode ou former des complexes chimiques sur celle-ci. D'un point de vue électrique, les possibilités de recouvrement sont décrites par des capacités. Les phénomènes d'adsorption sont à l'origine de l'existence d'un deuxième demi-cercle aux basses fréquences. La résistance de transfert de charges est donnée par le diamètre du demi-cercle observé aux hautes fréquences [261].

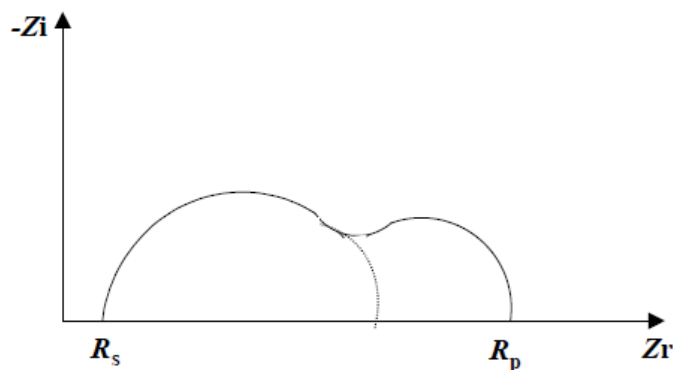


Figure 65 : Influence des effets de l'adsorption sur le diagramme d'impédance.

III. Techniques d'analyses de surface

1. La spectroscopie des photo-électrons (XPS)

La spectroscopie des photoélectrons (XPS) est considérée comme la méthode la plus adéquate pour étudier le mécanisme d'adsorption et déterminer la nature du film adsorbé sur la surface métallique.

La spectroscopie des photoélectrons, couramment appelée XPS (*X-ray Photoelectron Spectroscopy*) ou ESCA (*Electron Spectroscopy for Chemical Analysis*), exploite l'effet photoélectrique découvert par Einstein (Figure 66). En absorbant un photon, un atome reçoit une quantité d'énergie $h\nu$. Il émet alors un électron afin de retrouver son état de stabilité initial.

L'électron ainsi éjecté a pris la totalité de l'énergie du photon incident, pour se libérer de l'atome et acquérir une énergie cinétique. La spectroscopie des photoélectrons consiste donc à mesurer l'énergie cinétique des photoélectrons émis par le matériau irradié par un faisceau de RX. En effet, conformément au principe de conservation de l'énergie, l'énergie cinétique $E_{C_{X,i}}$ d'un photoélectron provenant du niveau i d'un élément X , en première approximation, à la relation:

$$E_{C_{X,i}} = h\nu - E_{L_{X,i}} - \Phi_{sp}$$

où: $E_{C_{X,i}}$: Energie cinétique du photoélectron émanant de la couche i du matériau X ,

$h\nu$: Energie des photons incidents (RX),

$E_{L_{X,i}}$: Energie de liaison de photoélectron (X, i).

Φ_{sp} : Fonction d'extraction du spectromètre.

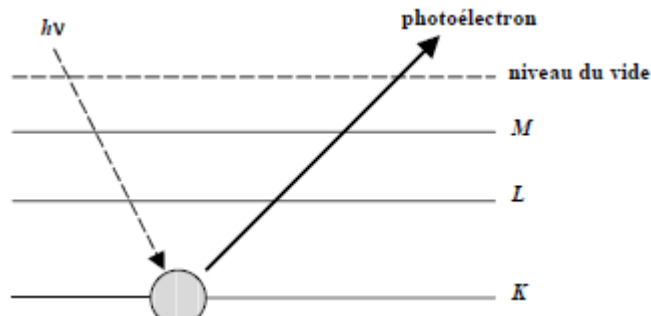


Figure 66 : Emission d'un photoélectron.

Dans la pratique, la fonction Φ_{sp} peut être évaluée, à priori, avec un étalon convenable par l'intermédiaire d'un niveau énergétique caractéristique, par exemple $Au4f_{7/2}$ ou $C1s$.

Cependant, cette détermination reste délicate à cause du phénomène d'effet de charge, non reproductible, se produisant sur des échantillons isolants ou semi-conducteurs. Le potentiel, créé par les charges positives non compensées et provenant de la photoémission, ralentit les photoélectrons, ce qui déplace les pics vers des plus faibles énergies cinétiques. Cette difficulté est parfois résolue en utilisant un élément de référence interne ou ajouté à l'échantillon et subissant donc le même effet de charge. IL existe trois méthodes basées sur ce principe:

- dépôt d'or sous forme d'îlots métalliques à la surface de l'échantillon $E(Au4f_{7/2})=84,0$ eV,
- utilisation du carbone de contamination, toujours présent dans le cas des appareils, utilisant des pompes à diffusion de vapeur d'huile,
- * utilisation d'un élément faisant partie de l'échantillon.

2. La microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) est la méthode la plus utilisée pour observer la topographie d'une surface. Le pouvoir séparateur d'un microscope optique (son grossissement)

est limité par la longueur d'onde de la lumière visible; aucun détail de dimension supérieure à 0,2 μm ne peut être observé. Aussi, l'utilisation de particules accélérées de plus courte longueur d'onde associée permet-elle d'augmenter le grossissement.

Le choix d'électrons accélérés, pour produire un rayonnement de courte longueur d'onde, est déterminé par plusieurs critères :

- la masse faible de ces particules qui peuvent être accélérées et focalisées au moyen de champ électrique ou magnétique,
- une source d'électrons est aisée à mettre en oeuvre,
- les électrons sont plus facilement focalisés que les particules plus lourdes,
- l'interaction des électrons avec la matière est plus faible que pour des particules plus lourdes.

Il existe deux types de microscopes électroniques :

- à transmission : ils ne permettent d'observer que des échantillons d'épaisseur suffisamment faible pour être transparents aux électrons,
- à réflexion : opère à la surface d'objets massifs.

2.1. Principe

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par lignes successives et à transmettre le signal du détecteur à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau incident. Les microscopes à balayage utilisent un faisceau très fin qui balaie point par point la surface de l'échantillon.

2.2. Interactions du faisceau électronique avec l'échantillon

Sous l'impact du faisceau d'électrons accélérés, des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires émis par l'échantillon (figure 67) sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est synchronisé avec le balayage de l'objet.

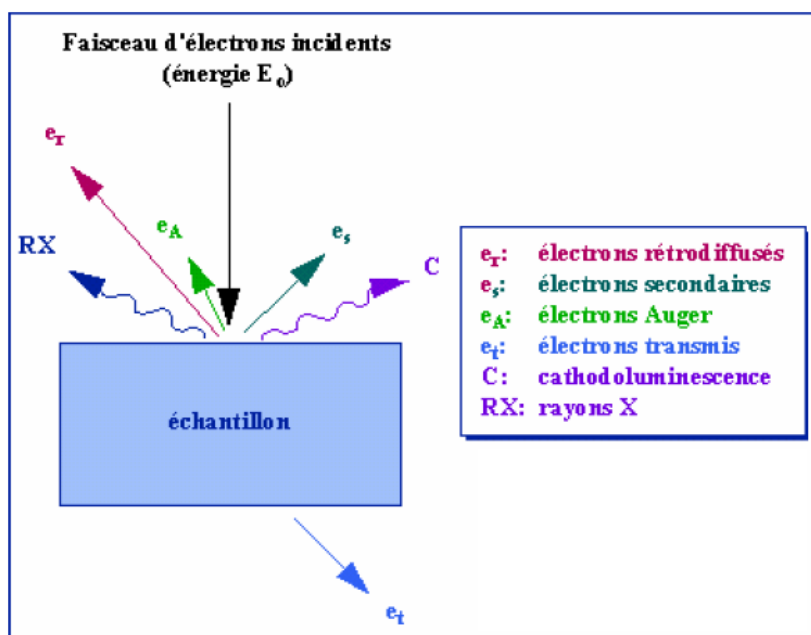


Figure 67 : Représentation schématique de l'interaction entre un faisceau d'électrons et la surface d'un échantillon.

En pénétrant dans l'échantillon, le fin pinceau d'électrons diffuse peu et constitue un volume d'interaction dont la forme dépend principalement de la tension d'accélération et du numéro atomique de l'échantillon. Dans ce volume, les électrons et les rayonnements électromagnétiques produits sont utilisés pour former des images ou pour effectuer des analyses physico-chimiques. Pour être détectés, les particules et les rayonnements doivent pouvoir atteindre la surface de l'échantillon. La profondeur maximale de détection, donc la résolution spatiale, dépend de l'énergie des rayonnements.

- Emission d'électrons secondaires :

Arrachement d'électrons par ionisation. Certains électrons incidents de faible énergie (< 50 eV) sont éjectés de l'échantillon sous l'effet du bombardement.

- Emission d'électrons rétrodiffusés :

Les électrons accélérés dans la colonne pénètrent dans l'échantillon. Un parcours plus ou moins important dans la matière leur fait perdre une fraction de leur énergie. La trajectoire suivie est aléatoire et ils peuvent revenir vers la surface. Ils sont alors détectés après leur sortie de l'échantillon.

- Emission de rayons X :

Le faisceau d'électrons est suffisamment énergétique pour ioniser les couches profondes des atomes et produire ainsi l'émission de rayons X.

- Emission d'électrons Auger :

Ce sont des électrons dont la faible énergie est caractéristique de l'élément émetteur (utilisés pour l'analyse élémentaire) et du type de liaison chimique.

-Cathodoluminescence :

Lorsque des matériaux isolants ou semi-conducteurs sont bombardés par le faisceau d'électrons, des photons de grande longueur d'onde (ultraviolet, visible) sont émis.

IV. Etude de l'efficacité inhibitrice de la corrosion de l'acier en milieu acide par les composés 1 et 38

Aujourd'hui, l'étude des phénomènes de corrosion en acier au carbone est devenue un sujet académique et industriel important qui a reçu une attention considérable. Les solutions acides sont couramment utilisées pour l'élimination du tartre indésirable et la rouille dans le travail des métaux, le nettoyage des chaudières et des échangeurs de chaleur. Les acides chlorhydriques sont les plus largement utilisés pour toutes ces fins. Cependant, la forte corrosivité de l'acide chlorhydrique doit être contrôlé par un inhibiteur de corrosion approprié [262-265].

Une lecture attentive de la littérature [263-267] montre que la plupart des inhibiteurs efficaces utilisés dans l'industrie sont des composés chimiques contenant de l'azote, le soufre, l'oxygène avec des cycles aromatiques et hétérocycliques à travers lesquels induisent une plus grande adsorption des molécules d'inhibiteur sur la surface de l'acier doux [264,265].

Parmi les différents composés azotés étudiés comme inhibiteurs, les tétrazoles [267,268] les pyridazines [269,270] les pyrazoles [271] les imidazoles [272] etc... présentent un très bon effet inhibiteur dans l'acide chlorhydrique molaire [273]. Les dérivés imidazoliques sont bien connus comme inhibiteurs de corrosion pour les métaux et les alliages [274-285]. Les benzimidazol-2-ones possèdent des sites d'ancrage appropriés pour le collage de surface [266].

Dans ce travail nous nous sommes intéressés dans le cas de ces types des molécules à l'évaluation du comportement électrochimique de ces molécules vis-à-vis de l'interface de l'acier en milieu HCl 1M. Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus sur leurs propriétés anticorrosives seront détaillés dans ce qui suit :

1. Inhibiteurs

La figure 68 montre les structures moléculaires des composés étudiés : 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one 1 et 1-allyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one 38.

La synthèse des composés 1, 38 [92], et 54 est faite selon une procédure précédemment décrite. Nous avons constaté que le composé 54 n'a pas donné de résultats contre la corrosion de l'acier doux.

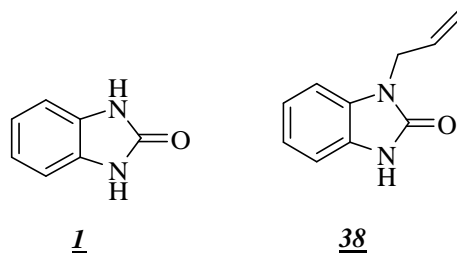


Figure 68 : Structures moléculaires des composés 1 et 38

2. Matériau utilisé

La solution acide est préparée à partir d'une dilution de la solution analytique d'acide chlorhydrique (37%) en utilisant de l'eau bidistillée. La gamme des concentrations utilisées pour les deux inhibiteurs est de 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , et 10^{-6} . Cette gamme de concentrations a été déterminée après étude de la solubilité des inhibiteurs dans le milieu corrosif.

Les études gravimétriques et électrochimiques sont effectuées sur des échantillons d'acier, dont la composition chimique (%) déterminée est reproduite sur le tableau suivant:

Composition	C	Si	Mn	S	P	Al	Fe
%	0.21	0.38	0.05	0.05	0.09	0.01	balance

Tableau 21 : composition chimique de l'acier

3. Etude gravimétrique

Les mesures de pertes de masse sont une première approche de l'étude de l'inhibition de la corrosion d'un métal dans une solution électrolytique. Cette méthode présente l'avantage d'être d'une mise en œuvre simple et ne nécessite pas un appareillage important.

Avant d'expérimenter, les échantillons ont été mécaniquement polis sous eau avec du papier abrasif à différentes tailles de (grade 180-1200). Ensuite, les échantillons ont été nettoyés avec de l'eau bidistillée puis dégraissés avec l'acétone et séchés à la température ambiante. Après avoir pesé avec précision, les échantillons ont été immergés dans l'acide chlorhydrique 1M avec et sans addition de différentes concentrations d'inhibiteurs. Les échantillons d'acier utilisés avaient une forme rectangulaire (2 cm x 1 cm x 0,25 cm). Après 6 heures, les échantillons ont été prélevés, lavés, séchés et pesés avec précision. Ensuite, les tests ont été répétés à des températures différentes.

La valeur de l'efficacité inhibitrice est donnée par la relation suivante:

$$\eta(\%) = \frac{W - W_{inh}}{W} \times 100$$

où W et W_{inh} représentent respectivement les valeurs des pertes de poids de l'acier après immersion en absence et en présence d'inhibiteur.

Inhibiteur	Concentration (mol/l)	W_{corr} (mg cm ⁻² h ⁻¹)	η (%)	surface récupérée
HCl 1M	Blanc	0.313		
<u>1</u>	10 ⁻³	0.026	91.5	0.915
	10 ⁻⁴	0.045	85.6	0.856
	10 ⁻⁵	0.065	79.0	0.79
	10 ⁻⁶	0.137	56.0	0.56
<u>38</u>	10 ⁻³	0.011	96.6	0.966
	10 ⁻⁴	0.043	86.0	0.86
	10 ⁻⁵	0.098	68.6	0.685
	10 ⁻⁶	0.158	49.4	0.494

Tableau 22 : Résultats gravimétrique de corrosion de l'acier dans du HCl 1 M en présence de composés 1 et 38, après 6 heures d'immersion

Les molécules ajoutées présentent un effet inhibiteur sur la corrosion de l'acier dans une solution d'acide chlorhydrique molaire. L'efficacité inhibitrice augmente en présence des composés 1 et 38 et peut atteindre 91.5% et 96.6% à 10⁻³M, respectivement. Ce comportement peut être attribué en raison de la forte interaction des composés avec la surface métallique qui entraîne l'adsorption des molécules d'inhibiteur [267]. En général, l'efficacité d'un composé organique comme inhibiteur de corrosion dépend de sa structure. Il est clair que les composés sont adsorbés sur la surface métallique grâce à des électrons π du cycle aromatique et les paires d'électrons de l'azote et d'oxygène et des espèces protonés comme diverses amines [263]. La différence obtenue dans l'efficacité inhibitrice peut être expliquée par une augmentation de la densité d'électrons pour l'inhibiteur 38, ce qui peut être dû à la présence de liaisons π supplémentaire dans le groupe allyle.

4. Etude électrochimique

Les mesures électrochimiques ont été effectuées dans une cellule conventionnelle du verre à trois électrodes, l'acier comme électrode de travail sous forme de disque de 1 cm² de surface (ET), le platine comme électrode auxiliaire (CE) et une électrode KCl saturé à l'Ag/AgCl comme électrode de référence. Tous les tests ont été réalisés en continu dans des conditions d'agitation à la température ambiante. Les expériences de polarisation potentiodynamique ont été enregistrées avec un potentiostat de type PGZ 100 et contrôlés par un logiciel d'analyse (Volta mastre4).

4.1. Les courbes de polarisation (mode potentiostatique)

Les courbes de polarisation ont été enregistrées en modifiant le potentiel d'électrode automatiquement de -750 à -150 mV, avec un taux de 1 mV /s de balayage. Avant la mesure, l'électrode de travail a été immergée dans la solution d'essai au potentiel naturel (potentiel de circuit ouvert) pendant 30 minutes jusqu'à ce qu'un état d'équilibre. Les courbes de polarisation obtenues en présence et en l'absence des composés 1 et 38, après pré-polarisation de l'électrode à son E_{corr} pendant 30 minutes, sont reportées sur la figure 69. Le potentiel a été balayé par étapes à partir du plus grand potentiel cathodique à la direction anodique.

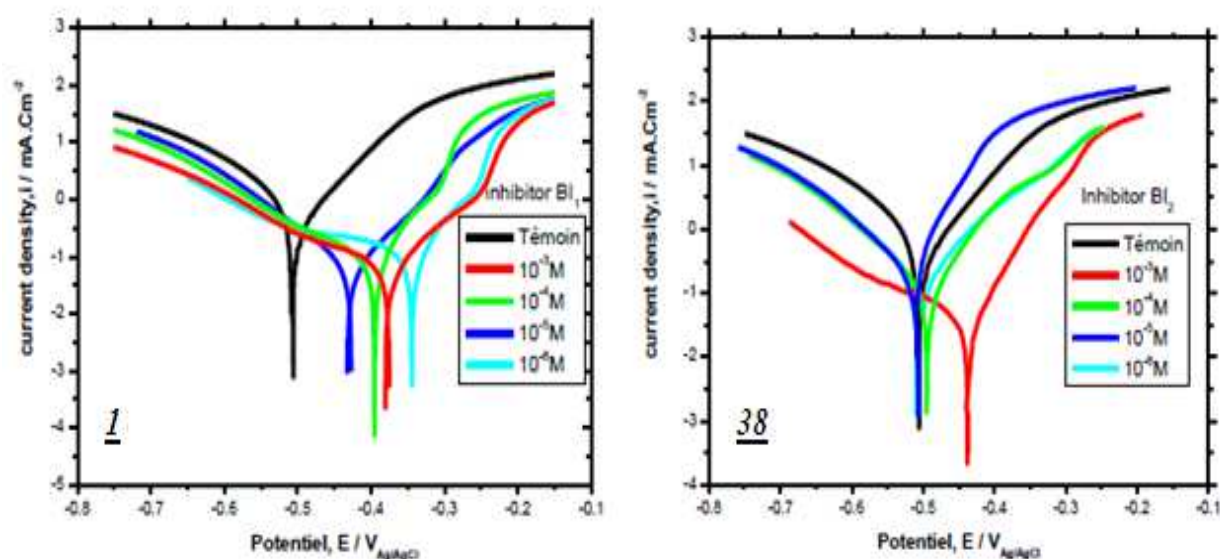


Figure 69 : Les courbes de polarisation pour l'acier doux dans HCl 1M à diverses concentrations de 1 et 38.

Cette figure montre que les courbes courant-potentiel cathodique donnent naissance à des lignes de Tafel, ce qui indique que les inhibiteurs sont d'abord adsorbés sur la surface du fer et empêchent donc les sites actifs de la réaction pour le dégagement d'hydrogène sans affecter le mécanisme de réaction cathodique [276]. Dans le domaine anodique, l'addition d'inhibiteurs entraîne une diminution des densités de courant dans un large domaine de potentiel. Il est également observé que, pour un potentiel plus élevé que $-0,25V_{\text{Ag}/\text{AgCl}}$, les inhibiteurs commencent à se désorber ce qui signifie que, dans ce cas, la dissolution de l'acier domine l'adsorption des inhibiteurs [278,279], donc au voisinage de E_{corr} , une diminution sensible de la densité de courant est observée surtout pour le composé 1.

Ce phénomène traduit la formation d'un film protecteur sur la surface anodique de l'électrode.

Comme il est indiqué sur la figure 69, l'addition de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 1 se traduit par une diminution marquée des densités de courant anodique et une légère diminution du courant cathodique. Par conséquent, cet inhibiteur affecte légèrement le produit de la réaction

d'hydrogène et affecte grandement le processus de dissolution de l'acier doux. En outre, le potentiel de corrosion est décalé vers l'anode en présence de différentes concentrations.

En revanche, l'addition de 1-allyl -1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one **38** à la solution acide se déplace à la fois anodiques et cathodiques pour abaisser les valeurs de densité de courant à toute concentration, ce qui pourrait être due à une augmentation de la barrière énergétique pour la dissolution anodique de l'acier doux et la décharge de protons d'hydrogène [274].

En plus, le composé **38** n'a aucune tendance définie dans l'évolution des valeurs du potentiel de corrosion sauf à une concentration élevée où il est légèrement décalé dans le potentiel anodique.

Ce résultat suggère que le composé **1** est considéré principalement comme un inhibiteur d'effet anodique prédominant, tandis que le composé **38** agit essentiellement comme inhibiteur de type mixte dans la plage de concentration allant de 10⁻⁶M à 10⁻⁴M avec un contrôle prédominant de réaction anodique à 10⁻³M de cet inhibiteur.

Le tableau 23 illustre les valeurs de densité de courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), les pentes de Tafel cathodique β_c , et l'efficacité d'inhibition ($E_{I-E}\%$) pour différentes concentrations des composés **1** et **38** en milieu HCl 1M.

L'efficacité inhibitrice est définie comme suit:

$$\eta(\%) = \frac{I_{corr} - I_{corr(inh)}}{I_{corr}} \times 100$$

I_{corr} et $I_{corr(inh)}$ sont les valeurs de densité du courant de corrosion avec et sans inhibiteurs, respectivement, déterminées par extrapolation des lignes Tafel cathodique au potentiel de corrosion.

	Concentration (M)	E_{corr} (mV _{Ag/AgCl})	I_{corr} (μ A/Cm)	$ \beta_c $ (mV dec ⁻¹)	η (%)
	HCl 1M	-521.3	1027	173.5	
1	10 ⁻³	-375.1	74.3	219.5	92.7
	10 ⁻⁴	-395.3	108.7	192	89.4
	10 ⁻⁵	-344.1	175.2	153.4	89
	10 ⁻⁶	-426.7	186.4	134.8	81.8
38	10 ⁻³	-437.3	40.5	195.1	96
	10 ⁻⁴	-493.6	170.2	118.8	83.4
	10 ⁻⁵	-494.8	160.2	112.14	84.4
	10 ⁻⁶	-506.2	265.7	122.6	74.12

Tableau 23: paramètres électrochimiques du fer dans HCl 1M, sans et avec différentes concentrations des dérivés benzimidazoliques à 25°C.

Les données expérimentales montrent que les valeurs I_{corr} décroît progressivement avec l'augmentation de la concentration des deux inhibiteurs. De plus, l'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration d'inhibiteur pour atteindre les valeurs de 92.7% et de 96% à 10^{-3}M de **1** et **38**, respectivement.

Les pentes de Tafel cathodiques β_c , sont à peu près constantes, ce qui signifie que l'action inhibitrice de ces molécules produites par un simple blocage de la surface disponible [280].

4.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (S.I.E.)

Les mesures d'impédance électrochimique ont été réalisées à l'aide d'un système électrochimique de laboratoire Volta PGZ 100 à E_{corr} après immersion dans la solution.

L'amplitude de la tension sinusoïdale appliquée au potentiel de polarisation est de 10 mV crête à crête, à des fréquences comprises entre 100 kHz et 10 MHz.

Pour confirmer les résultats obtenus par les courbes de polarisation potentiodynamique, et étudier le mécanisme d'inhibition plus en détail, les effets des composés de benzimidazol-2-one sur le comportement de l'impédance de l'acier doux dans une solution 1M de HCl ont été étudiés.

Les diagrammes de Nyquist de l'acier immergé dans les solutions acides sans et avec addition de différentes concentrations des inhibiteurs **1** et **38** sont présentés dans les figures 70 et 71.

Les diagrammes d'impédance obtenus ne sont pas des demi-cercles parfaits, et cela est attribué à la différence de dispersion de la fréquence [287-289], dû à l'hétérogénéité du système électrochimique. Cette hétérogénéité résulte de la rugosité, des impuretés, des dislocations, de l'adsorption de l'inhibiteur et de la formation des couches poreuses [290-293].

Lorsque la concentration des deux inhibiteurs augmente, nous remarquons que l'augmentation de la taille de la boucle capacitive, qui peut être attribuée au processus de transfert de charges, est bien marquée et que la valeur de l'impédance obtenue dans le cas du témoin est plus faible que celles obtenues dans le cas des composés **1** et **38**. Ce résultat traduit l'influence des inhibiteurs organiques sur le processus à l'interface acier / milieu acide.

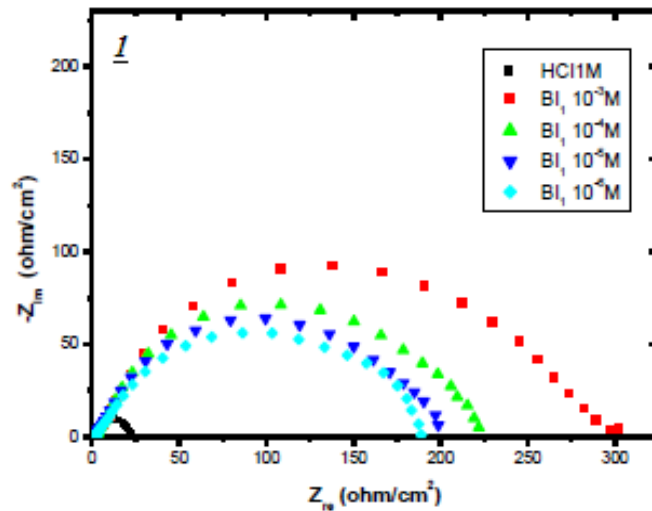


Figure 70 : Diagrammes de Nyquist de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du composé 1

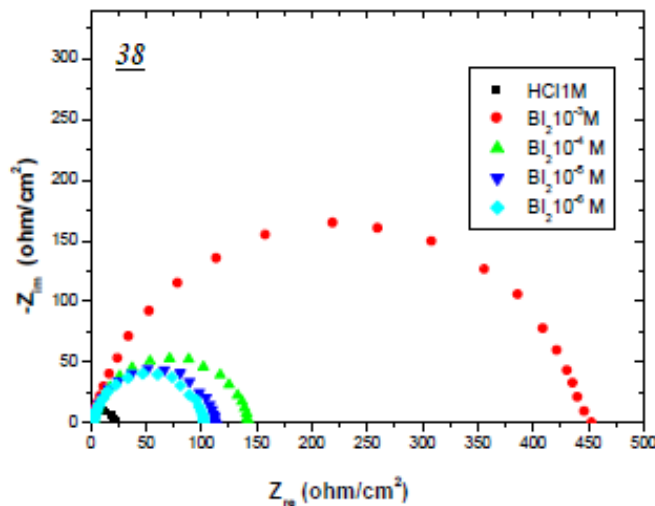


Figure 71 : Diagrammes de Nyquist de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du composé 38

Tableau 24 résume les paramètres cinétiques caractéristiques associés à l'étude d'impédance tels que la résistance de transfert de charge R_t , la capacité de double couche C_{dl} et l'efficacité inhibitrice $\eta\%$.

Les valeurs de résistance de transfert de charge R_t sont calculées à partir de la différence d'impédance à des fréquences inférieures et supérieures [294]. La capacité de la double couche (C_{dl}) est déterminée à la fréquence pour laquelle la partie imaginaire de l'impédance est maximale ($-Z_{max}$), les valeurs de C_{dl} sont calculées en utilisant l'équation :

$$C_{dl} = \frac{1}{\omega R_t} \quad \text{dont} \quad \omega = 2\pi f_{max}$$

L'efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier est calculée à partir de la résistance de transfert de charges selon la relation:

$$\eta(\%) = \frac{R_{tcorr}^{-1} - R_{tcorr(inh)}^{-1}}{R_{tcorr}^{-1}}$$

où R_{tcorr} et $R_{tcorr(inh)}$ sont respectivement les valeurs des résistances de transfert de charges de l'acier après immersion sans et avec addition de l'inhibiteur. Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations du composé **1** et du composé **38** pour la corrosion de l'acier en milieu HCl 1M obtenues par la spectroscopie d'impédance électrochimique (S.I.E.) sont réunies dans le tableau ci-dessous :

Inhibiteurs	Concentration	Rt ($\Omega \text{ cm}^2$)	F _{max} (Hz)	C _{dl} (μF)	E _{Rt} %
	HCl 1M	22.6	55.37	127	-
1	10 ⁻³	298.5	2.35	227	92.4
	10 ⁻⁴	232.5	2.35	291.4	90.2
	10 ⁻⁵	195.7	3.35	345.7	88.5
	10 ⁻⁶	187	2.34	363.5	87.9
38	10 ⁻³	468	5.18	65.68	95
	10 ⁻⁴	150	11.42	92.9	84.9
	10 ⁻⁵	114	11.42	122.3	80
	10 ⁻⁶	104	11.42	134	78.2

Tableau 24 : Paramètres électrochimiques et efficacité inhibitrice calculée à partir de Rt pour différentes concentrations de **1** et **38** pour la corrosion de l'acier dans HCl 1M obtenus par spectroscopie d'impédance électrochimique

Les rendements d'inhibition calculés à partir de SIE (tableau 24), ont montré la même tendance que ceux obtenus à partir de la polarisation potentiodynamique. L'addition d'inhibiteurs à HCl a amélioré les valeurs R_t et a fait baisser les valeurs C_{dl}.

Ces observations montrent clairement le fait que la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M est contrôlée par un procédé de transfert de charge et l'inhibition de la corrosion se produit par l'adsorption des molécules de dérivés de benzimidazol-2-one sur la surface de l'acier doux [295].

5. Effet de la température

La température peut modifier l'interaction entre l'électrode métallique et le milieu acide en absence et en présence des inhibiteurs. Le tableau 25 résume les mesures de perte de poids après 2 heures d'immersion dans des différentes concentrations des inhibiteurs aux températures 30, 40, 50 et 60 °C.

Température °C	Concentration (mol/l)	Inhibiteur <u>1</u>		Inhibiteur <u>38</u>	
		Wcorr (mg cm ⁻² h ⁻¹)	E _{inh} %	Wcorr (mg cm ⁻² h ⁻¹)	E _{inh} %
30	Blanc	0.360		0.360	
	10 ⁻³	0.0475	86.8	0.0372	89.9
	10 ⁻⁴	0.097	73	0.063	82.9
	10 ⁻⁵	0.258	28.2	0.116	68.4
	10 ⁻⁶	0.302	15.9	0.188	48.9
40	blanc	1.120		1.120	
	10 ⁻³	0.1355	87.9	0.112	90
	10 ⁻⁴	0.288	74.2	0.204	81.4
	10 ⁻⁵	0.904	19.2	0.454	59.4
	10 ⁻⁶	0.969	13.4	0.773	31
50	blanc	1.49		1.49	
	10 ⁻³	0.193	87	0.146	90.2
	10 ⁻⁴	0.417	72	0.283	81
	10 ⁻⁵	1.102	26	0.551	63.9
	10 ⁻⁶	1.311	12	1.07	28
60	blanc	3.07		3.07	
	10 ⁻³	0.371	87.9	0.294	90.4
	10 ⁻⁴	0.89	71	0.614	80
	10 ⁻⁵	2.51	18.2	1.66	64.2
	10 ⁻⁶	2.686	12.5	2.68	12.7

Tableau 25 : Influence de la température sur la vitesse de corrosion de l'acier doux en présence et en l'absence d'inhibiteurs 1 et 38 à diverses concentrations après 2 heures d'immersion.

Comme on peut l'observer, le taux de corrosion augmente avec la température. Cette augmentation est beaucoup plus marquée dans les milieux sans inhibiteurs que ceux en présence d'inhibiteurs. Par conséquent, les valeurs de l'efficacité inhibitrices des dérivés 1 et de 38 demeurent constantes avec l'augmentation de la température à la concentration 10⁻³M, ce qui indique que le film inhibiteur formé sur la surface métallique est de nature protectrice à des températures plus élevées. Cependant, pour des concentrations d'inhibiteurs inférieure à 10⁻³M la vitesse de corrosion diminue fortement lorsque la température augmente en raison de la dissolution ultérieure de l'acier doux à une température plus élevée, ce qui pourrait provoquer la désorption des inhibiteurs étudiés à partir de la surface de l'acier doux [296].

Conclusion

L'action inhibitrice de certains dérivés benzimidazoliques, à savoir 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one **1** et de 1-allyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol- 2(3*H*)-one **38** contre la corrosion de l'acier C38 dans une solution molaire d'acide chlorhydrique a été étudiée en utilisant des techniques de mesure de perte de poids, Tafel polarisation et spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE). Les résultats obtenus montrent que ces dérivés sont des excellents inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux dans une solution de HCl 1M, l'efficacité inhibitrice atteint 92% pour le composé **1** et 95% pour le composé **38** à une concentration 10^{-3} M [297].

Les mesures de polarisation potentiodynamique ont montré que le composé **1** agit comme un inhibiteur d'effet anodique prédominant, alors que le composé **38** agit essentiellement comme un inhibiteur de type mixte avec prédominance anodique à 10^{-3} M. L'efficacité inhibitrice des composés étudiés augmentait avec leurs concentrations.

Les mesures relatives à l'SIE montrent que l'utilisation du composé **1** et du composé **38** augmente de manière significative les valeurs de transfert de charge et diminue la capacité de double couche dans le HCl 1M, ce qui suggère que l'inhibition de la corrosion se fait par une adsorption simple. L'adsorption des inhibiteurs étudiés sur la surface de l'acier doux fait suite à l'adsorption isotherme de Langmuir.

Références

- [248] D. Landolt, Corrosion et Chimie de Surface des Métaux, *Alden Press, Oxford*, 1st, **1993**.
- [249] H.E. Waldrip, *Corrosion*, 4, 611, **1948**.
- [250] Nace Glossary of Corrosion Terms, *Mat. Prot.*, 4, 79, **1965**.
- [251] E. Heitz, Proc. 4th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, N. S., Sez. V, Suppl. N. 6, 432, **1975**.
- [252] A. Caprani, I. Epelboin, Ph. Morel and H. Takenouti, 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 517, **1975**.
- [253] C. Gabrielli et M. Keddam, *Electrochimica Acta.*, **19**, 355, **1974**.
- [254] C. Gabrielli, Identification of Electrochemical Processes by Frequency Response Analysis, *Solartron Schlumberger*, Paris, 1, **1980**.
- [255] P. Delahay, New Instrumental Methods in Electrochemistry, *Wiley-Interscience, New-York*, **1954**.
- [256] M. Sluyters-Rehbach and J.H. Sluyters, *J. Electroan. J. Chem.*, 4, 1 **1970**.
- [257] D.C. Grahame, *J. Electrochem. Soc.*, 99, 370 **1952**.
- [258] L. Pospisil and R. De Levie, *J. Electroanal. Chem.*, 22, 227, **1969**.
- [259] H. Moreira and R. De Levie, *J. Electroanal. Chem.*, 29, 353, **1971**.
- [260] F. Dabosi, C. Deslouis, M. Duprat et M. Keddam, *J. Electrochem. Soc.*, 130, 761, **1983**.
- [261] K. Hladky, L.M. Callow and J.L. Dawson, *Br. Corros. J.*, 15(1), 20, **1980**.
- [262] B. Zerga, R. Saddik, B. Hammouti, M. Taleb, M. Sfaira, M. Ebn Touhami, S.S. Al-Deyab, N. Benchat, *Int. J. Electrochem. Sci.* 7, 631, **2012**.
- [263] El-Hajjaji F., Zerga B., Sfaira M., Taleb M., Ebn Touhami M., Hammouti B., Al-Deyab S.S., Benzeid H. El M. Essassi, *J. Mater. Environ. Sci.*, 5 255, **2014**.
- [264] A. Guendouz, N. Missoum, A. Chetouani, S.S. Al-Deyab, B. Ben Cheikhe, Boussalah N., Hammouti B., Taleb M., Aouniti A., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 8 4305, **2013**.
- [265] Aloui S., Forsal I., Sfaira M., Ebn Touhami M., Taleb M., Filali Baba M., Daoudi M., *Portug. Electrochim. Acta*, 27, 599, **2009**.
- [266] Aljourani J., Golozarm K., Raeissi M.A., *J. Materials chemistry and physics*, 121 320-325, **2010**.
- [267] Elkacimi Y., Achnin M., Aouine Y., Ebn Touhami M., Alami A., Tourir R., Sfaira M., Chebabe D., Elachqar A., Hammouti B., *Portug. Electrochim. Acta*, 30, 53, **2012**.
- [268] Aouine Y., Sfaira M., Ebn Touhami M., Alami A., Hammouti B., Elbakri M., El Hallaoui A., Tourir R., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7, 5400, **2012**.

- [269] Zerga B., Hammouti B., Ebn Touhami M., Touir R., Taleb M., Sfaira M., Bennajeh M., Forssal I., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7, 471, **2012**.
- [270] El Adnani Z., Mcharfi M., Sfaira M., Benjelloun A.T., Benzakour M., Ebn Touhami M., Hammouti B., Taleb M., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7, 3982, **2012**.
- [271] El Khattabi O., Zerga B., Sfaira M., Taleb M., Ebn Touhami M., Hammouti B., Herrag L., Mcharfi M., *Der. Phar. Chem.*, 4, 1759, **2012**.
- [272] Zerga B., Saddik R., Hammouti B., Taleb M., Sfaira M., Ebn Touhami M., Al-Deyab S.S., Benchat N., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7, 631, **2012**.
- [273] Zerga B., Attayibat A., Sfaira M., Taleb M., Hammouti B., Ebn Touhami M., Radi S., Rais Z., *J. Appl. Electrochem.*, 40, 1575, **2010**.
- [274] Xiumei Wang, Ye Wan, You Zeng, Yaxin Gu, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7 (2012) 2403
- [275] Bouckamp A.: *Users Manual Equivalent Circuit*, Ver. 4.51, **1993**.
- [276] S.S. Abdel-Rehim, A.M. Magdy, K.F. Khaled, *J. Appl. Electrochem.* 29, 593, **1999**.
- [277] Popova A., Sokolova E., Raicheva S., Christov M., *Corrosion Science* 45, 33, **2003**.
- [278] Bouklah M., Ouassini K., Hammouti B., Elidrissi A., *Appl. Surf. Sci.*, 250, 50- 56, **2005**.
- [279] Prasanna B.M., Praveen B.M., Hebbar N., Venkatesha T.V. ; *Mor. J. Chem.*, 3, 824-837, **2015**.
- [280] Chaudhary R.S., Sharma S., *Indian J. Chem. Technol.* 6, 202, **1999**.
- [281] Zarrouk A., Warad I., Hammouti B., Dafali A., Al-Deyab S.S., Benchat N., *Int. J. Electrochem. Sci.*, 5, 1516 – 1526, **2010**.
- [282] Gunasekaran G., Chauhan L.R., *Electrochim. Acta* 49, 4387, **2004**.
- [283] Ismaily Alaoui K., El Hajjaji F. , Azaroual M. A., Taleb M., Chetouani A., Hammouti B., Abridach F., Khoutoul M., Abboud Y., Aouniti A. and Touzani R. , *J. Chem. Pharm. Res.*, 6, 63, **2014**.
- [284] Bentiss F., Lagrenée M., Traisnel M., Mernari B. and Elattari H., *J. Appl. Electrochem.* 29, 1073, **1999**.
- [285] Tang Y., Zhang F., Hu S., Cao. Z., Wu Z., Jing W., *corrosion science* 74, 271, **2013**.
- [286] Szauer T., Brandt A., *Electrochim. Acta* 26, 1209, **1981**.
- [287] Sfaira M., Srhiri A., Keddami M., Takenouti H., *Electrochim. Acta*, 44, 4395. **1999**.
- [288] Bentiss F., Traisnel M., Genegembre L., Lagrenée M., *Appl. Surf. Sci.* 152, 237, **1999**.
- [289] S. Duval, M. Keddami, M. Sfaira, A. Srhiri, H. Takenouti, *J. Electrochem. Soc.* 149, 520, **2002**.
- [290] K.F. Khaled, *Electrochimica Acta* 48, 2493, **2003**.

- [291] M. Bouklah, N. Benchat, A. Aouniti, B. Hammouti, M. Benkaddour, M. Lagrenée, H. Vezin, F. Bentiss, *Prog. Org. Coat.* 51, 118, **2004**.
- [292] O.L. Riggs, R.M. Hurd, *Corrosion* 23, 252, **1967**.
- [293] K. Juttner, *Electrochim. Acta* 35, 1501, 1990.
- [294] N.M. Guan, L. Xueming, L. Fei, *Mater. Chem. Phys.* 86, 59, **2004**.
- [295] Langmuir I., *J. Am. Chem. Soc.* 39 () 1848, **1917**.
- [296] M. Ozcan, I. Dehri, M. Erbil, *Appl. Surf. Sci.* 236, 155, **2004**.
- [297] D. Belaziz, Y. Kandri Rodi, K Misbahi, A. Bentama, F. Ouazzani Chahdi, M. Akhazzane et E. M. Essassi, *J.Mar.Chim.Heterocycl.*, 15, 50, **2016**.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce projet de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques renfermant le motif 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, nos motivations étaient justifiées par l'importance que portent les composés benzimidazoliques dans divers domaines.

Dans la première partie, un rappel bibliographique sur l'étude de la réaction de N-alkylation de divers composés azotés par différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, nous a permis de développer une méthode efficace et générale pour la synthèse de nouveaux composés benzimidazoliques *N*-alkylés monosubstitués, disubstitués et différemment substitués en position 1 et 3 par des chaînes aliphatiques ou par des groupements aryles. Ainsi nous avons également pu étendre la réaction de catalyse par transfert de phase pour élaborer différents dipolarophiles de type alcénique et alcynique qui sont utilisés comme des substrats pour des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

La deuxième partie de ce manuscrit a été consacré aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. La réaction est avérée très efficace pour la préparation des dérivés isoxazolines et triazoles. La méthode suivie au cours de ce travail est celle introduite et décrite par R. Huisgen, et qui consiste à faire réagir les oxydes de nitriles et les azides avec des dipolarophiles à base 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one préparés précédemment.

Dans un premier temps, et après une mise au point sur l'intérêt pharmaceutique, biologique et industriel que présentent les dérivés isoxazoliniques nous avons étudié l'action des dipolrophiles vis-à-vis des différents nitriles oxyde préparés *in situ*.

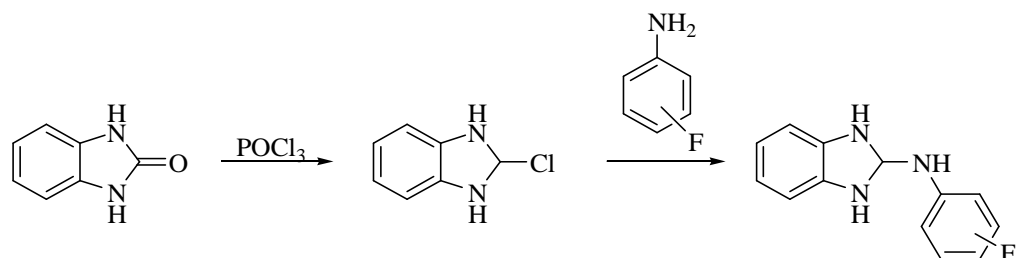
Ensuite nous avons étudié en détail la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) entre un alcyne terminal et un dérivé azoture. Cette réaction 'Click', s'est montrée favorable pour obtenir des cycles mono et bistriazoliques 1,4-disubstitués. La majorité des résultats obtenus ont confirmé la versatilité de la 'Chimie Click' en donnant systématiquement de bons rendements de synthèse dans un temps réduit et indépendamment de la nature de l'azoture.

Pour conclure la réaction 'Click' s'est montrée perisélective puisque seules les liaisons insaturées des chaînes allyliques et propargyliques ayant été affectées et regiospécifiques dans la mesure ou nous avons la formation d'un seul régiisomère 1,4.

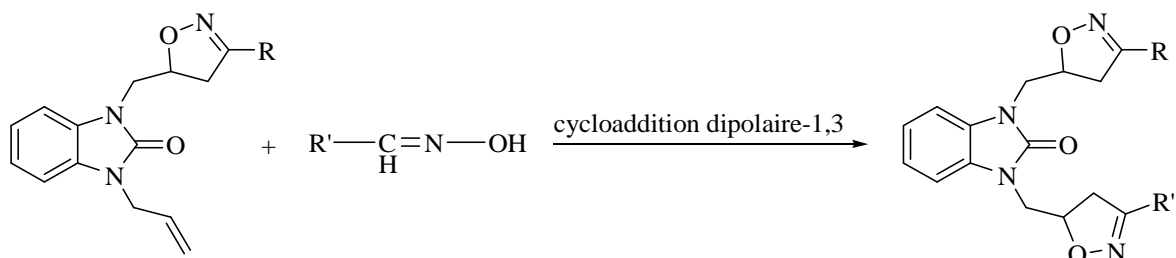
En troisième partie, nous avons étudié l'effet inhibiteur des dérivés benzimidazoliques sur la corrosion de l'acier en milieu acide en utilisant les mesures de pertes de poids, l'impédance

électrochimique et les courbes de polarisation. Les propriétés électroniques des molécules étudiées ont été corrélées avec les efficacités inhibitrices expérimentales.

En prospective, nous envisagerons de développer de nouvelles méthodologies de synthèse des dérivés benzimidazoliques et en particulier le noyau 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one en effectuant une alkylation en position 2 par chloration de la fonction carbonyle en utilisant le POCl₃, puis une substitution nucléophile par des anilines fluorées.



Compte tenu des diverses applications possibles des hétérocycles isoxazoliques dans des secteurs variés, nous pouvons raisonnablement penser que les molécules type 1-allyl-3-isoxazoline-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one benzimidazol-2-one peuvent subir une 2^{ème} réaction de cycloaddition avec des nitriles oxydes différents.



En ce qui concerne la synthèse des 1,2,3-triazoles, nous projetons de développer des conditions opératoires plus appropriées, comme l'activation par microondes et l'utilisation d'autres sources de catalyseur afin d'améliorer le rendement et réduire le temps de réaction. De même, l'utilisation d'autres dipôles (nitriles imines,..) et dipolarophiles (nitrile, ...) est à envisager.

Composés synthétisés

