



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Scientifique

جامعة الشهيد حمة لخضر - الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar –EL OUED

كلية العلوم الدقيقة

Faculté de Sciences Exactes

قسم الكيمياء

Département de Chimie

THÈSE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT

ES SCIENCE EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique industrielle

Intitulé :

**Synthèse de nouveaux dérivés chalcones benzimidazoliques
contenant du 1,2,3-triazoles via la Réaction de Click et étude de
leurs activités biologiques**

Présentée Par Mr :

DJEMOUI Amar

Soutenue publiquement le : 23/06/2019

Devant le jury composé de :

| | | | |
|-----------------------------|------------|---|-----------------------|
| Mr. Lanez Touhami | Professeur | Université Echahid Hamma Lakhdar El-Oued | Président |
| Mr. Legsier Belgacem | Professeur | Université Badji Mokhtar Annaba | Examineur |
| Mr. Gherraf Noureddine | Professeur | Université Larbi Ben M'hidi Oum El-Bouaghi | Examineur |
| Mr. Douadi Ali | Professeur | Université Kasdi Merbah Ouargla | Examineur |
| Mr. Dehamchia Mohamed | MCA | Université Echahid Hamma Lakhdar El-Oued | Examineur |
| Mr. Ouahrani Mohammed Ridha | Professeur | Université Echahid Hamma Lakhdar El-Oued | Directeur de la Thèse |

Année universitaire 2018/2019

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Introduction générale..... | 1 |
| Chapitre I Etude bibliographique sur les benzimidazoles | 4 |
| <i>I-1 Introduction</i> | <i>5</i> |
| <i>I-2 Les méthodes de synthèse des benzimidazoles</i> | <i>6</i> |
| <i>I-2-1 par réaction avec des acides carboxyliques</i> | <i>7</i> |
| <i>I-2-2 par réaction avec des aldéhydes.....</i> | <i>8</i> |
| <i>I-2-3 par réaction avec des nitriles</i> | <i>10</i> |
| <i>I-3 Activité biologiques des benzimidazoles.....</i> | <i>10</i> |
| <i>I-3-1-Activité antibactérienne</i> | <i>11</i> |
| <i>I-3-2-Activité anti-inflammatoire et analgésique</i> | <i>13</i> |
| <i>I-3-3-Activité antituberculeuse:.....</i> | <i>15</i> |
| <i>I-3-4-Activité anthelminthique</i> | <i>16</i> |
| <i>I-3-5-Activité anti hypertensives</i> | <i>16</i> |
| <i>I-3-6-Activité antioxydante.....</i> | <i>17</i> |
| <i>I-3-7-Activité antivirale.....</i> | <i>18</i> |
| <i>I-3-8- Activité Anticancéreuse</i> | <i>19</i> |
| <i>I-3-9- Activité antiasthmatique.....</i> | <i>20</i> |
| Chapitre II Etude bibliographique sur la chimie de clic et l'activité biologique des triazoles | 21 |
| II-1-La chimie de clic : | 22 |
| II-1-1-La Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique (azoture-alcyne) | 23 |
| <i>II-1-1-1-La Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre Cu(I) (CuAAC).....</i> | <i>25</i> |
| <i>II-1-1-2-Mécanisme de la réaction du CuAAC.....</i> | <i>25</i> |
| <i>II-1-1-3-Les Catalyseurs utilisés pour le la réaction CuAAC.....</i> | <i>26</i> |
| <i>II-1-1-4-La réaction CuAAC catalysée par l'iodure de cuivre (CuI).</i> | <i>26</i> |
| <i>II-1-1-5-La réaction CuAAC catalysée par le sulfate de cuivre penta hydraté (CuSO₄·5H₂O).</i> | <i>26</i> |
| II-1-2-Réactions de la Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre azoture-alcyne catalysée au ruthénium (RuAAC)..... | 27 |
| <i>II-1-2-1-Mécanisme de la réaction du RuAAC.....</i> | <i>28</i> |
| II-2-Introduction sur les 1,2,3-triazole | 29 |
| II-2-1-Les Activités biologiques des dérivées de 1,2,3-triazole..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| II-2-1-1-Activité anti-VIH..... | 29 |
| II-2-1-2- Activité Anticancéreuse..... | 31 |
| II-2-1-3- Activité Antifongique..... | 35 |
| II-2-1-4- Activité Anti leishmaniose..... | 39 |
| II-2-1-5- Activité Anti-inflammatoire..... | 41 |
| II-2-1-6- Activité Antituberculeuse..... | 42 |
| II-2-1-7- Activité Antibactérienne..... | 44 |
| II-2-1-8- Effet antidépresseur..... | 46 |
| Chapitre III Résultats et Discussions | 47 |
| III-1-Synthèse des dérivées de Chalcone benzimidazoliques : | 48 |
| <i>III-1-1-Synthèse 2-(α-hydroxyethyl) benzimidazole:</i> | <i>48</i> |
| <i>III-1-2-Synthèse de 2-acétyle benzimidazole :</i> | <i>49</i> |
| <i>III-1-3-Synthèse les dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 5 (a-h):.....</i> | <i>49</i> |
| III-2-Synthèse les dérivées de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 6(a-h) : | 53 |
| III-3-La Synthèse des azotures..... | 56 |
| <i>III-3-1-Azotures à partir de dérivés d'aniline :</i> | <i>56</i> |
| <i>III-3-2-Azotures à partir de dérivés halogénés :</i> | <i>57</i> |
| <i>III-3-2-1-à partir de dérivés du chlorure de benzyle.....</i> | <i>57</i> |
| <i>III-3-2-2-à partir de dérivés 1-chloropropan-2-one.....</i> | <i>57</i> |
| <i>III-3-2-3-à partir de 2-bromoacetophenone.....</i> | <i>57</i> |
| III-4-Synthèse des dérivées hybrides chalconebenzimidazolique-1,2,3-triazole: | 58 |
| <i>Introduction :</i> | <i>58</i> |
| <i>III-4-1-Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 (a-h) et 26(a-h).</i> | <i>59</i> |
| <i>III-4-2-Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 27 (a-h) et 28 (a-h) :</i> | <i>63</i> |
| <i>III-4-2-1-RMN 2D HSQC</i> | <i>67</i> |
| <i>III-4-2-2-RMN 2D HMBC</i> | <i>68</i> |
| <i>III-4-2-3-Spectre de masse.....</i> | <i>72</i> |
| <i>III-4-3-Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 29 (a-h)</i> | <i>72</i> |
| <i>III-4-4-Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 (a-g).</i> | <i>76</i> |
| III-5-Synthèse des dérivées du 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2 dihydro benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine..... | 80 |
| <i>Introduction</i> | <i>80</i> |
| III-6-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h..... | 84 |
| <i>III-6-1-1- Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur E. Coli :</i> | <i>84</i> |

| | |
|--|------------|
| III-6-1-2-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur <i>Staphylococcus aureus</i> : | 84 |
| III-6-1-3-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur <i>Proteus mirabilis</i> : | 85 |
| III-6-1-4-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : | 86 |
| III-6-2- Interprétation des résultats obtenus en termes de sensibilité | 86 |
| III-6-2-1- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur <i>E. Coli</i> | 87 |
| III-6-2-2- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur <i>Staphylococcus aureus</i> | 87 |
| III-6-2-3- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur <i>Proteus mirabilis</i> | 88 |
| III-6-2-4- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 89 |
| III-7- Résultats de l'activité anticancéreuse de quelques composés | 89 |
| Références | 95 |
| Références | 96 |
| Conclusion Générale Et Perspectives | 110 |
| Chapitre IV Partie expérimentale..... | 115 |
| IV-1- Les méthodes de caractérisation utilisées | 116 |
| <i>IV-1-1-Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique.</i> | <i>116</i> |
| <i>IV-1-2-Température de fusion.....</i> | <i>116</i> |
| <i>IV-1-3-Spectroscopie de RMN.</i> | <i>116</i> |
| <i>IV-1-4-Spectroscopie Infra-rouge.....</i> | <i>116</i> |
| <i>IV-1-5-Spectrométrie de Masse Haute Résolution.....</i> | <i>116</i> |
| IV-2 Les réactifs et les solvants utilisés | 116 |
| <i>IV-2-1-Les réactifs.....</i> | <i>116</i> |
| <i>IV-2-2-Les solvants.....</i> | <i>117</i> |
| IV-3- La recherche du pouvoir antibactérien..... | 117 |
| <i>IV.3.1- Repiquage.....</i> | <i>117</i> |
| <i>IV-3-1-1-Premier repiquage.....</i> | <i>117</i> |
| <i>IV-3-1-2-Deuxième repiquage</i> | <i>117</i> |
| <i>IV-3-2- Préparation du milieu</i> | <i>117</i> |
| <i>IV-3-3- Préparation des dilutions des composés 29(a-h)</i> | <i>118</i> |
| <i>IV-3-4- Préparation des inocula</i> | <i>118</i> |
| <i>IV-3-5- Ensemencement.....</i> | <i>118</i> |
| <i>IV-3-6- Préparation des disques.....</i> | <i>119</i> |
| <i>IV-3-7- Imprégnation et dépôt des disques.....</i> | <i>119</i> |
| <i>IV-3-8- Incubation.....</i> | <i>119</i> |

| | |
|--|------------|
| IV-3-9- Lecture | 119 |
| IV-3-10-Criblage biologique : | 119 |
| IV-4- préparation du précurseurs | 120 |
| IV-4-1-1- préparation le 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole : | 120 |
| IV-4-1-2- préparation le 2-acétyl benzimidazole : | 121 |
| IV-4-2- méthode générale pour la préparation de dérivées de Chalcone benzimidazoliques | |
| 5(a-h): | 121 |
| IV-4-2-a/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (5a): | 122 |
| IV-4-2-b/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-methoxy-phenyl) prop-2-en-1-one (5b): | 122 |
| IV-4-2-c/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-chloro phenyl) prop-2-en-1-one 5(c): | 123 |
| IV-4-2-d/le 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl) prop-2-en-1-one (5d): | 123 |
| IV-4-2-e/le 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 5e : | 124 |
| IV-4-2-f/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 5f : | 124 |
| IV-4-2-g/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(2-chlorophenyl)prop-2-en-1-one 5g : | 124 |
| IV-4-2-h/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)prop-2-en-1-one 5h: | 125 |
| IV-4-3- Procédure générale de synthèse de l'alcyne terminal des dérivés de chalcone | |
| benzimidazoliques 6(a-h): | 125 |
| IV-4-3-a / 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6a): | 126 |
| IV-4-3-b / 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6b): | 126 |
| IV-4-3-c / 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6c): | 127 |
| IV-4-3-d / 3-(4-bromophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6d): | 127 |
| IV-4-3-e/ 3-(4-nitrophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6e): | 128 |
| IV-4-3-f / 3-(2-metoxyphenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6f): | 128 |
| IV-4-3-g / 3-(2-chlorophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6g): | 129 |
| IV-4-3-h/ 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6h): | 129 |
| IV-5-préparation des azotures | 130 |
| IV-5-1 - préparation des azotures à partir de dérivés d'aniline | 130 |
| IV-5-1-a- préparation d'azidobenzene..... | 130 |
| IV-5-1- b- préparation de 1-azido-4-methoxybenzene..... | 130 |
| IV-5-2 - préparation des azotures à partir de dérivés halogénés : | 130 |
| Mode operatoie generale : | 130 |
| IV-5-2 -1- a- préparation de (azidomethyl)benzene..... | 131 |
| IV-5-2-1-b- préparation de 1-(azidomethyl)-4-methylbenzene | 131 |
| IV-5-2-2- préparation de 1-azidopropan-2-one..... | 131 |
| IV-5-2-3- préparation de 2-azidoacétophénone..... | 131 |
| IV-6- méthode générale pour la préparation du benzimidazole chalcone contenant un cycle | |
| 1,2,3-triazole : | 131 |
| IV-6-1- preparation des dérivés (E)-3-phenyl-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d] | |
| imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 (a-h) | 132 |

| | |
|--|------------|
| IV-6-1-a/3-phenyl-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) prop-2-en-1-one 25a:..... | 132 |
| IV-6-1-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 b:..... | 132 |
| IV-6-1-c/3-(4-chlorophenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 c :..... | 133 |
| IV-6-1-d/3-(4-bromophenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 d :..... | 133 |
| IV-6-1-e/3-(4-nitrophenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 e :..... | 134 |
| IV-6-1-f/1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl) prop-2-en-1-one 25 f :..... | 134 |
| IV-6-1-b/3-(2-chlorophenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 g :..... | 135 |
| IV-6-1-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 h :..... | 135 |
| <i>IV-6-1- preparation des dérivés 1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-arylprop-2-en-1-one 26 (a-h).....</i> | <i>135</i> |
| IV-6-2- a/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 26a:..... | 136 |
| IV-6-2- b/3-(4-methoxyphenyl)-1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 b:..... | 136 |
| IV-6-2- c/3-(4-chlorophenyl)-1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 c :..... | 137 |
| IV-6-2-d/ 3-(4-bromophenyl)-1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 d :..... | 137 |
| IV-6-2- e/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 26 e :..... | 138 |
| IV-6-2-a/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 26 f :..... | 138 |
| IV-6-2-g/3-(2-chlorophenyl)-1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 g :..... | 139 |
| IV-6-2-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 h :..... | 139 |
| <i>IV-6-3-preparation des dérivés 1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-arylprop-2-en-1-one 27a:.....</i> | <i>140</i> |
| IV-6-3-a/1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 27a:..... | 140 |
| IV-6-3-b/1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one 27 b:..... | 140 |
| IV-6-3- c/1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one 27c :..... | 141 |
| IV-6-3-d/1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-one 27d :..... | 141 |
| IV-6-3-e/1-((1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4nitrophenyl)prop-2-en-1-one 27 e :..... | 142 |
| IV-6-3-f/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 27 f :..... | 142 |

| | |
|---|-----|
| IV-6-3-g/1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(2-chloro phenyl)prop-2-en-1-one 26 g : | 143 |
| IV-6-3-g/1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(benzyl oxy)phenyl)prop-2-en-1-one 27 g : | 143 |
| <i>IV-6-4- preparation des dérivés 1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 28(a-h)</i> | 144 |
| IV-6-4-a/1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 28a:..... | 144 |
| IV-6-4-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28b | 144 |
| IV-6-4-c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28c :..... | 145 |
| IV-6-4-d/3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28 d : | 145 |
| IV-6-4-e/1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 25 e : | 146 |
| IV-6-4-f/1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 28 f : | 146 |
| IV-6-4-g/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28 g : | 147 |
| IV-6-4-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28 h : | 147 |
| <i>IV-6-5- preparation des dérivés du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 29 (a-h)</i> :..... | 148 |
| IV-6-5-a/1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 29a:..... | 148 |
| IV-6-5-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 b: | 148 |
| IV-6-5-c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 c :..... | 149 |
| IV-6-5-d/3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29d : | 149 |
| IV-6-5-e/3-(4-nitrophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 e : | 150 |
| IV-6-5-f/1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 29 f : | 150 |
| IV-6-5-g/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 g : | 151 |
| IV-6-5-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 h : | 151 |
| <i>IV-6-6- preparation des dérivés du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 (a-h)</i> | 151 |
| IV-6-6-a/1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 a: | 152 |
| IV-6-6-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 b:..... | 152 |

| | |
|--|-----|
| IV-6-6-d/ 3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 d : | 153 |
| IV-6-6-e/ 3-(4-nitrophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 e : | 154 |
| IV-6-6-f/ 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 30 f : | 154 |
| IV-6-6-a/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 g : | 154 |

IV-7- / (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-Arylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31 (a-g).... 155

| | |
|---|------------|
| IV-7-a/ (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31a..... | 155 |
| IV-7-b/ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31b | 155 |
| IV-7-c/(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2 a]pyrimidine 31c | 156 |
| IV-7-d/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-bromophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (31d) | 156 |
| IV-7-e/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-nitrophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31e..... | 157 |
| IV-7-f/ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(2-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a] pyrimidine (31f) :..... | 157 |
| IV-7-g/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(p-tolyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (31g) : | 158 |
| Annexe | 159 |

Liste des Tableaux

| | |
|---|----|
| <i>Tableau III- 1 : Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one</i> | 50 |
| <i>Tableau III- 2: Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one</i> | 54 |
| <i>Tableau III- 3: Synthèse des dérivées (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 (a-h)</i> | 60 |
| <i>Tableau III- 4: Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26(a-h)</i> | 60 |
| <i>Tableau III- 5: Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 27 (a-h)</i> | 63 |
| <i>Tableau III- 6 : Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 28 (a-h)</i> | 64 |
| <i>Tableau III- 7: Attributions des carbones et des protons du composé 27b par HSQC</i> | 68 |
| <i>Tableau III- 8: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 29 (a-h)</i> | 73 |
| <i>Tableau III- 9: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 (a-g)</i> | 76 |
| <i>Tableau III- 10: La synthèse de composés 31(a-g) en utilisant différents solvants</i> | 81 |
| <i>Tableau III- 11: La synthèse des produits 31(a-g) par les réactions de 5(a-g) avec le 2-amino benzimidazole en présence d'AcOH (0,52 mmol), au reflux dans l'éthanol</i> | 81 |
| <i>Tableau III- 12: Diamètre des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur E. Coli</i> | 84 |
| <i>Tableau III- 13: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur Staphylococcus aureus</i> .. | 84 |
| <i>Tableau III- 14: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur Proteus mirabilis</i> | 85 |
| <i>Tableau III- 15: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur Pseudomonas aeruginosa</i> | 86 |
| <i>Tableau III- 16: Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur E. Coli</i> | 87 |
| <i>Tableau III- 17: Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur Staphylococcus aureus</i> | 87 |
| <i>Tableau III- 18: Interprétation du diamètre des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur Proteus mirabilis</i> | 88 |
| <i>Tableau III- 19: Interprétation du diamètre des zones d'inhibition des composés 29a-h sur Pseudomonas aeruginosa</i> | 89 |
| <i>Tableau III- 20 : Études de cytotoxicité de dérivés de benzoimidazole sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 90 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure I- 1 : Structure de l'imidazole | 5 |
| Figure I- 2 : Système de numérotation dans le benzimidazole..... | 5 |
| Figure I- 3 : Tautomérie dans le benzimidazole | 5 |
| Figure I- 4 : Synthèse de 2,5-diméthyl-1H-benzo[d]imidazole | 6 |
| Figure I- 5 : Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles | 7 |
| Figure I- 6 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence de chlorure d'ammonium | 7 |
| Figure I- 7 : Synthèse de 2-alkyle de benzimidazoles catalysée par (de l'alumine, du gel de silice et de la zéolite HY) | 8 |
| Figure I- 8 : Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles par chauffage | 8 |
| Figure I- 9 : Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles à partir des aldéhydes..... | 8 |
| Figure I- 10 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence de métabisulfite de sodium..... | 8 |
| Figure I- 11 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles par la formation de sodium hydroxy(phenyl)methanesulfonate | 9 |
| Figure I- 12 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de chlorure de lanthane.... | 9 |
| Figure I- 13 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de triflate d'indium | 9 |
| Figure I- 14 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de hexafluoroaluminate de sodium | 10 |
| Figure I- 15 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence dibromure de dioxane..... | 10 |
| Figure I- 16 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles à partir de bromure de cyanogène | 10 |
| Figure I- 17 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles à partir de bromure de cyanogène et d'o-aminophénylurée | 10 |
| Figure I- 18 : Médicaments actuellement disponibles dans le marché..... | 11 |
| Figure I- 19 : Azétidine-2-one | 11 |
| Figure I- 20 : Dérivées de 1 - [(phényl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) méthyl-1H-benzimidazole substitué en 2.. | 11 |
| Figure I- 21 : Dérivés de 1H-benzimidazole-2-yl thioacétylpipérazine (9, 10, 11)..... | 12 |
| Figure I- 22 : Dérivés de 2-thio halogéno nitro phénylbenzimidazole 12 | 12 |
| Figure I- 23 : Dérivés de 2 - [(4-aminophényl) sulfonyl] benzimidazole 13..... | 13 |
| Figure I- 24 : 2-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)sulfinyl)méthyl)-N-isobutyl-N-méthylaniline | 13 |
| Figure I- 25 : 1-(2-(4-(4-(6-(1-imino-2-méthylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenoxy)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-méthylpropan-1-imine | 13 |
| Figure I- 26 : Dérivés de phényl benzimidazole. 16..... | 13 |
| Figure I- 27 : Dérivées de 2-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)-5,6-dialkylbenzofuran-3(2H)-one | 14 |
| Figure I- 28 : Dérivées d'imino sucres de méthylbenzimidazole | 14 |
| Figure I- 29 : Dérivées N- (acridine-9-yl) -4- (benzo [d] imidazol / oxazol-2-yl) benzamides..... | 14 |
| Figure I- 30: 5-bromo-2- (2-cyclohexyléthyl) -1H-benzo [d] imidazole..... | 15 |
| Figure I- 31 : Dérivés d'imidazo (1,3,4) thiadiazole-benzimidazole | 15 |
| Figure I- 32: N-(1-cyclobutyl-2-méthyl-6-morpholino-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-5-nitrofuran-2-carboxamide | 16 |
| Figure I- 33 : 2-méthoxyéthyl 2-((méthoxycarbonyl)amino)-5-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate 23a | 16 |

| | |
|---|----|
| Figure I- 34 : Methyl 3-(2-((methoxycarbonyl)amino)-5-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxamido)propanoate 23b. | 16 |
| Figure I- 35 : Dérivées d'acide 4'-(6-méthoxy-2-substitué-benzimidazole-1-ylméthyl)-biphényl-2-carboxylique. | 17 |
| Figure I- 36 : Inhibiteurs de la peroxydation lipidique. | 17 |
| Figure I- 37: Dérivées 6-fluoro-2-(indolin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole substituée en 5. | 18 |
| Figure I- 38 : Dérivées de 2-(benzylthio)-5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl) benzimidazoles. | 18 |
| Figure I- 39 : (1R,2R,3R,6R)-4-(acetoxyméthyl)-6-(2-(((6-bromo-2-oxo-2H-chromen-3yl)méthyl)thio)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate. | 18 |
| Figure I- 40 : 6-bromo-3-(((5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)méthyl)-2H-chromen-2-one. | 19 |
| Figure I- 41 : N-benzyl-5-isopropyl-2-(2-(1-méthyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)éthyl)-1H-benzo[d]imidazole. | 19 |
| Figure I- 42 : 5-amino-6-bromo-1-méthyl-2-(3-méthylbut-1-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-4,7-dione .. | 19 |
| Figure I- 43 : 5-amino-6-bromo-1-méthyl-2-(3-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-4,7-dione .. | 19 |
| Figure I- 44 : 2-(((4,6-dialkylpyrimidin-2-yl)thio)méthyl)-1H-benzo[d]imidazole. | 20 |
| Figure I- 45 : le 2-(((4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)sulfinyl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazole | 20 |
| Figure I-46 : 2-([1,1'-biphényl]-4-yl)-1-(Aryl ou Alky)l-1H-benzo[d]imidazole ! | 20 |
| | |
| Figure II-1 : Chimie du clic. | 22 |
| Figure II-2 : Classes de transformations chimiques appartient au chimie de clic. | 23 |
| Figure II-3 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen. | 24 |
| Figure II-4 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique. | 24 |
| Figure II-5 : Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique (thermique). | 24 |
| Figure II-6 : Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC). | 25 |
| Figure II-7 : Mécanisme de la réaction du CuAAC. | 26 |
| Figure II-8 : Méthode au clic catalysée par CuSO ₄ en présence d'ascorbate de sodium. | 26 |
| Figure II-9 : Synthèse de 1,2,3-triazoles liée au coumarine. | 27 |
| Figure II-10 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par Ru (II). | 27 |
| Figure II-11 : Triazoles 1,4,5-trisubstitués. | 28 |
| Figure II-12 : Mécanisme proposé pour les réactions du clic de RuAAC. | 28 |
| Figure II-13 : Formes isomères de triazoles | 29 |
| Figure II-14 : Deux formes tautomères du 1, 2,3-triazoles. | 29 |
| Figure II-15 : Série de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. | 30 |
| Figure II. 16. Analogues de la ribavirine. | 30 |
| Figure II-17 : (3bS,5R)-5-hydroxy-3b,5,6,12b-tetrahydrobenzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,2,3]triazolo[4,5-c]azepin-8(4H)-one. | 31 |
| Figure II-18 : 1-((4S)-5-(hydroxyméthyl)-4-(4-(((2-oxo-2H-chromen-3-yl)méthyl)amino)méthyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione. | 31 |
| Figure II-19: (E)-1-(5-hydroxy-2,2-diméthylchroman-6-yl)-3-(4-((1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)prop-2-en-1-one. | 31 |
| Figure II-20 : (E)-1-(5-hydroxy-2,2-diméthylchroman-6-yl)-3-(4-((1-(4-pentylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)prop-2-en-1-one. | 32 |
| Figure II-21 : Hybrides 1,2,3-triazole-nimésulide. | 32 |

| | |
|---|----|
| Figure II-22 : Dérivés de N-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)aniline. | 33 |
| Figure II-23: (E)-1-(4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-one | 33 |
| Figure II-24 : Triterpène bicyclique naturel hybrides triazole. | 34 |
| Figure II-25 : (3,4,5-triméthoxyphényl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl) aniline. | 34 |
| Figure II-26 : 20,30-didésoxy-20,30-diéthanethioribonucléosides hybride triazole | 35 |
| Figure II-27 : (E)-4-(3-((1-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,2-phenylene diacetate. | 35 |
| Figure II-28 : Dérivées de 7-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate | 36 |
| Figure II-29 : Dérivés de 1,2-triazolyluridine. | 36 |
| Figure II-30 : Dérivées de mimétiques à base de fluconazole. | 37 |
| Figure II-31 : Analogues de novobiocine contenant du triazole. | 37 |
| Figure II-32 : Dérivées de (2R, 3R)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(N-substitué)-2-butanols. | 38 |
| Figure II-33 : 2-((4-(4-(5-trifluorométhylbenzimidazol-2-yl)phényl)-1,2,3-triazol-1-yl)méthoxy)éthanol. | 38 |
| Figure II-34 : 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-N,N-diméthyl-1H-benzo[d]imidazole-5-carboximidamide (65a). | 38 |
| Figure II-35 : 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole (65b). | 39 |
| Figure II-36 : Dérivées de (2R,3R)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(4-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-2-ol. | 39 |
| Figure II-37 : 4-((4-allyl-2-méthoxyphénoxy)méthyl)-1-(2,5-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole. | 40 |
| Figure II-38 : Dérivées N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine. | 40 |
| Figure II-39 : Molécules thérapeutiques anti-leishmaniennes. | 40 |
| Figure II-40 : 2-(((1-(4-fluorophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)thio)-1H-benzo[d]imidazole. | 41 |
| Figure II-41 : Dérivés de N-phénylnitrone substitués en 1,2,3-triazole. | 41 |
| Figure II-42 : Dérivés de N-alkylnitrone substitués en 1,2,3-triazole. | 41 |
| Figure II-43 : Analogues phosphonate et acide carboxylique du phényl-1H-1,2,3-triazole. | 42 |
| Figure II-44 : Mimétiques d'acides gras insaturés contenant 1,2,3-triazoles. | 42 |
| Figure II-45 : 1-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)méthyl [1,2,3]-triazoles. | 43 |
| Figure II-46 : Dérivés de 4-acyl-1H-1,2,3-triazole. | 43 |
| Figure II-47 : Dérivés 1,2,3-triazole de la 5'-O-[N-(salicyl)sulfamoyl] adénosine. | 43 |
| Figure II-48 : Série d'inhibiteurs de la souche H37Rv. | 44 |
| Figure II-49 : Dérivées de spirochromène liée au 1,2,3-triazole. | 44 |
| Figure II-50 : N-(2-chlorophényl)-2-(4-((5-(1-(6-méthoxynaphthalen-2-yl)éthyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetamide. | 44 |
| Figure II-51 : Dérivées de (E)-1-(5-méthyl-1-(8-(trifluorométhyl)quinolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one. | 45 |
| Figure II-52 : Dérivées de 5-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)-3-(3-fluoro-4-(6-phénylpyridin-3-yl)phényl)oxazol-2(3H)-one. | 45 |

| | |
|---|----|
| Figure II-53 : 5-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-3-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-3-fluorophenyl)oxazol-2(3H)-one. | 46 |
| Figure II-54: (2-((1-(3,4-dimethylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-3-methyl-6-phenylpyrimidin-4(3H)-one). | 46 |
| Figure III-1: Synthèse de la 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole | 48 |
| Figure III-2 : Synthèse de la 2-acétyle benzimidazole | 49 |
| Figure III-3 : Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 5 (a-h) | 50 |
| Figure III-4: Spectre RMN ^1H du composé 5b (300 MHz)..... | 51 |
| Figure III- 5: Spectre RMN ^{13}C du composé 5b (75 MHz) | 52 |
| Figure III- 6: Mécanisme de la Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 5 (a-h)..... | 53 |
| Figure III- 7: Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one | 54 |
| Figure III- 8: Spectre RMN ^1H du composé 6b (300 MHz)..... | 55 |
| Figure III- 9: Spectre RMN ^{13}C du composé 6b (75 MHz) | 56 |
| Figure III- 10: Méthode générale de la synthèse des azotures à partir de dérivés d'aniline | 57 |
| Figure III- 11: Synthèse des azotures à partir de dérivés du chlorure de benzyle | 57 |
| Figure III- 12: Synthèse de 1-azidopropan-2-one à partir de 1-chloropropan-2-one | 57 |
| Figure III- 13: Synthèse de 2-azidoacetophenone | 58 |
| Figure III- 14: Mécanisme proposé en 2002 par Sharpless et Fokin pour la CuAAC. | 58 |
| Figure III- 15 : Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 (a-h) et 26(a-h). | 59 |
| Figure III- 16: Spectre RMN ^1H du composé 26f (400 MHz)..... | 61 |
| Figure III- 17: Spectre RMN ^{13}C du composé 26f (100.1 MHz)..... | 62 |
| Figure III- 18: Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 27 (a-h) et 28 (a-h) | 63 |
| Figure III- 19: Spectre RMN ^1H du composé 27b (400 MHz)..... | 65 |
| Figure III- 20: Spectre RMN ^{13}C du composé 27b (100.1 MHz)..... | 66 |
| Figure III- 21: Le spectre HQSC de la partie aliphatique | 67 |
| Figure III- 22: Le spectre HQSC de la partie aromatique..... | 67 |
| Figure III- 23: Le spectre HMBC de la partie CH_2 | 69 |
| Figure III- 24: Le spectre HMBC du composé 27b (la partie aromatique 1) | 70 |
| Figure III- 25: Le spectre HMBC du composé 27b (la partie aromatique 2 et triazole) | 70 |
| Figure III- 26: Le spectre HMBC du composé 27b (la partie C=O et C-4'') | 71 |
| Figure III- 27: Les différentes corrélations dans le composé 27b | 71 |
| Figure III- 28: Le spectre de masse du composé 27b en mode ESI (+) | 72 |
| Figure III- 29: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 29 (a-h)..... | 73 |
| Figure III- 30: Spectre RMN ^1H du composé 29c (400 MHz)..... | 74 |
| Figure III- 31: Spectre RMN ^{13}C du composé 29c (100.1 MHz) | 75 |
| Figure III- 32: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 (a-g). | 76 |
| Figure III- 33: Spectre RMN ^1H du composé 30b (400 MHz)..... | 78 |

| | |
|---|----|
| <i>Figure III- 34: Spectre RMN ¹³C du composé 30b (100.1 MHz)</i> | 79 |
| <i>Figure III- 35: Synthèse des dérivées du 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31 (a-g)</i> | 80 |
| <i>Figure III- 36: Mécanisme proposé pour la synthèse de la 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31 a-g</i> | 82 |
| <i>Figure III- 37: Le specter RMN ¹H du composé 31b</i> | 83 |
| <i>Figure III- 38: L'activité antibactérienne des composés 29a-h par la méthode d'aromatogramme sur E. Coli et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm)</i> | 84 |
| <i>Figure III- 39 : Activité antibactérienne des composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur Staphylococcus aureus et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm)</i> | 85 |
| <i>Figure III- 40 : Activité antibactérienne composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur Proteus mirabilis et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm)</i> | 85 |
| <i>Figure III- 41: Activité antibactérienne de composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur Pseudomonas aeruginosa et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions(mm)</i> | 86 |
| <i>Figure III- 42 : la cytotoxicité du composé 26c sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 91 |
| <i>Figure III- 43 : La cytotoxicité du composé 26f sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 91 |
| <i>Figure III- 44 : La cytotoxicité du composé 27b sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 92 |
| <i>Figure III- 45 : La cytotoxicité du composé 27g sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 92 |
| <i>Figure III- 46 : La cytotoxicité du composé 28b sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 93 |
| <i>Figure III- 47 : La cytotoxicité du composé 28c sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)</i> | 93 |

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée sous la direction de Monsieur Ouhrani Mohamed Réhda, Professeur à l'Université d'Echahid Hama Lakhdar El-Oued, que je remercie pour la confiance qu'il a mise en moi ainsi que ses conseils et sa patience à mon égard.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Synthèse Organique et substance naturel (LCOSEN) de l'Université de Ziane Achour Djelfa, dirigé par le Professeur Fodili Mokhtar que je remercie

Je tiens à remercier mon chef d'équipe le Professeur Lahrach Mokhtar Boualam pour sa collaboration.

Je remercie infiniment monsieur Oualid Talhi chef d'équipe au centre de recherche CRAPC pour m'avoir aidé à faire les analyses physicochimique (RMN, Masse....) au sein du laboratoire de CRAPC et celui du Portugal laboratoire de chimie organique et produits naturels (ZOPNA) sous la direction de monsieur Artur M. S. Silva que je remercie.

Je tiens à remercier Djenisa H. A. Rocha au sein pour le soutien et la réalisation de la partie biologiques au sein de laboratoire de chimie organique et produits naturels (ZOPNA) au Portugal.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à Monsieur Lamez Touhami, Professeur à l'Université d'Echahid Hama Lakhdar el-Oued pour le temps qu'il aurait passé à juger mon manuscrit en sa qualité de président de jury de thèse.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Legsier Belgacem Professeur à l'Université Badji Mokhtar Annaba., Monsieur Gherraf Noureddine Professeur à l'Université Larbi Ben M'hidi de Oum el Bouaghi, Monsieur Ali Douadi Professeur à l'Université Kasdi

Merbah d'Ouargla et Monsieur Mohamed Dehamchia Maître de conférences classe A à l'Université Echahid Hamma Lakhdar d' El-Oued pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.

Finalement, je souhaite remercier ma famille et en particulier ma mère, mon frère et mes sœurs qui m'ont toujours soutenu. Enfin, je remercie tout spécialement ma femme pour sa patience.

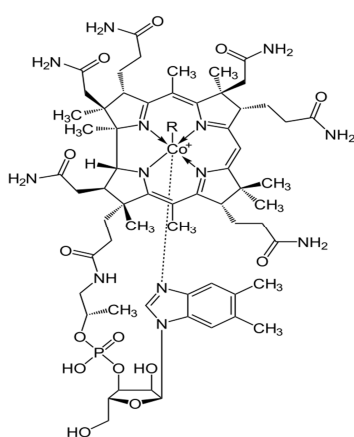
Liste des abréviations

| | |
|--------------------------|--|
| 5-LO : | 5-lipoxygénase |
| A549 : | lignées cellulaires cancéreuses du poumon |
| ARN : | Acide ribonucléique |
| AZT : | azidothymidine |
| CCM : | Chromatographie sur couche mince |
| CDK-1 : | Cyclin-dependent kinases -1 |
| CDK-5 : | Cyclin-dependent kinases -5 |
| CMI : | Concentration inhibitrice moyenne |
| COX-2 : | Cyclo-oxygénase-2 |
| CuAAC : | Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre |
| CYP51 : | 14 α -déméthylase de stérol |
| DCM : | Dichlorométhane |
| DMF : | Diméthylformamide |
| DU-145 : | Lignées cellulaires cancéreuses carcinome humain de la prostate |
| H37Rv : | Mycobacterium tuberculosis strain |
| HCMV : | Cytomégalovirus humain |
| HEK293 : | Lignées cellulaires embryonnaires humaines du rein |
| HeLa : | Lignées cellulaires cancéreuses du col de l'utérus |
| HepG2.2.15 : | Lignée cellulaire d'hépatome |
| Hsp90 : | Protéine de choc thermique 90 |
| HSV-1 : | Herpès simplex virus type 1 |
| HT29 : | lignée cellulaire cancéreuses du côlon humain |
| IC₅₀ : | Concentration cytotoxique à 50% |
| IMR32 : | lignées cellulaires cancéreuses neuroblastome humaines |
| MCF-7 : | lignées cellulaires cancéreuses adénocarcinome du sein humain |
| MGC-803 : | Lignées cellulaires cancéreuses Gastrique |
| Mtb : | Mycobacterium Tuberculosis |
| MTT : | Réactif de test de cytotoxicité [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-diphényltétrazolium |
| NCI-60 : | Programme de criblage de lignées cellulaires humaines |
| PDE-1V : | phosphodiesterase type 1 |
| RuAAC : | Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le Rutenium |

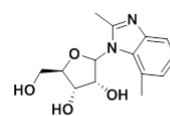
T47D : lignées cellulaires cancéreuses du sein
TNF- α : Facteur de nécrose tumoral alpha
UO-31 : Lignées cellulaires embryonnaires humaines du rein
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH-1-Pr virus de l'immunodéficience humaine de liaison à la protéase de type 1

Introduction générale

La tendance moderne de la chimie organique pousse davantage vers la synthèse de molécules organiques potentiellement utiles telles que les produits pharmaceutiques, cosmétiques et agrochimiques¹. La force de toute molécule organique est mesurée en termes de la faible dose, non contraignante et efficace d'un site récepteur spécifique pour contrôler la réplication de micro-organismes nuisibles en inhibant la maladie. La chimie hétérocyclique est l'une des disciplines les plus importantes de la chimie organique. Elle est une ressource renouvelable de nouveaux composés car un grand nombre de permutations et de combinaisons peuvent être faites entre le carbone, l'hydrogène et les hétéroatomes pour concevoir le composé désiré avec une activité biologique ciblée. La chimie hétérocyclique a donc attiré l'attention des chercheurs à travers les décennies de la synthèse organique. La famille des hétérocycles azoté inclut plus de 12 000 produits ordinaires. Le benzimidazole est un composé organique aromatique hétérocyclique². C'est un pharmacophore important et une structure privilégiée en chimie médicinale. Ce composé est de nature bicyclique et consiste en la fusion du benzène et de l'imidazole. De nos jours, c'est un fragment de choix qui possède de nombreuses propriétés pharmacologiques. Le benzimidazole le plus important dans la nature est le N-ribosyl-diméthylbenzimidazole, qui sert de ligand axial au cobalt dans la vitamine B12³. Le noyau benzimidazole est présent dans de nombreuses catégories d'agents thérapeutiques tels que les antimicrobiens^{4,5,6,7,8,9,10,11}, les antiviraux^{12,13}, les antifongiques^{14,15,16,17}, les antiparasites¹⁸, les anticancéreux^{19,20,21}, les antalgiques anti-inflammatoires^{22,23,24,25}, les antioxydants²⁶, les anti-HIV^{27,28,29}, les antidépresseurs³⁰, les antiplasmodiales³¹, antileishmaniens^{32,33,34} et les anticoagulants³⁵.



vitamine B12

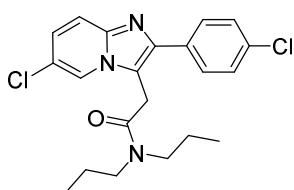


N-ribosyl-dimethyl benzimidazole

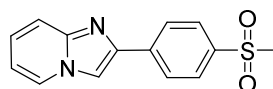
Au cours de la dernière décennie, La chimie click a connu une progression énorme au niveau de la synthèse des molécules hétérocycliques 1,2,3-triazole biologiquement actives³⁶. Ceci

peut s'exprimer par l'attention très étendue de la part des chercheurs à travers les nombreuses publications scientifiques. Surtout la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par le cuivre (I) (CuAAC). De ce qui précède, le noyau de 1,2,3-triazole a été utilisé dans de nombreuses approches synthétiques³⁷. Plusieurs composés contenant cet hétérocycle ont présenté une large gamme d'activités biologiques, tels que l'activité anti-VIH^{38,39,40}, antifongique^{41,42,43}, antiplasmodial^{44,45}, anticancéreux^{46,47,48,49,50,51,52}, antileishmanienne^{53,54,55}, antibactérienne^{56,57,58}, anti-inflammatoire^{59,60}, antituberculeux^{61,62,63,64,65,66}, antioxydant⁶⁷, antitrypanosomal⁶⁸, antimalaria⁶⁹ et Antiviral^{70,71,72}.

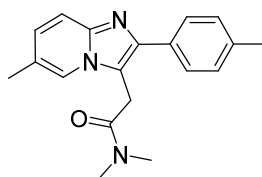
Le benzimidazopyridine est un pharmacophore important, largement répandu dans de nombreux composés biologiquement actifs. Ces motifs sont présents dans la structure de nombreuses substances pharmacologiques, qui ont des propriétés dans des pathologies du système nerveux central, anxiolytique (Alpidem®)^{73,74,75}, antiulcéreux (Zolimidine®)^{76,77,78,79} et hypnotique [Zolpidem (Stilnox®)]^{80,81}. ou encore des propriétés anticancéreuse⁸² antituberculeuse⁸³ antimalariale⁸⁴. Pour toutes ces raisons, les dérivés du benzimidazopyridine ont fait l'objet d'un nombre important de publications et brevets ces dix dernières années.



2-(6-chloro-2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-*N,N*-dipropylacetamide (Alpidem®)



2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine (Zolimidine®)



N,N-dimethyl-2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide (Zolpidem (Stilnox®))

Considérant l'importance du benzimidazole, du noyau triazole, et dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules actives. Nous nous sommes intéressés dans cette thèse à synthétiser de nouveaux dérivés de benzimidazoles hybrides avec le noyau triazole et aussi la synthèse de nouveaux dérivés de benzimidazopyridine.

Le premier chapitre de cette thèse présente une étude bibliographique sur la synthèse des dérivées de benzimidazole ainsi que leur activité biologique.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude bibliographique de la chimie de click et l'activité biologique des dérivées de 1,2,3-triazole.

Dans le troisième chapitre la synthèse des dérivées de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** a été rapportée. Ces composés ont été synthétisés par l'action de bromure propargyle sur de 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5(a-h)**. Nous avons ensuite réalisé la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) des dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** vis-à-vis des différents azoture, afin d'aboutir à de nouveaux composés de dérivés hybrides chalcone-benzimidazole-1,2,3-triazole.

Par la suite, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés d'imidazoles [1,2-*a*]pyridines **31(a-g)** par une simple condensation entre 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5(a-h)** et le 2-Aminobenzimidazole.

A la fin de ce chapitre, nous avons fait une activité antibactérienne sur quatre bactéries qui ont été testées vis-à-vis quelques composés synthétisés **29(a-h)** par la méthode d'aromatogramme et par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition.

Aussi une activité anticancéreuse a été réalisée avec quelques dérivés de hybrides triazole-benzimidazole-chalcone (**26(c,f)**, **27(b,g)** et **28(b,c)**) sur trois lignées cellulaires. Lignée cellulaire de cancer du sein métastatique MDA-MB-231, le cancer du sein luminal non métastatique T47-D et les lignées cellulaires de cancer de la prostate métastatique PC3.

Parmi les composés qui ont été testés sur les trois lignées cellulaires les plus actifs sont **26f**, **27b** et **27g**.

Enfin le travail expérimental sera détaillé dans le dernier chapitre.

Chapitre I Etude bibliographique sur les benzimidazoles

I-1 Introduction

Le benzimidazole est l'un des plus anciens hétérocycles azotés connus et qui a été synthétisé pour la première fois par Hoebrecker, puis par Ladenberg et Wundt au cours de 1872-1878.^{85,86}

La partie hétérocyclique du système cyclique benzimidazole est appelée glyoxaline iminazole, 1,3-diazole et imidazole⁸⁷.

L'imidazole (**1**), terme utilisé le plus fréquemment, désigne un système hétérocyclique à cinq chaînons contenant un groupe imino et de l'azote tertiaire libre (**Figure I-1**)⁸⁷.

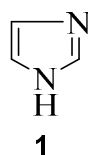


Figure I-1 : Structure de l'imidazole.

Le système cyclique dans lequel le noyau benzénique est fusionné aux positions 4,5 du noyau imidazole (**1**) est désigné benzimidazole (**2**). La numérotation systématique du système cyclique benzimidazole est représentée dans la structure (**Figure I-2**).

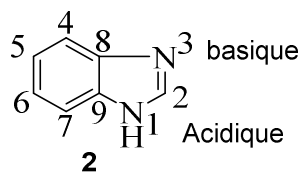


Figure I-2 : Système de numérotation dans le benzimidazole.

Bien que le benzimidazole soit décrit dans (2) comme possédant le proton en N1, il existe en réalité un échange rapide entre les atomes d'azote -NH- et =N-, et deux tautomères, (2) et (2a) peut être dessinée pour la molécule de benzimidazole (**Figure I-3**). La tautomérie se produit soit par un processus intermoléculaire impliquant deux molécules de benzimidazole ou plus, soit par des interactions avec un solvant protique tel que l'eau⁸⁸.

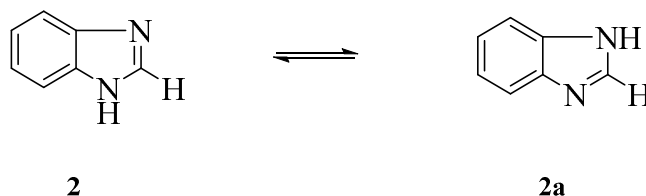


Figure I-3 : Tautomérie dans le benzimidazole.

Le cycle imidazole a été trouvé dans plusieurs produits naturels, dont l'histidine α -aminoacide, constituant normal de la plupart des protéines⁸⁸.

Le benzimidazole et ses analogues sont des pharmacophores importants et des structures privilégiés dans la chimie médicinale. Ils ont été figuré dans un certain nombre de médicaments utilisés cliniquement, la synthèse de ces composés contenant du benzimidazole a fait l'objet d'une attention considérable dans divers domaines de la chimie⁸⁸.

Un certain nombre de méthodes de synthèse ont été développées afin de découvrir une variété de nouveaux réactifs pour leur préparation.

La combinaison entre les dérivés de benzimidazole et d'autres hétérocycles tels que le triazole, l'oxazole, le thiazole, la coumarine et les benzimidazole conduits à des molécules qui possèdent une activités pharmacologique importante.⁴⁻⁵

I-2 Les méthodes de synthèse des benzimidazoles

En raison de l'importance de diverses activités biologiques que présentent les benzimidazoles et leurs dérivés, Le développement des nouvelles méthodes de synthèse des benzimidazoles est devenue un objet de synthèse organique.

Le premier benzimidazole a été préparé en 1872 par Hoebrecke⁸⁵. Il a été obtenu à partir du 2,5-diméthylbenzimidazole par une réduction du 2-nitro-4-méthylacétanilide suivi par une déshydratation.⁸⁹

Plusieurs années plus tard, Ladenburag⁸⁶ a obtenu le même composé par le reflux du 3,4-diaminotoluène avec de l'acide acétique.

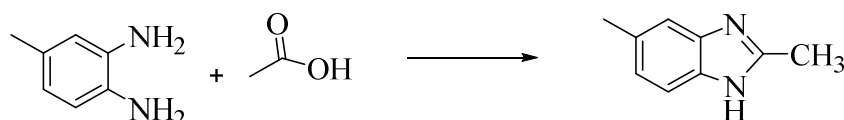


Figure I-4 : Synthèse de 2,5-diméthyl-1H-benzo[d]imidazole.

La plupart des méthodes impliquent la condensation d'ortho phénylenediamine qui réagissent facilement avec la plupart des acides carboxyliques et leurs dérivés, des nitriles ou des ortho esters en présence d'un acide fort tels que l'acide poly phosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide borique ou l'acide p-toluène sulfonique 6, à température élevée. Pour donner des benzimidazoles substitués en 2, habituellement avec un très bon rendement.

Au cours des dernières années des catalyseurs ont été employés pour améliorer à la fois le rendement et la pureté de cette réaction en particulier les acides de Lewis. Ils sont également connus tels que ZrCl₄, SnCl₄, TiCl₄, ZrOCl₂·9H₂O et HFCl₄, les argiles inorganiques, ou des acides minéraux^{90,91},

Récemment, plusieurs méthodes ont été introduites. Des aldéhydes, du chlorure d'acide, de l'*o*-nitrobenzène et des 2-nitroanilines sont utilisés comme des matières de départ pour cette synthèse⁹².

La condensation avec les aldéhydes nécessite un réactif oxydant pour produire le noyau benzimidazole. Différents réactifs oxydants tels que le nitrobenzène, la benzoquinone, le méta bisulfite de sodium, l'oxyde mercurique, le tétra-acétate de plomb, l'iode, l'acétate de cuivre (II), indium per fluorosulfonates d'octane, et ytterbium per fluorosulfonates d'octane, ont été utilisés pour cet objectif¹¹.

I-2-1 par réaction avec des acides carboxyliques

La plus couramment utilisée (la méthode de Phillip⁹³) implique la condensation d'*ortho* phenylenediamine avec des acides carboxyliques ou leurs dérivés, en chauffant les réactifs ensemble en présence d'acide chlorhydrique concentré. le Figure I-5 represent la méthode de synthèse la plus courante pour la préparation d'une large gamme de benzimidazoles.



Figure I- 5 : Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles

Rithe et coll⁹⁴. ont obtenu divers dérivés de benzimidazole avec un rendement modéré à bon, la réaction a été réalisée par condensation d'*o*-phenylenediamine et différents acides aromatiques en présence de chlorure d'ammonium comme catalyseur à 80-90 ° C (Figure I-6). La réaction est verte et économique d'après les auteurs.

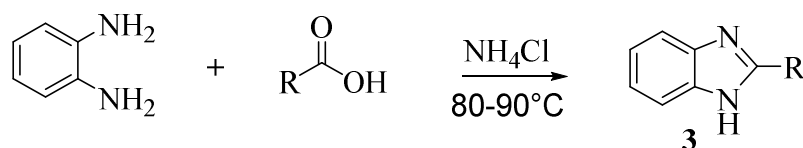


Figure I- 6 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence de chlorure d'ammonium.

Récemment, Saberi et coll⁹⁵. ont rapporté la synthèse des dérivées de 2-benzimidazoles sous irradiation par micro-ondes et sans solvant catalysée par (de l'alumine, du gel de silice et de la zéolite HY) entre l'*o*-phenylenediamine et les acides carboxyliques (aromatique, aliphatique et hétérocyclique). Le mélange réactionnel a été irradié dans un four à micro-ondes domestique pendant 5-9 minutes à 160-560 W.

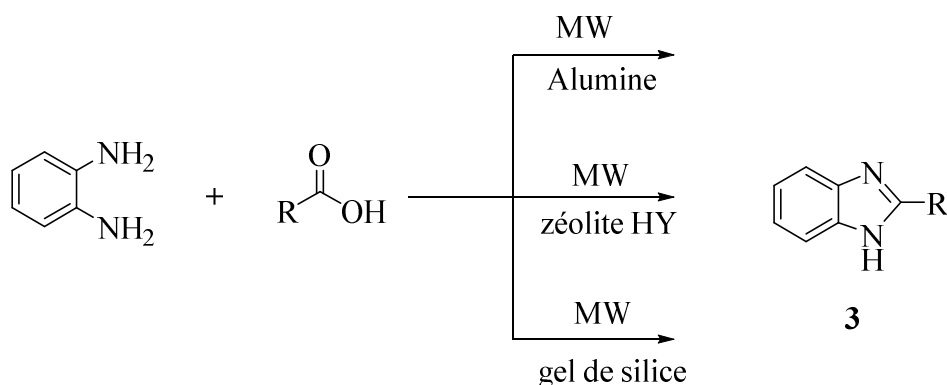


Figure I- 7 : Synthèse de 2-alkyle de benzimidazoles catalysée par (de l'alumine, du gel de silice et de la zéolite HY).

Les acides gras sont utilisés par Seka et Muller⁸⁹ pour préparer les 2-alkyle benzimidazoles par chauffage avec d'*o*-phénylènediamine

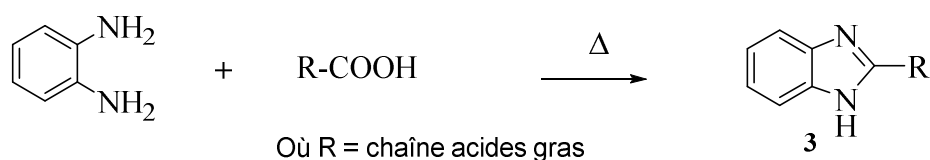


Figure I- 8 : Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles par chauffage.

I-2-2 par réaction avec des aldéhydes

Dans de bonnes conditions, les aldéhydes peuvent réagir avec les *o*-phenylenediamines pour donner des benzimidazoles substitués en position 2.

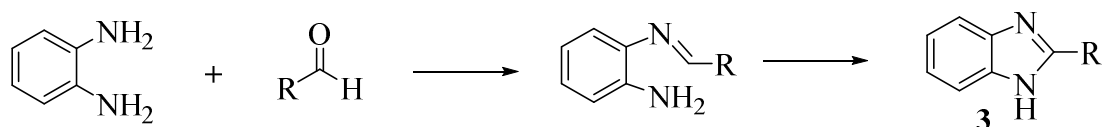


Figure I- 9 : Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles à partir des aldéhydes.

La condensation des phenylenediamines avec des aldéhydes est obtenue par diverses conditions rapportées comme le montre la figure I-11, ceci peut être réalisé en présence de métabisulfite de sodium⁹⁶.

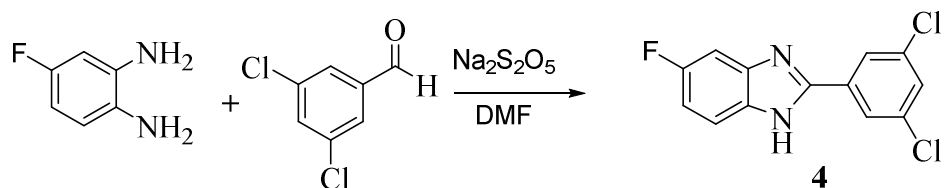


Figure I- 10 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence de métabisulfite de sodium.

Suheyly et coll.⁹⁷ ont rapporté cette réaction, on se basant sur la préformation du produit d'addition bisulfite de l'arylaldehyde pour préparer le benzimidazole, dans lequel une solution éthanolique d'arylaldehyde a été ajoutée séparément à une solution aqueuse de métabisulfite de sodium.

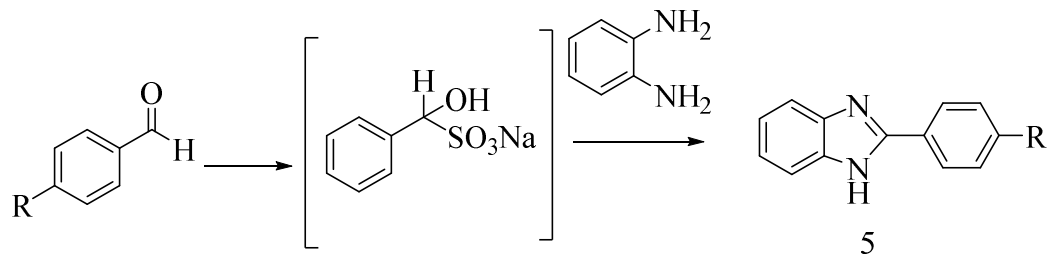


Figure I- 11 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles par la formation de sodium hydroxy(phenyl)methanesulfonate.

Venkateswarlu et coll.⁹⁸ ont rapporté la synthèse de dérivés de benzimidazole à partir d'*o*-phénylènediamine et de diverses aldéhydes. La Synthèse a été réalisée en présence de chlorure de lanthane (10% molaire) dans l'acétonitrile à température ambiante (Figure I-14).

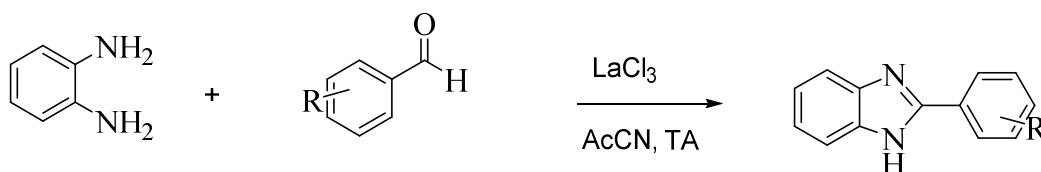


Figure I- 12 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de chlorure de lanthane.

Rushi et coll.⁹² ont rapporté la synthèse des benzimidazoles à partir d'*o*-phénylènediamine et d'aldéhydes en présence d'une quantité catalytique de triflate d'indium [In(OTf)₃] à température ambiante et sans solvant, les benzimidazoles ont été synthétisés avec d'excellents rendements.

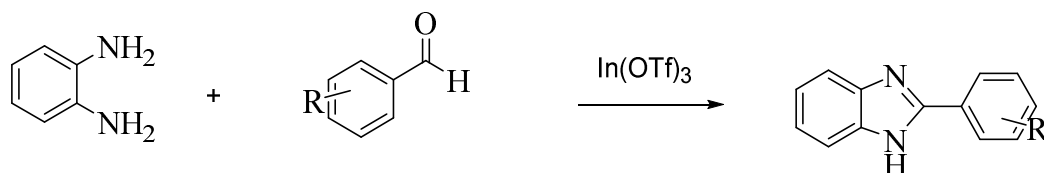


Figure I- 13 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de triflate d'indium.

Une série de dérivés de benzimidazole a été synthétisée avec de bons rendements par réaction d'*o*-phénylènediamine et de différents aldéhydes aromatiques en présence d'hexafluoroaluminate de sodium, Na₃AlF₆, comme catalyseur à 50 °C.⁹⁹

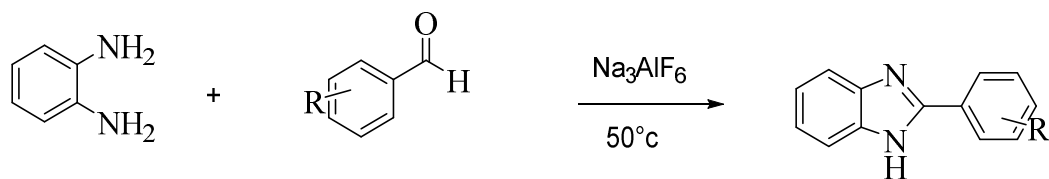


Figure I- 14 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence en présence de hexafluoroaluminat de sodium.

Birajdar et coll.¹⁰⁰. Ont décrit une nouvelle méthodologie pratique et facile pour la synthèse de 1*H*-benzo [*d*] imidazoles 2-substitués par une cyclisation oxydative de l'*o*-phénylènediamine et de différents aldéhydes en utilisant le dibromure de dioxane, en tant que catalyseur.

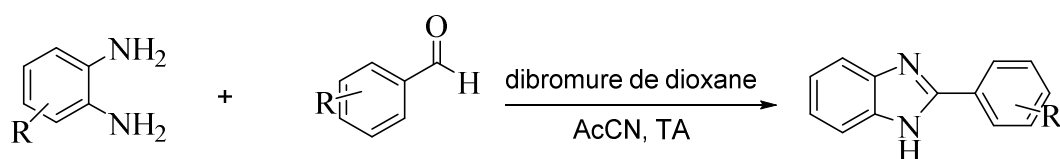


Figure I- 15 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles en présence dibromure de dioxane.
I-2-3 par réaction avec des nitriles

Le bromure de cyanogène réagira avec les *o*-phénylènediamines pour donner le 2-aminobenzimidazole **6** avec de bons rendements. La réaction est réalisée en mélangeant des quantités équimoléculaires des réactifs en suspension aqueuse¹⁰¹.

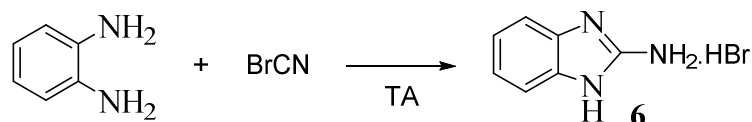


Figure I- 16 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles à partir de bromure de cyanogène.

Pellizzari a obtenu des dérivés de benzimidazole par traitement d'*o*-aminophénylurée avec du bromure de cyanogène.

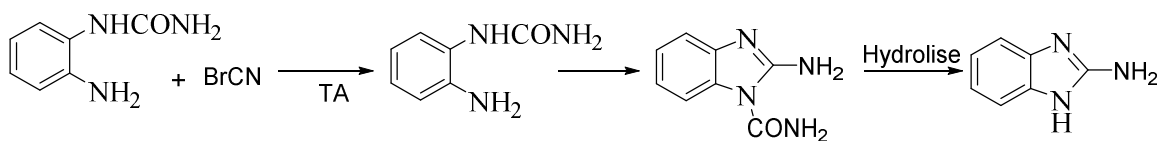


Figure I- 17 : Synthèse de 2-aryle de benzimidazoles à partir de bromure de cyanogène et d'*o*-aminophénylurée.

I-3 Activité biologiques des benzimidazoles

Le noyau benzimidazole est présent dans de nombreuses molécules bioactives naturelles et utile dans le développement de molécules biologiquement significatives. Les dérivés du benzimidazole se sont avérés présenter de nombreuses applications thérapeutiques, comme anti-inflammatoires,^{102,88,103} ,^{104,105} antituberculeuse^{106,107,108,109} antimicrobiennes^{110,111,112}, antihelmentic¹¹³, antihypertensives, antivirales, anti-VIH¹¹⁴,

anticancéreuses^{115,116} et antioxydants. L'optimisation des structures à base de benzimidazole a donné naissance à divers médicaments actuellement disponibles sur le marché (Figure I-18).

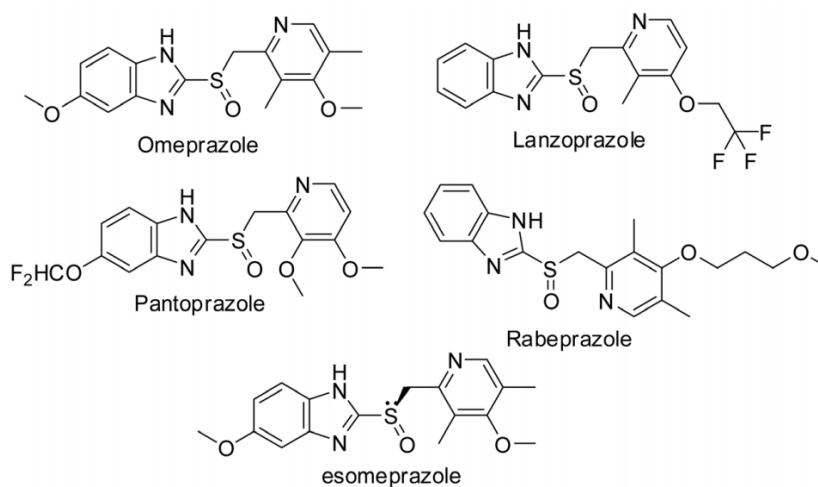


Figure I- 18 : Médicaments actuellement disponibles dans le marché.

I-3-1-Activité antibactérienne

Ansari et coll.⁴ ont synthétisé de nouvelles azétidine-2-one **7** et les ont évaluées pour leur activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus*. Les composés testés ont montré leur efficacité contre les bactéries à Gram positif. Le caractère lipophile fort de la molécule joue un rôle essentiel dans la production d'effets antimicrobiens.

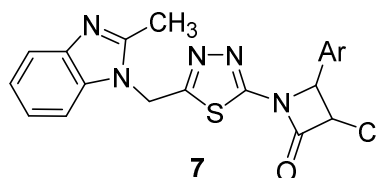


Figure I- 19 : Azétidine-2-one.

Une nouvelle série de 1-[(phényl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) méthyl-1H-benzimidazole **8** substitué en 2 a été synthétisée par Gowda et coll.¹¹⁷. Les nouveaux composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antibactérienne *in vitro* par la méthode de dilution (CMI en ug / mL) contre les bactéries Gram positives, *E. coli*, *S. aureus* et les bactéries Gram négatives, *Pseudomonas aeruginosa*.

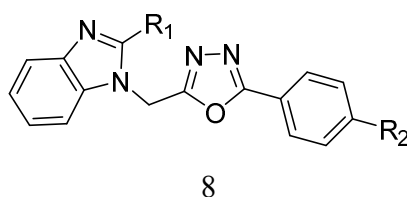


Figure I- 20 : Dérivées de 1 - [(phényl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) méthyl-1H-benzimidazole substitué en 2.

Les dérivés de 1*H*-benzimidazole-2-yl thioacétylpipérazine (**9**, **10**, **11**) ont été synthétisés et évalués pour leur activité contre *T. spiralis* ainsi que pour leur activité anti nématode *in vivo* contre *S. obvelata*.

Les tests d'activité *in vitro* montrent que la plupart des composés présentent une activité supérieure à celle de l'albendazole contre *T. spiralis* et comparable à celle de l'ivermectine. Certains des composés ont présenté une activité de 96.0%, 98.2% et 100% à une dose de 200 µg / mL après 48 heures. Certains des composés se sont avérés les plus actifs avec 76%, 73% et 77% contre *S. obvelata*¹¹⁸.

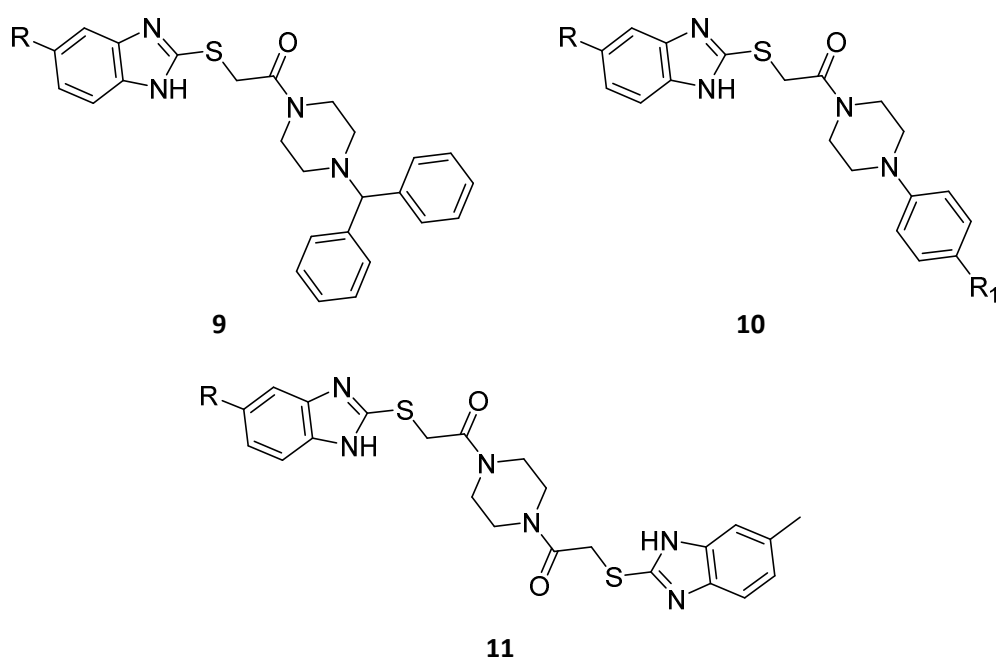


Figure I- 21 : Dérivés de 1*H*-benzimidazole-2-yl thioacétylpipérazine (**9**, **10**, **11**).

Gupta et Rani¹¹⁹ ont synthétisé le 2-thio halogéno nitro phénylbenzimidazole **12** par condensation d'halogéno nitrobenzènes et de sel de sodium de 2 mercapto benzimidazole et ont testé leur activité antifongique contre *Helminthosporium sativum*, *A. niger* et *Fusarium oxysporum* par la méthode de germination. Le pourcentage d'inhibition a été enregistré à 10 ppm.

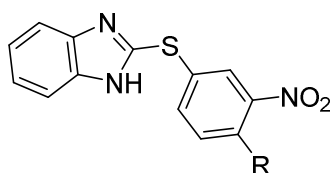


Figure I- 22 : Dérivés de 2-thio halogéno nitro phénylbenzimidazole **12**.

Ghoneim et al.¹²⁰ ont synthétisé les dérivés 2-[(4-aminophényl) sulfonyl] benzimidazole **13** et ont testé leur activité antimicrobienne contre *E. coli* par la méthode de diffusion à la gélose.

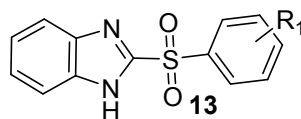


Figure I- 23 : Dérivés de 2 - [(4-aminophényl) sulfonyl] benzimidazole **13**.

De plus, le produit ci-dessus a été encore modifié par Masaki et coll¹²¹, entraînant la formation d'un composé similaire ayant une activité antibactérienne similaire à celle de l'oméprazole.

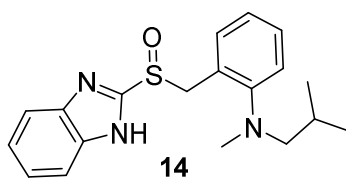


Figure I- 24 : 2-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)sulfinyl)methyl)-N-isobutyl-N-methylaniline.

Hu et coll¹²², ont développé une série de dérivés de benzimidazole et ont découvert que le dérivé avec une liaison étherée dans le benzimidazole présentait une activité antimicrobienne encore meilleure que la pénicilline.

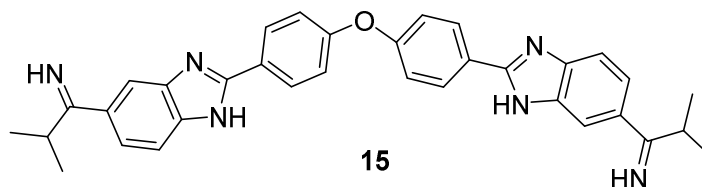
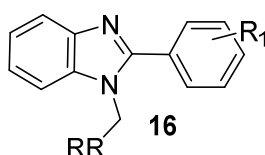


Figure I- 25 : 1-(2-(4-(4-(6-(1-imino-2-methylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenoxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-methylpropan-1-imine.

I-3-2-Activité anti-inflammatoire et analgésique

La synthèse et l'activité anti-inflammatoire du phényl benzimidazole (1) ont été rapportées par Leonardo et al¹²³. Les composés **16a**, **16b**, **16c** et **16d** (R= Cl) ont été criblés pour l'activité anti-inflammatoire et ils ont montré un pourcentage d'inhibition (22.1%, 52.2%, 54.6% et 49.6%) à 50 mg / kg par dose. Avec ces valeurs, le composé présentait une inhibition maximale de l'œdème (54,6%) à des doses de 50 mg / kg.



RR= Morpholine, diphénylamine, diméthylamine, imidazole, R₁ = Cl

Figure I- 26 : Dérivés de phényl benzimidazole. **16**

Certains benzimidazoles 2-substitués **17** ont été synthétisés par condensation de l'*o*-phénylènediamine avec du 2-coumaranonylacétique leur activité anti-inflammatoire et analgésique a été évaluée par Khan et Nandan¹²⁴.

Les composés se sont avérés avoir une activité anti-inflammatoire significative à la dose de 50 mg / kg.

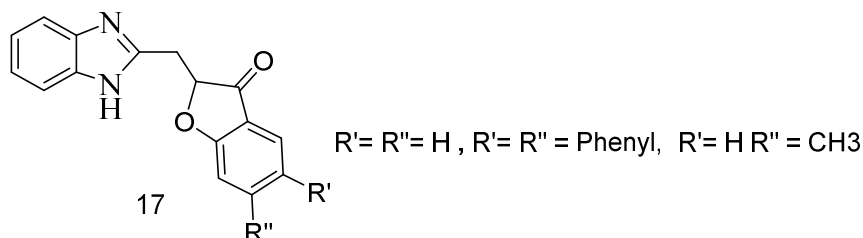


Figure I- 27 : Dérivées de 2-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-5,6-dialkylbenzofuran-3(2H)-one.

Certains imino sucres de méthylbenzimidazole **18** ont été préparés et leurs activité anti-inflammatoire a été étudiée par l'essai biologique de granulome sur pellets de coton chez le rat et l'indométacine comme étalon de référence. Les valeurs en % d'inhibition du granulome ont été déterminées pour chaque composé.

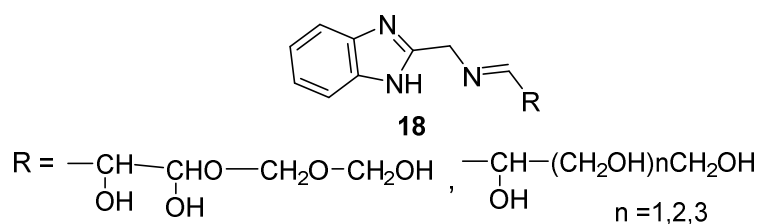


Figure I- 28 : Dérivées d'imino sucres de méthylbenzimidazole.

Des synthèses d'une série de *N*-(acridine-9-yl)-4-(benzo [d] imidazol / oxazol-2-yl) benzamides **19** ont été rapportées par Sondhi et coll.¹²⁵ le composé contenant R₁ = NO₂, R₂ = H, R₃ = H a montré une activité *in vitro* significative contre CDK-5 (IC₅₀ = 4,6 IM) et CDK-1 (IC₅₀ = 7,4 IM) et le composé ayant R₁ = Cl, R₂ = H, R₃ = H a présenté une activité inhibitrice modérée de la CDK-5 (IC₅₀ = 7,5 IM). Les autres composés présentaient des activités anti-inflammatoires et analgésiques modérées.

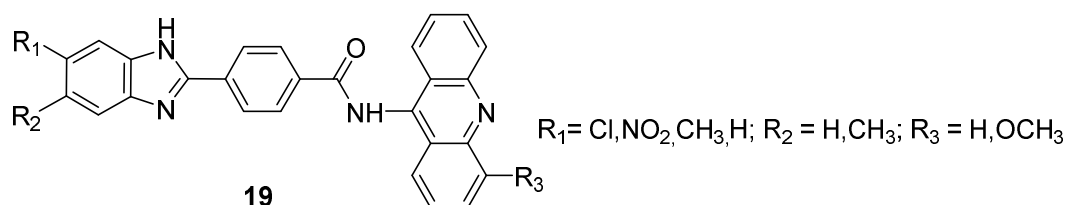


Figure I- 29 : Dérivées *N*-(acridine-9-yl)-4-(benzo [d] imidazol / oxazol-2-yl) benzamides.

I-3-3-Activité antituberculeuse:

Gobis K et coll¹²⁶, ont découvert divers nouveaux analogues du benzimidazole et ont évalués leurs activités anti tuberculeuses. Les analogues bromo substitués ont montré une excellente activité contre Mycobacterium tuberculosis et Mycobacterium bovis avec une concentration inhibitrice moyenne (CMI) allant de 0,75 à 1,5 µg / mL. Le composé (5-bromo-2- (2-cyclohexyléthyl) -1H-benzo [d] imidazole) (**1**) a montré la puissance la plus élevée.

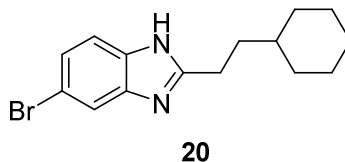


Figure I- 30: 5-bromo-2- (2-cyclohexyléthyl) -1H-benzo [d] imidazole.

Ramprasad J et coll.¹²⁷ ont préparé une nouvelle série de dérivés d'imidazo (1,3,4) thiadiazole-benzimidazole. Les composés synthétisés ont été criblés pour l'activité antituberculeuse. Il a été trouvé que la plupart des dérivés présentaient une activité antituberculeuse avec une CMI de 3,125 mg / ml. Le 5-chloro-2- (6- (4-méthoxyphényl) -2-p-tolylimidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazol-5-yl) -1H-benzo [d] imidazole **21** était le dérivé le plus puissant.

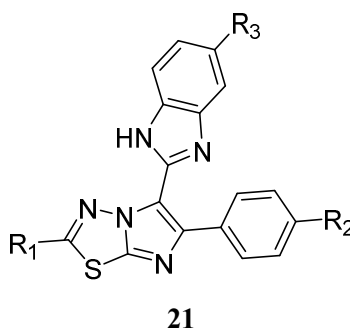
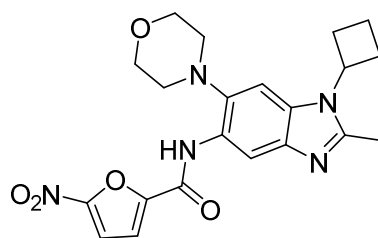


Figure I- 31 : Dérivés d'imidazo (1,3,4) thiadiazole-benzimidazole.

Gong Y et Coll¹²⁸. ont synthétisé divers composés à base de benzimidazole et les ont évalués contre la tuberculose répliquative et non répliquative (Mtb). L'étude a révélé que de nombreux composés présentaient une activité antituberculeuse, mais que le *N*- (1-cyclobutyl-2-méthyl-6-morpholino-benzo [d] imidazol-5-yl) -5-nitrofurane-2-carboxamide et le *N*- (1-isopentyl-2) le méthyl-6-morpholino-1H-benzo [d] imidazol-5-yl) -5-nitrofurane-2-carboxamide **22** étaient plus actifs.



22

Figure I- 32: *N*-(1-cyclobutyl-2-méthyl-6-morpholino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)-5-nitrofuran-2-carboxamide.

I-3-4-Activité anthelminthique

Solominova et coll.¹²⁹ ont rapporté la synthèse de dérivés de l'ester méthylique de l'acide 2-benzimidazole carbamique **23**. Les composés **23a** et **23b** présentaient une activité anthelminthique contre les larves de *Nippostrongilus*, *Ankilostoma* et *Haemonhus* qui dépassaient 65% lors de l'administration par voie orale chez les animaux (rats, moutons, chiens) à une dose de 2,5 à 50 mg / kg. Dans un autre groupe d'animaux, l'action d'inhibition est inférieure à 40% lors de l'administration par voie orale à une dose de 50-100 mg / kg.

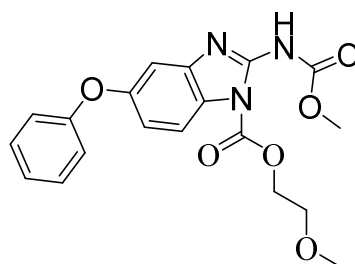


Figure I- 33 : 2-méthoxyethyl 2-((méthoxycarbonyl)amino)-5-phénoxy-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate **23a**.

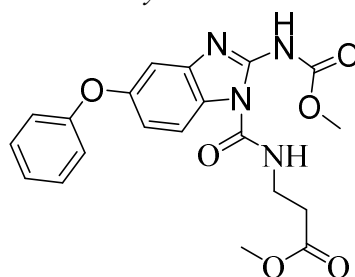


Figure I- 34 : Méthyl 3-(2-((méthoxycarbonyl)amino)-5-phénoxy-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxamido)propanoate **23b**.

I-3-5-Activité anti hypertensives

M. C. Sharma et coll.¹³⁰, ont apporté la synthèse de série d'acide 4'- (6-méthoxy-2-substitué-benzimidazole-1-ylméthyl) -biphényl-2-carboxylique **24** qui a été synthétisée rapidement avec de bons rendements à partir de 4-méthoxy-1, 2-phénylènediamine et de différents acides carboxyliques substitués en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en tant que catalyseur. Certains de ces composés présenter une activité antihypertensive excellente.

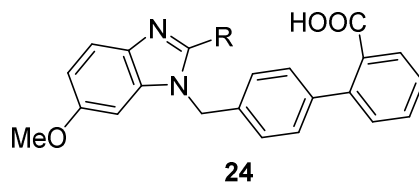


Figure I- 35 : Dérivées d'acide 4'- (6-méthoxy-2-substitué-benzimidazole-1-ylméthyl) -biphényl-2-carboxylique.

I-3-6-Activité antioxydante

Cole et coll.¹³¹ ont signalé que le 5-hydroxybenzimidazole et le 5-hydroxy-2-méthylbenzimidazole étaient des antioxydants efficaces. L'incorporation de thiadiazoles, de triazoles et de leurs contreparties à chaîne ouverte, c'est-à-dire les thiosemicarbazides en position 1 du benzimidazole, entraîne une activité antioxydante. Une substitution supplémentaire de divers substituants aryle et alkyle sur ces hétéro noyaux à la position 1 a également donné de puissants antioxydants (**25-28**). Parmi ceux-ci, les dérivés de semicarbazide ont produit des effets inhibiteurs plus forts sur les niveaux de peroxydation lipidique ainsi que le modèle DPPH.¹³²¹³³

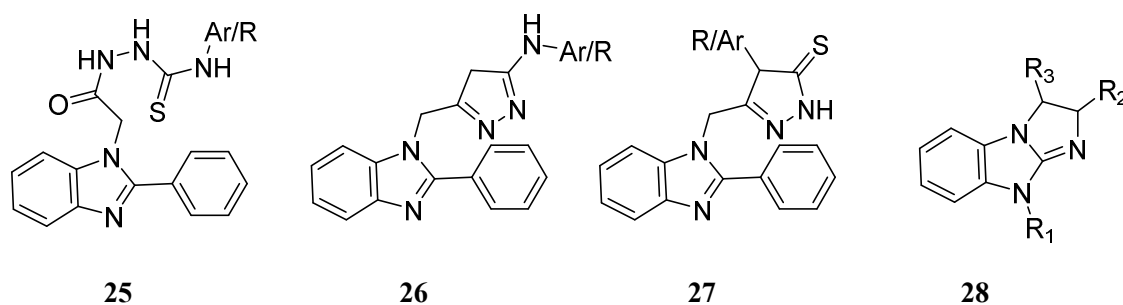


Figure I- 36 : Inhibiteurs de la peroxydation lipidique.

Des synthèses de quelques dérivées de 6-fluoro-2-(indolin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole substituée en 5 ont été rapportées par Alagoz et coll.¹³⁴ dans lesquels des groupes indole et 1,4,4,4-tétraméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène ont été fixés au cycle à 2 positions et soumis à un essai d'activité antioxydante.

Le composé **29** a montré un puissant effet de piégeage sur l'anion superoxyde à une concentration 10^{-3} M.

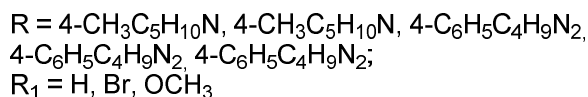
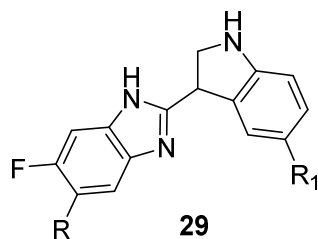


Figure I- 37: Dérivées 6-fluoro-2-(indolin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole substituée en 5.

I-3-7-Activité antivirale

La synthèse de 2- (benzylthio) -5,6-dichloro-1- (β-D-ribofuranosyl) benzimidazoles **27** a été rapportée par Devivar et coll.¹². Les composés **30a**, **30b** et **30c** (R= SO₂CH₃) exercent une activité antivirale contre HSV-1 et HCMV et le composé **30c** a montré une activité maximale à une concentration inhibitrice à 90% (μM).

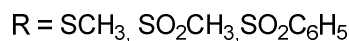
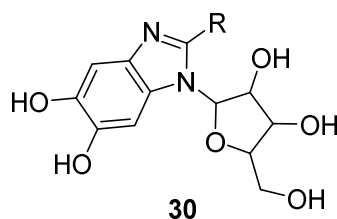


Figure I- 38 : Dérivées de 2- (benzylthio) -5,6-dichloro-1- (β-D-ribofuranosyl) benzimidazoles.

Hwu et coll.¹³⁵ ont décrit la synthèse de composés conjugués benzimidazole-coumarine et évalué contre le virus de l'hépatite C; deux composés **31** et leurs dérivés **32** ont montré des valeurs de IC₅₀ de 3,4 μM et 4,1 μM, respectivement. À une concentration de 5,0 μM, le composé **32** inhibe la réplication de l'ARN du VHC de 90% et n'a aucun effet sur la prolifération cellulaire.

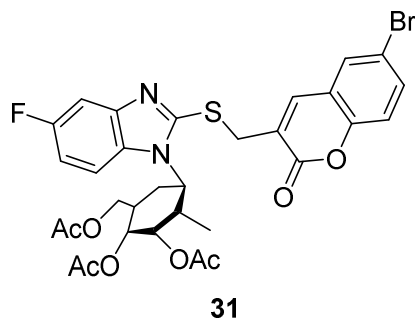


Figure I- 39 : (1R,2R,3R,6R)-4-(acetoxymethyl)-6-(2-(((6-bromo-2-oxo-2H-chromen-3yl)methyl)thio)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)cyclohexane-1,2,3-triyl triacetate.

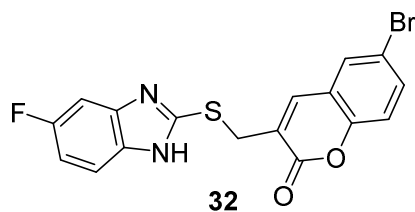


Figure I- 40 : 6-bromo-3-(((5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-2H-chromen-2-one.

Yu Luo et coll.¹³⁶ Ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de benzimidazole et évalués leur activité anti-virus de l'hépatite B (VHB) et leur cytotoxicité dans la lignée cellulaire HepG2.2.15. Le composé **33**, avec la IC₅₀ 81.2, était le composé le plus prometteur et a été choisi comme composé de référence pour une optimisation ultérieure.

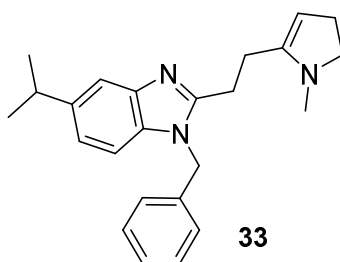


Figure I- 41 : N-benzyl-5-isopropyl-2-(2-(1-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole.

I-3-8- Activité Anticancéreuse

Quelques nouveaux benzimidazole-4,7-diones substitués en position 2 **34** ont été synthétisés et rapportés par Gellis et al¹³⁷. Parmi les composés **34a**, **34b** et **34c** (10 µM, 8 µM et 3 µM), **31c** a présenté une excellente activité cytotoxique contre le côlon (HT29), des lignées cellulaires cancéreuses du sein (T47D) et du poumon (A549) et ont présenté les valeurs de IC₅₀ les plus basses en µM, soit (3 µM).

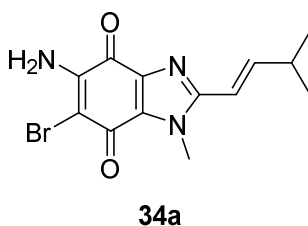


Figure I- 42 : 5-amino-6-bromo-1-methyl-2-(3-methylbut-1-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-4,7-dione

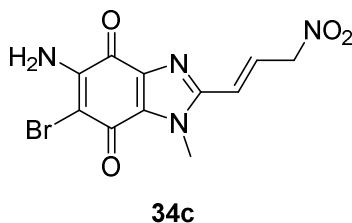


Figure I- 43 : 5-amino-6-bromo-1-methyl-2-(3-nitroprop-1-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-4,7-dione.

Une série de nouveaux pyrimidyl-thiométhyl-benzimidazole **35** pyrimidyl-sulfinyl-méthylbenzimidazole **36** a été synthétisée et rapportée par Bariwal et coll.¹³⁸ les composés ont été évalués pour l'activité antiulcéreuse. Les composés **35** et **36** à des doses de 10 et 30 mg / kg ont réduit la formation de l'ulcère de manière significativement comparable au composé standard (oméprazole) et le composé **36** (dérivé de sulfinyle) était plus efficace que **35** (dérivé de thio).

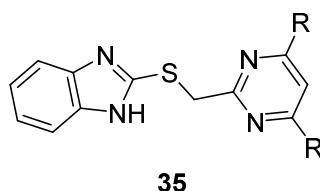


Figure I- 44 : 2-(((4,6-dialkylpyrimidin-2-yl)thio)methyl)-1H-benzo[d]imidazole.

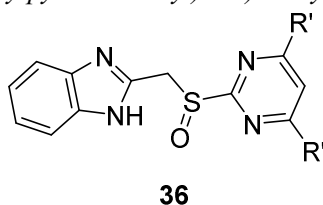


Figure I- 45 : le 2-(((4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)sulfinyl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazole

I-3-9- Activité antiasthmatique

Des synthèses de nouveaux dérivés de benzimidazole ont été rapportées par Kumar et coll.¹³⁹ Les composés ont été testés contre PDE-1V pour un effet anti-asthmatique, les composés **37a**, **37b** et **37c** (R= CH₂CH₂CH₃) ont montré une activité inhibitrice (3,40%, 13,52% et 8,91%) à une dose de 1 µm. Le composé **37b** a montré une activité anti-asthmatique accepté.

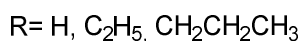
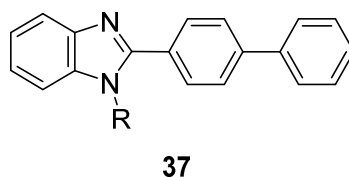


Figure I-46 : 2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(Aryl ou Alky)-1H-benzo[d]imidazole

*Chapitre II Etude bibliographique sur la
chimie de clic et l'activité biologique des
triazoles*

II-1-La chimie de clic :

La chimie du clic favorise l'utilisation de réactions organiques qui permettent la connexion de deux unités différentes dans une réaction facile. Depuis son introduction par K. B. Sharpless en 2001¹⁴⁰, la chimie du clic a permis des approches modulaires pour la génération de nouveaux pharmacophores via un ensemble de réactions chimiques fiables.

La chimie du clic utilise un large éventail de réactions chimiques à rendement élevé, couvrent, elle ne crée que des sous-produits qui peuvent être éliminés sans chromatographie, elles sont stéréospécifiques, simples à réaliser et peuvent être réalisées dans des solvants facilement éliminables ou des solvants verts.

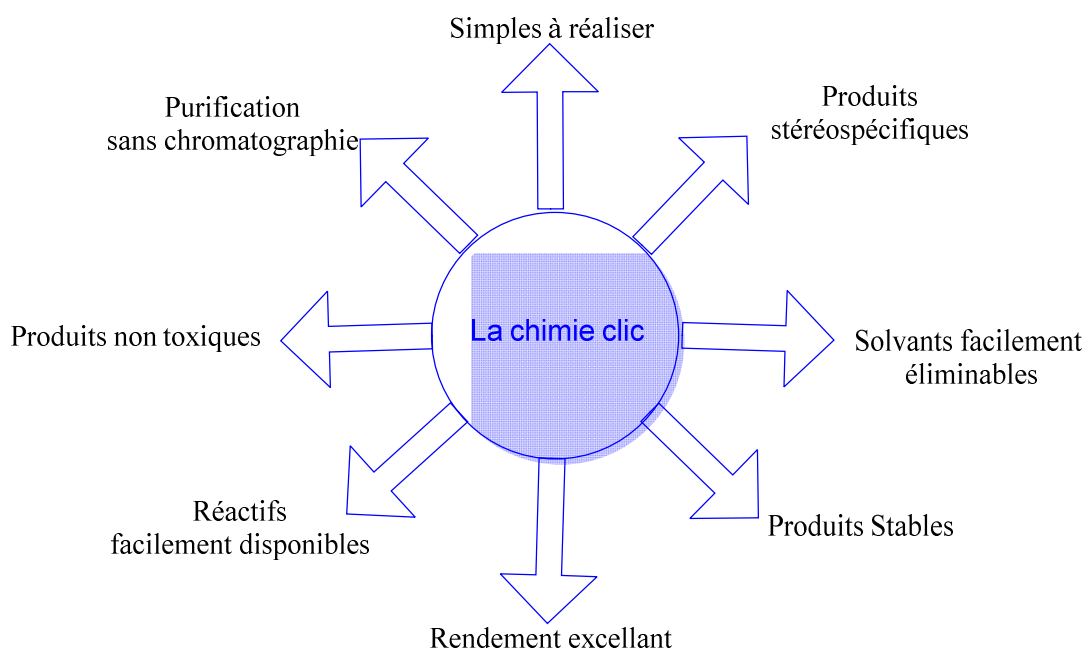


Figure II-1 : Chimie du clic.

Conscients de l'importance et de l'applicabilité pratique de la méthode, un certain nombre de revues décrivant ses divers aspects dans différents domaines scientifiques tels que la chimie des glucides, les polymères, la découverte de médicaments, les matériaux, etc. sont déjà rapportées et apparaissent fréquemment dans la littérature¹⁴¹. Comme l'a souligné le groupe de Barry Sharpless Kolb et al. 2001¹⁴⁰, les réactions au clic sont caractérisées par une force motrice thermodynamique élevée, généralement supérieure à 20 kcal par mol. Les réactions se déroulent rapidement et ont tendance à être très sélectives pour un seul produit. Les réactions de formation de liaison carbone-hétéroatome sont les exemples les plus courants.

La chimie du clic comprend les classes de transformations chimiques suivantes¹⁴²:

- ✓ Cycloadditions d'espèces non saturées. Y compris les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et les réactions de Diels-Alder.
- ✓ Chimie de substitution nucléophile. Par exemple, les réactions d'ouverture de cycle d'électrophiles hétérocycliques contraintes tels que les époxydes, les aziridines, les ions aziridinium et les ions épisulfonium.
- ✓ Chimie du carbonyle du type «non aldol», telle que la formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides.
- ✓ L'Addition à des liaisons multiples carbone-carbone. Par exemple, époxydation, dihydroxylation, azirdination, addition d'halogénure de sulfényle et additions de Michael de réactifs Nu-H.

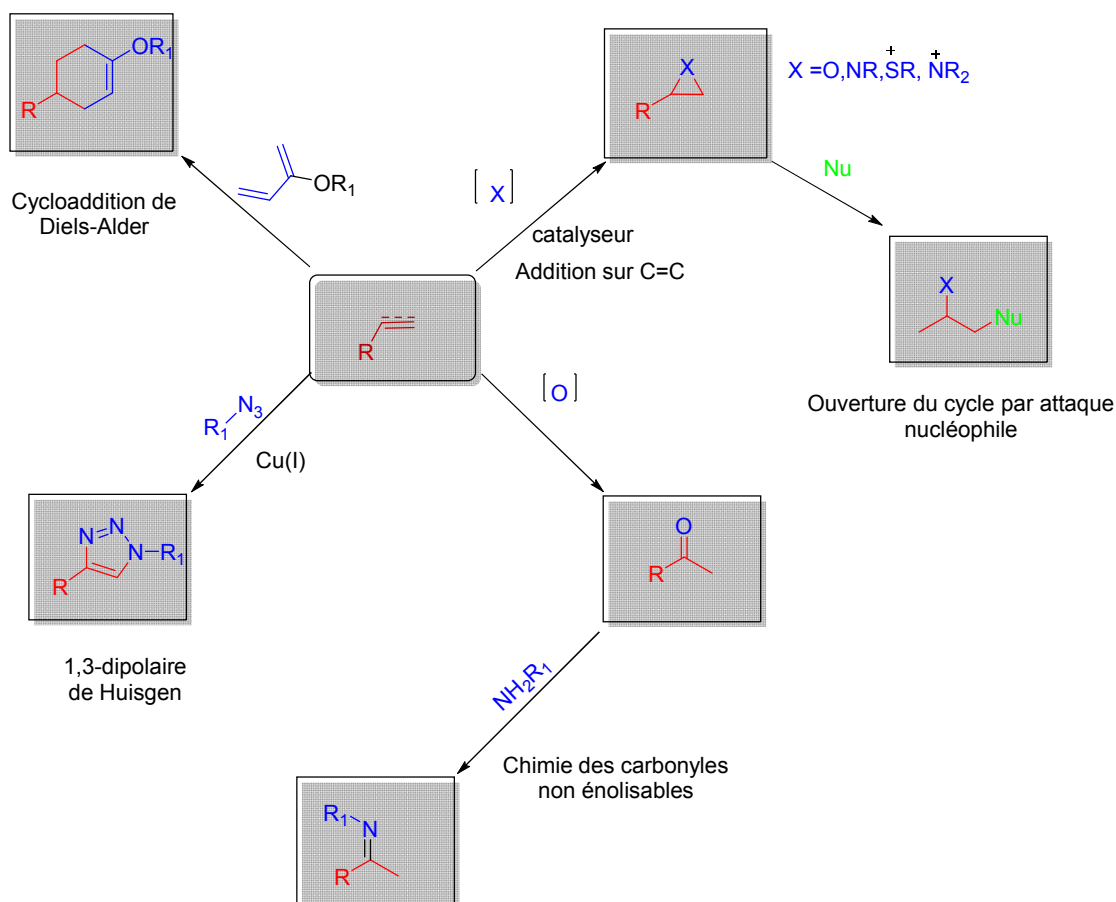


Figure II-2 : Classes de transformations chimiques appartient au chimie de clic.

II-1-1-La Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique (azoture-alcyne)

La réaction entre l'azide et alcyne non catalysée est connue depuis 1893, l'année où A. Michael a annoncé la première synthèse de 1,2,3-triazoles à partir de diéthylacétylène

dicarboxylate et de phénylazide. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen¹⁴⁰.

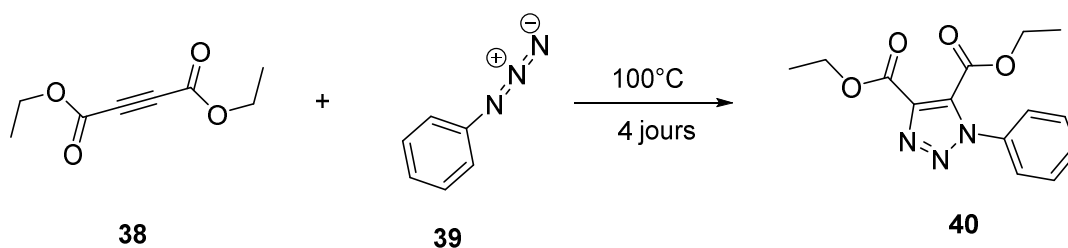


Figure II-3 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique était limitée par les inconvénients notables tels que les besoins de chauffage, le temps de réaction élevé et la formation d'isomères structuraux en raison du manque de sélectivité.

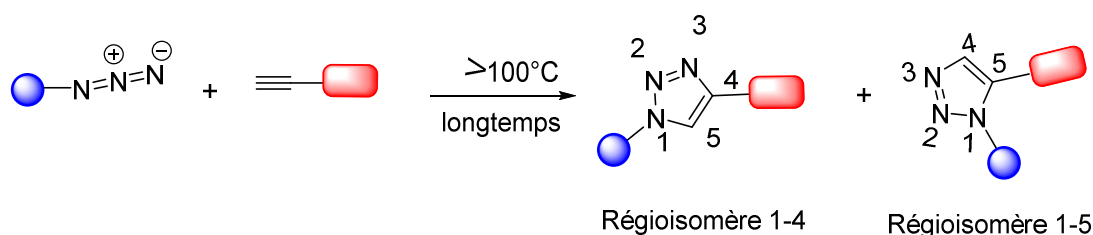


Figure II-4 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique.

La différence entre les niveaux d'énergie HOMO et LUMO de l'azide et de l'alcyne étant comparables, les deux voies dipolaires HOMO et LUMO peuvent fonctionner dans cette réaction, ce qui conduit à un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5-triazole.

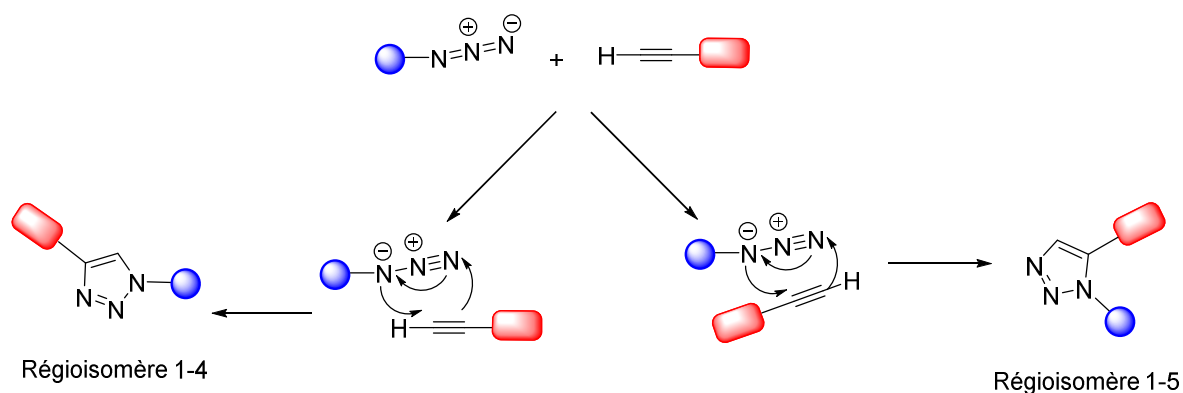


Figure II-5 : Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen classique (thermique).

II-1-1-1-La Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre Cu(I) (CuAAC)

Depuis l'introduction de la catalyse Cu (I), La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre azotures organiques et alcynes est l'un des nombreux outils synthétiques qui est devenu assez connu au cours de la dernière décennie, principalement en raison de sa principale amélioration en termes de vitesse et de régiosélectivité. L'idée révolutionnaire a été introduite indépendamment par les groupes Sharpless et Meldal en 2002¹⁴³.

La merveilleuse modification catalysée par le Cu (I), introduite à l'aube de la dernière décennie, a permis à la cycloaddition de se produire à température ambiante ou avec un chauffage modéré conduisant à la formation exclusive de triazole 1,4-disubstitué avec les étapes de traitement et de purification les plus courtes¹⁴⁴.

La cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) constitue une méthode efficace pour la synthèse de 1,2,3-triazoles désubstitués en 1,4 régiosélective.

L'interaction entre Cu (I) et le alcyne terminal, rend ce dernier un meilleur 1,3-dipolarophile, renforçant sa réaction avec l'azoture¹⁴⁵.

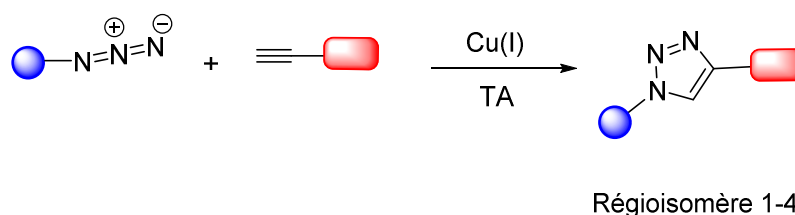
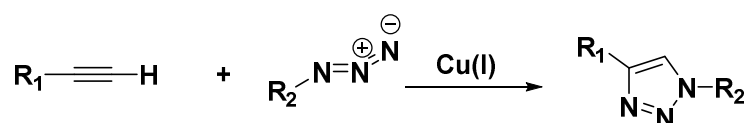


Figure II-6 : Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC).

II-1-1-2-Mécanisme de la réaction du CuAAC

La cycloaddition 1,3-dipolaire classique de Huisgen d'azoture organique avec des dipolarophiles est un processus en seule étape, alors que sa variante catalysée par le cuivre (I) est considérée comme un processus comportant de nombreuses étapes impliquant le cuivre dans les étapes intermédiaires¹⁴⁶.

Dans la phase initiale, le cuivre forme de l'acétylure via la coordination avec alcyne. Dans l'étape suivante, l'azide se lie au cuivre, suivi de la formation d'un métallacycle non conventionnel en cuivre (III). L'intermédiaire subit ensuite une contraction du cycle pour donner un dérivé de cuivre triazolyle, qui lors de la protonolyse donne le produit 1,2,3-triazole souhaité.



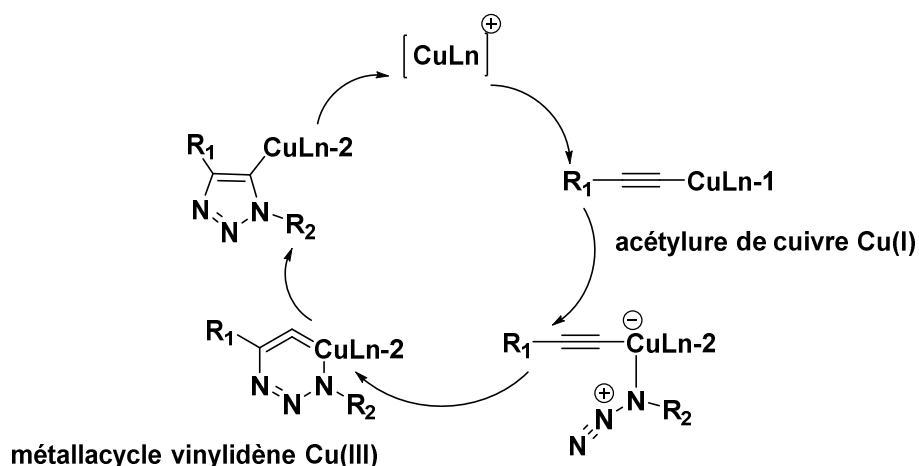


Figure II-7 : Mécanisme de la réaction du CuAAC.

II-1-1-3-Les Catalyseurs utilisés pour la réaction CuAAC

Une grande variété de catalyseurs au cuivre peuvent être utilisés pour la réaction CuAAC à condition que certaines espèces de CuI soient générées [3,4,6–9].

II-1-1-4-La réaction CuAAC catalysée par l'iodure de cuivre (CuI).

Meldal et ses collègues ont rapporté une application très pratique de la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par l'iodure de cuivre dans le jumelage de peptides par des chaînes latérales ou le squelette en phase solide¹⁴⁰. Les deux réactions étaient sélectives pour la formation de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués et ont révolutionné le concept de réactions du clic.

II-1-1-5-La réaction CuAAC catalysée par le sulfate de cuivre penta hydraté ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$).

Sharpless a signalé la possibilité d'utiliser du cuivre (I) généré in situ, obtenu par réduction du sulfate de cuivre pentahydraté ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) avec de l'acide ascorbique, comme catalyseur efficace pour la réalisation de réactions de la cycloaddition azoture-alcyne¹⁴³.

Sharpless et ses collaborateurs¹⁴⁵ ont présenté un exemple idéal de méthode au clic catalysée par $CuSO_4$ en présence d'ascorbate de sodium dans un mélange d'eau et de tert-butanol dans un rapport de 2: 1 à température ambiante.

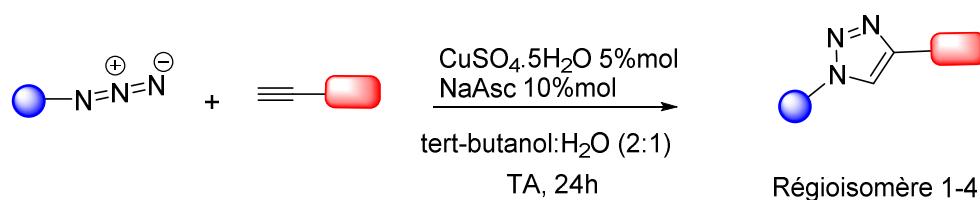


Figure II-8 : Méthode au clic catalysée par $CuSO_4$ en présence d'ascorbate de sodium.

Wang et ses collaborateurs¹⁴⁷ ont effectué une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) généré in situ de 3-azidocoumarines non fluorescentes **41** avec des alcynes terminaux pour produire des 1,2,3-triazoles **42** fluorescents intenses (*Figure II-9*). Une bibliothèque de colorants de coumarine fluorescents purs a été synthétisée en appliquant le protocole ci-dessus.

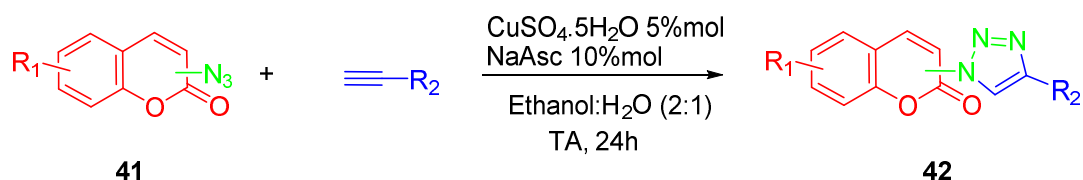


Figure II-9 : Synthèse de 1,2,3-triazoles liée au coumarine.

II-1-2-Réactions de la Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre azoture-alkyne catalysée au ruthénium (RuAAC)

Parmi divers autres ions métalliques étudiés pour catalyser la Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre azides et les alcynes, les catalyseurs Ru (II) se sont révélés être les plus remarquables.

En 2005, un autre RuAAC analogue a été rapporté par le groupe Fokin¹⁴⁸, ce qui a conduit à la formation sélective de triazole 1,5-disubstitué. L'activité catalytique et la régiosélectivité de la réaction se sont révélées être dépendantes de l'environnement du ligand du centre de Ru. Contrairement aux réactions catalysées par Cu (I).

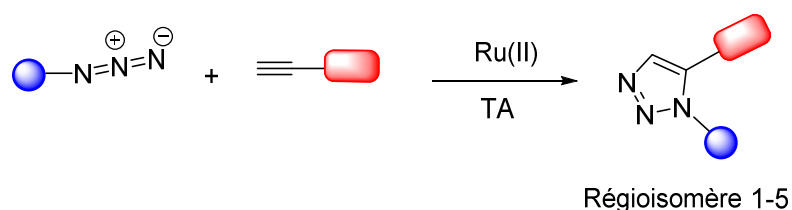


Figure II-10 : Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par Ru (II).

Les catalyseurs les plus efficaces parmi les divers complexes de ruthénium étudiés pour catalyser la réaction RuAAC sont $\text{Cp}^* \text{RuCl}$, $\text{Cp}^* \text{RuCl} (\text{PPh}_3)_2$, $\text{Cp}^* \text{RuCl} (\text{COD})$ et $\text{Cp}^* \text{RuCl} (\text{NBD})$ ¹⁴⁹.

Les réactions sont effectuées avec 1–2% en mole du catalyseur dans du THF / dioxane ou dans tout solvant non protonique à des températures allant de la température ambiante à 80 ° C. Une autre caractéristique importante des réactions catalysées par le Ru est la possibilité d'utiliser des alcynes internes pour obtenir des triazoles 1,4,5-trisubstitués¹⁴⁸.

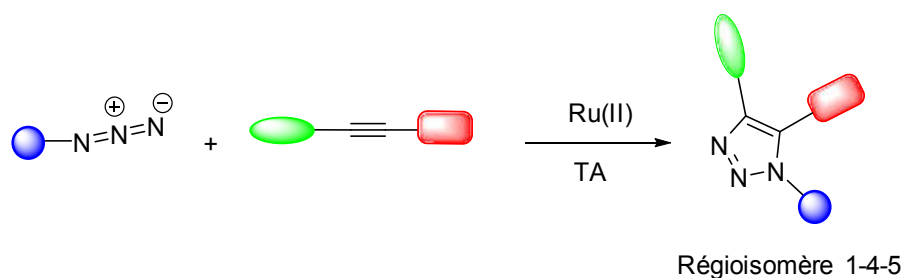
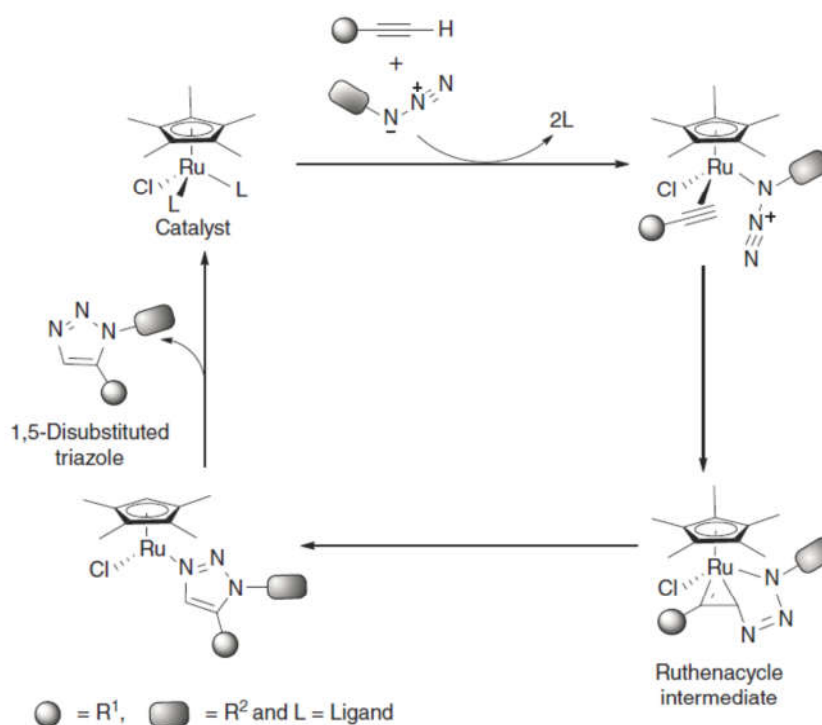


Figure II-11 : Triazoles 1,4,5-trisubstitués.

II-1-2-1-Mécanisme de la réaction du RuAAC

Fokin et ses collaborateurs en 2008¹⁵⁰ ont décrit le mécanisme de la réaction de cycloaddition catalysées par le ruthénium. Elle comporte deux étapes importantes. Après la coordination initiale de l'alkyne et de l'azide sur le ruthénium, il se produit un couplage oxydant irréversible qui implique également la formation d'un intermédiaire ruthénacyclique à six chaînons. Cet intermédiaire cyclique subit ensuite une élimination réductrice déterminante pour donner un complexe de triazolyle, qui libère un produit triazole 1,5-disubstitué par échange de ligand¹⁵¹.



Scheme 1.5 Proposed mechanism of RuAAC click reactions.

Figure II-12 : Mécanisme proposé pour les réactions du clic de RuAAC.

II-2-Introduction sur les 1,2,3-triazole

Les triazoles sont des composés organiques hétérocycliques contenant un cycle à cinq chaînons avec trois atomes d'azote et deux atomes de carbone. Sont capables de former des liaisons hydrogène, ce qui améliore leur solubilité et leur capacité à interagir avec des cibles biomoléculaires¹⁵². Il existe deux formes isomères de triazoles, à savoir le 1,2,3-triazole et le 1,2,4-triazole¹⁵³.



Figure II-13 : Formes isomères de triazoles

En général, les 1,2,3-triazoles sont subdivisés en trois classes principales, à savoir les 1,2,3-triazoles monocycliques, les benzotriazoles et les sels de 1,2,3-triazolium décrits dans les 1,2,3-triazoles monocycliques et Les benzotriazoles sont remarquablement stables vis-à-vis de l'hydrolyse, des conditions oxydantes / réductrices et de la dégradation enzymatique, mais un clivage réducteur se produit dans des conditions de forçage conduisant à la formation de sels de triazolium¹⁵⁴.

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 en phases solides et liquide¹⁵⁴.

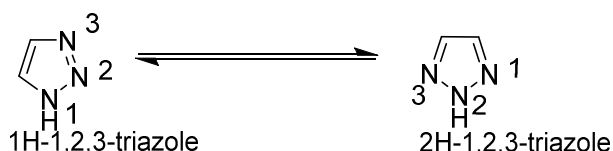


Figure II-14 : Deux formes tautomères du 1, 2,3-triazoles.

II-2-1-Les Activités biologiques des dérivées de 1,2,3-triazole

le nombre énorme de la bibliographie montre que les molécules contenant des unités 1,2,3-triazole présentent diverses activités biologiques intéressantes¹⁵⁵ comme antiviral, anti-VIH^{59, 60}, antiallergique^{59, 61}, antibactérien⁶², anti-convulsants⁶³, antibiotique^{64, 65}, anti-bêta lactamase⁶⁶, activité herbicide et fongicide⁶⁸

II-2-1-1-Activité anti-VIH

Une série de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été synthétisée par Whiting et coll.¹⁴⁴ On utilisant des fragments contenant de l'azoture avec un large éventail de blocs de construction

contenant de l'alkyne fonctionnalisé par l'utilisation de la réaction de clic¹⁵⁶. On a observé que ces composés présentaient une efficacité de liaison à la protéase de type 1 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1-Pr). La fonctionnalisations des triazoles en position 5 a donné une série de composés d'activité accrue, présentant des valeurs de K_i aussi faibles que 8 nM.

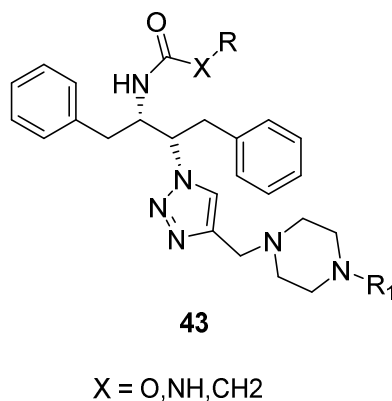


Figure II-15 : Série de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.

La synthèse d'analogues carbocycliques et phosphonocarbocycliques de la ribavirine **44** (Figure II-16), un inhibiteur anti-VHC, est décrite par Saito et Coll.¹⁵⁷ Ces composés ont été évalués contre le VHC, mais également contre d'autres virus importants, afin de déterminer leur spectre d'activité antivirale. Certains des composés présentaient une IC_{50} modérée contre le VIH-1.

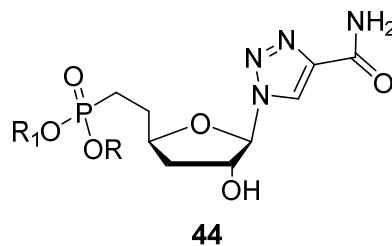


Figure II. 16. Analogues de la ribavirine.

DK Mohapatra et son groupe ont décrit une synthèse en one-pot de nouveaux scaffolds tétracycliques **45** incorporant la fusion d'un cycle 1,2,3-triazole de la proline avec des systèmes cycliques [1,4] benzodiazépine-8 (4H) -one (figure II-18)¹⁵⁸. Les composés synthétisés ont été évalués contre les inhibiteurs de protéase et certains d'entre eux ont montré une activité d'inhibition de la sérine protéase faible à bonne.

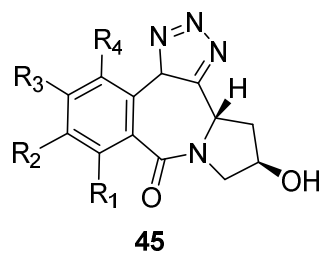


Figure II-17 : (3*bS*,5*R*)-5-hydroxy-3*b*,5,6,12*b*-tetrahydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*c*]azepin-8(4*H*)-one.

T. O. Olomola et coll¹⁵⁹. ont décrit la synthèse des produits contenant du 1,2,3-triazole par la réaction de 3-alkynylméthylcoumarines avec l'azidothymidine (AZT) en présence d'un catalyseur à base de Cu (I). Les composés **46** ont été évalués en tant que VIH-1 potentiellement à double action protéase et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

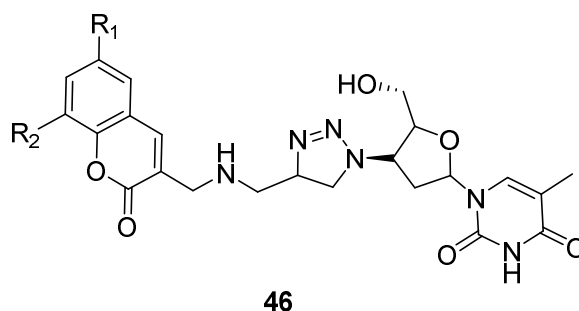


Figure II-18 : 1-((4*S*)-5-(hydroxyméthyl)-4-(4-(((2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)méthyl)amino)méthyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

II-2-1-2- Activité Anticancéreuse

Une série de nouveaux dérivés de chalcone-triazole a été synthétisée et criblée pour l'activité anticancéreuse *in vitro* sur les lignées de cellules cancéreuses humaines IMR32 (neuroblastome), HepG2 (hépatome humain) et MCF-7 (adénocarcinome du sein humain), DU-145 (carcinome humain de la prostate) et A549 (adénocarcinome du poumon humain)¹⁶⁰. Parmi les composés testés, **47a** (R= NO₂) a montré l'activité anticancéreuse la plus prometteuse dans toutes les lignées cellulaires, alors que le composé **47b** (IC₅₀ 48,63 μM) a montré une meilleure activité que la doxorubicine standard (IC₅₀ 69,33 μM) avec la lignée cellulaire A549 seule.

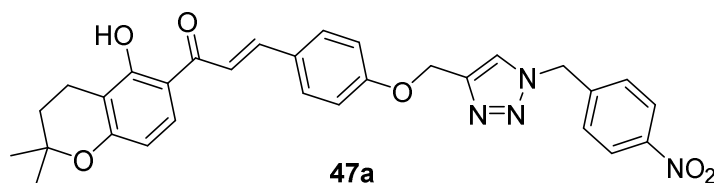


Figure II-19: (*E*)-1-(5-hydroxy-2,2-diméthylchroman-6-yl)-3-(4-((1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)prop-2-en-1-one.

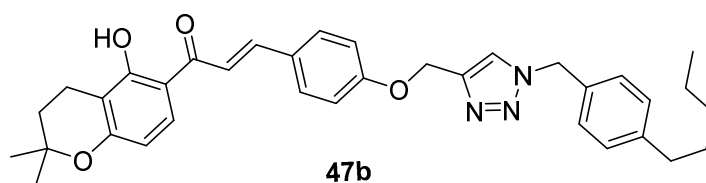


Figure II-20 : *(E)-1-(5-hydroxy-2,2-dimethylchroman-6-yl)-3-(4-((1-(4-pentylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)phenyl)prop-2-en-1-one.*

De nouveaux hybrides 1,2,3-triazole-nimésulide **48**, **49** et **50** ont été synthétisés par Mareddy et coll.⁴⁶. Ils ont évalués en tant qu'agents anticancéreux. Trois de ces composés ont montré une inhibition prometteuse de la croissance ($IC_{50} \sim 6-10 \mu M$) des lignées cellulaires cancéreuses A549, HepG2, HeLa et DU145, mais aucun effet significatif sur la lignée cellulaire HEK293. Ils ont également inhibé la PDE4B *in vitro* (60-70% à $10 \mu M$)

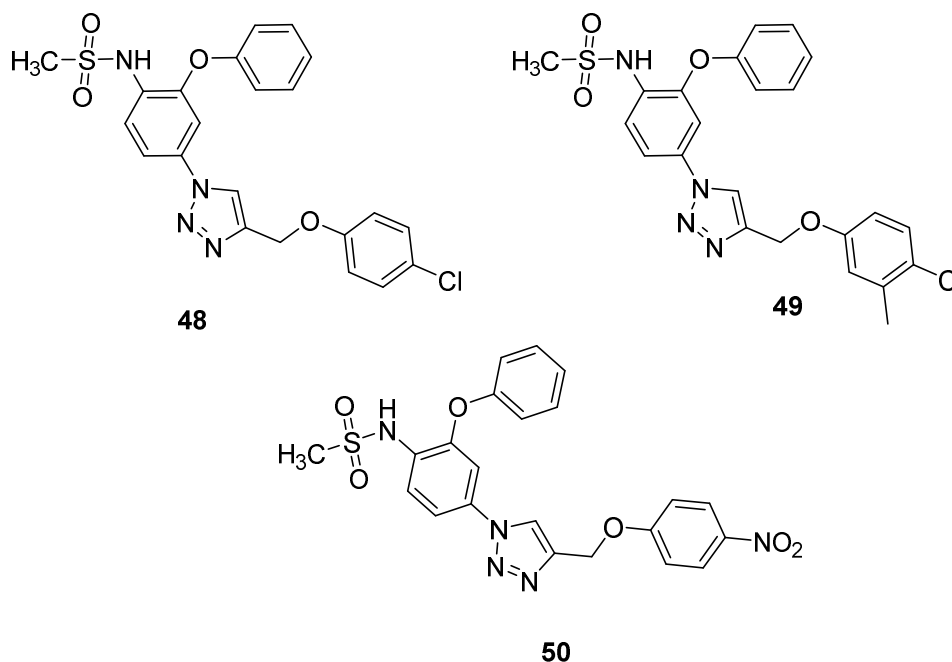
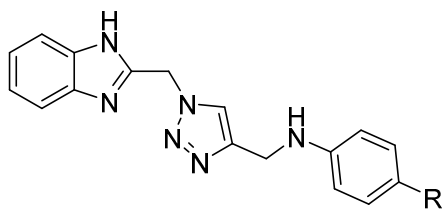


Figure II-21 : *Hybrides 1,2,3-triazole-nimésulide.*

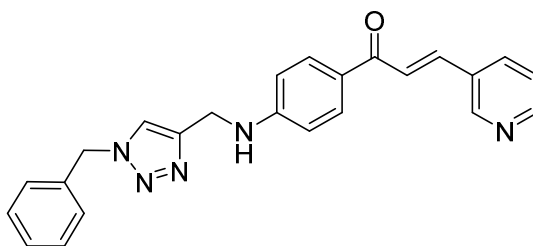
De nouveaux dérivés de N-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl) aniline **51** ont été synthétisés par Sahy et coll.¹⁶¹. L'activité anticancéreuse *in vitro* de composés sélectionnés à l'aide du programme de criblage de lignées de cellules humaines NCI-60 a révélé que la plupart des composés du titre présentaient une bioactivité modérée à une concentration de $10 \mu M$. La molécule structurée flexible 7e, N - (1- (((1H-benzo [d]imidazol-2-yl)méthyle)) -1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl) -4-chloroaniline a une inhibition de la croissance de 40% dans la lignée cellulaire du cancer rénal humain (UO-31) qui nécessite des recherches supplémentaires



51

Figure II-22 : Dérivés de *N*-((1-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthyle)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) méthyl) aniline.

Une série d'hybrides 1,2,3-triazole-chalcone **52** a été synthétisée par Fu et coll¹⁶². elle a été évaluée pour son activité antiproliférative contre trois lignées de cellules cancéreuses sélectionnées (SK-N-SH, HepG-2 et MGC-803). La plupart des composés synthétisés présentaient une activité modérée à bonne contre toutes les lignées de cellules cancéreuses sélectionnées. En particulier, le composé 12k a montré l'activité antiproliférative la plus excellente avec une valeur d'IC₅₀ de 1,53 µM contre les cellules cancéreuses SK-N-SH.



52

Figure II-23: (*E*)-1-(4-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-one

Un triterpène bicyclique naturel a été modifié chimiquement par Chandrashekhar et coll.¹⁶³ pour donner de nouveaux hybrides de triazole appartenant à deux séries différentes avec des rendements très bons à excellents (66 ~ 83%). Tous les composés synthétisés ont été évalués pour leur potentiel cytotoxique contre un panel de cinq lignées de cellules cancéreuses humaines en utilisant un test MTT utilisant la doxorubicine comme standard. En général, les composés synthétisés ont montré une activité anticancéreuse contre presque toutes les lignées cellulaires sélectionnées. Fait intéressant, les triazoles à base d'oxime (**53a**, **53b**) ont montré une activité supérieure à celle des benzylidène triazoles (**53c**, **53d**). Plus important encore, le composé **53e** a montré une activité puissante contre toutes les lignées cellulaires testées, en particulier contre le cancer du poumon (A-549) avec une IC₅₀ de 6,16 µm.

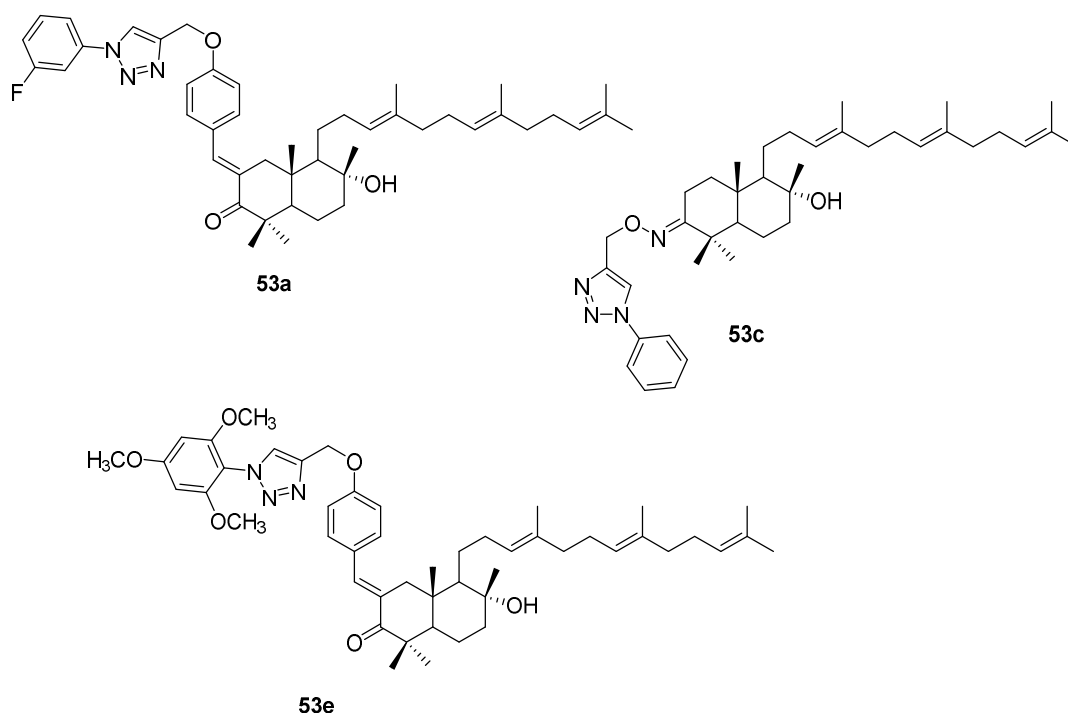


Figure II-24 : Triterpène bicyclique naturel hybrides triazole.

Une série d'analogues de 1,2,3-triazole de la combrétastatine **54** restreints en 1,5 et restreints au cis a été préparée par K. Odlo et coll¹⁶⁴. L'un des 2-méthoxy-5-(1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl) aniline (**Figure II-27**) a montré une activité cytotoxique puissante contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses avec des valeurs de IC₅₀ dans la gamme nano molaire.

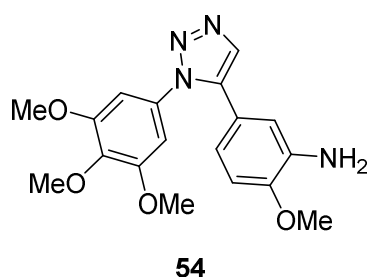


Figure II-25 : (3,4,5-triméthoxyphényl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl) aniline.

Les nouveaux 20,30-didésoxy-20,30-diéthanethioribonucléosides modifiés avec un cycle triazole ont été préparés avec d'excellents rendements, leur activité anti tumorale a été évaluée par Yu et coll¹⁶⁵ (**Figure II-29**).

La série de nucléosides modifiés avec le triazole a montré une activité antitumorale cytotoxique significativement améliorée vis-à-vis des lignées cellulaires HepG2, A549 et Hela par rapport au médicament de contrôle, la floxuridine. Ces résultats pourraient suggérer que les

effets de conjugaison du noyau triazole avec le système aromatique sont importants pour la bioactivité.

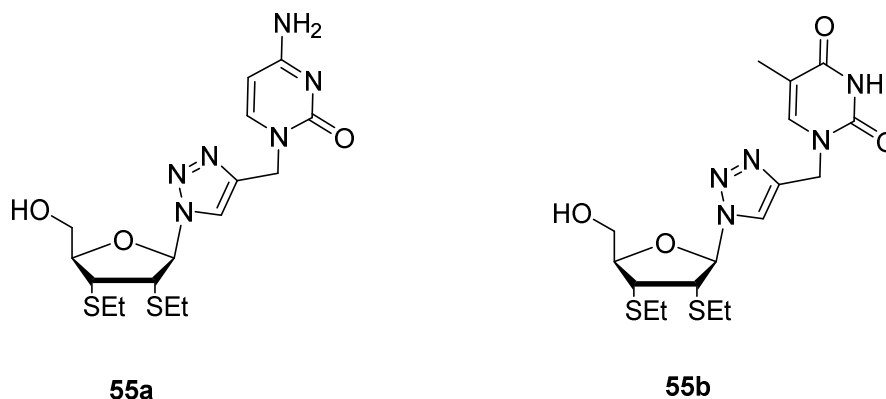


Figure II-26 : 20,30-didésoxy-20,30-diéthanethioribonucléosides hybride triazole

Une nouvelle série d'analogues d'acide caféïque portant un motif triazole a été développée en tant qu'inhibiteurs potentiels de la 5-LO¹⁶⁶. Le composé (*E*)-4-(3-((1-(hydroxyméthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)méthoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,2-phénylène diacétate **56**, a été identifié comme inhibiteur direct de la 5-LO, avec une puissance démontrée excellente et supérieure à celle du zileuton 3 approuvé cliniquement (IC₅₀ 0,5 mM) chez les neutrophiles et légèrement plus élevé que la 5-LO isolée.

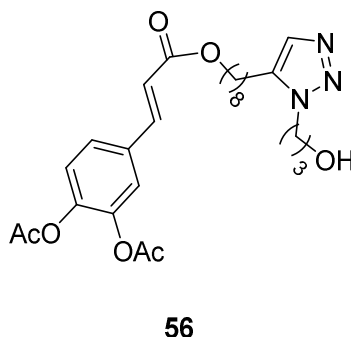


Figure II-27 : (*E*)-4-(3-((1-(hydroxyméthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)méthoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,2-phénylène diacétate.

II-2-1-3- Activité Antifongique

Une série de nouveaux éthyle-7 - ((1- (benzyl) -1. *H*-1,2,3-triazol-4-yl) méthoxy) -2-oxo-2. Les H-chromène-3-carboxylates **57a-h** ont été synthétisés via la chimie du clic¹⁶⁷. L'activité antifongique a été évaluée contre cinq souches fongiques pathogènes pour l'homme, telles que *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* et *Cryptococcus neoformans*. Les composés **57c**, **57d**, **57e** et **57h** se sont révélés être équipotents contre *C.*

albicans par rapport au miconazole et le composé **57f** s'est révélé deux fois plus actif que le miconazole et équipotent du fluconazole contre *C. albicans*.

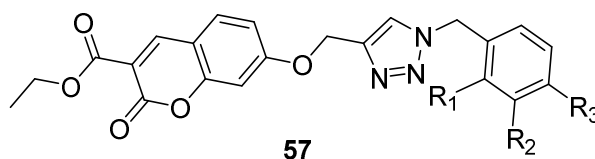


Figure II-28 : Dérivées de 7-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-2-oxo-2H-chromène-3-carboxylate

Chaudhary et coll.¹⁶⁸ Ont synthétisé plusieurs nouveaux dérivés de 1,2,3-triazolyluridine **58** en position 1,4 par une approche de «chimie du clic», dont la plupart présentaient une activité antifongique significative. L'un des composés a montré une activité antifongique puissante contre *C. neoformans* avec une CMI de 8 µg / mL (0,018 µg / mL pour le Fluconazole). Certains autres composés ont montré une activité antifongique avec une valeur de CMI de 24–32 µg / mL (0,048–0,067 µg / mL pour la Nikkomycine) contre *C. albicans*.

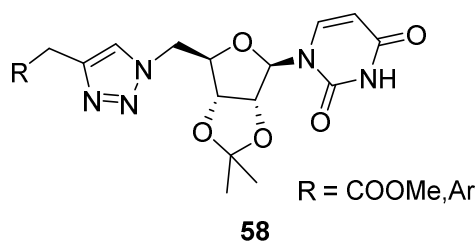


Figure II-29 : Dérivés de 1,2-triazolyluridine.

De nouveaux mimétiques à base de fluconazole contenant du 1,2,3-triazole ont été synthétisés en tant qu'agents antifongiques. Leurs activités antifongiques ont été évaluées *in vitro* en mesurant les concentrations minimales inhibitrices (CMI).⁴¹ Les composés **59**, **60** et **61** se sont avérés plus puissants contre les agents pathogènes fongiques du *Candida* que les médicaments de contrôle, le fluconazole et l'amphotéricine B. Les études présentées ici fournissent une modification structurelle du fluconazole pour donner des molécules contenant du 1,2,3-triazole. De plus, ces molécules ont été évaluées *in vivo* contre la provocation intraveineuse de *Candida albicans* chez des souris suisses. Il a été constaté que le composé **59** entraînait une réduction de 97,4% de la charge fongique chez les souris à une dose inférieure (0,001 mg / ml).

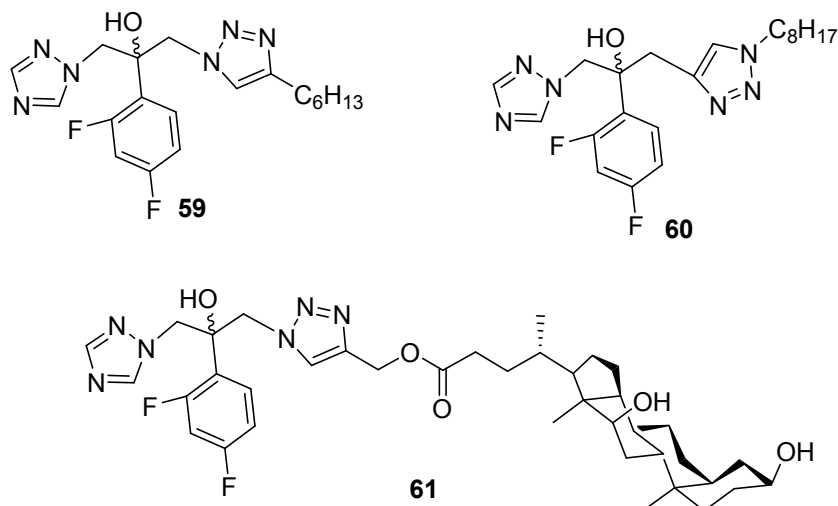


Figure II-30 : Dérivées de mimétiques à base de fluconazole.

Une série d'analogues de novobiocine contenant du triazole **62** a été préparée et évaluée par rapport à deux lignées cellulaires de cancer du sein par Peterson et son équipe¹⁶⁹. L'analyse par Western blot a confirmé l'inhibition de Hsp90 par cette classe de composés. Les composés présentent des activités comparables à celles des analogues contenant un amide correspondant. Ces résultats indiquent que le fragment amide peut être remplacé par la fonctionnalité triazole. Cependant, dans certains cas, la perte du donneur de liaison hydrogène semble être préjudiciable, mais peut être surmontée par l'inclusion d'un encombrement stérique dans le substituant triazole.

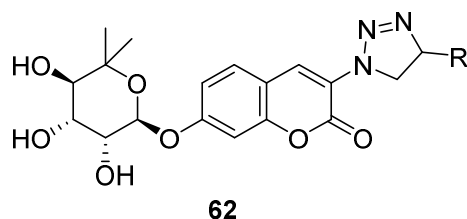


Figure II-31 : Analogues de novobiocine contenant du triazole.

Deux séries de (2R, 3R) -1- (1H-1,2,4-triazol-1-yl) -2- (2,4-difluorophényl) - 3- (N-substitué) -2-butanols d' analogues du voriconazole, ont été synthétisés par Wu J et coll¹⁷⁰. L'activité antifongique a été évaluée, les valeurs de la CMI₈₀ ont montré que les composés cibles **63a-o** indiquaient de meilleures activités que le fluconazole sur trois agents pathogènes fongiques importants, à l'exception de **63i**. Une activité significative des composés **63d**, **63k**, **63n**, **63m** et **63o** a été observée sur la souche d'*Aspergillus fumigatus* (CMI₈₀: 10 0,125 mg / ml). En particulier, le composé **63k** avait une forte activité pour inhiber la croissance de dix agents pathogènes fongiques.

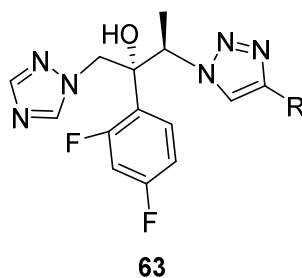


Figure II-32 : Dérivées de (2*R*, 3*R*) -1- (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) -2- (2,4-difluorophényl) - 3- (N-substitué) -2-butanols.

Ouahrouch et coll.¹⁷¹ ont décrit la synthèse d'une série de molécules hybrides associant deux hétérocycles «pharmacophore privilégié» (benzimidazole et 1,2,3-triazole) avec d'excellents rendements, en utilisant des voies simples, efficaces et rapides. Ces benzimidazole / triazoles **64a–h** ont été évalués en tant qu'agents antifongiques, *in vitro* contre *Verticillium dahliae* et *Fusarium oxysporum* f. sp. *albedinis*. Le 2-((4-(4-(5-trifluorométhylbenzimidazol-2-yl)phényl)-1,2,3-triazol-1-yl)méthoxy)éthanol **64e** a montré une inhibition modérée de 30% de la sporulation de *Fusarium oxysporum* tester.

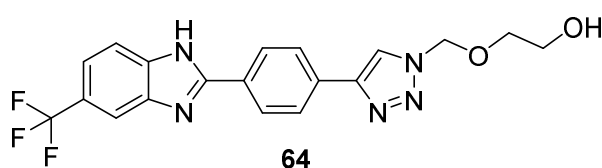


Figure II-33 : 2-((4-(4-(5-trifluorométhylbenzimidazol-2-yl)phényl)-1,2,3-triazol-1-yl)méthoxy)éthanol.

De nouveaux benzimidazoles amidino-2 substitués liés à des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été synthétisés et rapportés par Bistrovic¹⁷². Le criblage antiprolifératif *in vitro* de composés effectué sur des lignées de cellules cancéreuses humaines a révélé que les 1,2,3-triazolyl-*N*-isopropylamidine **65a** substituées par des chlorophényles et des 1,2,3-triazolyl imidazolines **65b** benzimidazoles avaient des activités cytostatiques sélectives et puissantes. Une faible de MN vis-à-vis de la lignée cellulaire A549 du cancer du poumon non à petites cellules, qui pourrait être attribuée à l'induction de l'apoptose et de la nécrose primaire.

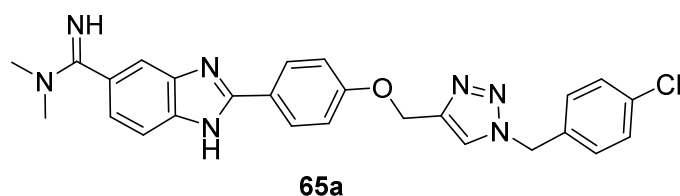
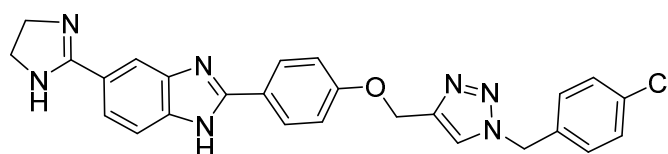


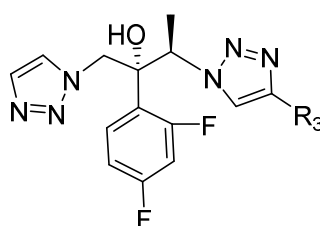
Figure II-34 : 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-*N,N*-diméthyl-1*H*-benzo[d]imidazole-5-carboximidamide (**65a**).



65b

Figure II-35 : 2-(4-((1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)phenyl)-5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole (**65b**).

Deux séries de nouveaux dérivés de triazole avec des amines substituées ou des 1,2,3-triazoles en tant que chaîne latérale ont été synthétisées et leur activité antifongique a été évaluée pour plusieurs champignons pathogènes humains¹⁷⁰. Les évaluations biologiques *in vitro* des composés cibles **66a** et **66b** ont révélé de fortes activités antifongiques. Un nouveau composé **66b** pourrait lutter contre presque tous les champignons testés, en particulier *Aspergillus* spp. Cependant, l'évaluation *in vivo* du composé cible **66k** a indiqué qu'il possédait une activité inférieure chez la souris. Le résultat de l'ancrage a démontré que la chaîne latérale du cycle morpholine pouvait former une interaction étroite de liaison hydrogène avec le CYP51.

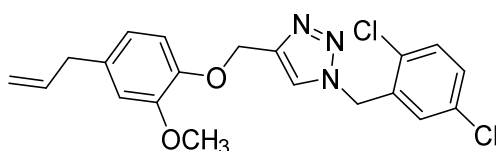


66

Figure II-36 : Dérivées de (2R,3R)-2-(2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butan-2-ol.

II-2-1-4- Activité Anti leishmaniose

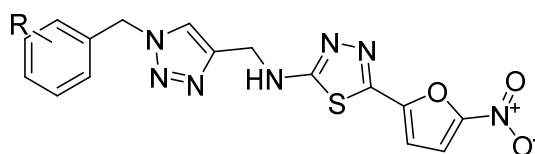
Une série de composés dérivés d'eugénol et contenant du 1,2,3-triazolique ont été préparés avec de bons rendements et décrits pour la première fois par Teixeira et coll.¹⁷³. Parmi tous les dérivés évalués contre *Leishmania amazonensis*, le composé 4-(3-(4-allyl-2-méthoxyphénoxy)propyl)-1-(4-méthylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole **67** a montré une activité anti-leishmaniale et un indice de sélectivité significatifs supérieurs à ceux de la pentamidine et de la glucantime, tout en ayant la plupart des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques au sein de la gammes attendues pour les médicaments disponibles par voie orale.



67

Figure II-37 : 4-((4-allyl-2-methoxyphenoxy)methyl)-1-(2,5-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

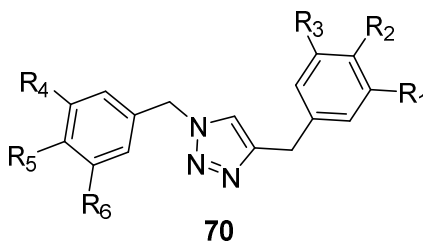
Une série de *N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) méthyl] -5- (5-nitrofuran-2-yl) -1,3,4-thiadiazol-2- amines] ont été synthétisés et évalués pour leur activité inhibitrice *in vitro* contre le parasite *Leishmania*. La plupart des composés cibles présentaient une bonne activité anti-leishmanienne contre la forme promastigote de *Leishmania major*. Le composé le plus actif contre les promastigotes s'est avéré être l'analogue 4-méthylbenzyle **68**, ce qui diminue de manière significative le nombre d'amastigotes intracellulaires par macrophage, le pourcentage d'infection des macrophages et leur indice d'infectiosité.¹⁷⁴



68

Figure II-38 : Dérivées *N*-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine.

Les composés de triazole **69** à **70** ont été synthétisés via la stratégie de chimie du Clic par cycloaddition 1,3-dipolaire entre des acétylènes terminaux et des arylazotures contenant des groupes méthoxy et méthylènedioxy comme substituants. Les résultats montre que la plupart des dérivés ayants une activité antileishmanienne puissante contre les amastigotes intracellulaires, avec des valeurs de IC₅₀ comprises entre 4,4 et 32,7 M.



70

Figure II-39 : Molécules thérapeutiques anti-leishmaniennes.

II-2-1-5- Activité Anti-inflammatoire

Une banque focalisée de bis-hétérocycles dérivés de 2-mercaptobenzothiazole englobant des fractions benzothiazole-1,2,3-triazole conjuguées par une liaison soufre est synthétisée et évaluée pour son activité anti-inflammatoire¹⁷⁵. Le composé 2-(((1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1H-benzo[d]imidazole **71** présent une activité anti-inflammatoire potentielle par rapport au médicament standard, l'ibuprofène, sans provoquer un ulcère.

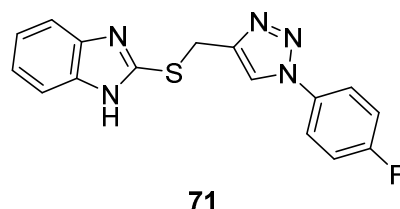
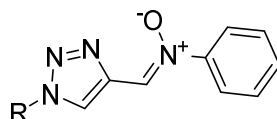


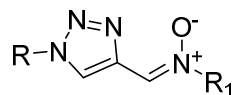
Figure II-40 : 2-(((1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)thio)-1H-benzo[d]imidazole.

De nouveaux dérivés de *N*-phénylnitrone substitués en 1,2,3-triazole ont été préparés en trois étapes à partir de 1,2,3-triazole-4-carbaldéhydes 1-substitués via la formation de base de Schiff. De même, des dérivés de *N*-alkylnitrone substitués en position 1,2,3-triazole ont été préparés en une seule étape à partir du composé **x** lors de la réaction avec des chlorures de *N*-alkylhydroxylamine.⁶⁰ Tous les composés finaux ont été recherchés comme anti-inflammatoires. Les composés **72a**, **72d**, **73a**, **73b**, **73m** et **73o** présentaient une inhibition significative de la sécrétion d'IL-1b en tant que mesure de l'activité anti-inflammatoire.



72a R = 4-Chlorophenyl, **72d** R = *n*-Decyl

Figure II-41 : Dérivés de *N*-phénylnitrone substitués en 1,2,3-triazole.



73a R=C₆H₅ R₁ = C₆H₅, **73b** R= 4F-C₆H₅ R₁ = C₆H₅
73m R= C₆H₁₃CH₂CH₂ R₁ = *t*-butyl, **73o** R= C₆F₁₃CH₂CH₂ R₁ = *t*-butyl

Figure II-42 : Dérivés de *N*-alkylnitrone substitués en 1,2,3-triazole.

Une série d'analogues phosphonate et acide carboxylique du phényl-1H-1,2,3-triazole ont été synthétisés¹⁷⁶. L'effet anti-inflammatoire au niveau moléculaire a été évalué par l'expression de la COX-2 induite par le TNF- α en utilisant des transferts de Western pour l'analogue **74(a-c)**

et **75c**, ont montré des effets plus puissants que le médicament anti-inflammatoire de référence, le diclofénac, à la même dose.

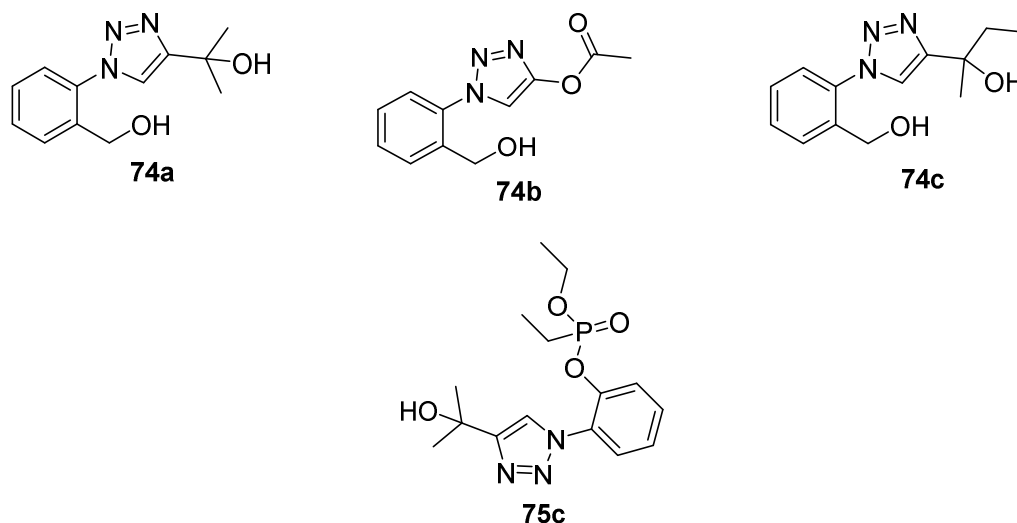


Figure II-43 : Analogues phosphonate et acide carboxylique du phényl-1H-1,2,3-triazole

II-2-1-6- Activité Antituberculeuse

Des mimétiques d'acides gras insaturés contenant 1,2,3-triazoles **76** ont été synthétisés. Les composés ensuite ont été testés contre *Mycobacterium tuberculosis*, étant pour la plupart actifs avec certains des analogues présentant une activité à une concentration micromolaire. Le membre le plus puissant de la série a le fragment triazole sur la position C-2 avec une chaîne carbonée de huit ou dix atomes de carbone. Les 1,5-isomères de l'analogue le plus actif étaient nettement moins actifs que l'isomère d'origine. L'activité du hit sélectionné a été testée sur plusieurs souches cliniques multi résistantes au MTB fournissant la même CMI.

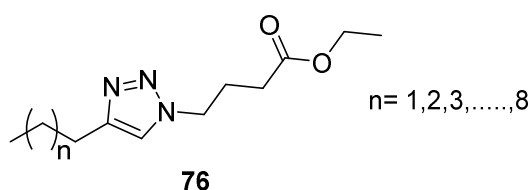
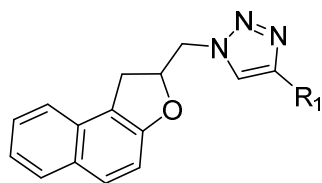


Figure II-44 : Mimétiques d'acides gras insaturés contenant 1,2,3-triazoles.

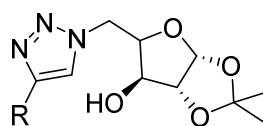
Tripathi et son groupe¹⁷⁷ ont effectué la synthèse de 1- (2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-méthyl [1,2,3] –triazoles **77** et ont étudié leur activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. La plupart des composés présentait des activités antituberculeuses avec une CMI allant de 12,5 à 3,12 μ g / ml.



77

Figure II-45 : 1- (2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-méthyl [1,2,3] –triazoles.

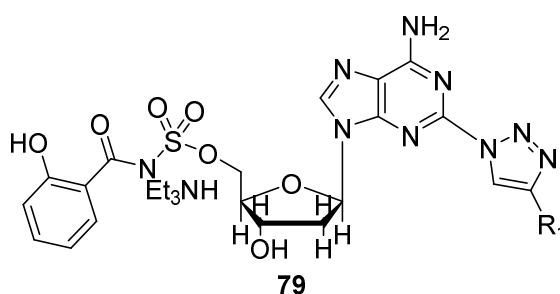
Dabak et ses collègues¹⁷⁸ ont étudié l'activité antituberculeuse de dérivés de 4-acyl-1*H*-1,2,3-triazole **78** synthétisés par condensation de composés d' α -diazoo- β -oxoaldéhyde avec différentes amines. Les 5-azido-5-désoxy-xylo-, ribo- et arabinofuranoses ont montré une activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Le meilleur composé présentait une activité antituberculeuse avec une CMI de 12,5 $\mu\text{g} / \text{mL}$.



78

Figure II-46 : Dérivés de 4-acyl-1*H*-1,2,3-triazole.

La synthèse, l'évaluation biochimique et biologique d'une série systématique de dérivés 1,2,3-triazole de la 5'-O-[*N*- (salicyl) sulfamoyl] adénosine (Sal-AMS) **79** sont décrites comme inhibiteurs des enzymes adénylantes de l'acide aryl (AAAE) impliqué dans la biosynthèse des sidérophores par *Mycobacterium tuberculosis*. Les relations d'activité de structure ont révélé une capacité remarquable à tolérer une large gamme de substituants en position 4 du fragment triazole, et la majorité des composés possédaient des constantes d'inhibition apparentes sous-nanomolaires décrites par A. Gupte et coll¹⁷⁹.



79

Figure II-47 : Dérivés 1,2,3-triazole de la 5'-O- [*N*- (salicyl) sulfamoyl] adénosine

Un nouveau 1,2,3-triazole contenant une série d'inhibiteurs de la souche H37Rv appartenant au fluor benzimidazole **80**, potentiellement utile pour le traitement de la tuberculose,

est divulgué sur la base des résultats prometteurs d'une étude antimicrobienne préliminaire de C. Gill et coll¹⁸⁰.

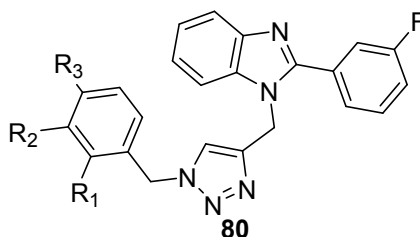


Figure II-48 : Série d'inhibiteurs de la souche H37Rv.

Une série de motifs de spirochromène liée à 1,2,3-triazole ont été synthétisés pour la première fois en quatre étapes par cycloaddition de [3+2] Huisgen à partir de 2-hydroxyacétophénone¹⁸¹. L'évaluation antimycobactérienne *in vitro* a montré que la plupart des spirochromènes synthétisés avec du 1,2,3-triazole présentaient une activité antimycobactérienne modérée à bonne. De manière notable, les composés **81a**, **81b** et **81c** sont le composé le plus puissant *in vitro* avec une CMI de 1,56 mg, contre le MTB.

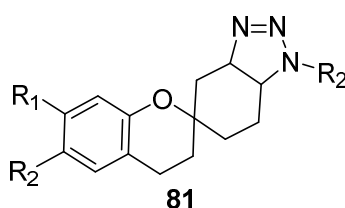


Figure II-49 : Dérivées de spirochromène liée au 1,2,3-triazole.

II-2-1-7- Activité Antibactérienne

Vingt nouveaux composés de dérivés de 1,3,4-oxadiazole substitués par 1*H*-1,2,3-triazolyle **82** et présentant les caractéristiques structurales de l'ibuprofène / naproxène ont été synthétisés par Papigani Neeraja et coll¹⁸². Plusieurs de ces composés ont montré une activité antibactérienne bonne à raisonnable contre trois espèces à Gram positif et trois à Gram négatif.

Le composé *N*-(2-chlorophenyl)-2-(4-((5-(1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetamide a montré des activités prometteuses chez les deux espèces.

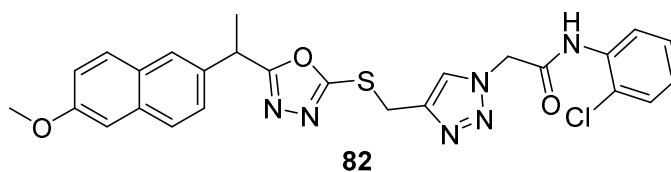


Figure II-50 : *N*-(2-chlorophenyl)-2-(4-((5-(1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetamide.

Dans un autre étude, Holla et coll¹⁸³. synthétisé deux dérivés de 1,2,3-triazole substitués **83** dont l'activité antimicrobienne a été criblée contre *Staphylococcus aureus* ATTC-25923, *Escherichia coli* ATTC-25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATTC-27853, *Bacillus subtilis* et *Klebsiella pneumoniae* dans du DMF, en utilisant la méthode de diffusion discale avec la ciprofloxacine comme standard. Les composés les plus actifs présentaient l'activité antibactérienne maximale contre *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli* comparés à *Klebsiella pneumoniae* presque équivalents à ceux de l'étalon à une concentration de 10 µg / mL .

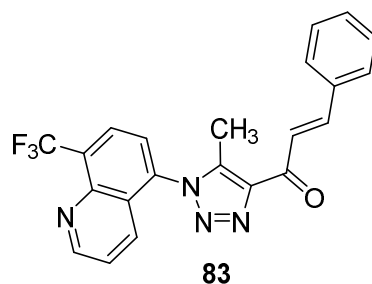


Figure II-51 : Dérivées de (E)-1-(5-méthyl-1-(8-(trifluorométhyl)quinolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one.

Ces auteurs¹⁸⁴ ont également synthétisé de nouveaux analogues d'Oxazolidinones **84** (**Figure II.56**) portant un fragment (pyridin-3-yl) phényle avec des substituants acycliques sur le fragment pyridyle présentant une excellente activité contre les agents pathogènes à Gram positif, y compris *Streptococcus pneumoniae* résistant au linézolide. Les oxazolidinones représentant une nouvelle classe prometteuse d'agents antibactériens, les auteurs ont synthétisé une banque de composés permettant de cribler diverses souches de bactéries et d'étudier la liaison aux protéines plasmatiques humaines.

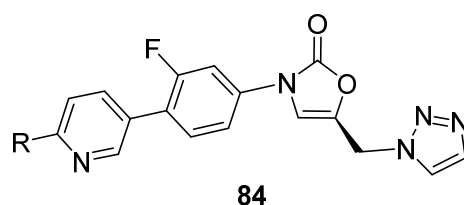


Figure II-52 : Dérivées de 5-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)-3-(3-fluoro-4-(6-phénylpyridin-3-yl)phényl)oxazol-2(3H)-one.

Une série de 5- (4-méthyl-1,2,3-triazole) méthylloxazolidinones (**Figure II.58**) a été synthétisée par Phillips et ses collègues¹⁸⁵. La plupart des composés ont démontré une activité antibactérienne *in vitro* forte à modérée contre les virus sensibles et bactéries pathogènes à Gram positif résistantes. L'activité antibactérienne variait avec les substitutions en position phényle en

C4 avec des substitutions volumineuses d'alkylcarbonyle et d'alcoxycarbonyle sur la pipérazine N4 étant préjudiciables à l'activité antibactérienne. Alors que la présence du fragment 4-méthyl-1,2,3-triazole dans les analogues contenant de l'acyl-pipérazine entraînait une liaison accrue aux protéines et une activité antibactérienne réduite, en particulier contre les souches de *Streptococcus pneumoniae*.

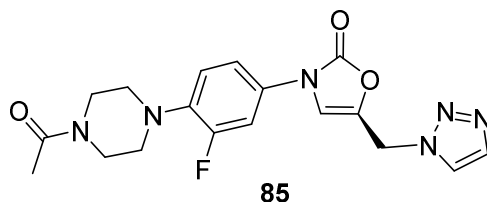


Figure II-53 : 5-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)-3-(4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-3-fluorophényl)oxazol-2(3H)-one.

II-2-1-8- Effet antidépresseur

Une série de dérivés de pyrimidin-4-one-1,2,3-triazole a été synthétisé par imran khane et coll.,³⁰ en utilisant la chimie du clic, et ont été évalués en tant qu'activité antidépressive.

Le composé **86** (2-((1-(3,4-diméthylphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthylthio)-3-méthyl-6-phénylpyrimidin-4(3H)-one) a montré une activité antidépressive significative à 50 mg / kg par rapport à la fluoxétine, un antidépresseur connu.

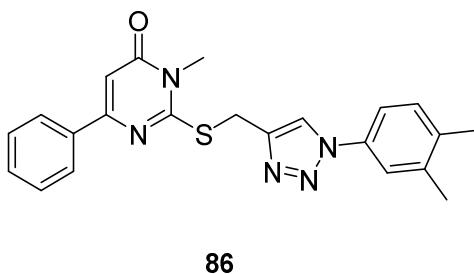


Figure II-54: 2-((1-(3,4-diméthylphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthylthio)-3-méthyl-6-phénylpyrimidin-4(3H)-one.

Chapitre III Résultats et Discussions

Le noyau benzimidazole, qui est une structure utile pour la recherche et le développement de nouvelles molécules pharmaceutiques, a suscité beaucoup d'attention au cours de la dernière décennie.

L'intérêt des chimistes pour la synthèse des hétérocycles benzimidazolique et triazolique a connu un grand essor étant donné leurs propriétés biologiques¹⁸⁶.

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules actives, nous avons consacré ce troisième chapitre de notre travail à la synthèse de nouveaux dérivés, les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-i)** par action de bromure propargyle sur des de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5 (a-i)**.

La cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) des dérivés synthétisés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-i)** vis-à-vis des différents azoture a fait l'objet de la deuxième partie de ce chapitre, afin d'aboutir à de nouveaux composés de dérivés hybrides chalcone benzimidazolique-1,2,3-triazole.

Ce chapitre est débuté par la synthèse du précurseurs 2-acétyl benzimidazole par une oxydation de 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole.

III-1-Synthèse des dérivés de Chalcone benzimidazoliques :

III-1-1-Synthèse 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole:

Dans ce travail, a été reproduite la synthèse d'écrite par N. Maheswaran et al²⁶ pour obtenir le produit 2-(α -hydroxy éthyle) benzimidazole **3** à partir de o-phenylenediamine et l'acide lactique (*Figure III-1*). La synthèse de **3** a été réalisée selon la condensation de Phillip¹⁸⁷

Cette étape consiste en la condensation du o-phenylenediamine et de l'acide lactique en présence l'acide chlorhydrique 4 N à reflux durant douze heures. Le produit est alors neutralisé par l'ammoniaque et isolé par une simple filtration.

Le suivi par CCM de la réaction montre, au bout d'une douze heures, que le produit de départ a totalement disparu. Le composé **3** est obtenu après une recristallisation dans l'éthanol avec un rendement de **90%**.

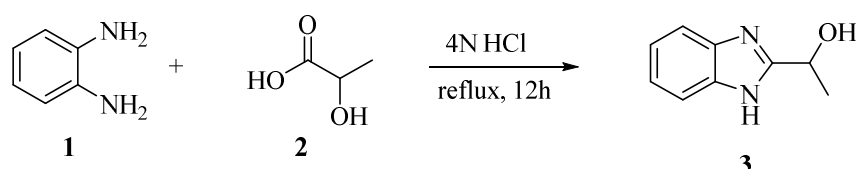


Figure III-1: Synthèse de la 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole

III-1-2-Synthèse de 2-acétyl benzimidazole :

La synthèse de 2-acétyl benzimidazole à partir de 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole **3** a été décrite par P.Kishore Kumar et coll¹⁸⁸. Il s'agit d'une réaction d'oxydation de la fonction alcool.

En soumettant le produit **3** dans des conditions oxydatives sous atmosphère en présence de dichromate de potassium et de H₂SO₄ aqueux (25%) sous agitation constante à température ambiante sur une période de 2 h. Après achèvement de la réaction, le mélange réactionnel neutralisé avec une solution de NH₃ (1: 1) et le produit obtenu est sous forme d'un solide orange qui a été filtré, lavé à l'eau et séché, recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Nous avons obtenu la formation du produit **4** avec un rendement de 76%.

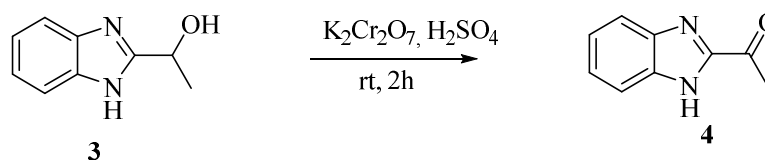


Figure III-2 : Synthèse de la 2-acétyl benzimidazole

III-1-3-Synthèse les dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5 (a-h)**:

L'acetylbenzimidazole **4** est engagé dans une réaction de condensation de Claisen–Schmidt¹⁸⁹¹⁹⁰ avec des aldéhydes aromatique diversement substitué pour former les dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5(a-h)** en utilisant les conditions conventionnelles le NaOH 30 % alcoolique comme catalyseur des travaux de Davey W et coll¹⁹¹.

Nous nous sommes tournés vers d'autres conditions pour améliorer le rendement et diminuer le temps de cette réaction, Nous avons utilisé l'activation par irradiations micro-ondes. Ce changement du mode d'activation de la réaction a permis d'obtenir des excellents rendements allons de 79-91 % entre (2 à 3 min) à 300 W. La méthode se montre très efficace quel que soit le groupement. Le suivi par CCM nous indique la disparition totale du produit de départ. Les produits attendus sont isolés avec une recristallisation dans l'éthanol et l'acétone. Les résultats obtenus sont rassemblés dans (*Tableau III-1*).

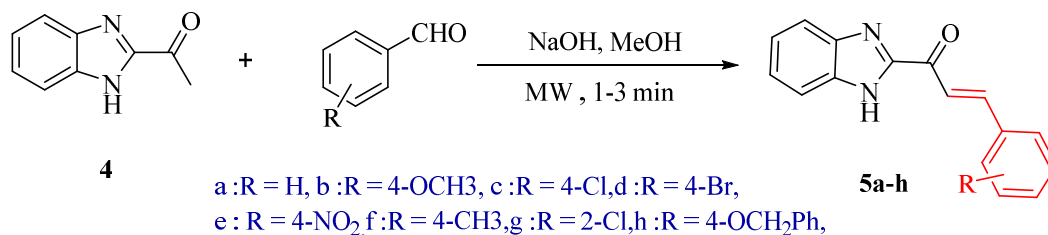


Figure III-3 : Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 5 (a-h)

Tableau III- 1 : Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 5 (a-h)

| Entrée | R | Produit | MW temps (min) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|--------|--|-----------|-------------------|--------------------|----------|
| 4 | H | 5a | 3 | 93 | 196-197 |
| | 4-OCH ₃ | 5b | 3 | 87 | 185-187 |
| | 4-ClC ₆ H ₅ | 5c | 2.5 | 89 | 204-205 |
| | 4-Br | 5d | 2 | 84 | 222- 223 |
| | 4-NO ₂ | 5e | 3 | 84 | 207- 208 |
| | 4-CH ₃ | 5f | 1.5 | 84 | 195- 196 |
| | 2-Cl | 5g | 2 | 80 | 203- 204 |
| | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 5h | 3 | 87 | 225- 226 |

Les résultats spectroscopiques en RMN ¹H et ¹³C ainsi que les propriétés physiques des composés Préparés, chalcone benzimidazolique, sont en bon accord avec les structures proposées, et sont conformes à ceux décrits dans la littérature¹⁰⁶.

RMN ¹H :

L'analyse spectrale des composés **5 (a-h)** en RMN ¹H montre la présence d'un signal sous forme d'un singlet d'intégration 1H environ de 11.57 ppm attribué au proton NH du noyau benzimidazole, suivi d'un second signal à 4.54 ppm (s, 3H) assigné aux protons du groupement méthyle lié au cycle phényle.

Aussi une présence des signaux caractéristiques sous forme doublet dans 7.61-7.64 ppm, correspondant aux protons H de la double liaison. La présence de tous les pics correspondants aux protons aromatiques dans la région 7.94-8.78 ppm

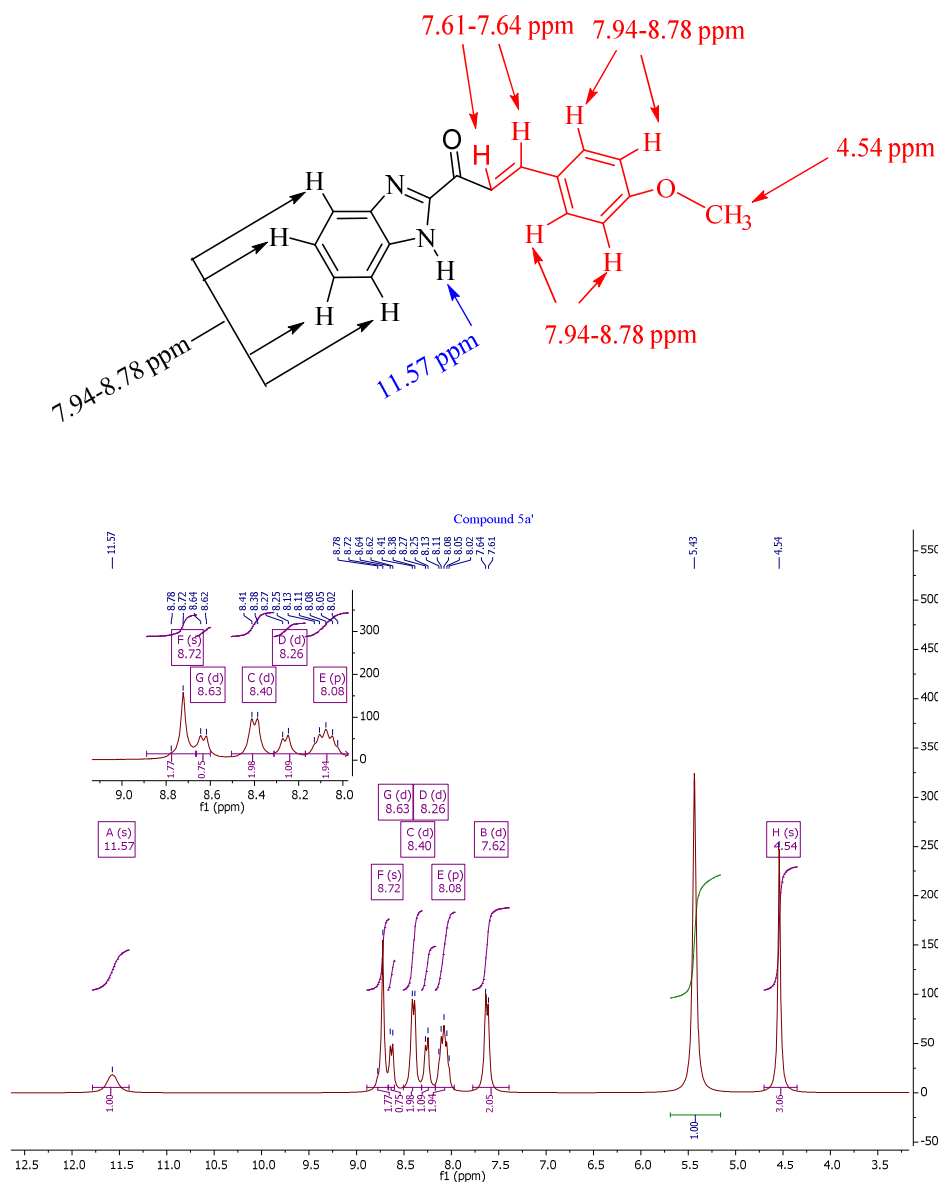


Figure III-4: Spectre RMN ^1H du composé **5b** (300 MHz)

RMN ^{13}C :

L'analyse spectrale des composées **5 (a-h)** en RMN ^{13}C du **5 (a-h)**, confirme sa structure. On observe la présence de 5 signaux.

Un signal caractéristique de fonction carbonyle apparaît à 181.61 ppm.

Un signal à 163.61 ppm attribué au carbone hybridé sp^2 porteur de l'atome d'azote.

Deux signaux à 146.07 et 121.98 ppm assignés aux carbones 4 et 5 du noyau imidazole,

Un signal à 55.60 ppm attribué au carbone hybridé sp^3 du groupement méthyle dans cet exemple. Aussi des signaux caractéristiques aux cycles phényles apparaît dans l'intervalle 123.88-143.86ppm.

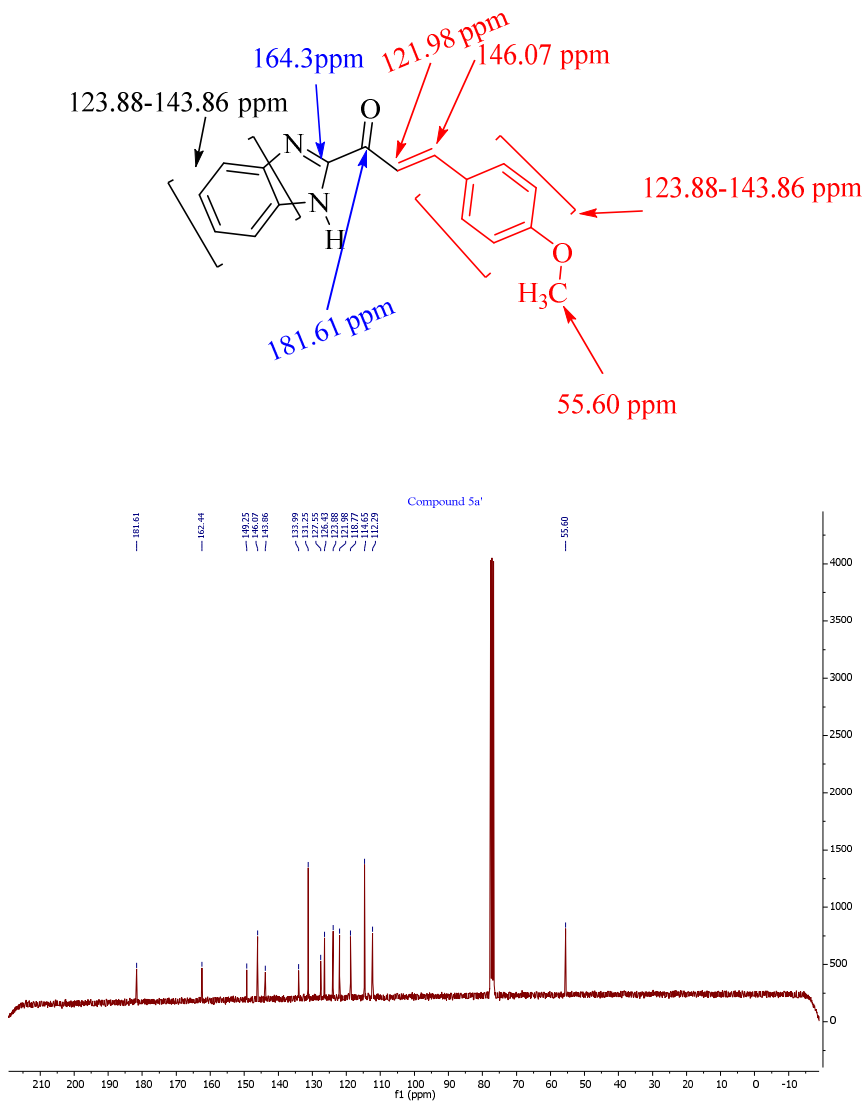


Figure III- 5: Spectre RMN ^{13}C du composé 5b (75 MHz)

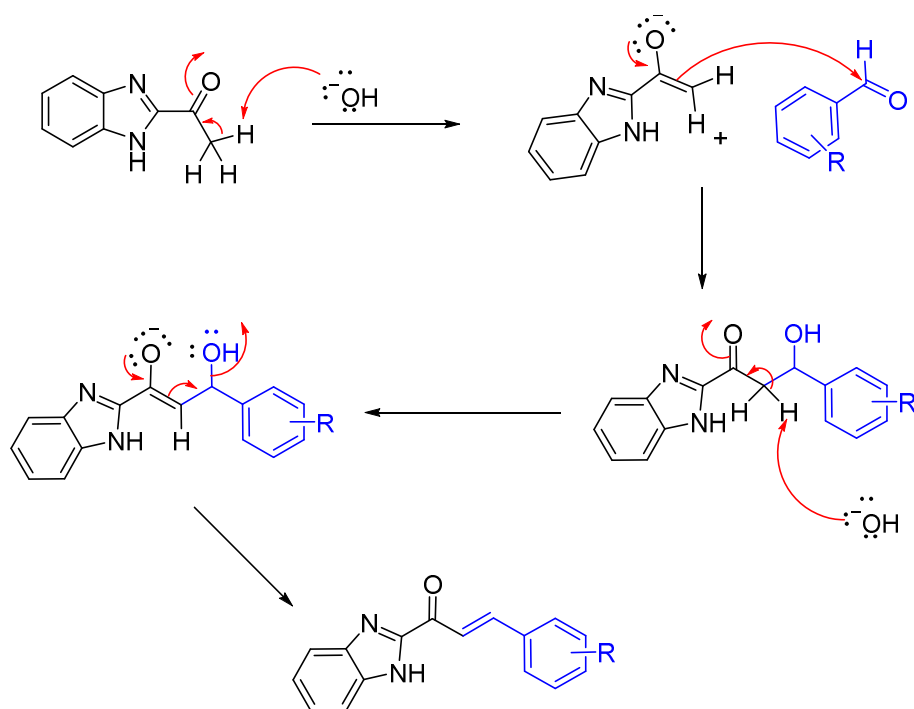
Mécanisme de la réaction :

Figure III- 6: Mécanisme de la Synthèse des dérivés de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5 (a-h)**

III-2-Synthèse les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** :

Nous nous sommes intéressés dans cette partie à la synthèse des dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** dans le but de les engager dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les azotures. La voie de synthèse utilisée est décrite dans (**Figure III-7**).

Nous avons effectué les réactions d'alkylations en position 1-N de noyau du benzimidazole des dérivés de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5 (a-h)** par du bromure propargyle, selon la méthode décrite par de R. Lucas et coll¹⁹². Dans un premier temps, la base est additionnée dans le DMF anhydre et mise en présence d'excès d'équivalents de K_2CO_3 , afin de former l'anion. Après trois minutes d'agitation, on injecte le bromure propargyle. On laisse sous agitation pendant une nuit (**Figure III- 7**). La pureté du produit est suivie par CCM. Après une recristallisation dans l'éthanol Les produits est isolé avec des bons rendements. Le Tableau III-2. rassemblés les résultats obtenus.

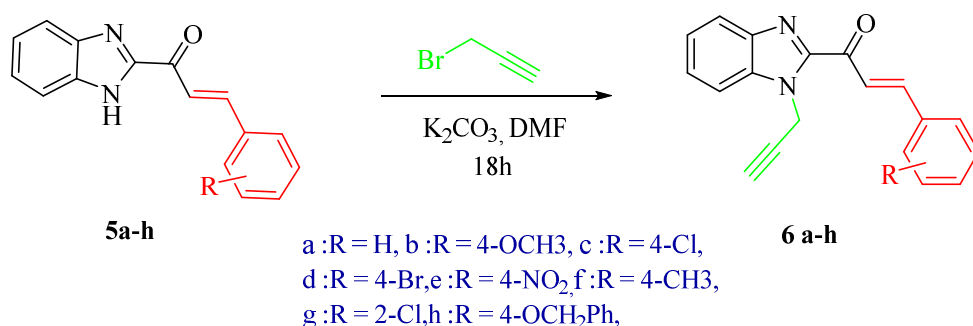


Figure III- 7: Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **6 (a-h)**

Tableau III- 2: Synthèse des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **6 (a-h)**

| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|-----------|--|-----------|-----------|--------------------|----------|
| 5a | H | 6a | 18 | 92 | 191-192 |
| 5b | 4-OCH ₃ | 6b | 18 | 91 | 191-192 |
| 5c | 4-ClC ₆ H ₅ | 6c | 18 | 93 | 198-199 |
| 5d | 4-Br | 6d | 18 | 92 | 194-195 |
| 5e | 4-NO ₂ | 6e | 18 | 89 | 191-192 |
| 5f | 4-CH ₃ | 6f | 18 | 89 | 188-189 |
| 5g | 2-Cl | 6g | 18 | 88 | 194-195 |
| 5h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 6h | 18 | 89 | 188-190 |

Les résultats spectroscopiques en RMN ¹H et ¹³C des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **6(a-h)** confirment les structures proposées.

RMN ¹H :

L'analyse par spectroscopie RMN du proton de benzimidazole mono-alkylée confirme la fixation du groupement propargyle en position N.

On note, en particulier, l'absence du singlet correspondant aux protons N-H à 11,57 ppm, ce qui atteste de son engagement dans cette réaction par d'un singlet à 1,65 ppm correspondant au proton de l'alcyne. La présence d'un doublet à 4,93 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH₂ de l'alcyne. Aussi une présence des signaux caractéristiques sous forme de deux doublets dans 7.41-7.43 ppm, et 7.02-7.05 ppm correspondant aux protons H de la double liaison qui confirme la conservation de la fonction a b insaturée du chalcone. Ainsi qu'un singlet à 3,16 ppm correspondant aux protons CH₃ du groupement Méthoxy lié au phényle.

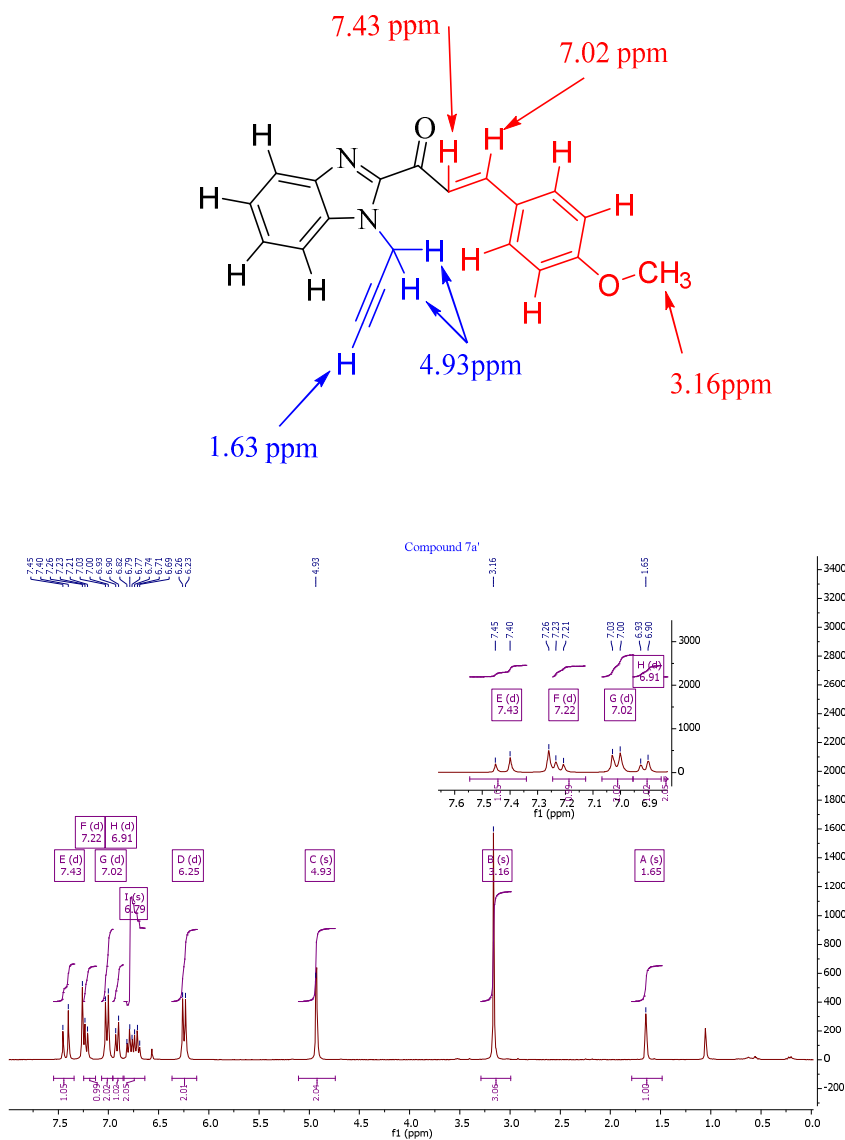


Figure III- 8: Spectre RMN ^1H du composé **6b** (300 MHz)

RMN ^{13}C :

De plus, la structure du composé a été confirmée par le spectre RMN ^{13}C (Figure). Les deux signaux vers 34.99 et 73,24 ppm correspondent aux carbones de l'alcyne. Le signal 146.3 ppm est celui du carbone de la fonction imine. Les deux signaux vers 126.31 et 142.00 ppm correspondent aux carbones de la double liaison. Le signal des carbonyles est vers 182.92 ppm. Le signal 55,56 ppm est celui du carbone du groupement Méthoxy lie au phényle.

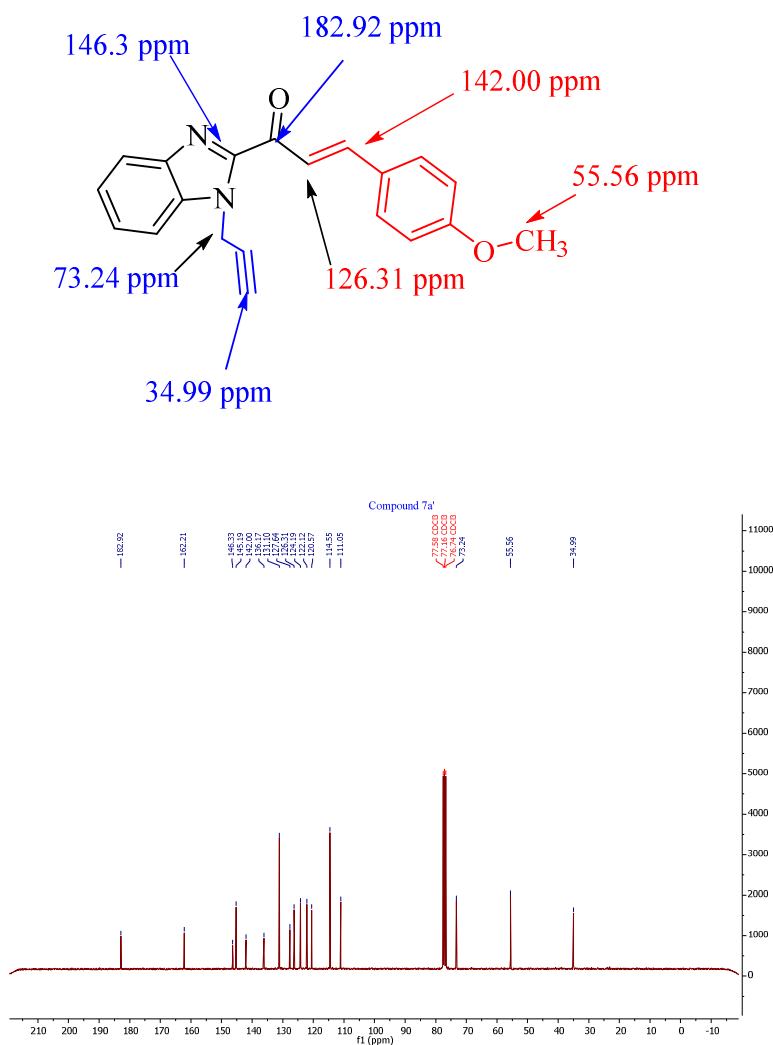


Figure III- 9: Spectre RMN ^{13}C du composé **6b** (75 MHz)

III-3-La Synthèse des azotures

Les intermédiaires clés dans ces synthèses sont les azotures, Pour accéder à ces composés il y a deux méthodes, la première préparation à partir de dérivés d'aniline la seconde à partir de dérivés halogénés

III-3-1-Azotures à partir de dérivés d'aniline :

Nous avons préparés les dérivés d'Aryle azides **7a** et **7b** à partir de dérivées d'aniline en commençant par la diaoztation de la fonction amine à l'aide de l'acide chlorhydrique et le nitrite de sodium¹⁹³, en suite l'introduction de la fonction azoture se fait directement sur le mélange par l'intermédiaire de la formation d'un sel de diazonium (Figure III- 10).

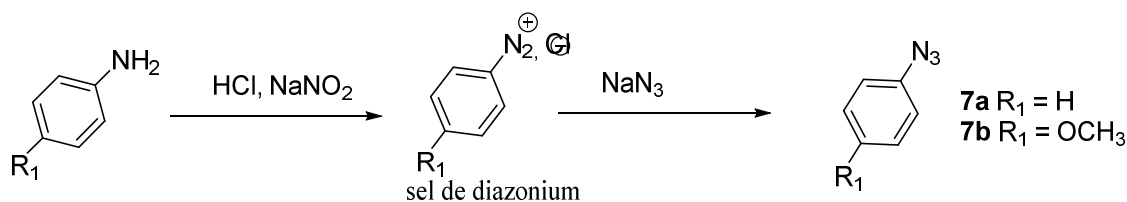


Figure III- 10: Méthode générale de la synthèse des azotures à partir de dérivés d'aniline

III-3-2-Azotures à partir de dérivés halogénés :

III-3-2-1-à partir de dérivés du chlorure de benzyle

Les azotures de dérivés du chlorure de benzyle **8a** et **8b** ont été préparés par substitution nucléophile de leurs dérivés halogénés correspondants en présence d'un excès d'azoture de sodium et en présence de l'acétone comme solvants à température ambiante pendant douze heures (Figure III- 11). La réaction est suivie par CCM. Ces azotures ont été obtenus sous forme des huiles avec des rendements allons de 83 à 94%. Elle nous conduit au produit attendu **16** avec un rendement de 64%.

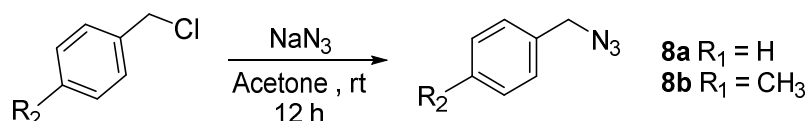


Figure III- 11: Synthèse des azotures à partir de dérivés du chlorure de benzyle

III-3-2-2-à partir de dérivés 1-chloropropan-2-one

1-azidopropan-2-one **10** a été préparés par action d'un excès d'azoture de sodium sur le 1-chloropropan-2-one selon une réaction de substitution nucléophile. La réaction a été déroulée sous azote et dans l'acétone pendant douze heures avec une agitation constante à température ambiante (Figure III- 12). La réaction est suivie par CCM. Ces azotures sont obtenus sous forme des huiles avec des rendements allons de 83 à 94%.

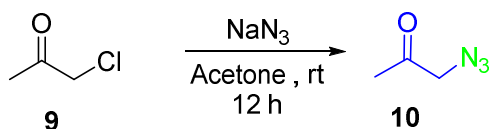


Figure III- 12: Synthèse de 1-azidopropan-2-one à partir de 1-chloropropan-2-one

III-3-2-3-à partir de 2-bromoacétophenone

Par ailleurs, nous avons réussi à bromer notre substrat l'acétophenone **11** par le traitement avec un excès de dibrome dans l'acide acétique au reflux pendant 24 heures, Cette bromination nous a permis à la formation de 2-bromoacétophenone **12**, ce dernier est engagé avec un excès d'azoture de sodium dans l'acétone à température ambiante conduit à la formation du 2-azidoacétophenone **13** par une réaction de substitution nucléophile. Cette réaction se déroula dans l'acide acétique comme solvants et pendant douze heures. La réaction

est suivie par CCM. L'azoture obtenu sous forme d'un solide avec un rendement de **81%**. Un schéma global des réactions réalisées est donné dans (*Figure III- 13*).

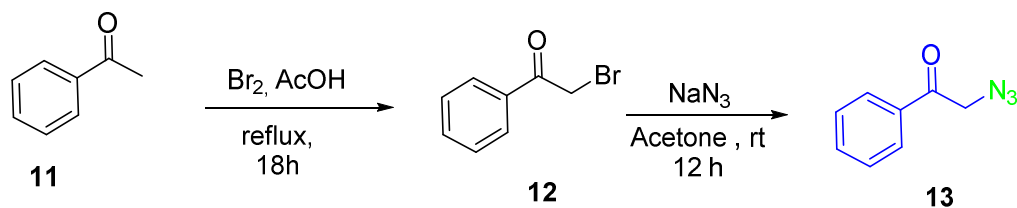


Figure III- 13: Synthèse de 2-azidoacetophenone

III-4-Synthèse des dérivés hybrides chalconebenzimidazolique-1,2,3-triazole:

Introduction :

Au cours de la dernière décennie, La chimie clic a connu une progression énorme au niveau de la synthèse de molécules hétérocycliques triazolique biologiquement actives. Ceci peut s'exprimer par l'attention très étendu de la part des chercheurs à travers les nombreuses publications scientifiques publiés chaque année. Surtout la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysé par le cuivre (I).

Le mécanisme de cette synthèse (la réaction de click) a été proposé en 2002 par Sharpless, basé sur la déprotonation de l'alcyne qui conduit à la formation d'un complexe cuivre-acétylure. Ensuite l'azoture se lie au cuivre(I) via l'azote interne, la cycloaddition est favorisé par le rapprochement des réactifs qui résulte la formation d'un métallacycle vinylidène. Le triazole désiré est obtenu par une contraction de cycle suivie d'une protonation. Le cuivre est formellement au degré d'oxydation +III dans l'intermédiaire cyclique.

Le mécanisme proposé en 2002 par Sharpless est présenté dans la (*Figure III- 14*).

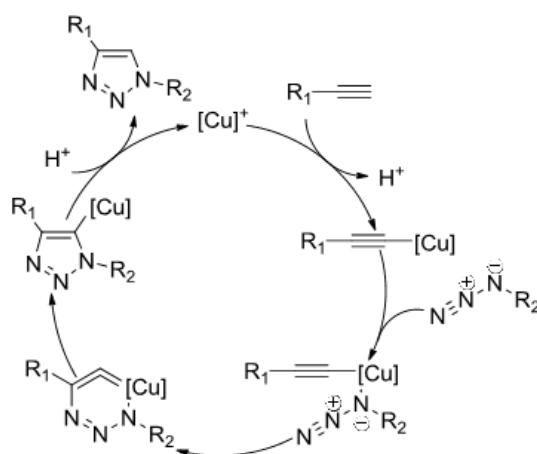


Figure III- 14: Mécanisme proposé en 2002 par Sharpless et Fokin pour la CuAAC.

Dans le ci-dessus, nous nous sommes intéressés dans cette thèse à la synthèse de chalcone benzimidazole contenant le noyau triazolique, en utilisant les conditions de la réaction de clic.

III-4-1-Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)** et **26(a-h)**.

Nous avons ensuite engagé à la préparation de dérivés d' (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)** et **26(a-h)** via la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (réaction de click) entre les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one et les dérivés d' Aryle azides **7a** et **7b** qui ont été préparé au laboratoire a lieu en présence du sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium, dans un système bi phases équimolaire de dichlorométhane et de l'eau. Le catalyseur est dans la phase aqueuse et les substrats dans la phase organique. Les produits obtenus de cette réaction ont été purifié par une colonne chromatographique.

Les dérivés d' (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)** et **26(a-h)** ont été isolé sous forme des solides avec des excellents rendements allons de **83%** jusqu'à **91%** et après une recristallisation dans le méthanol. La réaction est représentée dans (*Figure III-15*) et les résultats obtenus sont réunis dans (*les tableaux III-3 et III-4*).

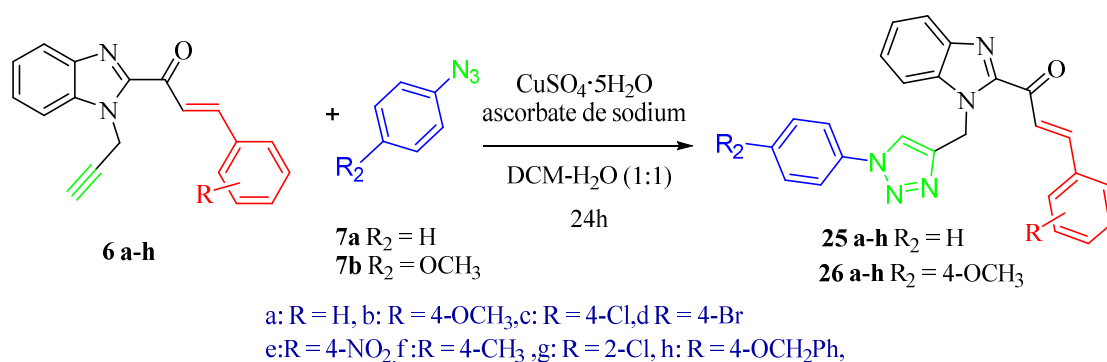
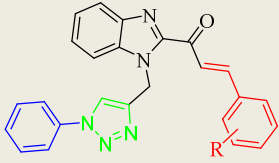


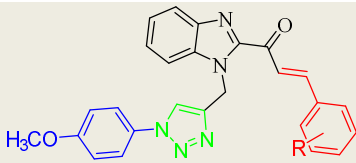
Figure III- 15 : Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)** et **26(a-h)**.

Tableau III- 3: Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)**



| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|--------|--|---------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 25a | 24 | 87 | 175-176 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 25b | 24 | 85 | 188-190 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 25c | 24 | 89 | 239-241 |
| 6d | 4-Br | 25d | 24 | 91 | 213-214 |
| 6e | 4-NO ₂ | 25e | 24 | 83 | 218-219 |
| 6f | 4-CH ₃ | 25f | 24 | 81 | 234-235 |
| 6g | 2-Cl | 25g | 24 | 89 | 224-225 |
| 6h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 25h | 24 | 85 | 180-182 |

Tableau III- 4: Synthèse des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **26(a-h)**.



| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|--------|--|---------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 26a | 24 | 90 | 198-199 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 26b | 24 | 91 | 188-190 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 26c | 24 | 93 | 159-160 |
| 6d | 4-Br | 26d | 24 | 89 | 219-220 |
| 6e | 4-NO ₂ | 26e | 24 | 83 | 212-213 |
| 6f | 4-CH ₃ | 26f | 24 | 87 | 201-202 |
| 6g | 2-Cl | 26g | 24 | 90 | – |
| 6h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 26h | 24 | 84 | 259-261 |

Les structures des dérivées du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **26 (a-h)** ont été confirmés par les résultats d'analyse spectroscopiques en RMN ¹H, ¹³C

RMN ¹H :

L'analyse par spectroscopie RMN du proton du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **26 (a-h)** confirme la formation du cycle triazole par :

L'absence du singlet correspondant au proton C-H de l'alcyne à 1,65 ppm ; ce qui atteste de son engagement dans la réaction de click avec l'azide.

Par d'un singlet à 8.68 ppm correspondant au proton du cycle triazolique ; ce qui atteste la formation du triazole. La présence d'un doublet a 6.10 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH₂ à cause de blindage. La conservation de la fonction α - β insaturée du chalcone confirme par la présence des signaux caractéristiques sous forme de deux doublets dans 8.18 ppm, et 7.91 ppm correspondant aux protons H de la double liaison. Ainsi qu'un singlet a 3,80 ppm correspondant aux protons de CH₃ du groupement Méthoxy lie au phényle. Et aussi la présence d'un singlet à 2.87 ppm correspondant aux trois protons du méthyle lie au phényle.

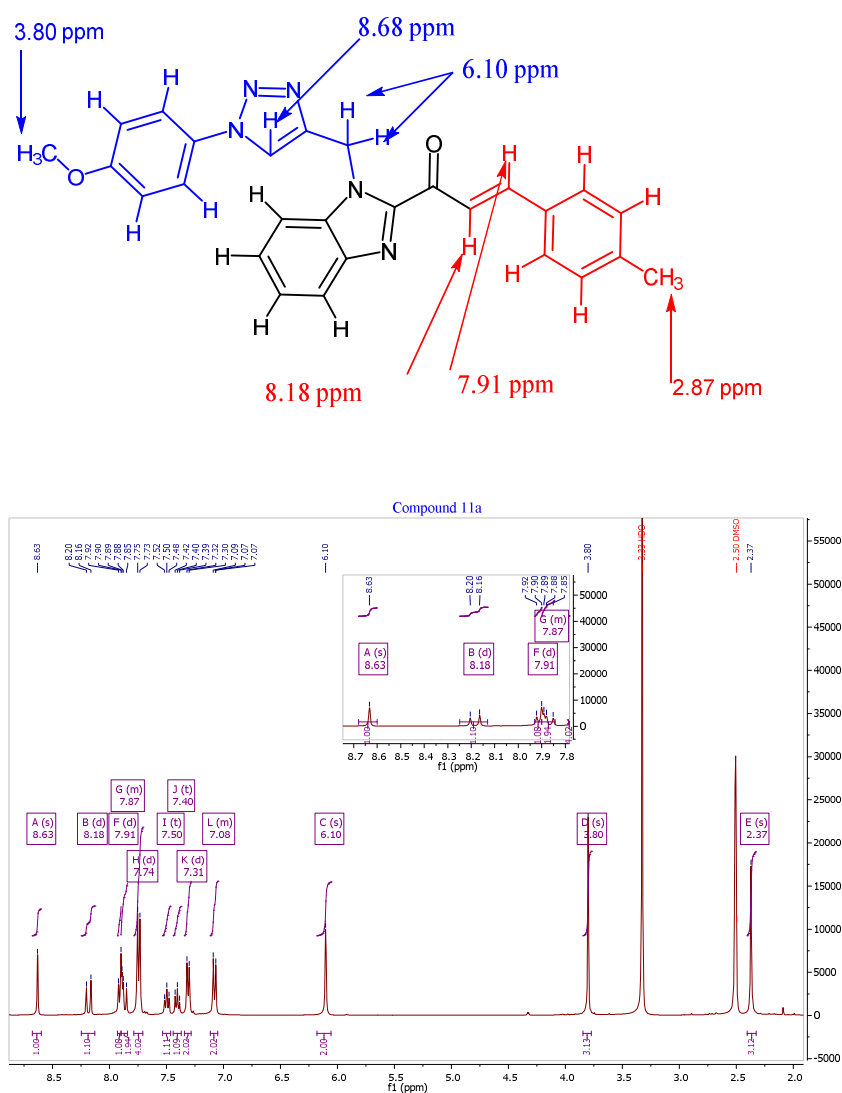


Figure III- 16: Spectre RMN ¹H du composé 26f (400 MHz)

RMN ^{13}C :

Aussi de plus, l'analyse par spectroscopie RMN du carbone du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **25 (a-h)** affirme les structure entendus par :

Les présences de deux signaux vers 121.79 et 144.35 ppm correspondent aux carbones de la double liaison du cycle triazolique. L'absence des deux signaux vers 34.99 et 73,24 ppm correspondent aux carbones de l'alcyne. La présence d'un signal à 146.84 ppm est celui du carbone de la fonction imine. La présence des deux signaux vers 126.45 et 144.69 ppm correspondent aux carbones de la double liaison. Le signal des carbonyles est vers 182.59 ppm. La présence d'un signal à 56,01 ppm est celui du carbone du groupement Méthoxy lie au phényle. Et aussi la présence d'un signale à 21.60 ppm correspondant au carbone du méthyle lie au phényle. Ainsi la présence d'un signale à 40.72 ppm correspondant au carbone du CH_2 lie au triazole.

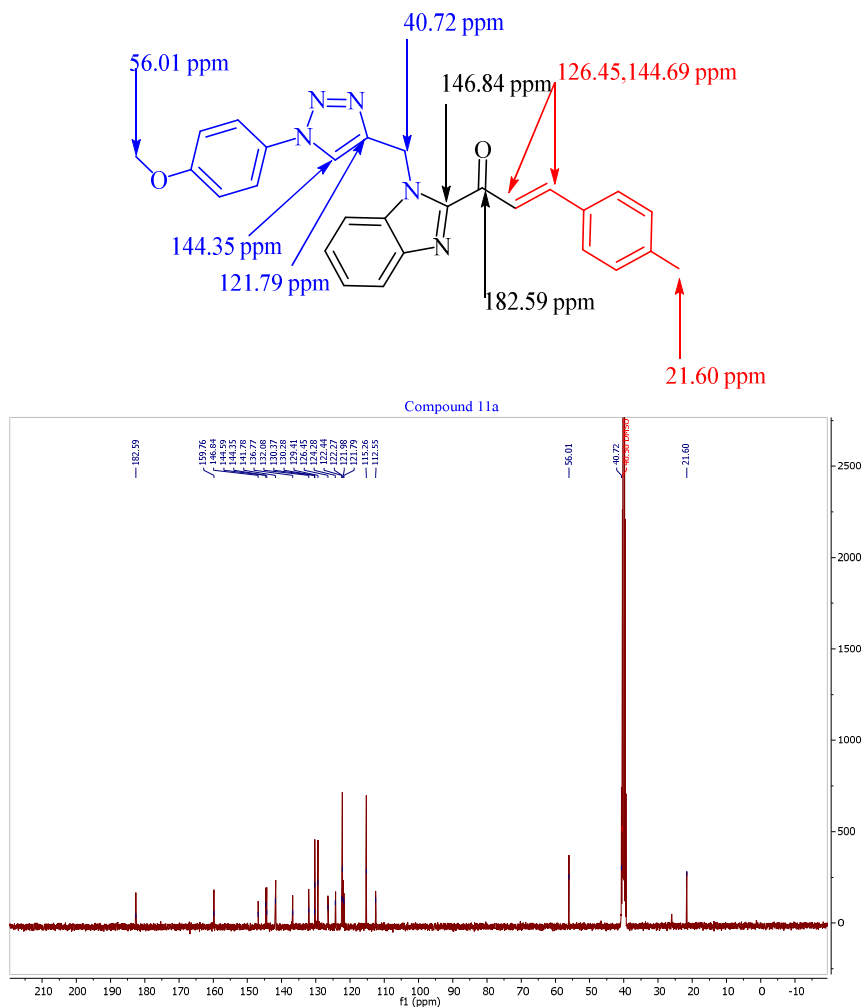


Figure III- 17: Spectre RMN ^{13}C du composé **26f** (100.1 MHz)

III-4-2-Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one 27 (a-h) et 28 (a-h) :

Dans les mêmes conditions que celles décrites auparavant, les dérivés benzyles d'azides **8a** et **8b** qui ont été préparé au laboratoire est soumis par une réaction de click avec les dérivées du 3-phényl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6 (a-h)** pour synthétiser les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **27 (a-h)** et **28 (a-h)**.

Les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **27 (a-h)** et **28 (a-h)** ont été isolé sous forme des solides avec des excellents rendements supérieur de **81%** après une purification par chromatographie en colonne et une recristallisation dans le méthanol. La réaction est représentée dans schéma ci-après et les résultats obtenus sont réunis dans (*Tableau III-5*).

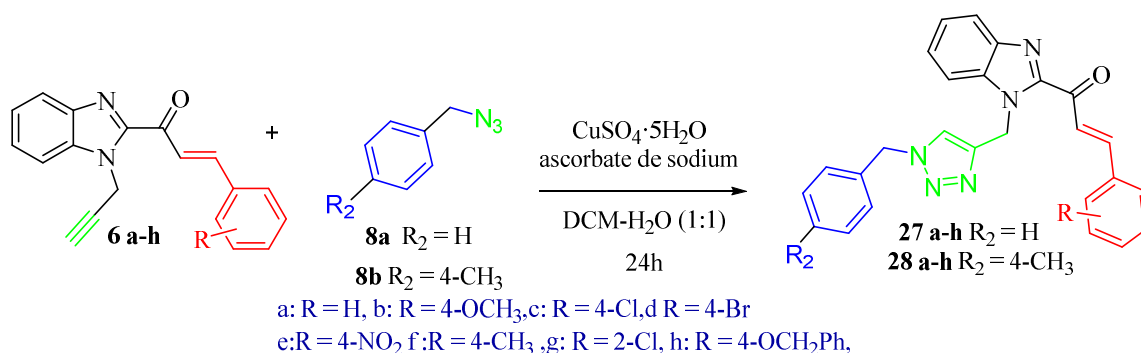
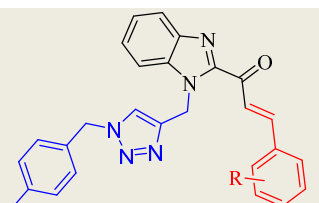


Figure III- 18: Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **27 (a-h)** et **28 (a-h)**

Tableau III- 5: Synthèse les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **27 (a-h)**

| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|-----------|--|------------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 27a | 24 | 91 | 191-192 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 27b | 24 | 92 | 229-230 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 27c | 24 | 91 | 207-208 |
| 6d | 4-Br | 27d | 24 | 93 | 169-170 |
| 6e | 4-NO ₂ | 27e | 24 | 88 | 190-191 |
| 6f | 4-CH ₃ | 27f | 24 | 91 | 195-196 |
| 6g | 2-Cl | 27g | 24 | 90 | 152-153 |
| 6h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 27h | 24 | 86 | 211-212 |

Tableau III- 6 : Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **28 (a-h)**



| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|-----------|--|------------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 28a | 24 | 89 | 194-195 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 28b | 24 | 94 | 200-201 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 28c | 24 | 95 | 207-208 |
| 6d | 4-Br | 28d | 24 | 95 | 187-188 |
| 6e | 4-NO ₂ | 28e | 24 | 82 | 172-173 |
| 6f | 4-CH ₃ | 28f | 24 | 94 | 202-203 |
| 6g | 2-Cl | 28g | 24 | 96 | 197-198 |
| 6h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 28h | 24 | 88 | 214-215 |

Les structures des dérivées du 3-phényl-1-(1-((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **27 (a-h)** et **28(a-h)** ont été confirmées par les résultats d'analyse spectroscopiques en RMN ¹H, ¹³C et le spectre de masse en mode ESI (+)

RMN ¹H :

L'analyse par spectroscopie RMN du proton du 3-phényl-1-(1-((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **27 (a-h)** confirme la formation du cycle triazole. En prenant comme exemple représentatif le composé **27b**

L'absence du singlet correspondant au proton C-H de l'alcyne à 1,65 ppm ; ce qui atteste de son engagement dans la réaction de click avec l'azide. Par d'un singlet à 8.12 ppm correspondant au proton du cycle triazolique ; ce qui atteste la formation de triazole.

La présence d'un doublet à 5.99 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH₂ lié au triazole. Et un autre doublet à 5.52 ppm correspondant aux deux protons du deuxième groupe CH₂ lié au triazole. La conservation de la fonction α-β insaturée du chalcone confirme la présence des signaux caractéristiques sous forme de deux doublets dans 8.05 ppm, et 7.85 ppm correspondant aux protons H de la double liaison. Ainsi qu'un singlet à 3.84 ppm correspondant aux protons de CH₃ du groupement Méthoxy lié au phényle.

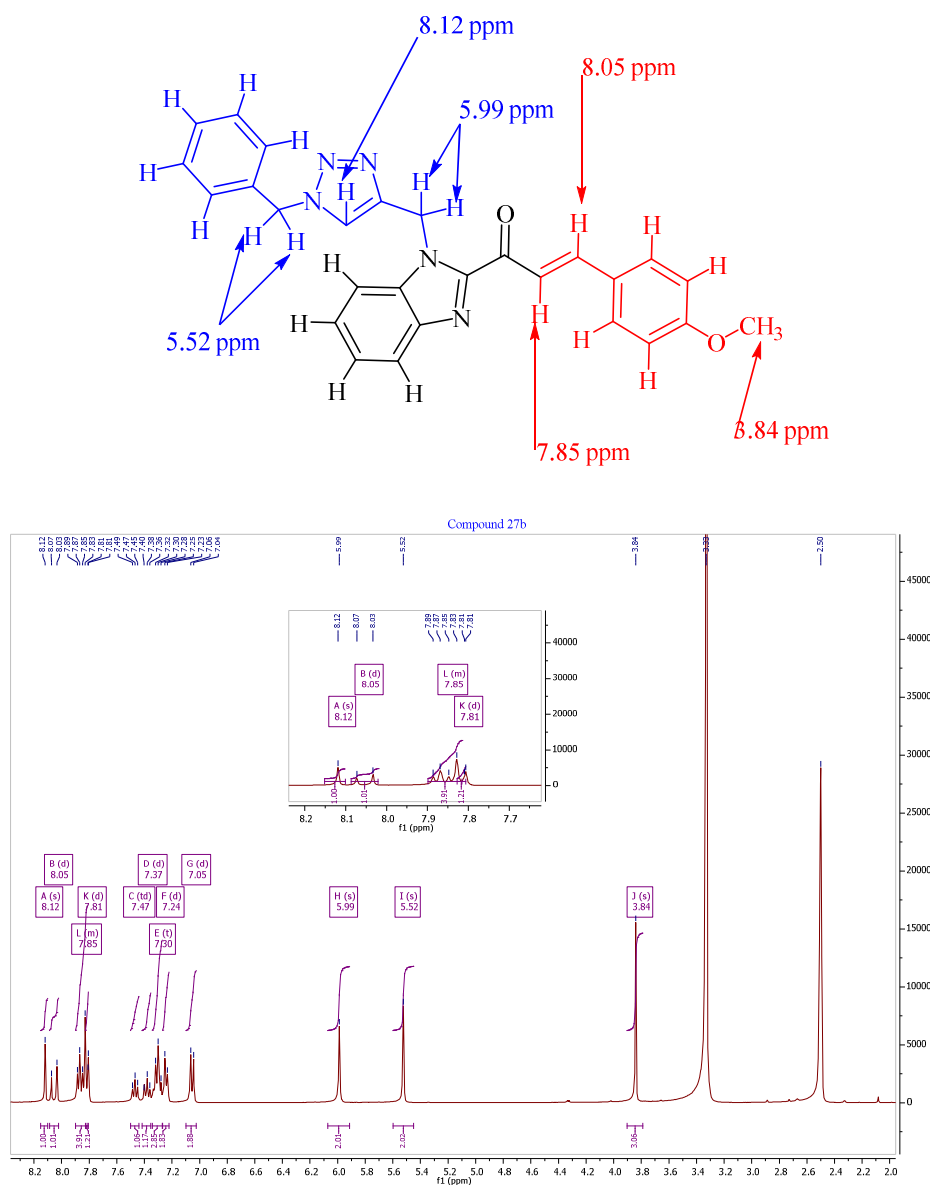


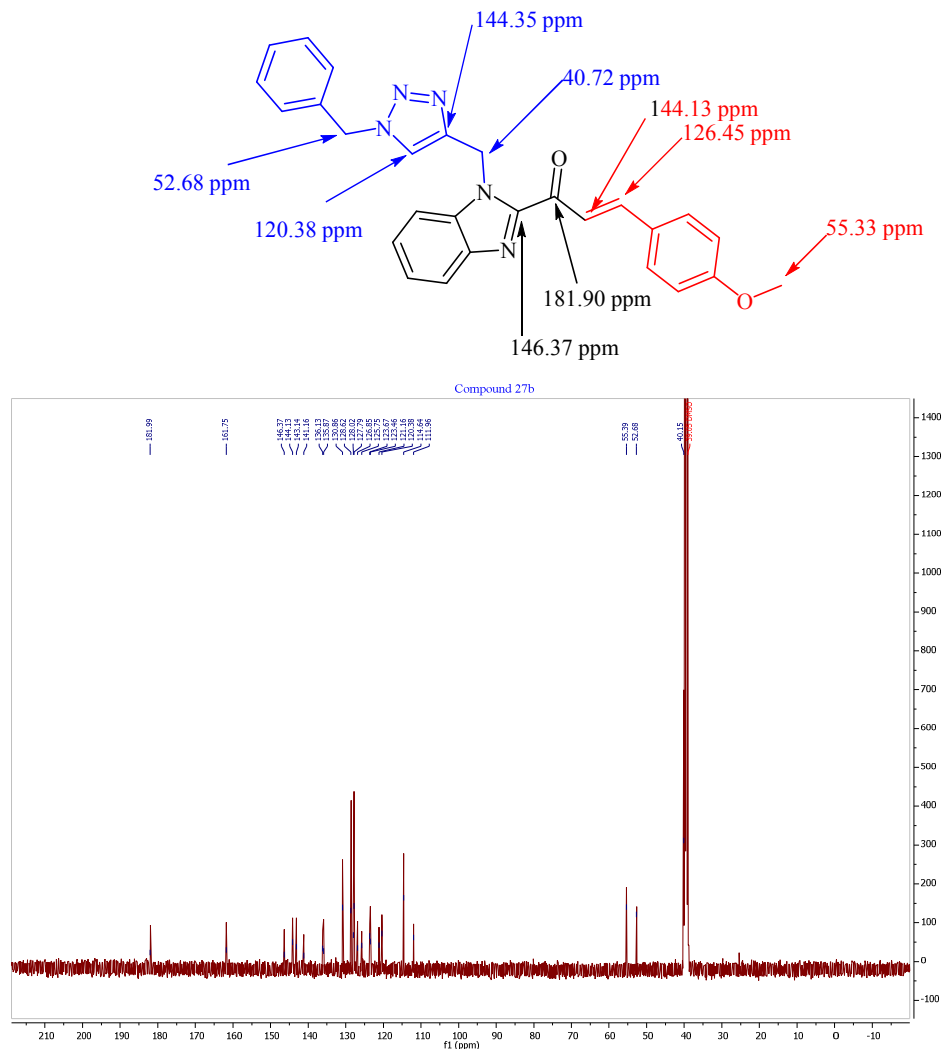
Figure III-19: Spectre RMN ^1H du composé 27b (400 MHz)

RMN ^{13}C :

Aussi de plus, L'analyse par spectroscopie RMN du carbone du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **27 (a-h)** affirme les structure entendus par :

Les présences de deux signaux vers 120.38 et 144.35 ppm correspondent aux carbones de la double liaison du cycle triazolique. L'absence des deux signaux vers 34.99 et 73,24 ppm correspondent aux carbones de l'alcyne. La présence d'un signal à 146.37 ppm est celui du carbone de la fonction imine. La présence des deux signaux vers 126.45 et 144.13 ppm correspondent aux carbones de la double liaison. Le signal des carbonyles est vers 181.90 ppm.

La présence d'un signal à 55.33 ppm est celui du carbone du groupement Méthoxy lie au phényle. Ainsi la présence d'un signale à 40.72 ppm correspondant au carbone du CH₂ lie au triazole et au benzimidazole. Ainsi la présence d'un signale à 52.68 ppm di blinder correspondant au carbone du CH₂ lie au triazole et au phényle.



III-4-2-1-RMN 2D HSQC

Le spectre HSQC permet d'établir les corrélations entre les atomes de carbones et les protons directement liés J^1 .

Les différentes attributions sont représentées sur le spectre HSQC du dérivé **27b** (Tableau III-7).

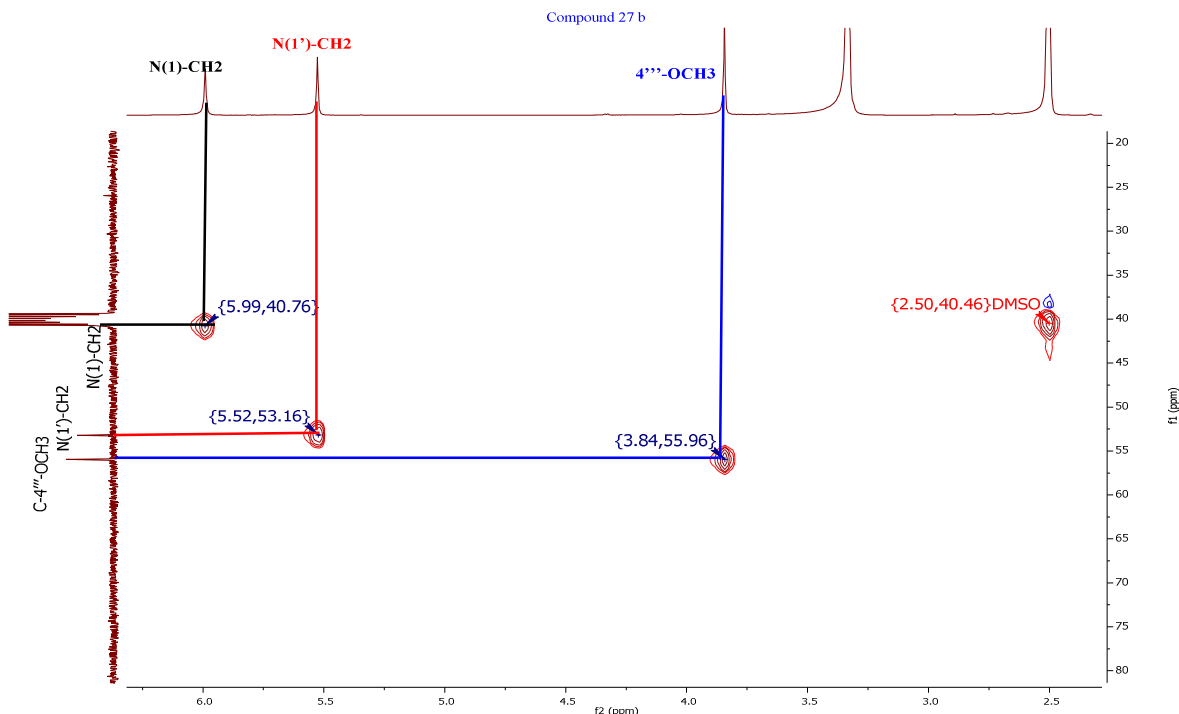


Figure III- 21: Le spectre HQSC de la partie aliphatique

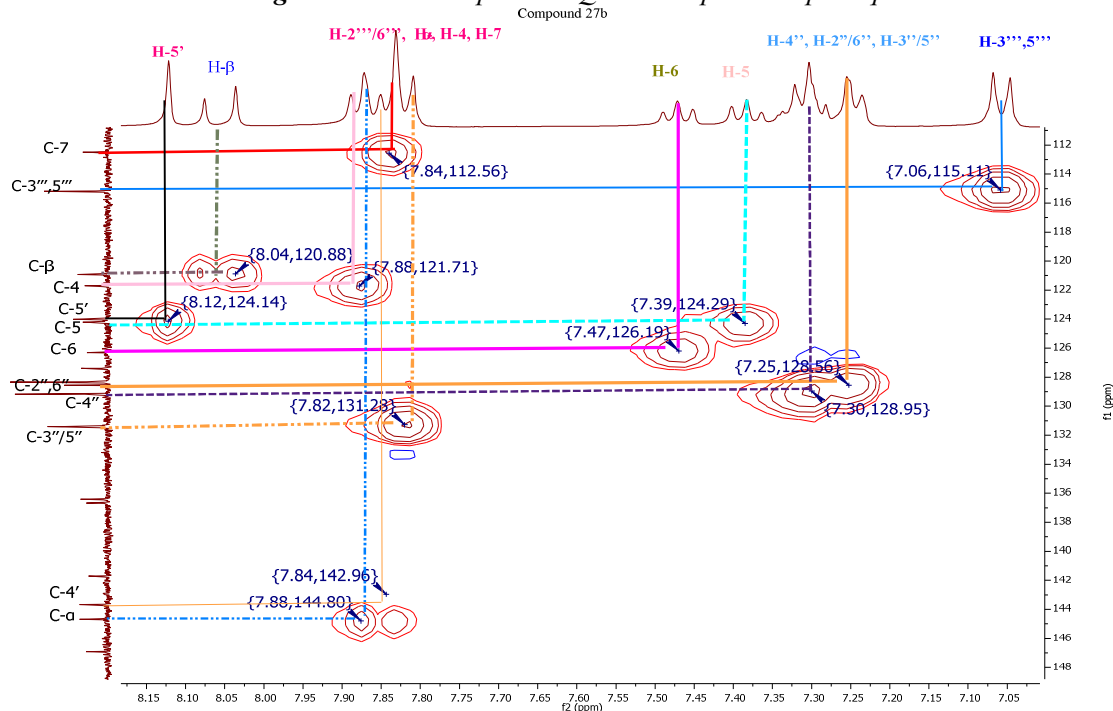


Figure III- 22: Le spectre HQSC de la partie aromatique

Tableau III- 7: Attributions des carbones et des protons du composé **27b** par HSQC

| RMN ¹³ C | | HSQC | |
|---------------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| δ carbone (ppm) | Type de carbone | δ proton (ppm) | Type de proton |
| 55.9 | C4'''-OCH ₃ | 3.84 | OCH ₃ |
| 53.2 | N(1')-CH ₂ | 5.53 | N(1')-CH ₂ |
| 40.7 | N(1)-CH ₂ | 5.99 | N(1)-CH ₂ |
| 115.2 | CH (C-3'''/C-5''') | 7.06 | H-3''',H-5''' |
| 128.5 | CH (C-4'') | | H-4'' |
| 128.3 | CH (C-2''/C-6'') | 7.23-7.34 | H-2''/6'' |
| 129.2 | CH (C-3''/C-5'') | | H-3''/5'' |
| 124.2 | CH (C-5) | 7.38 | H-5 |
| 126.3 | CH (C-6) | 7.47 | H-6 |
| 128.3 | CH (C-2'''/ C-6''') | | H-2'''/6''' |
| 144.7 | CH (C-α) | | H-α |
| 121.7 | CH (C-4) | 7.81-7.89 | H-4 |
| 112.5 | CH (C-7) | | H-7 |
| 120.9 | CH (C-β) | 8.06 | H-β |
| 124.0 | CH (C-5') | 8.12 | H-5' |

III-4-2-2-RMN 2D HMBC

Le spectre HMBC permet de corrélérer les protons et les carbones distants de 2 (J^2), 3 (J^3) voire 4 (J^4) liaisons. Les carbones quaternaires peuvent être attribués grâce à l'analyse du spectre HMBC (*Figures III.23, III.24, III.2 et III.26*).

Dans le composé **27b**, il est apparemment possible de distinguer deux groupes méthylène N (1') - CH₂ et N (1) -CH₂, apparaissant sous forme de singulets à δH 5,52 et 5,99 ppm, respectivement.

Le N (1) -CH₂ représente le pont de liaison entre les hétérocycles triazole et benzimidazole. Ces protons ont montré une corrélation HMBC importante avec les carbones quaternaires environnants liés aux deux cycles contenant de l'azote (*Figure III.23*).

Par conséquent, N (1) -CH₂ pourrait évidemment susciter des corrélations ³J_{H/C} HMBC avec C-2 (δC 146,9 ppm) et C-7a (δC 136,7 ppm) de la partie benzimidazole.

Alors que le même montre des taux intéressants de ²J_{H/C} avec C-4' (δC 143,1 ppm) et de ³J_{H/C} avec le carbone triazolique protoné C-5' (δH 8,12 ppm et δC 124,0 ppm déterminé via HSQC 2D-RMN) (*Figure III.25*).

Un examen approfondi des spectres RMN 2D-HMBC du composé **27b**, partageant un radical benzyle sur le noyau triazole, peut nous renseigner sur la formation régiosélective d'un isomère triazole 1,4-disubstitué. Ceci est prouvé par référence au groupe méthylène N (1') - CH₂ du substituant 1'-N-benzyle, qui n'établit pas de connectivité notable ³J_{H/C} HMBC avec C-4' (ou carbone C-5' dans 1,5-triazole), l'isomère triazole-1,5-disubstitué n'est donc pas attendu, comme le montre la (*Figure III.27*).

En outre, le fragment chalcone peut également être observé par la présence de signaux correspondant aux protons de la cétone, système α, β-insaturé HβC = CHα - C = O représenté sous forme de deux doublets à δH 8,06 et 7,80 ppm, respectivement, avec la constante de couplage J = 16 Hz attestant la configuration trans.

Des connectivités HMBC supplémentaires ont été envisagées pour le composé **27b**, montrant la proximité étroite de Hα au carbonyle C = O à δC 182,0 ppm. À proximité, Hβ montre les corrélations HMBC avec le substituant phényle, comme illustré à la (*Figure III.26*).

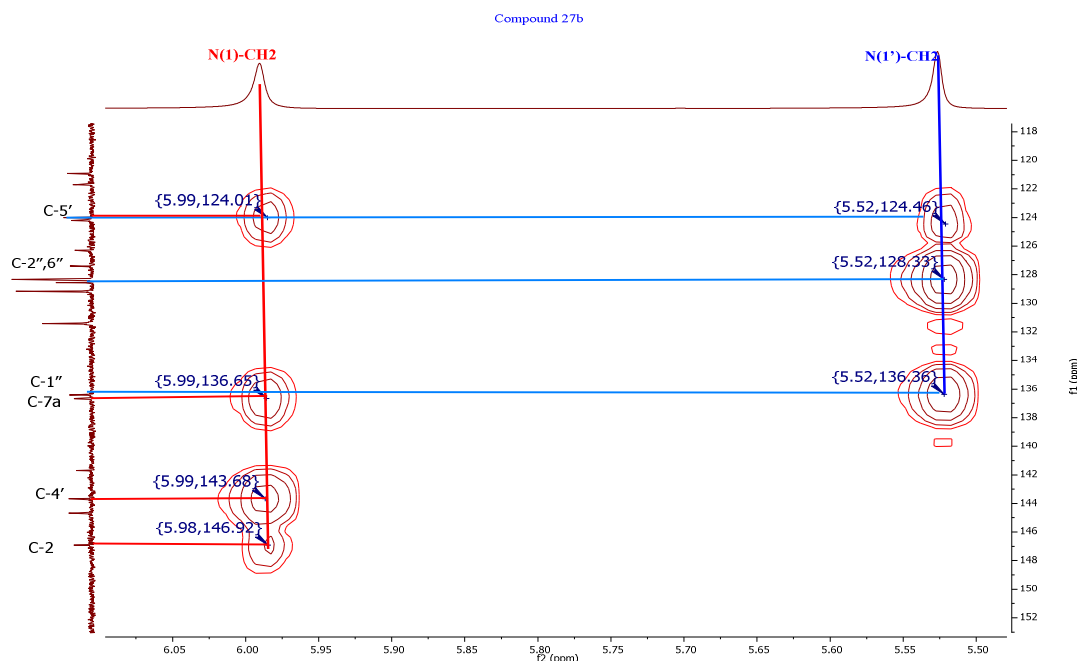


Figure III- 23: Le spectre HMBC de la partie CH₂

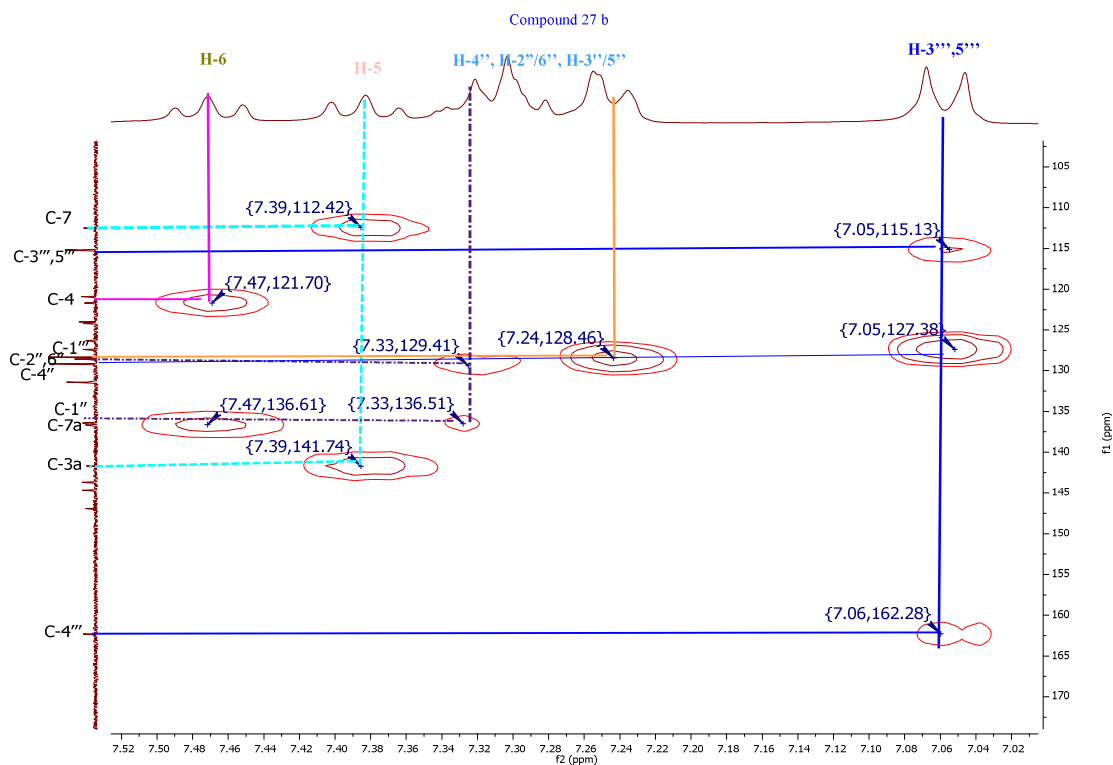


Figure III- 24: Le spectre HMBC du composé 27b (la partie aromatique 1)

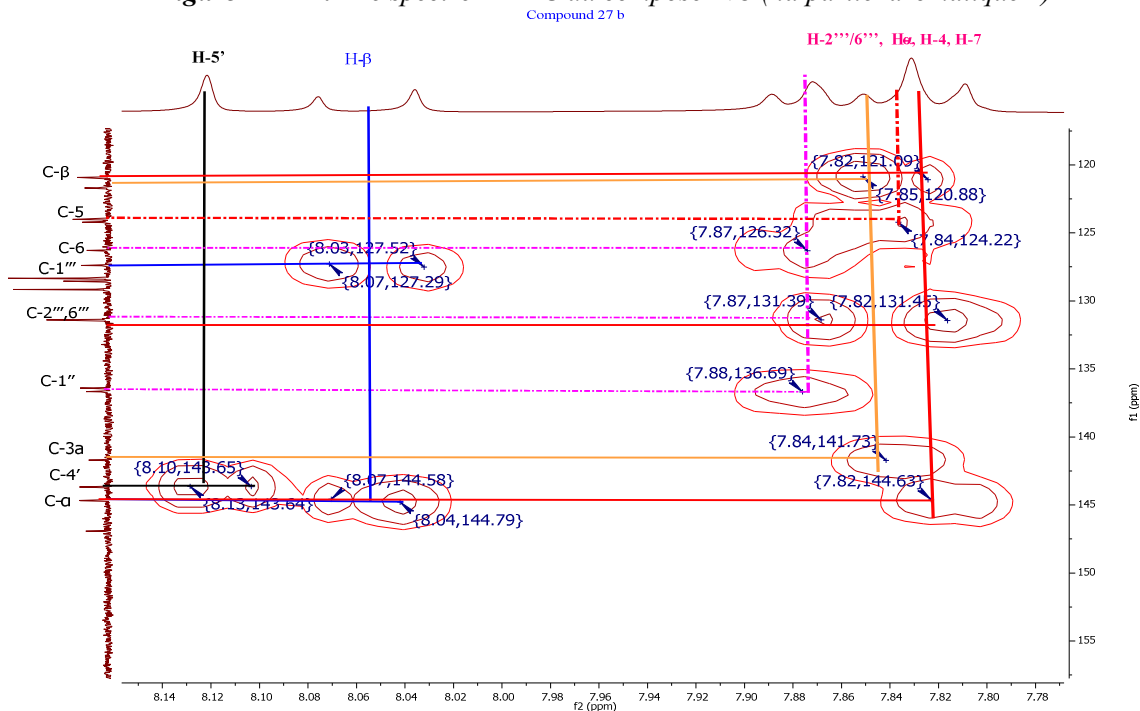


Figure III- 25: Le spectre HMBC du composé 27b (la partie aromatique 2 et triazole)

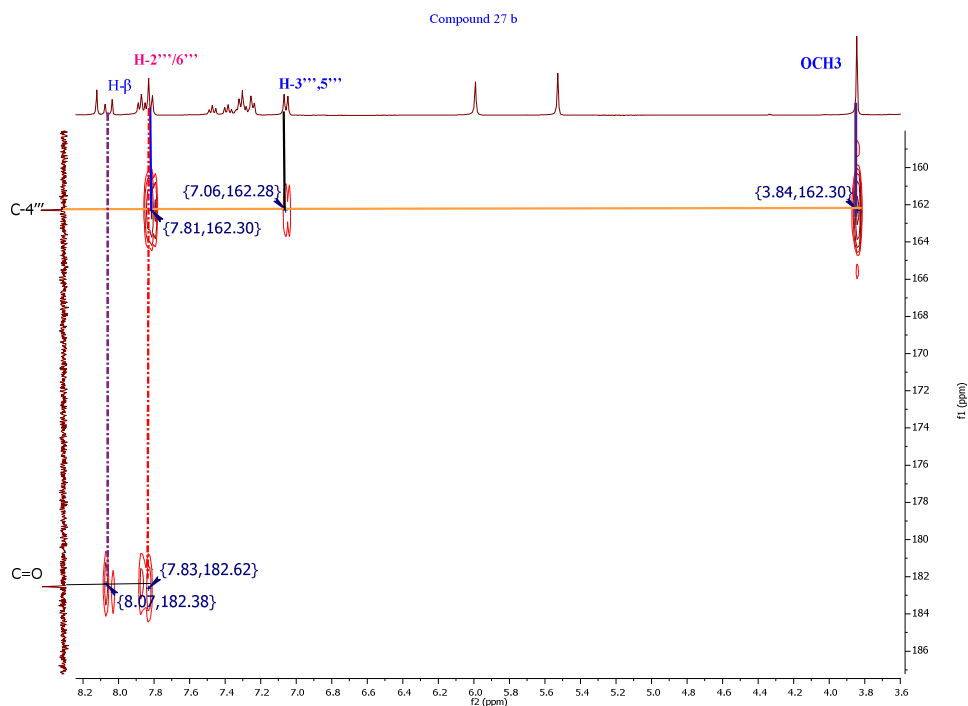


Figure III- 26: Le spectre HMBC du composé **27b** (la partie C=O et C-4'')

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 5.53 (s, 2H, N(1')-CH₂), 5.99 (s, 2H, N(1)-CH₂), 7.06 (d, J 8.8 Hz, 2H, H-3''',5'''), 7.23-7.34 (m, 5H, H-4'', H-2''/6'', H-3'/5'''), 7.38 (m, 1H, H-5), 7.47 (m, 1H, H-6), 7.81-7.89 (m, 5H, H-2'''/6''', H- α , H-4, H-7), 8.06 (d, J 16.0 Hz, 1H, H- β), 8.12 (s, 1H, H-5')

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 40.7 (N(1)-CH₂), 53.2 (N(1')-CH₂), 55.9 (4''-OCH₃), 112.5 (C-7), 115.2 (C-3''',5'''), 120.9 (C- β), 121.7 (C-4), 124.0 (C-5'), 124.2 (C-5), 126.3 (C-6), 127.4 (C-1'''), 128.3 (C-2'',6'' observed by N(1')-CH₂ via HMBC), 128.5 (C-4''), 129.2 (C-3''/5''), 131.4 (C-2''',6'''), 136.4 and 136.7 (C-1'' and C-7a), 141.7 (C-3a), 143.7 (C-4'), 144.7 (C- α), 146.9 (C-2), 162.3 (C-4'''), 182.5 (C=O) ppm.

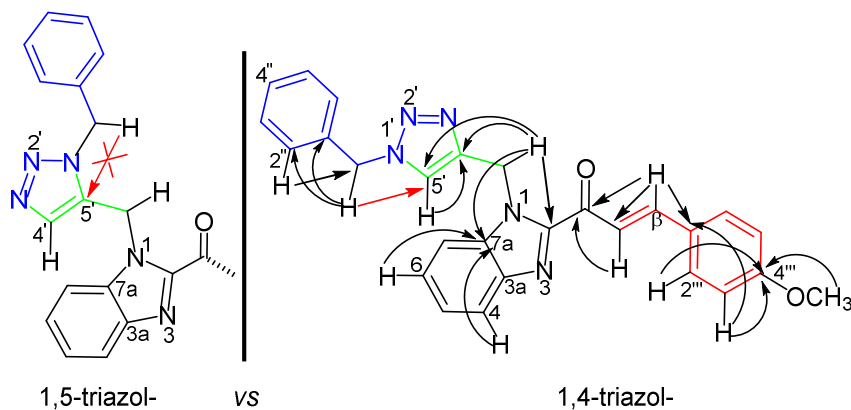


Figure III- 27: Les différentes corrélations dans le composé **27b**

III-4-2-3-Spectre de masse

Spectre de masse à haute résolution enregistré en mode ESI (+) (**Figure III-28**) montre des ions adduits à $m/z = 450.1917$; 451.1941 ; 452.1971 correspondant à $[M+H]^+$, la recherche de la masse exacte donne $m/z = 450.1915$ en accord avec la formule brute $C_{27}H_{23}N_5O_2$ (calculée pour $C_{27}H_{23}N_5O_2$: $262,08412$) orientant alors vers la formule brute $C_{27}H_{23}N_5O_2$.

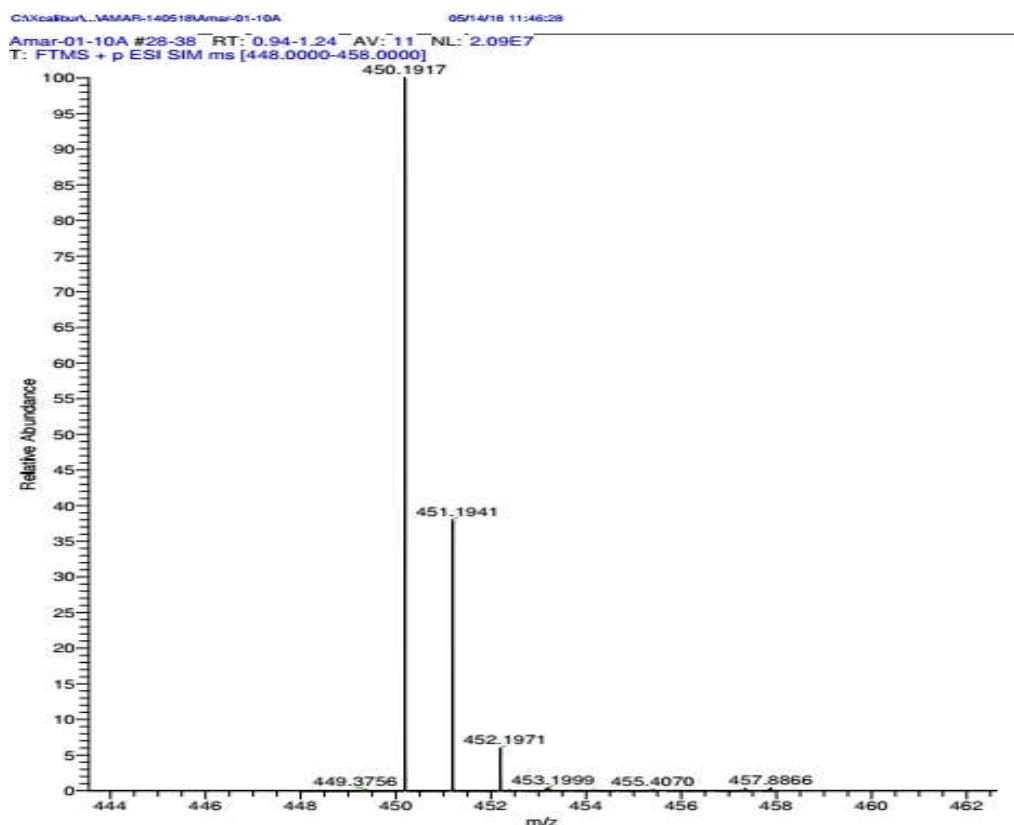


Figure III- 28: Le spectre de masse du composé **27b** en mode ESI (+)

III-4-3-Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **29 (a-h)**

L'1-azidopropan-2-one **10** qui a été préparé au laboratoire, a été traité par les dérivées du 3-phényl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6 (a-h)** en présence du sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium, dans un système biphasique équimolaire de dichlorométhane et de l'eau. Le catalyseur est dans la phase aqueuse et les substrats dans la phase organique.

Après une purification sur colonne chromatographique et recristallisation dans le méthanol, les dérivées du 1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **29 (a-h)** ont été isolées sous forme de solides avec d'excellents rendements supérieurs de 81%. La réaction est représentée dans le schéma ci-après et les résultats obtenus sont réunis dans le (**Tableau III.8**).

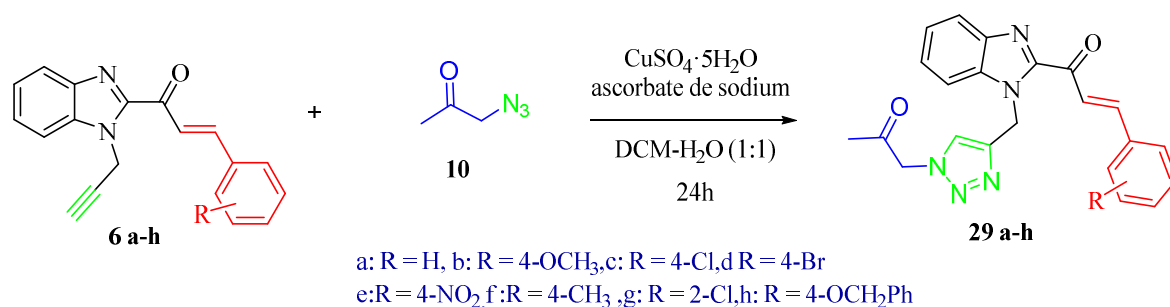


Figure III- 29: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **29 (a-h)**

Tableau III- 8: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one **29 (a-h)**

| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|-----------|--|------------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 29a | 24 | 82 | 181–182 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 29b | 24 | 84 | 186–187 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 29c | 24 | 93 | 188–190 |
| 6d | 4-Br | 29d | 24 | 88 | 190–194 |
| 6e | 4-NO ₂ | 29e | 24 | 87 | 202–203 |
| 6f | 4-CH ₃ | 29f | 24 | 89 | 188–190 |
| 6g | 2-Cl | 29g | 24 | 91 | 204–205 |
| 6h | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 29h | 24 | 89 | 211–213 |

Les structures des dérivées du 3-phényl-1-(1-((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **29 (a-h)** ont été confirmés par les résultats d'analyse spectroscopiques en RMN ¹H, ¹³C

RMN ¹H :

L'analyse par spectroscopie RMN du proton du 3-phényl-1-(1-((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **29 (a-h)** confirme la formation du cycle triazole par :

L'absence du singlet correspondant au proton C-H de l'alcyne à 1,65 ppm ; ce qui atteste de son engagement dans la réaction de click avec l'azide. Par d'un singlet à 7.42 ppm correspondant au proton du cycle triazolique ; ce qui atteste la formation de triazole.

La présence d'un doublet à 5.60 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH₂ lie au triazole et au benzimidazole. La présence d'un doublet à 4.76 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH₂ lie au triazole et au phényle. La conservation de la fonction α-β insaturée

du chalcone confirme par la présence d'un signal caractéristique sous forme de doublet du doublet dans 7.05 ppm correspondant aux protons H de la double liaison. Ainsi qu'un singlet à 1.81 ppm correspondant aux protons de CH₃ du groupement Méthyl lié au carbonyle.

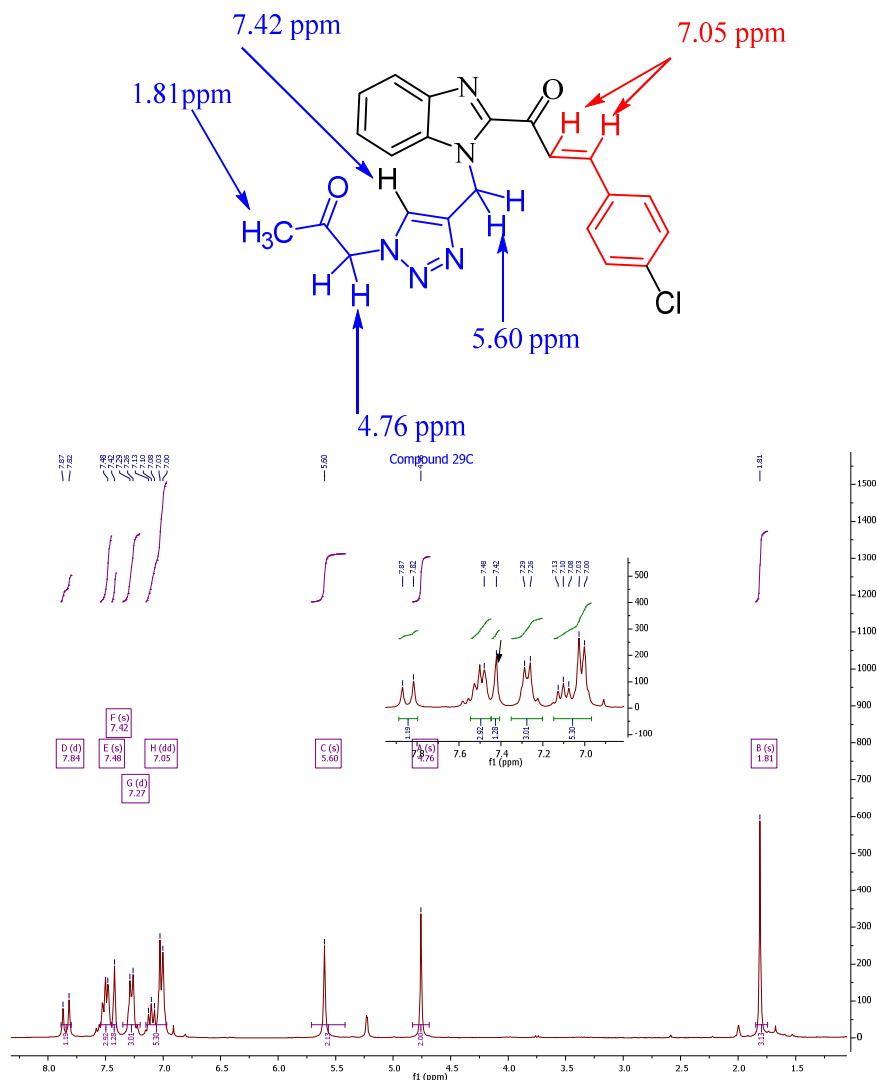


Figure III- 30: Spectre RMN ¹H du composé **29c** (400 MHz)

RMN ¹³C :

Aussi de plus, L'analyse par spectroscopie RMN du carbone du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **29 (a-h)** affirme les structure entendus par :

Les présences de deux signaux vers 123.45 et 142.69 ppm correspondent aux carbones de la double liaison du cycle triazolique. L'absence des deux signaux vers 34.99 et 73,24 ppm correspondent aux carbones de l'alcyne. La présence d'un signal à 145.74 ppm est celui du carbone de la fonction imine. La présence des deux signaux vers 121.44 et 141.23 ppm

correspondent aux carbones de la double liaison. Deux signaux vers 198.41 et 182.40 ppm correspondent aux groupements de carbonyle. La présence d'un signal à 26.81 ppm est celui du carbone du groupement Méthoxy lie au phényle. Et aussi la présence d'un signale à 56,11 ppm correspondant au carbone du CH₂ lie au carbonyle. Ainsi la présence d'un signale à 40.40 ppm correspondant au carbone du CH₂ lie au triazole.

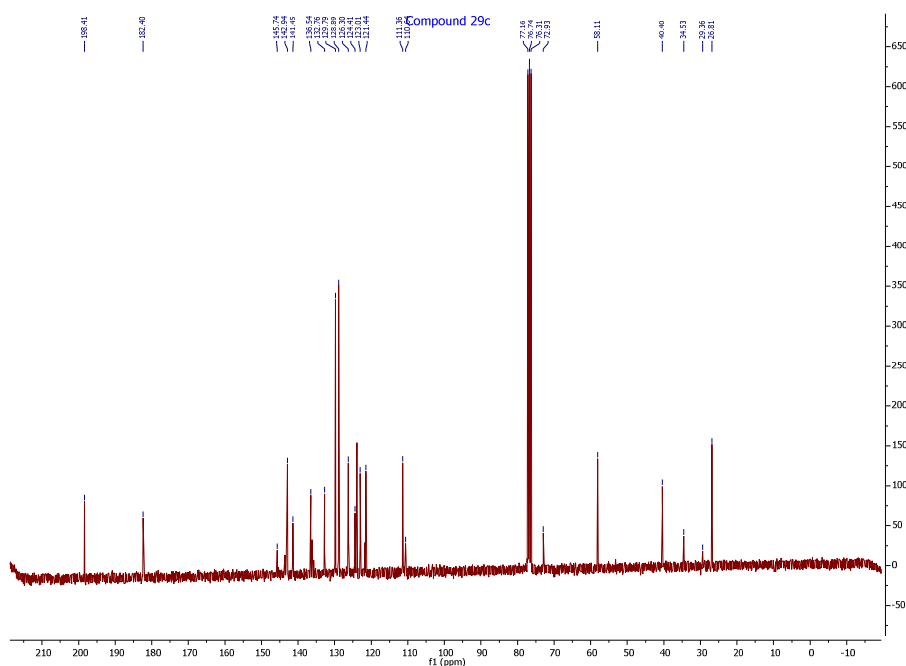
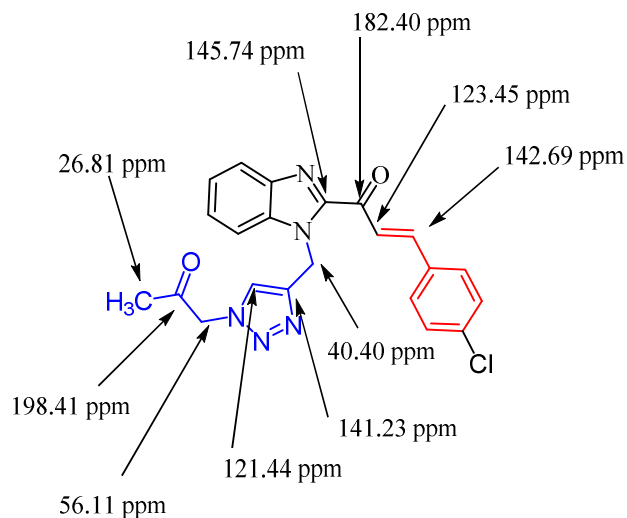


Figure III- 31: Spectre RMN ¹³C du composé 29c (100.1 MHz)

III-4-4-Synthèse des dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)**.

Dans les mêmes conditions que celles décrites auparavant, le 2-azidoacetophénone **13** qui a été préparé au laboratoire est soumis par une réaction de click avec les dérivées du 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-g)** pour synthétiser les dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)**.

les dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)** ont été isolés sous forme de solides avec des excellents rendements supérieurs de 81% après une purification sur une colonne chromatographique et une recristallisation dans le méthanol. La réaction est représentée dans le schéma ci-après et les résultats obtenus sont réunis dans (*Tableau III-9*).

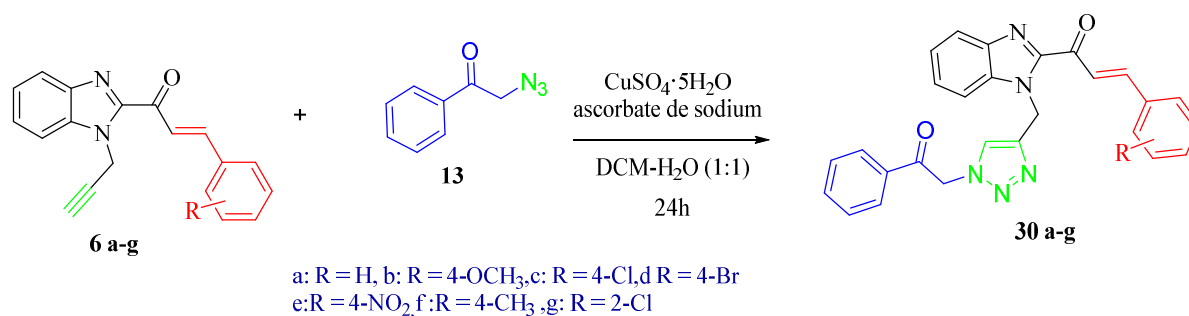


Figure III- 32: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)**.

Tableau III- 9: Dérivées du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)**

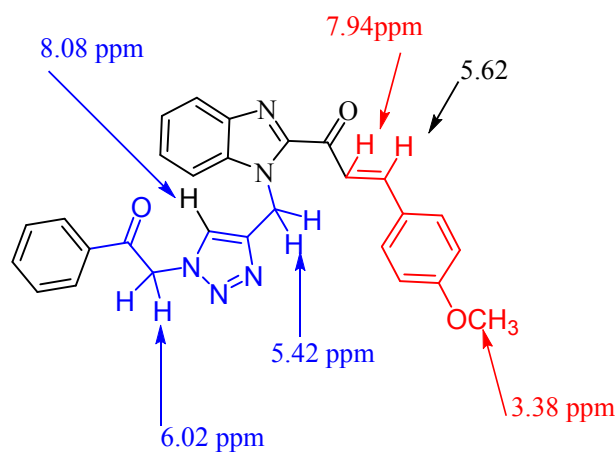
| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|-----------|-----------------------------------|------------|-----------|--------------------|----------|
| 6a | H | 30a | 24h | 81 | 145-146 |
| 6b | 4-OCH ₃ | 30b | 24h | 88 | 167-168 |
| 6c | 4-ClC ₆ H ₅ | 30c | 24h | 85 | 201-202 |
| 6d | 4-Br | 30d | 24h | 83 | 177-178 |
| 6e | 4-NO ₂ | 30e | 24h | 79 | 187-189 |
| 6f | 4-CH ₃ | 30f | 24h | 84 | 156-157 |
| 6g | 2-Cl | 30g | 24h | 89 | 148-149 |

Les structures des du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **30 (a-g)** ont été confirmés par les résultats d'analyse spectroscopiques en RMN ^1H , ^{13}C

RMN ^1H :

L'analyse par spectroscopie RMN du proton du 3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **30 (a-g)** confirme la formation du cycle triazole par :

L'absence du singlet correspondant au proton C-H de l'alcyne à 1,65 ppm ; ce qui atteste de son engagement dans la réaction de click avec l'azide. La présence d'un singlet à 8.08 ppm correspondant au proton du cycle triazolique ; ce qui atteste la formation du triazole. La présence d'un doublet à 6.02 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH_2 lie au triazole et à l'acétophénone. La présence d'un doublet à 5.42 ppm correspondant aux deux protons du groupe CH_2 lie au triazole. La conservation de la fonction α - β insaturée du chalcone confirme par la présence des signaux caractéristiques sous forme de deux doublets dans 7.94 ppm, et 7.91 ppm correspondant aux protons H de la double liaison. Ainsi qu'un singlet à 3.38 ppm correspondant aux protons de CH_3 du groupement Méthoxy lie au phényle.



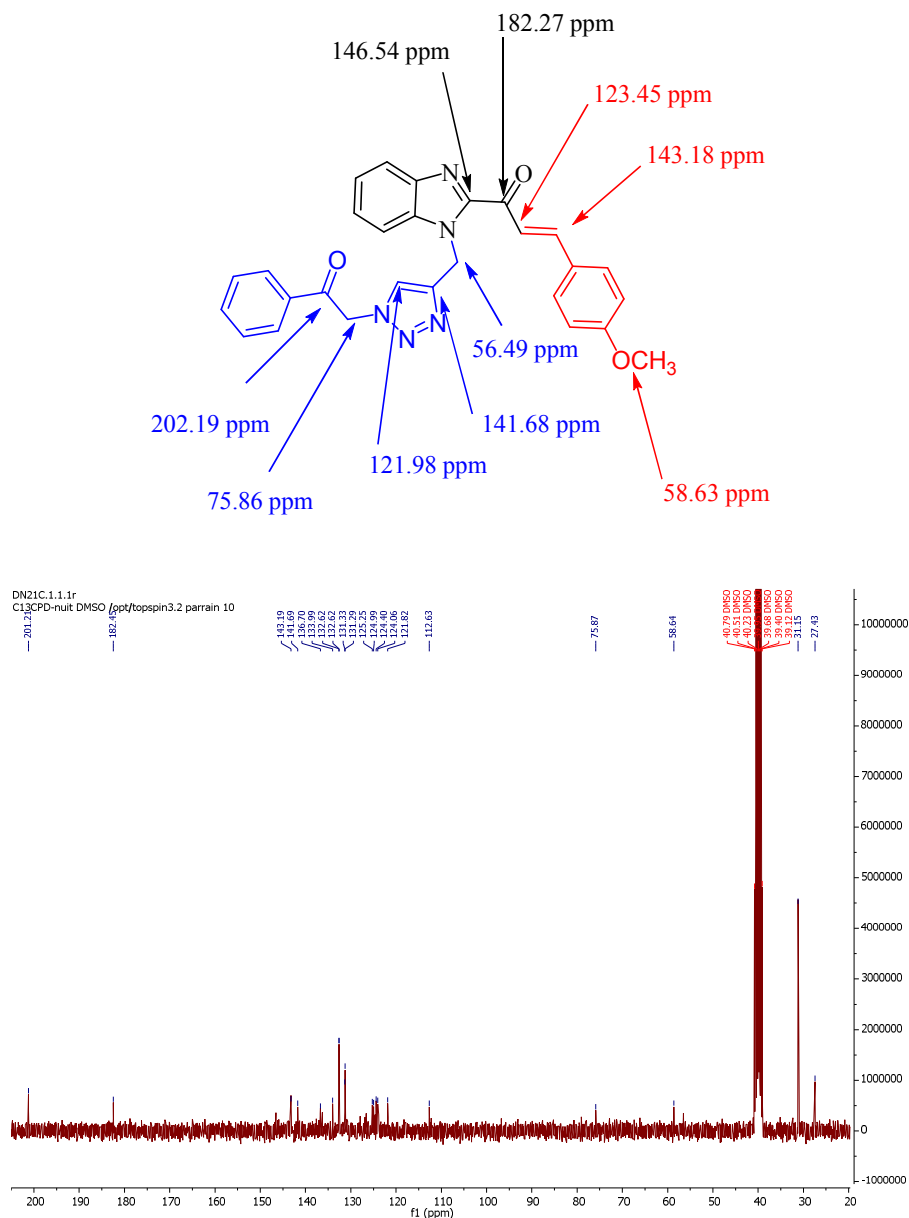


Figure III- 34: Spectre RMN ¹³C du composé 30b (100.1 MHz)

III-5-Synthèse des dérivées du 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2 dihydro benzo [4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine

Introduction

Au cours des dernières années, plusieurs dérivés de pyrimidobenzimidazoles ont été synthétisés et largement exploités pour leurs activités biologiques. Ces classes d'hétérocycles ont trouvé des applications dans divers domaines pharmacologiques tels que anticancéreux, antivirale, anti-microbienne, antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, activité antiproliférative, antihypertensive et hypotensive, potentiel, agents antinéoplasiques, antioxydant, antidiabétiques, antibiotiques et antiarythmiques,

En raison de cette large gamme d'activités biologiques et pharmaceutiques ainsi que des applications industrielles, les pyrimidobenzimidazoles ont reçu beaucoup d'attention dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques.¹⁹³

Une série de nouveaux dérivés de 2- (1H-benzo [d] imidazol-2-yl) -4-phénylbenzo [4,5] imidazo [1,2-a] pyrimidine **31(a-g)** ont été synthétisés par simple réaction de condensation entre 1- (1Hbenzo Les [d] imidazol-2-yl) -3-phénylprop-2-èn-1-one dérivés **5(a-g)** et 2-aminobenzimidazole **14** en présence de quantité catalytique de l'acide acétique dans l'éthanol sont chauffés au reflux pendant 2-3 heures (*Tableau III. 11*)

Les conditions de réaction ont été optimisées en effectuant le modèle de réaction dans différents solvants tels que le méthanol, l'eau, l'éthanol, le DMF, le butanol et aussi sans solvant (*Tableau III. 10*). La pureté des composés synthétisés a été contrôlée par CCM. Le rendement des composés synthétisés variait de 89 à 94%. La réaction est représentée dans schéma ci-après.

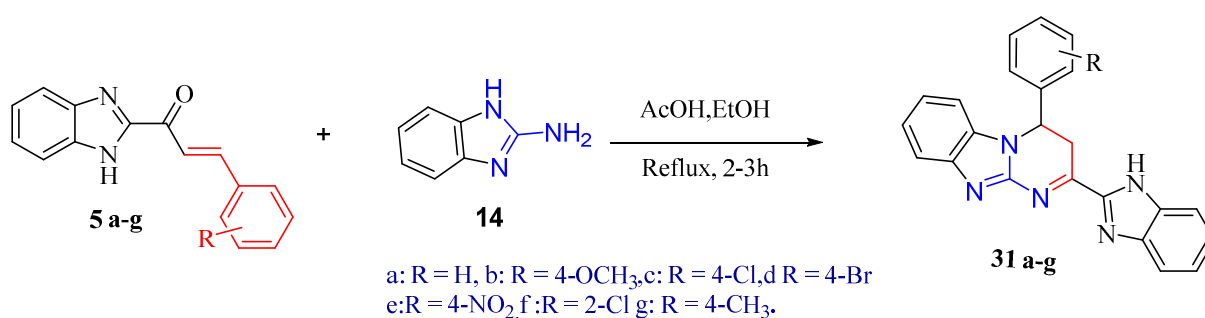
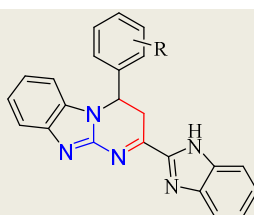


Figure III- 35: Synthèse des dérivées du 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine **31 (a-g)**.

Tableau III- 10: La synthèse de composés **31(a-g)** en utilisant différents solvants.

| Entrée | Catalyseur (0.5eq) | Solvant | temps (min) | Temp (°C) | Rd ^a (%) |
|--------|--------------------|----------------|-------------|-----------|---------------------|
| 1 | AcOH | Sans solvant | 24 | 80 | 75 |
| 2 | AcOH | <i>Ethanol</i> | 3h | Reflux | 94 |
| 3 | AcOH | Methanol | 5 | Reflux | 85 |
| 4 | AcOH | Chloroform | 24 | Reflux | - |
| 5 | AcOH | DMF | 12 | Reflux | 67 |
| 6 | AcOH | Butanol | 24 | Reflux | 81 |

Tableau III- 11: La synthèse des produits **31(a-g)** par les réactions de **5(a-g)** avec le 2-amino benzimidazole en présence d'AcOH (0,52 mmol), au reflux dans l'éthanol.

| Entrée | R | Produit | Temps (h) | R ^b (%) | P.F (°C) |
|--------|---------------------------------|------------|-----------|--------------------|----------|
| 5a | H | 31a | 3 | 92 | 234–236 |
| 5b | 4-OCH ₃ | 31b | 3 | 94 | 222–224 |
| 5c | 4-C ₆ H ₅ | 31c | 2.5 | 93 | 236–237 |
| 5d | 4-Br | 31d | 2 | 92 | 226–227 |
| 5e | 4-NO ₂ | 31e | 3 | 91 | 232–233 |
| 5f | 2-Cl | 31f | 2 | 93 | 224–225 |
| 5g | 4-CH ₃ | 31g | 1.5 | 89 | 245–246 |

- Conditions de réaction: **5(a-g)** (1 mmol), 2-aminobenzimidazole (1 mmol) en présence d'AcOH (0,52 mmol), au reflux dans l'éthanol.
- Rendement isolé

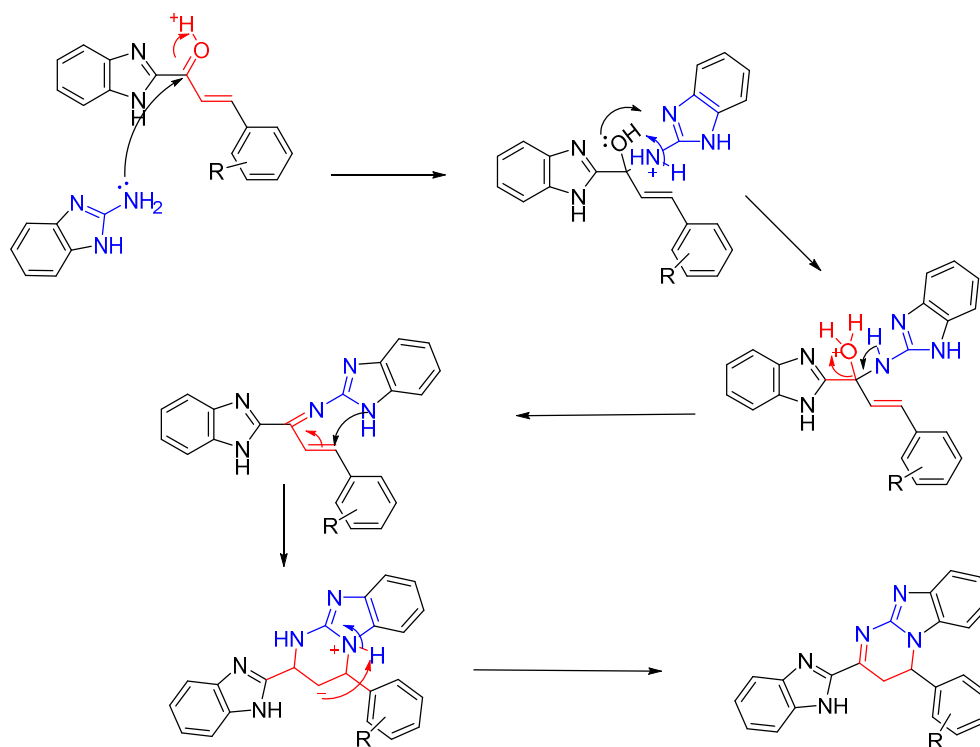


Figure III- 36: Mécanisme proposé pour la synthèse de la 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine **31 a-g**.

Les structures des dérivées du 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-1,2 dihydro benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine **31a-g** ont été confirmés par les analyses spectroscopiques en IR, RMN ^1H , ^{13}C .

IR :

Dans le résultat de IR, une bande d'absorption 3248-3291 cm^{-1} montrant l'existence de la liaison NH dans tous les composés **6a-g**. L'absorption d'étirement C = N pour les composés de benzimidazole est apparue à environ 1589 cm^{-1} et la région d'absorption de C = C à 1470 cm^{-1} . Les bandes d'absorption du système carbonyle α , β -insaturé étaient absentes **6a-g** en raison de la réaction avec le 2-aminobenzimidazole.

RMN ^1H :

Dans le résultat de ^1H RMN, le signal de NH s'affichait à environ 13,5 ppm sous forme d'un singlet dans le spectre des composés **6(a-g)**, correspondant au benzimidazole,

Aussi nous avons observé deux pics, le premier sous forme de doublet à 7,52 pour le CH_2 du 1,2-dihydro [1,2-a]pyrimidine. Le second est représenté par des doublets à 6,12 pour le CH du 1,2-dihydro [1,2-a]pyrimidine. Les protons du système α , β -insaturé étaient absents en raison de la réaction avec le 2-aminobenzimidazole. D'autres protons sont apparus dans la région attendue.

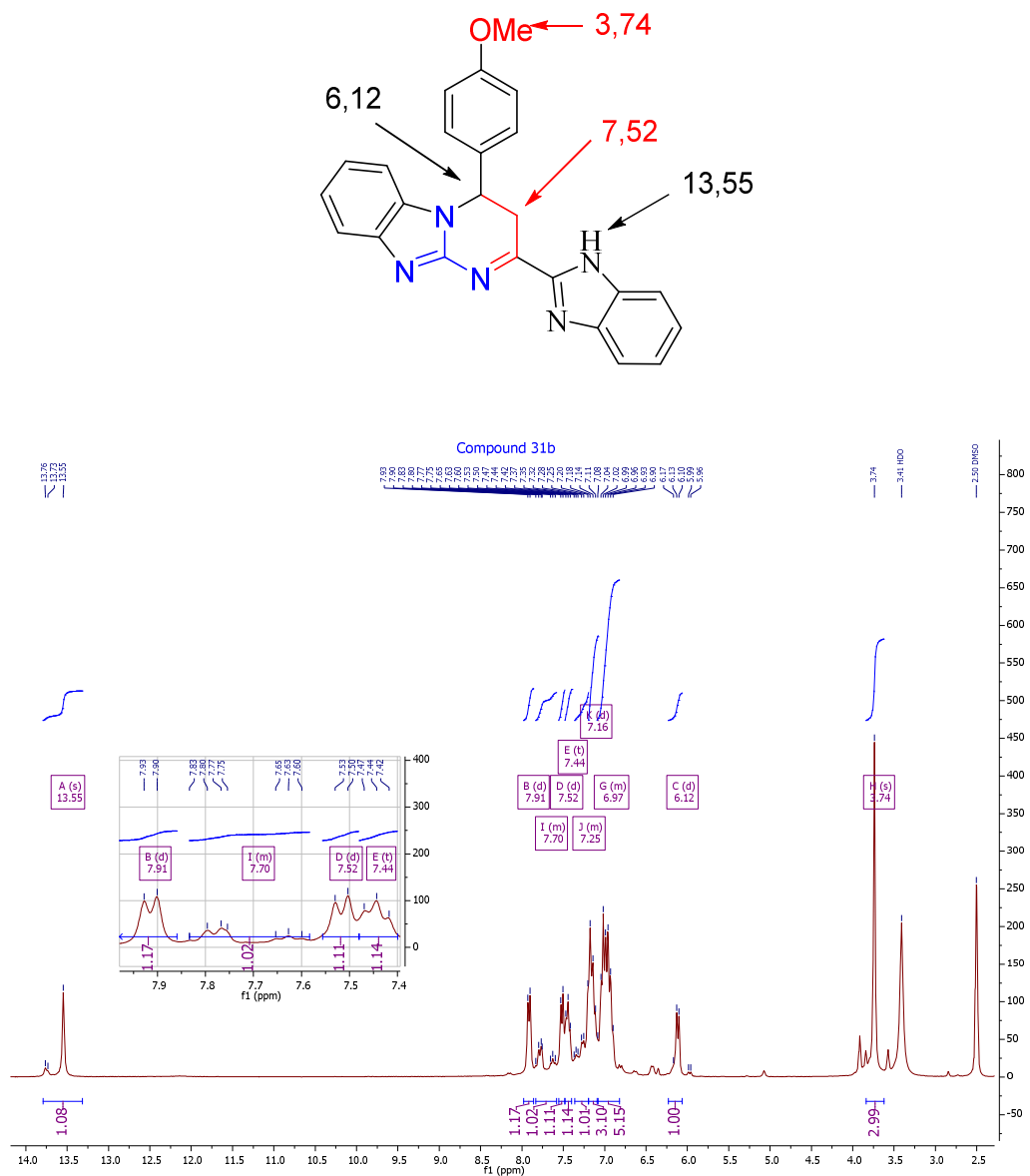


Figure III-37: Le spectre RMN ¹H du composé 31b

III-6-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h

À partir de la méthode d'aromatogramme et par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'une règle en (mm) ; nous avons obtenues les résultats suivants :

III-6-1-1- Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur *E. Coli* :

Tableau III- 12: Diamètre des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *E. Coli*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|
| 1/1 | 22 | 21 | 19 | 11,5 | 14,5 | 14 | 10 | 12 |
| 1/2 | 18 | 16 | 14 | 7 | 12 | 10 | 6 | 9 |
| 1/4 | 10 | 11 | 10 | 0 | 10,5 | 6 | 0 | 8 |
| 1/8 | 6 | 6 | 8 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 |

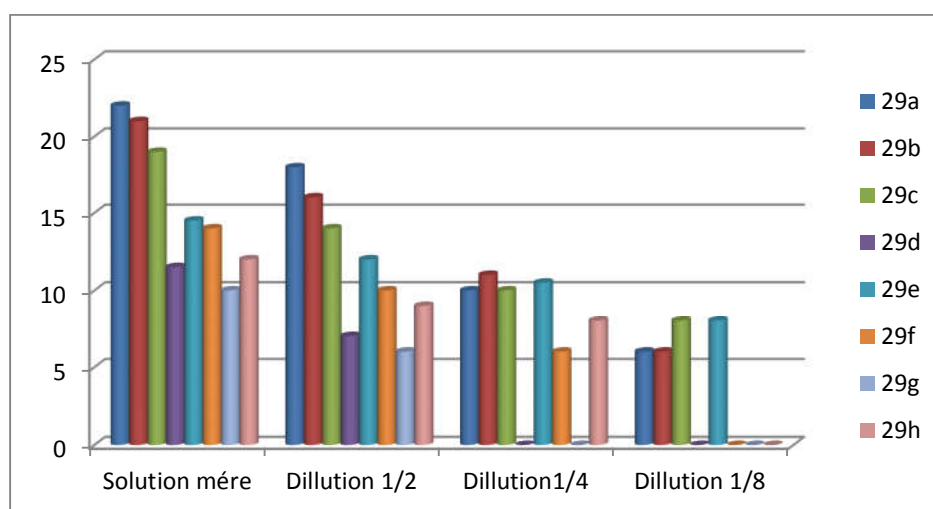


Figure III- 38: L'activité antibactérienne des composés 29a-h par la méthode d'aromatogramme sur *E. Coli* et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm).

III-6-1-2-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur *Staphylococcus aureus* :

Tableau III- 13: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur *Staphylococcus aureus*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| 1/1 | 18 | 20 | 14 | 9 | 11,5 | 13 | 7 | 8 |
| 1/2 | 16,5 | 17 | 9 | 7 | 11 | 9 | 6,5 | 6 |
| 1/4 | 14 | 11 | 8 | 0 | 10 | 7 | 6 | 0 |
| 1/8 | 10 | 9 | 0 | 0 | 8 | 6 | 0 | 0 |

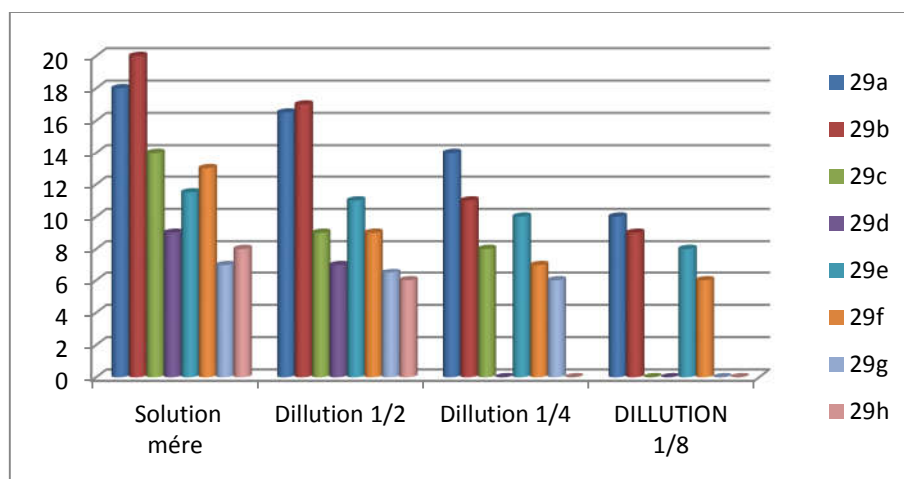


Figure III- 39 : Activité antibactérienne des composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur *Staphylococcus aureus* et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm).

III-6-1-3-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur *Proteus mirabilis*:

Tableau III- 14: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur *Proteus mirabilis*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | 19 | 12 | 11 | 9 | 14 | 6 | 7 | 8 |
| 1/2 | 14 | 9 | 9 | 6 | 6 | 0 | 6,5 | 6 |
| 1/4 | 11 | 8 | 7 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| 1/8 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

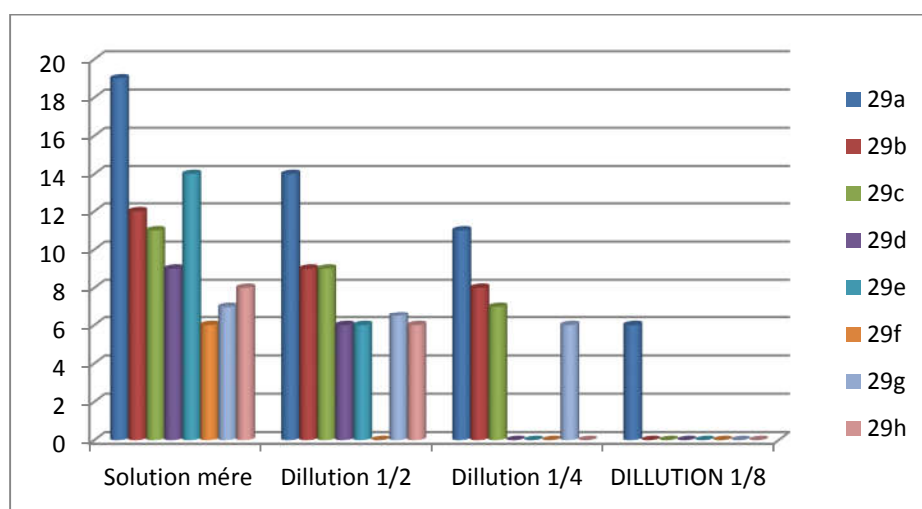


Figure III- 40 : Activité antibactérienne composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur *Proteus mirabilis* et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions (mm).

III-6-1-4-Résultats de l'activité antibactérienne des composés 29a-h sur *Pseudomonas aeruginosa* :

Tableau III- 15: Diamètre des zones d'inhibition pour des composés 29a-h sur *Pseudomonas aeruginosa*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 0 |
| 1/2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1/4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1/8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

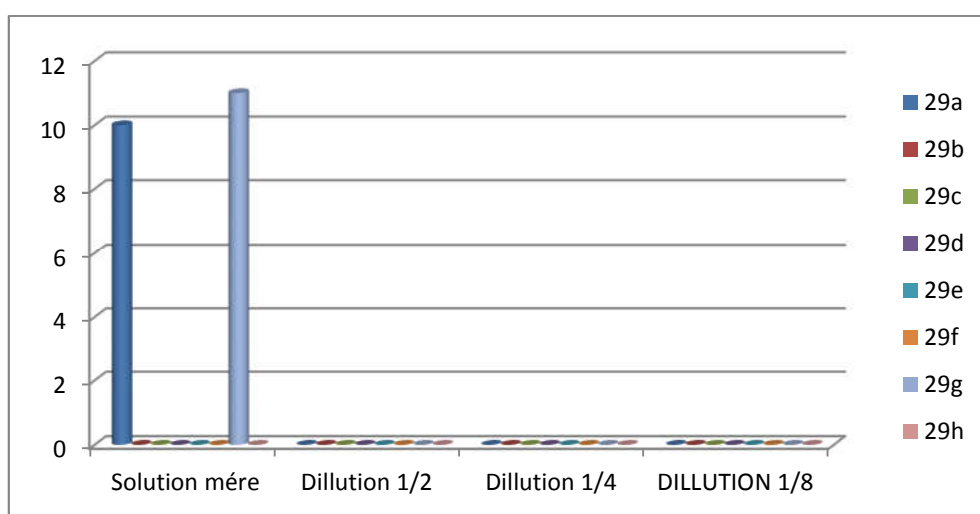


Figure III- 41: Activité antibactérienne de composés 29a-h réalisée par la méthode d'aromatogramme sur *Pseudomonas aeruginosa* et estimée par le diamètre des zones d'inhibitions(mm).

III-6-2- Interprétation des résultats obtenus en termes de sensibilité

La sensibilité des germes testés vis-à-vis les composés 29a-h est évalués selon l'échelle suivante :

- (-) : Non sensible ou résistante : diamètre < 8mm.
- (+) : Sensibilité limitée : diamètre compris entre 9 à 14 mm.
- (++) : Moyenne sensible: diamètre compris entre 15 à 19 mm.
- (+++): Très sensible: diamètre > 20 mm.

III-6-2-1- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *E. Coli*

Tableau III- 16: Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *E. Coli*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | +++ | +++ | ++ | + | + | + | + | + |
| 1/2 | ++ | ++ | + | - | + | + | - | + |
| 1/4 | + | + | + | - | + | - | - | - |
| 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - |

La bactérie *E. Coli* est très sensible au composé **29a** diluée à 1/1, elle est moyenne sensible pour la dilution 1/2, elle a une sensibilité limitée pour la dilution 1/4, et elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *E. Coli* est très sensible au composé **29b** diluée à 1/1, elle est moyenne sensible pour la dilution 1/2, elle a une sensibilité limitée pour la dilution 1/4, et elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *E. Coli* est moyenne sensible au composé **29c** diluée à 1/1, elle a une sensibilité limitée pour les dilutions 1/2 et 1/4, et elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *E. Coli* a une sensibilité limitée au composé **29d** diluée à 1/1, elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4 et 1/8. La bactérie *E. Coli* a une sensibilité limitée au composé **29e** à 1/1, 1/2 et 1/4, elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *E. Coli* a une sensibilité limitée au composé **29f** à 1/1 et 1/2, elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *E. Coli* a une sensibilité limitée au composé **29g** à 1/1, elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4 et 1/8. La bactérie *E. Coli* a une sensibilité limitée au composé **29h** à 1/1 et 1/2, elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8.

III-6-2-2- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *Staphylococcus aureus*

Tableau III- 17: Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *Staphylococcus aureus*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | ++ | +++ | + | + | + | + | - | - |
| 1/2 | ++ | ++ | + | - | + | + | - | - |
| 1/4 | + | + | - | - | + | - | - | - |
| 1/8 | + | + | - | - | - | - | - | - |

La bactérie *Staphylococcus aureus* est moyenne sensible au **29a** diluée à 1/1 et 1/2, elle a une sensibilité limitée pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* est très sensible au **29b** diluée à 1/1, elle est moyenne sensible pour la dilution 1/2, elle a une sensibilité limitée pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* a une sensibilité limitée au **29c** diluée à 1/1 et 1/2, elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* a une sensibilité limitée au **29d** diluée à 1/1, elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4 et 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* a une sensibilité limitée au **29e** diluée à 1/1, 1/2 et 1/4, elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* a une sensibilité limitée au **29f** diluée à 1/1 et 1/2, elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Staphylococcus aureus* est résistante au **29g**, au **29h** à tous les dilutions.

III-6-2-3- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *Proteus mirabilis*

Tableau III- 18: Interprétation du diamètre des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *Proteus mirabilis*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | ++ | + | + | + | + | - | - | - |
| 1/2 | + | + | + | - | - | - | - | - |
| 1/4 | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - |

La bactérie *Proteus mirabilis* est moyenne sensible au **29a** diluée à 1/1, elle a une sensibilité limitée pour les dilutions 1/2 et 1/4, et elle est résistante pour la dilution 1/8. La bactérie *Proteus mirabilis* a une sensibilité limitée au **29b** diluée à 1/1 et 1/2, et elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Proteus mirabilis* a une sensibilité limitée au **29c** diluée à 1/1 et 1/2, et elle est résistante pour les dilutions 1/4 et 1/8. La bactérie *Proteus mirabilis* a une sensibilité limitée au **29d** diluées à 1/1, et elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4 et 1/8. La bactérie *Proteus mirabilis* a une sensibilité limitée au **29e** diluée à 1/1, elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4 et 1/8. La bactérie *Proteus mirabilis* est résistante au **29f**, au **29g** et au **29h** à tous les dilutions.

III-6-2-4- Interprétation des diamètres des zones d'inhibition pour les composés 29a-h sur *Pseudomonas aeruginosa*

Tableau III- 19: Interprétation du diamètre des zones d'inhibition les composés 29a-h sur *Pseudomonas aeruginosa*

| Les dilutions | 29a | 29b | 29c | 29d | 29e | 29f | 29g | 29h |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1/1 | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 1/2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1/4 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1/8 | - | - | - | - | - | - | - | - |

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* a une sensibilité limitée au composé **29a** diluée à 1/1, et elle est résistante pour les dilutions 1/2, 1/4, et 1/8. La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est résistante aux composés **29b**, **29c**, **29d**, **29e**, **29f**, **29g** et **29d** à tous les dilutions.

III-7- Résultats de l'activité anticancéreuse de quelques composés

Quelques dérivés du benzoimidazole contenant une molécule de 1,2,3-triazole (**26(c,f)**, **27(b,g)** et **28(b,c)**) ont été testés sur trois lignées cellulaires. Lignée cellulaire de cancer du sein métastatique MDA-MB-231, le cancer du sein luminal non métastatique T47-D et les lignées cellulaires de cancer de la prostate métastatique PC3.

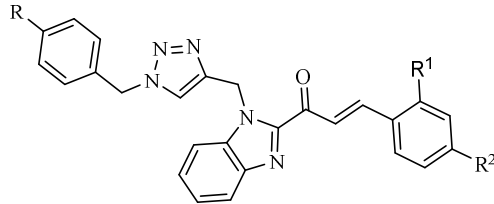
III-7-1-Détermination de la cytotoxicité de dérivés du benzoimidazole

Nous avons commencé le criblage biologique en utilisant des concentrations de 10 nM à 100 μ M avec un facteur de dilution de 10. La plupart des composés testés (**26(c,f)**, **27(b,g)** et **28(b,c)**) ont présenté un effet inhibiteur modéré ou presque modéré à des concentrations de 100 μ M sur les cellules T47-D, tandis qu'aucun effet inhibiteur ou presque 14% de l'effet inhibiteur n'a été observé sur les cellules métastatiques (MDA-MB-231 et PC3) (Tableau III-20).

Dans cette famille de composés, la plus active est la dérivée **27g** avec des valeurs d'IC₅₀ moins de 10 μ M pour les lignées de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et 11 μ M pour la ligne du cancer de la prostate (PC3). Aussi il est à noter que le composé **28c** a présenté une grande sélectivité pour la ligne du cancer de la prostate (PC3) avec des valeurs de IC₅₀ (5,64 \pm 1,33 μ M) inférieures à 10 μ M.

Les composés **26f**, **27b** et **27g** sont les plus actifs dans les trois lignées cellulaires testées et la valeur de IC₅₀ de ces dérivés a ensuite été déterminée.

Tableau III- 20 : Études de cytotoxicité de dérivés de benzoimidazole sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

|  | | | | | | |
|--|------------------|----------------|------------------|--|--|--|
| | R | R ¹ | R ² | Effet T47-D | Effet MDA-MB-231 | Effet PC3 |
| 26c | OCH ₃ | H | Cl | Inhibition de la croissance totale de 100 μM; Inhibition 10 μM, croissance 11%; 1 μM - 10 nM de croissance cellulaire > contrôle | Inhibition de la croissance totale de 100 μM; Inhibition 10 μM, croissance 17%; 1 μM - 10 nM de croissance cellulaire > contrôle | Inhibition de la croissance totale de 100 μM; 10 μM - 10nM de croissance 20 % cellulaire > contrôle |
| 26f | OCH ₃ | H | CH ₃ | 38,84±2,58 μM | 58,45±0,18 μM | 53,20±6,75 μM |
| 27b | H | H | OCH ₃ | 36,65±4,62 | 51,21±5,17 | 87,63±4,81 |
| 27g | H | Cl | H | 6,23±1,03 μM | 5,89±1,35 μM | 10,72±1,25 μM |
| 28b | CH ₃ | H | OCH ₃ | 100 μM d'inhibition, 8% de croissance; 10 μM - 10nM de croissance cellulaire > contrôle | Inhibition de la croissance totale de 100 μM; Inhibition 10 μM, croissance 14%; 1 μM - 10 nM de croissance cellulaire > contrôle | Inhibition de la croissance totale de 100 μM; Inhibition 10 μM, croissance 16%; 1 μM - 10 nM de croissance cellulaire > contrôle |
| 28c | CH ₃ | H | Cl | Inhibition 100 μM, croissance 33%; inhibition 10 μM, croissance 17%; 1 μM - 10 nM de croissance cellulaire > contrôle | Inhibition de 100 μM, 10 μM et 1 μM avec une croissance de 49%, 30% et 7%, respectivement; Croissance cellulaire 100-10nM > contrôle | 5,64±1,33 μM |

26c = AM12

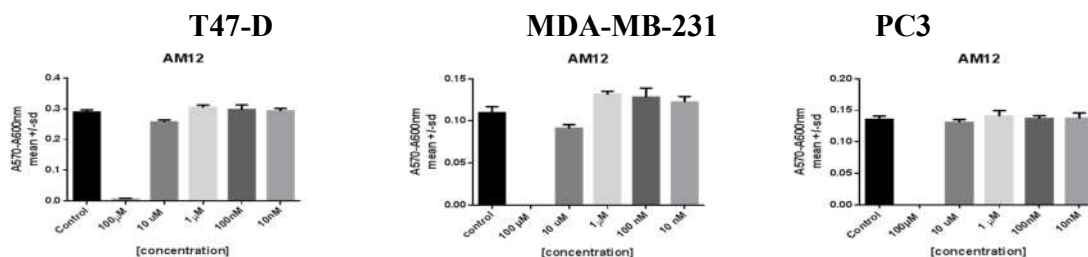


Figure III- 42 : la cytotoxicité du composé 26c sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

26f = AM16

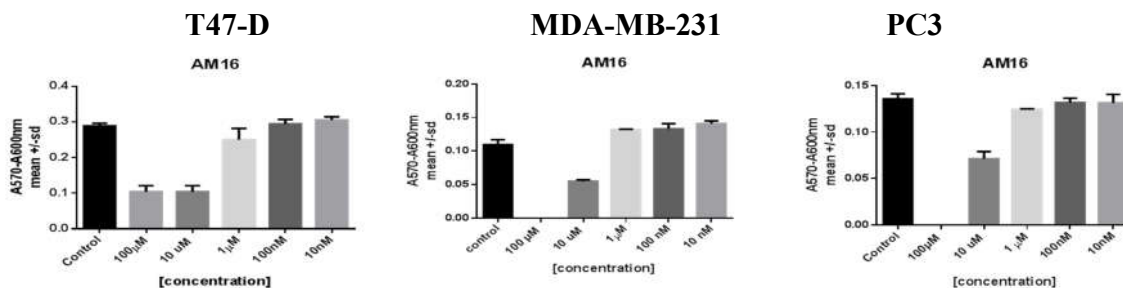


Figure III- 43 : La cytotoxicité du composé 26f sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

27b = AM1

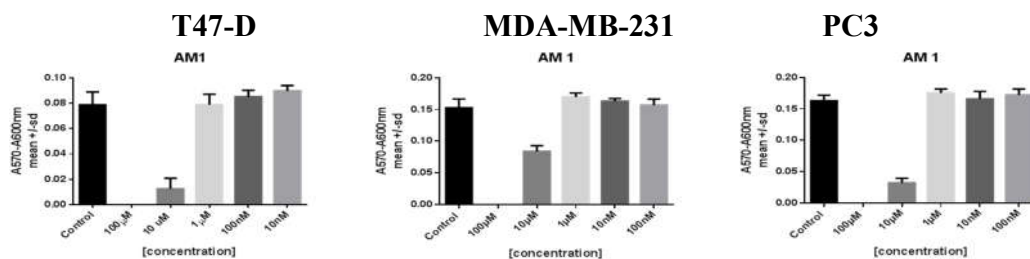


Figure III- 44 : La cytotoxicité du composé 27b sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

27g = AM9

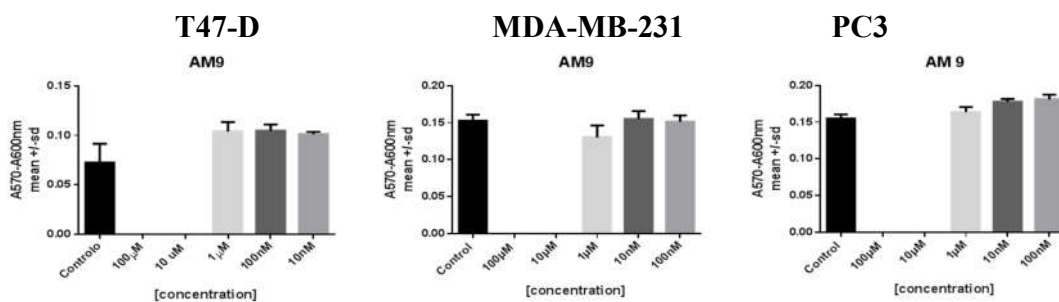


Figure III- 45 : La cytotoxicité du composé 27g sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

28b = AM2

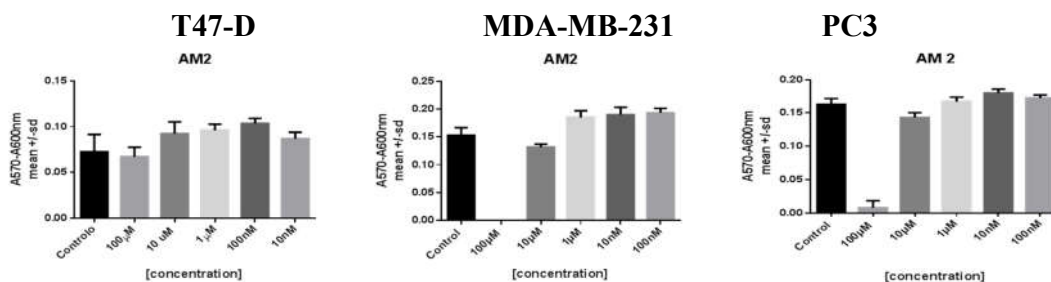


Figure III- 46 : La cytotoxicité du composé 28b sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

28c = AM10

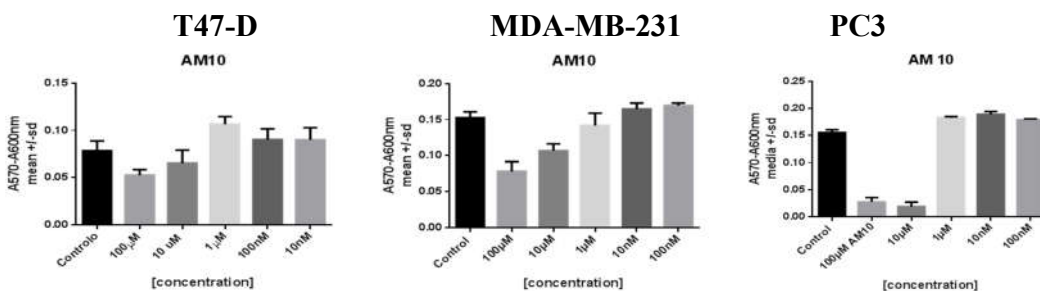


Figure III- 47 : La cytotoxicité du composé 28c sur deux lignées cellulaires de cancer du sein (T47-D et MDA-MB-231) et une prostate (PC3)

Les composés **26f** et **27b** présentent une activité modérée pour les cellules métastatiques du cancer du sein et de la prostate (MDA-MB-231 et PC3) avec des valeurs d'IC₅₀ supérieures à 50 µM. Cependant, ils sont plus actifs dans la lignée du cancer du sein (T47-D) avec des valeurs d'IC₅₀ inférieures à 40 µM.

Le rapport structure / activité permet d'établir que le chlore en position *ortho* du noyau benzénique di-substitué **27g** confère au composé une cytotoxicité intéressante dans les 3 lignées cellulaires.

La présence de substituants méthoxy et méthyle sur les cycles benzéniques ne semble pas avoir d'activité pertinente dans les lignées cellulaires testées **26f** et **27b**.

Références

Références

- (1) Lamberth, C. Heterocyclic Chemistry in Crop Protection. *Pest Manag. Sci.* **2013**, *69* (10), 1106–1114.
- (2) R.G., I.; D.D., M. Heterocyclic Chemistry of Benzimidazoles and Potential Activities of Derivatives. *Int. J. Drug Res. Technol.* **2011**, *1* (1), 26–32.
- (3) Bonnett, R. The Chemistry of the Vitamin B12 Group. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (6), 573–605.
- (4) Ansari, K. F.; Lal, C. Synthesis, Physicochemical Properties and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (10), 4028–4033.
- (5) Singh, L. R.; Avula, S. R.; Raj, S.; Srivastava, A.; Palnati, G. R.; Tripathi, C. K. M.; Pasupuleti, M.; Sashidhara, K. V. Coumarin-Benzimidazole Hybrids as a Potent Antimicrobial Agent: Synthesis and Biological Evaluation. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2017**, *70* (9), 954–961.
- (6) Sarma, J.; Singh, G.; Gupta, M.; Gupta, R.; Kapoor, B. Synthesis, Characterization and in Vitro Antimicrobial Evaluation of Some Novel Benzimidazole Derivatives Bearing Hydrazone Moiety. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2017**, *10* (16), 1.
- (7) Anil, V.; Shankar, B.; Bharath, G.; Jalapathi, P. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Substituted 4-[3-(1H-Benzimidazol-2-Yl)-4-Hydroxybenzyl]-2-(1H-Benzimidazol-2-Yl)Phenol Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87* (11), 2648–2653.
- (8) Meshram, G. A.; Vala, V. A. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Benzimidazole-Derived Chalcones Containing 1,3,4-Oxadiazole Moiety. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26* (1), 44–50.
- (9) Salahuddin; Shaharyar, M.; Mazumder, A.; Abdullah, M. M. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Bearing 1H-Benzimidazole Derivatives. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S503–S508.
- (10) Desai, N. C.; Pandya, D.; Vaja, D. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Heterocyclic Compounds Bearing Benzimidazole and Pyrazoline Motifs. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27* (1), 52–60.
- (11) Vaidehi, B. N. B.; Deepika, K. G.; Satya, R. V; Bangaramma, R. R.; Kumar, R. H.; Sudha, Y. R.; Kumar, T. R. Synthesis , Characterization and Antibacterial Activity of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. **2012**, *2* (2), 322–326.
- (12) Devivar, R. V; Kawashima, E.; Revankar, G. R.; Breitenbach, J. M.; Kreske, E. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio)- and 2- (Benzylthio) -5,6-Dichloro- 1-(β-D-Ribofuranosyl)Benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (18), 2942–2949.
- (13) Tonelli, M.; Novelli, F.; Tasso, B.; Vazzana, I.; Sparatore, A.; Boido, V.; Sparatore, F.; La Colla, P.; Sanna, G.; Giliberti, G.; et al. Antiviral Activity of Benzimidazole Derivatives. III. Novel Anti-CVB-5, Anti-RSV and Anti-Sb-1 Agents. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22* (17), 4893–4909.
- (14) Bai, Y.-B.; Zhang, A.-L.; Tang, J.-J.; Gao, J.-M. Synthesis and Antifungal Activity of 2-Chloromethyl-1H-Benzimidazole Derivatives against Phytopathogenic Fungi in Vitro. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61* (11), 2789–2795.
- (15) Parikh, K.; Joshi, D. Antibacterial and Antifungal Screening of Newly Synthesized Benzimidazole-Clubbed Chalcone Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22* (8), 3688–3697.
- (16) Rajput, P. B.; Phadke, S. A.; Bandiwadekar, P. V. Available Online at [Www.ijpcbs.com](http://www.ijpcbs.com)

- synthesis , characterization and antifungal activity of benzimidazole containing chalcone derivatives priya B Rajput *, Shraddha A Phadke and Priyanka V Bandiwadekar. **2015**, 5 (3), 712–718.
- (17) Antimicrobial, I.; Nervous, I. C. International Journal of Biological & Pharmaceutical Research. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26 (12), 1123–1130.
- (18) Valdez, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G.; Tapia, A.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. Synthesis and Antiparasitic Activity of 1H-Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 (16), 2221–2224.
- (19) Shaker, Y. M.; Omar, M. A.; Mahmoud, K.; Elhallouty, S. M.; El-Senousy, W. M.; Ali, M. M.; Mahmoud, A. E.; Abdel-Halim, A. H.; Soliman, S. M.; El Diwani, H. I. Synthesis, in Vitro and in Vivo Antitumor and Antiviral Activity of Novel 1-Substituted Benzimidazole Derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30 (5), 826–845.
- (20) Amal M. Youssef; Ahmed Malki; Mona H. Badr; Rasha Y. Elbayaa; Ahmed S. Sultan. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives against HepG2 Liver Cancer Cells. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2012**, 8 (2), 151–162.
- (21) Hanan M. Refaat. Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2949–2956.
- (22) Srivastava, S.; Pandeya, S. N.; Yadav, M. K.; Singh, B. K. Synthesis and Analgesic Activity of Novel Derivatives Of. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26 (1), 48–52.
- (23) Gaba, M.; Gaba, P.; Uppal, D.; Dhingra, N.; Bahia, M. S.; Silakari, O.; Mohan, C. Benzimidazole Derivatives: Search for GI-Friendly Anti-Inflammatory Analgesic Agents. *Acta Pharm. Sin. B* **2015**, 5 (4), 337–342.
- (24) Ayyad, R. R.; Sakr, H. M.; El-gamal, K. M.; Eissa, I. H.; Ha, A.; El-raheim, A. S. A.; Sherbini, F. F.; Mansour, A. M. Anti-Inflammatory , Proton Pump Inhibitor and Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives. **2017**, 8 (1), 184–197.
- (25) Bukhari, Syed Nasir Abbas Gianluigi Lauro, I.; Jantan, C. F. C.; Amjad, M. W.; Giuseppe Bifulco, H.; Sher, I. A.; Rahman, N. A. Anti-Inflammatory Trends of New Benzimidazole Derivatives. *Future Med. Chem.* **2016**, 8 (2), 1–15.
- (26) Maheswaran, N.; Saleshier, M. F.; Mahalakshmi, K.; Sureshkannan, V.; Parthiban, N.; Reddy, K. A. Synthesis and Characterisation of 7-(1 H-Benzimidazol-2-Yl)-5-(Substituted Phenyl) Pyrido [2, 3-d] Pyrimidin-4-Amine For Their Biological Activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26 (1), 43–51.
- (27) Al-Masoudi, N. A.; Jafar, N. N. A.; Abbas, L. J.; Baqir, S. J.; Pannecouque, C. Synthesis and Anti-HIV Activity of New Benzimidazole, Benzothiazole and Carbohyrazide Derivatives of the Anti-Inflammatory Drug Indomethacin. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2011**, 66 (9), 953–960.
- (28) Yadav, G.; Ganguly, S.; Murugesan, S.; Dev, A. Anti-HIV and Antimicrobial Activity in Vitro of Some New Benzimidazole Derivatives. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2014**, 5 (4), 243–249.
- (29) Rao, A.; Chimirri, A.; Ferro, S.; Monforte, A. M.; Monforte, P.; Zappala, M. Microwave-Assisted Synthesis of Benzimidazole and Thiazolidinone Derivatives as HIV-1 RT Inhibitors. *Arkivoc* **2004**, 2004 (v), 147–155.

- (30) Khan, I.; Tantray, M. A.; Hamid, H.; Alam, M. S.; Kalam, A.; Hussain, F.; Dhulap, A. Synthesis of Pyrimidin-4-One-1,2,3-Triazole Conjugates as Glycogen Synthase Kinase-3 β Inhibitors with Anti-Depressant Activity. *Bioorg. Chem.* **2016**, *68*, 41–55.
- (31) Saify, Z. S.; Azim, M. K.; Ahmad, W.; Nisa, M.; Goldberg, D. E.; Hussain, S. A.; Akhtar, S.; Akram, A.; Arayne, A.; Oksman, A.; et al. New Benzimidazole Derivatives as Antiplasmodial Agents and Plasmepsin Inhibitors: Synthesis and Analysis of Structure-Activity Relationships. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**.
- (32) Tonelli, M.; Gabriele, E.; Piazza, F.; Basilico, N.; Parapini, S.; Tasso, B.; Loddo, R.; Sparatore, F.; Sparatore, A. Benzimidazole Derivatives Endowed with Potent Antileishmanial Activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**.
- (33) De Luca, L.; Ferro, S.; Buemi, M. R.; Monforte, A. M.; Gitto, R.; Schirmeister, T.; Maes, L.; Rescifina, A.; Micale, N. Discovery of Benzimidazole-Based Leishmania Mexicana Cysteine Protease CPB2.8 Δ CTE Inhibitors as Potential Therapeutics for Leishmaniasis. *Chemical Biology and Drug Design.* **2018**.
- (34) Nieto-Meneses, R.; Castillo, R.; Hernández-Campos, A.; Maldonado-Rangel, A.; Matus-Ruiz, J. B.; Trejo-Soto, P. J.; Noguera-Torres, B.; Dea-Ayuela, M. A.; Bolás-Fernández, F.; Méndez-Cuesta, C.; et al. In Vitro Activity of New N-Benzyl-1H-Benzimidazol-2-Amine Derivatives against Cutaneous, Mucocutaneous and Visceral Leishmania Species. *Exp. Parasitol.* **2018**.
- (35) Moura, L. de A.; Almeida, A. C. M. de; Silva, A. V. da; Souza, V. R. de; Ferreira, V. F.; Menezes, M. V.; Kaiser, C. R.; Fuly, S. B. F. and A. L. Synthesis, Anticlotting and Antiplatelet Effects of 1,2,3-Triazoles Derivatives. *Medicinal Chemistry.* **2016**, pp 733–741.
- (36) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. The 1,2,3-Triazole Ring as a Bioisostere in Medicinal Chemistry. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (10), 1572–1581.
- (37) Kappe, C. O.; Van Der Eycken, E. Click Chemistry under Non-Classical Reaction Conditions. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1280–1290.
- (38) Mohammed, I.; Kummetha, I. R.; Singh, G.; Sharova, N.; Lichinchi, G.; Dang, J.; Stevenson, M.; Rana, T. M. 1,2,3-Triazoles as Amide Bioisosteres: Discovery of a New Class of Potent HIV-1 Vif Antagonists. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (16), 7677–7682.
- (39) Alvarez, R.; Velázquez, S.; San-felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C.-F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. HIV 1,2,3-Triazoles. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (24), 4185–4194.
- (40) Gao, P.; Sun, L.; Zhou, J.; Li, X.; Zhan, P.; Liu, X. Discovery of Novel Anti-HIV Agents via Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) Click Chemistry-Based Approach. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *11* (9), 857–871.
- (41) Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K. Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,3-Triazole Containing Fluconazole Analogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (3), 759–763.
- (42) Pore, V. S.; Jagtap, M. A.; Agalave, S. G.; Pandey, A. K.; Siddiqi, M. I.; Kumar, V.; Shukla, P. K. Synthesis and Antifungal Activity of 1,5-Disubstituted-1,2,3-Triazole Containing Fluconazole Analogues. *Medchemcomm* **2012**.

- (43) Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H. Synthesis of Novel Sulfanilamide-Derived 1,2,3-Triazoles and Their Evaluation for Antibacterial and Antifungal Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (10), 4631–4639.
- (44) Yadav, N.; Agarwal, D.; Kumar, S.; Dixit, A. K.; Gupta, R. D.; Awasthi, S. K. In Vitro Antiplasmodial Efficacy of Synthetic Coumarin-Triazole Analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 735–745.
- (45) Taleli, L.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Pelly, S. C.; Blackie, M. A. L.; Van Otterlo, W. A. L. In Vitro Antiplasmodial Activity of Triazole-Linked Chloroquinoline Derivatives Synthesized from 7-Chloro-N-(Prop-2-Yn-1-Yl)Quinolin-4-Amine. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (15), 4163–4171A.
- (46) Mareddy, J.; Suresh, N.; Kumar, C. G.; Kapavarapu, R.; Jayasree, A.; Pal, S. 1,2,3-Triazole-Nimesulide Hybrid: Their Design, Synthesis and Evaluation as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (3), 518–523.
- (47) Panaka, S.; Trivedi, R.; Jaipal, K.; Giribabu, L.; Sujitha, P.; Kumar, C. G.; Sridhar, B. Ferrocenyl Chalcogeno (Sugar) Triazole Conjugates: Synthesis, Characterization and Anticancer Properties. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *813*, 125–130.
- (48) Zi, C.-T.; Yang, L.; Gao, W.; Li, Y.; Zhou, J.; Ding, Z.-T.; Hu, J.-M.; Jiang, Z.-H. Click Glycosylation for the Synthesis of 1,2,3-Triazole-Linked Picropodophyllotoxin Glycoconjugates and Their Anticancer Activity. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (18), 5038–5044.
- (49) Yadav, P.; Lal, K.; Kumar, A.; Guru, S. K.; Jaglan, S.; Bhushan, S. Green Synthesis and Anticancer Potential of Chalcone Linked-1,2,3-Triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 944–953.
- (50) Kraljević, T. G.; Harej, A.; Sedić, M.; Pavelić, S. K.; Stepanić, V.; Drenjančević, D.; Talapko, J.; Raić-Malić, S. Synthesis, in Vitro Anticancer and Antibacterial Activities and in Silico Studies of New 4-Substituted 1,2,3-Triazole–coumarin Hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 794–808.
- (51) Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. Ultrasound-Assisted One-Pot Synthesis of Anti-CML Nucleosides Featuring 1,2,3-Triazole Nucleobase under Iron-Copper Catalysis. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19* (6), 1132–1138.
- (52) Kumar, N. P.; Nekkanti, S.; Sujana Kumari, S.; Sharma, P.; Shankaraiah, N. Design and Synthesis of 1,2,3-Triazolo-Phenanthrene Hybrids as Cytotoxic Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (11), 2369–2376.
- (53) Costa, E. C.; Cassamale, T. B.; Carvalho, D. B.; Bosquioli, L. S. S.; Ojeda, M.; Ximenes, T. V.; Matos, M. F. C.; Kadri, M. C. T.; Baroni, A. C. M.; Arruda, C. C. P. Antileishmanial Activity and Structure-Activity Relationship of Triazolic Compounds Derived from the Neolignans Grandisin, Veraguensin, and Machilin G. *Molecules* **2016**.
- (54) Stroppa, P. H. F.; Antinarelli, L. M. R.; Carmo, A. M. L.; Gameiro, J.; Coimbra, E. S.; da Silva, A. D. Effect of 1,2,3-Triazole Salts, Non-Classical Bioisosteres of Miltefosine, on *Leishmania Amazonensis*. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (12), 3034–3045.
- (55) Guimarães, T. T.; Pinto, M. D. C. F. R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Do Monte-Neto, R. L.; De Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; et al. Potent Naphthoquinones against Antimony-Sensitive and -Resistant *Leishmania* Parasites: Synthesis of Novel α - And nor- α -Lapachone-Based 1,2,3-Triazoles by Copper-Catalyzed

- Azide-Alkyne Cycloaddition. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**.
- (56) Lopes, S. M. M.; Novais, J. S.; Costa, D. C. S.; Castro, H. C.; Figueiredo, A. M. S.; Ferreira, V. F.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; da Silva, F. de C. Hetero-Diels-Alder Reactions of Novel 3-Triazolyl-Nitrosoalkenes as an Approach to Functionalized 1,2,3-Triazoles with Antibacterial Profile. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1010–1020.
- (57) Duan, H.-Y.; Li, J.-L.; Wu, L.-Y.; Shu, H.-M.; Chen, Y.-X.; Ding, G.-H.; Dong, R.-C.; Si, H.-Z.; Zhong, X.; He, W.-Y. The Evaluation of Acute Toxicity, Antimicrobial Activity of 1-Phenyl-5-p-Tolyl-1H-1, 2, 3-Triazole, and Binding to Human Serum Albumin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2017**, *31* (11), e21959.
- (58) Sumangala, V.; Poojary, B.; Chidananda, N.; Fernandes, J.; Kumari, N. S. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,2,3-Triazoles Containing Quinoline Moiety. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33* (12), 1911–1918.
- (59) Angajala, K. K.; Vianala, S.; Macha, R.; Raghavender, M.; Thupurani, M. K.; Pathi, P. J. Synthesis, Anti-Inflammatory, Bactericidal Activities and Docking Studies of Novel 1,2,3-Triazoles Derived from Ibuprofen Using Click Chemistry. *Springerplus* **2016**, *5* (1).
- (60) Sambasiva Rao, P.; Kurumurthy, C.; Veeraswamy, B.; Santhosh Kumar, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Vasamsetti, S. B.; Kotamraju, S.; Narsaiah, B. Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole Substituted-N-Alkyl/Aryl Nitro Derivatives, Their Anti-Inflammatory and Anticancer Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 184–191.
- (61) Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, É. A.; da Silva, F. de C.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; et al. Synthesis, Tuberculosis Inhibitory Activity, and SAR Study of N-Substituted-Phenyl-1,2,3-Triazole Derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14* (24), 8644–8653.
- (62) Kamal, A.; Hussaini, S. M. A.; Faazil, S.; Poornachandra, Y.; Narendra Reddy, G.; Kumar, C. G.; Rajput, V. S.; Rani, C.; Sharma, R.; Khan, I. A.; et al. Anti-Tubercular Agents. Part 8: Synthesis, Antibacterial and Antitubercular Activity of 5-Nitrofurans Based 1,2,3-Triazoles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (24), 6842–6846.
- (63) Desai, N. C.; Shihory, N. R.; Kotadiya, G. M.; Desai, P. Synthesis, Antibacterial and Antitubercular Activities of Benzimidazole Bearing Substituted 2-Pyridone Motifs. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 480–489.
- (64) Karthik Kumar, K.; Prabu Seenivasan, S.; Kumar, V.; Mohan Das, T. Synthesis of Quinoline Coupled [1,2,3]-Triazoles as a Promising Class of Anti-Tuberculosis Agents. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (14), 2084–2090.
- (65) Shaikh, M. H.; Subhedar, D. D.; Nawale, L.; Sarkar, D.; Kalam Khan, F. A.; Sangshetti, J. N.; Shingate, B. B. 1,2,3-Triazole Derivatives as Antitubercular Agents: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Study. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6* (6), 1104–1116.
- (66) Naidu, K. M.; Srinivasarao, S.; Agnieszka, N.; Ewa, A. K.; Kumar, M. M. K.; Chandra Sekhar, K. V. G. Seeking Potent Anti-Tubercular Agents: Design, Synthesis, Anti-Tubercular Activity and Docking Study of Various ((Triazoles/Indole)-Piperazin-1-Yl/1,4-Diazepan-1-Yl)Benzo[d]Isoxazole Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (9), 2245–2250.
- (67) Shaikh, M. H.; Subhedar, D. D.; Arkile, M.; Khedkar, V. M.; Jadhav, N.; Sarkar, D.;

- Shingate, B. B. Synthesis and Bioactivity of Novel Triazole Incorporated Benzothiazinone Derivatives as Antitubercular and Antioxidant Agent. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (2), 561–569.
- (68) Porta, E. O. J.; Jäger, S. N.; Nocito, I.; Lepesheva, G. I.; Serra, E. C.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R. Antitrypanosomal and Antileishmanial Activity of Prenyl-1,2,3-Triazoles. *Medchemcomm* **2017**.
- (69) Kaushik, C. P.; Pahwa, A. Convenient Synthesis, Antimalarial and Antimicrobial Potential of Thioetheral 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles with Ester Functionality. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27 (2), 458–469.
- (70) Krajczyk, A.; Kulinska, K.; Kulinski, T.; Hurst, B. L.; Day, C. W.; Smee, D. F.; Ostrowski, T.; Januszczyk, P.; Zeidler, J. Antivirally Active Ribavirin Analogues - 4,5-Disubstituted 1,2,3-Triazole Nucleosides: Biological Evaluation against Certain Respiratory Viruses and Computational Modelling. *Antivir. Chem. Chemother.* **2014**, 23 (4), 161–171.
- (71) Liu, Y.; Peng, Y.; Lu, J.; Wang, J.; Ma, H.; Song, C.; Liu, B.; Qiao, Y.; Yu, W.; Wu, J.; et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 1,2,3-Triazolo-2'-Deoxy-2'-Fluoro- 4'-Azido Nucleoside Derivatives as Potent Anti-HBV Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 137–149.
- (72) Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; De Souza Faria, G. G.; MacHado, V.; Abrantes, J. L.; De Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Synthesis and Anti-HSV-1 Activity of New 1,2,3-Triazole Derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, 19 (6), 1860–1865.
- (73) Frattola, L.; Piolti, R.; Bassi, S.; Albizzati, M. G.; Cesana, B. M.; Bottani, M. S.; Priore, P.; Borghi, C.; Morselli, P. L. Effects of Alpidem in Anxious Elderly Outpatients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Neuropharmacol.* **1992**.
- (74) Skolnick, P. Anxiolytic: On a Quest for the Holy Grail. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2012.
- (75) Sanger, D. J.; Zivkovic, B. Discriminative Stimulus Effects of Alpidem, a New Imidazopyridine Anxiolytic. *Psychopharmacology (Berl).* **1994**.
- (76) He, C.; Hao, J.; Xu, H.; Mo, Y.; Liu, H.; Han, J.; Lei, A. Heteroaromatic Imidazo[1,2-a]Pyridines Synthesis from C-H/N-H Oxidative Cross-Coupling/Cyclization. *Chem. Commun.* **2012**.
- (77) Belohlavek, D.; Malfertheiner, P. The Effect of Zolimidine, Imidazopyridine-Derivative, on the Duodenal Ulcer Healing. *Scand. J. Gastroenterol.* **1979**.
- (78) Kenwright, S.; Williams, I. P.; Levi, A. J. The Treatment of Peptic Ulcer: Trial of a New Nonliquorice Preparation - Zolimidine. *Clin. Trials J.* **1974**.
- (79) Schraven, E.; Trottnow, D. The Pharmacokinetics of ¹⁴C-Zolimidine in Rats. *Arzneimittelforschung.* **1976**.
- (80) Crestani, F.; Martin, J. R.; Möhler, H.; Rudolph, U. Mechanism of Action of the Hypnotic Zolpidem in Vivo. *Br. J. Pharmacol.* **2000**.
- (81) Blumer, J. L.; Findling, R. L.; Shih, W. J.; Soubrane, C.; Reed, M. D. Controlled Clinical Trial of Zolpidem for the Treatment of Insomnia Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children 6 to 17 Years of Age. *Pediatrics* **2009**.
- (82) Risley, V. A.; Henry, S.; Kosyrikhina, M. V.; Manzanares, M. R.; Payan, I.; Downer, C.

- D.; Hellmann, C. C.; Slambrouck, S. Van; Frolova, L. V. 4-Amino-2-Aryl-3-Cyano- 1,2-Dihydropyrimido[1,2-a]Benzimidazoles and Their Pyrimidine Analogs as New Anticancer Agents. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**.
- (83) Sangani, C. B.; Jardosh, H. H.; Patel, M. P.; Patel, R. G. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrido[1,2-a]Benzimidazole Derivatives of β -Aryloxyquinoline and Their Antimicrobial and Antituberculosis Activities. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22* (6), 3035–3047.
- (84) Ndakala, A. J.; Gessner, R. K.; Gitari, P. W.; October, N.; White, K. L.; Hudson, A.; Fakorede, F.; Shackelford, D. M.; Kaiser, M.; Yeates, C.; et al. Antimalarial Pyrido[1,2-a]Benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4581–4589.
- (85) Hobrecker, F. The Chemistry of the Benzimidazole. *Chem. benzimidazole* **1872**, *6*, 920.
- (86) Ladenberg A. Derivatives of diamines. *Deut Chem Ges Ber*; **1875**, *8*: 677-678
- (87) Review: A Convenient Approach for the Synthesis of Imidazole Derivatives Using Microwaves. **2012**, *4* (1), 116–140.
- (88) Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 494–505.
- (89) Alaqeel, S. I. Synthetic Approaches to Benzimidazoles from O-Phenylenediamine: A Literature Review. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21* (2), 229–237.
- (90) Kattimani, P. P.; Kamble, R. R.; Meti, G. Y. Expedient Synthesis of Benzimidazoles Using Amides. *RSC Adv.* **2015**, *5* (37), 29447–29455.
- (91) Wright, J. B. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.* **1951**, *48* (3), 397–541.
- (92) Gurumeet C. Wadhawa, Vitthal S. Shivankar, Dinanath D. Patil, Yashwant A. Gaikwad, L. V. G. and C. H. G. Review on Synthesis of Benzimidazole Using Green Protocol. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *5* (9), 624–656.
- (93) M. Phillip. *J. Chem. Soc. C. J. Chem. Soc. C* **1971**, 1143–1145.
- (94) Rithe, S. R.; Jagtap, R. S.; Ubarhande, S. S. One Pot Synthesis of Substituted Benzimidazole Derivatives and Their Characterization. **2015**, *8* (2), 213–217.
- (95) Saberi A. Efficient Synthesis of Benzimidazoles Using Zeolite, Alumina and Silica Gel under Microwave Irradiation. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.* **2015**, *39* (A1), 7–10.
- (96) Navarrete-Vázquez, G.; Moreno-Díaz, H.; Aguirre-Crespo, F.; León-Rivera, I.; Villalobos-Molina, R.; Muñoz-Muñoz, O.; Estrada-Soto, S. Design, Microwave-Assisted Synthesis, and Spasmolytic Activity of 2-(Alkyloxyaryl)-1H-Benzimidazole Derivatives as Constrained Stilbene Bioisosteres. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26* (16), 4169–4173.
- (97) Özbey, S.; Kaynak, F. B.; Kücs, C.; Göker, H. 2-(2,4-Dichlorophenyl)-5-Fluoro-6-Morpholin-4-yl-1H-Benzimidazole Monohydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2002**, *58* (10), 1062–1064.
- (98) Venkateswarlu, Y.; Kumar, S.; Leelavathi, P. Facile and Efficient One-Pot Synthesis of Benzimidazoles Using Lanthanum Chloride. *Org. Med. Chem. Lett.* **2013**, *3* (1), 7.
- (99) Mobinikhaledi, A.; Hamta, A.; Kalhor, M.; Shariatzadeh, M. Simple Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazoles Using Sodium Hexafluoroaluminate, Na₃AlF₆, as an Efficient Catalyst. *Iran. J. Pharm. Res.* **2014**, *13* (October 2012), 95–101.
- (100) Birajdar, S. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences Synthesis of 2-Substituted-1H-Benzimidazoles through Oxidative Cyclization of

- O-Phenylenediamine and Substituted Aldehydes Using Dioxane. 5 (487), 487–493.
- (101) Noolvi, M.; Agrawal, S.; Patel, H.; Badiger, A.; Gaba, M.; Zambre, A. Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Novel Azetidine-2-One Derivatives of 1H-Benzimidazole. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7 (2), 219–226.
- (102) Nikalje, A. P.; Ghodke, M. I S S N 2278 – 4357 One Pot Green Synthesis of 2-Aryl / Heteryl- Benzimidazole As Anti-Inflammatory Agents. **2014**, 3 (3), 1311–1322.
- (103) Rathore, A.; Sudhakar, R.; Ahsan, M. J.; Ali, A.; Subbarao, N.; Jadav, S. S.; Umar, S.; Yar, M. S. *In Vivo Anti-Inflammatory Activity and Docking Study of Newly Synthesized Benzimidazole Derivatives Bearing Oxadiazole and Morpholine Rings*; 2017; Vol. 70.
- (104) Chen, G.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Shan, X.; Jiang, L.; Zhao, Y.; He, W.; Feng, Z.; Yang, S.; Liang, G. Synthesis and Anti-Inflammatory Evaluation of Novel Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4 (1), 69–74.
- (105) Mariappan, G.; Hazarika, R.; Alam, F.; Karki, R.; Patangia, U.; Nath, S. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Arab. J. Chem.* **2015**, 8 (5), 715–719.
- (106) Yar, M. S.; Abdullah, M. M.; Majeed, J. In Vitro Anti-Tubercular Screening of Newly Synthesized Benzimidazole Derivatives. *World Acad. Sci. Eng. Technol.* **2009**, 3 (7), 546–552.
- (107) Keng Yoon, Y.; Ashraf Ali, M.; Choon, T. S.; Ismail, R.; Chee Wei, A.; Suresh Kumar, R.; Osman, H.; Beevi, F. Antituberculosis: Synthesis and Antimycobacterial Activity of Novel Benzimidazole Derivatives. *Biomed Res. Int.* **2013**, 2013.
- (108) Anguru, M. R.; Taduri, A. K.; Bhoomireddy, R. D.; Jojula, M.; Gunda, S. K. Novel Drug Targets for Mycobacterium Tuberculosis: 2-Heterostyrylbenzimidazoles as Inhibitors of Cell Wall Protein Synthesis. *Chem. Cent. J.* **2017**, 11 (1), 1–11.
- (109) Sunila T. Patil and Dr. Sunil P. Pawar Synthesis , characterization and anti-tubercular screening of some substituted 5-ethoxy benzimidazole derivatives. *world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* **2018**, 7 (5), 620–626.
- (110) Picconi, P.; Hind, C.; Jamshidi, S.; Nahar, K.; Clifford, M.; Wand, M. E.; Sutton, J. M.; Rahman, K. M. Triaryl Benzimidazoles as a New Class of Antibacterial Agents against Resistant Pathogenic Microorganisms. *J. Med. Chem.* **2017**, 60 (14), 6045–6059.
- (111) Sciences, H. " Synthesis and antimicrobial evaluation of some new benzimidazole derivatives containing pteridine ring system **2016**, No. October.
- (112) Shruthi, N.; Poojary, B.; Kumar, V.; Hussain, M. M.; Rai, V. M.; Pai, V. R.; Bhat, M.; Revannasiddappa, B. C. Novel Benzimidazole-Oxadiazole Hybrid Molecules as Promising Antimicrobial Agents. *RSC Adv.* **2016**, 6 (10), 8303–8316.
- (113) Chawla, A.; Kaur, R.; Goyal, A. Importance of Microwave Reactions in the Synthesis of Novel. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26 (6), 925–944.
- (114) Youssif, B. G. M.; Mohamed, Y. A. M.; Salim, M. T. A.; Inagaki, F.; Mukai, C.; Abdul-Allah, H. H. M. Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives Endowed with 1,2,3-Triazole as Potential Inhibitors of Hepatitis C Virus. *Acta Pharm.* **2016**, 66 (2), 219–231.
- (115) Chimie, R. R. De; Karaallı, N.; Menteşe, E. Synthesis and Study of Antitumor Activity of Some New 2- (4-Methoxybenzyl) -1H-Benzimidazole Derivatives Bearing Triazole , Oxadiazole and Ethanol Moiety. **2016**, 61 (3), 187–192.

- (116) Abu-Bakr, S. M.; Fawzy, N. M.; Bekheit, M.; Roaiah, H. M.; Aly, M. S. Synthesis of Novel Benzimidazole Derivatives with Expected Antitumor Activities. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2015**, *35* (2), 202–212.
- (117) Kumari, N. S. Note Microwave Assisted Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles Carrying Benzimidazole Moiety and Their Antimicrobial Properties. **2010**, *49* (August), 1130–1134.
- (118) Mavrova, A.T., Anichina, K.K., Vuchev, D.I., Tsenov, J.A., Denkova, P.S., Magdalena, S.K., Micheva, M. . Antihelminthic Activity of Some Newly Synthesized 5(6)-(Un)Substituted-1H-Ben- Zimidazol-2-Ylthioacetyl piperazine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem* **2006**, *41*, 1412.
- (119) Gupta, S.P., Rani, S. Synthesis and Fungitoxicity of Some 5- Substituted- 3- Polynitrophenyl Rhodanines. *J. Ind. Chem. Soc* **1997**, 478.
- (120) Ghoneim, K.M., Essawi, M.Y.H., Mohamed, M.S., Kamal, A.M. Synthesis of 2-[(4-Amino or 2, 4-Diaminophenyl)Sulfonyl] Derivatives of Benzimidazole, Benzothiazole and 6-Methyluracil as Potential Antimicrobial Agents. *Ind. J. Chem.* **1998**, *B* (37), 904.
- (121) Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N. Optimization of the Central Linker of Dicationic Bis-Benzimidazole Anti-MRSA and Anti-VRE Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2009**, *19* (4626).
- (122) JT Leonard; L Jeyaseeli; M Kumar; R Sivakumar. Synthesis, Anti- Inflammatory and Antibacterial Activities of 4-Substituted Phenyl Benzimidazoles. *Asian J. Chem* **2006**, *18*, 1104–1106.
- (123) S.A. Khan · A.M. Nandan. 2-Substituted Benzimidazoles as Antiinflammatory and Analgesic Agents. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *7*, 55.
- (124) Sondhi, S. M.; Rajvanshi, S.; Johar, M.; Bharti, N.; Azam, A.; Singh, A. K. Anti-Inflammatory, Analgesic and Antiamoebic Activity Evaluation of Pyrimido[1,6-a]Benzimidazole Derivatives Synthesized by the Reaction of Ketoisothiocyanates with Mono and Diamines. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37* (10), 835–843.
- (125) Gobis K, Foks H, Bojanowski K, Augustynowicz-Kopeć E, N. A. Synthesis of Novel 3-Cyclohexylpropanoic Acid-Derived Nitrogen Heterocyclic Compounds and Their Evaluation for Tuberculostatic Activity. *Bioorganic Med Chem* **2012**, *1* (20), 137–144.
- (126) Ramprasad, J.; Nayak, N.; Dalimba, U.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Peethambar, S. K.; Achur, R.; Kumar, H. S. S. Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-b][1,3,4]Thiadiazole-Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 49–63.
- (127) Gong Y, Somersan S, Guo X, Zheng P, Gold B, Ma Y, et al. Benzimidazole-Based Compounds Kill Mycobacterium Tuberculosis. *Eur J Med Chem* **2014**, No. 75, 336–353.
- (128) PS Solominova; VS Pilyugin; AA Pyurin. Targated Search for New Anthelmentic among 5 (6-Aminophenylthio (Oxy)-2-Amino Benzimidazole Derivatives. Part- 1 Quantative Structure Activity Relationship. *J. Pharm. Chem* **2004**, *38*, 425–430.
- (129) M. C. Sharma, S. Sharma, N. K. Sahu, D. V. K. 3D QSAR KNN-MFA Studies on 6-Substituted Benzimidazoles Derivatives as Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: A Rational Approach to Anti-Hypertensive Agents. *J. Saudi. Chem. Soc* **2013**, *17*, 167–176.
- (130) Cole, E. R.; Crank, G.; Salam-Sheikh, A. J. Antioxidant properties of benzimidazoles. *Agr. Food Chem* **1974**, *22*, 918.

- (131) Kus, C.; Ayhan-Kilcigil, G.; Eke, B. C.; Iscan, M. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver. *Arch. Pharm. Res* **2004**, *27*, 156.
- (132) Kus, C.; Ayhan-Kilcigil, G.; Ozbey, S.; Betu, F.; Kaynak, I.; Kaya, M.; Coban, T.; Can-Eke, B. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class.. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4294.
- (133) Ateş-Alagöz, Z.; Kuş, C.; Çoban, T. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazoles Containing Substituted Indole or 1,1,4,4-Tetramethyl-1,2,3,4-Tetrahydro-Naphthalene Fragments. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20* (4), 325–331.
- (134) Ru, J.; Singha, R.; Ching, S.; Hsiung, Y.; Das, A. R.; Vliegen, I.; Clercq, E. De; Neyts, J. Synthesis of New Benzimidazole – Coumarin Conjugates as Anti-Hepatitis C Virus Agents. **2008**, *77*, 157–162.
- (135) Luo, Y.; Yao, J.; Yang, L.; Feng, C.; Tang, W.; Wang, G.; Zuo, J.; Lu, W. Bioorganic & Medicinal Chemistry Design and Synthesis of Novel Benzimidazole Derivatives as Inhibitors of Hepatitis B Virus. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (14), 5048–5055.
- (136) Gellis, A.; Kovacic, H.; Boufatah, N.; Vanelle, P. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Some Benzimidazole-4,7-Diones as Bioreductive Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (9), 1858–1864.
- (137) JB Bariwal; AK Shah; MK Kathiravan; RS Somani; JR Jagtap; KS Jai. Synthesis and Antiulcer Activity of Novel Pyrimidylthiomethyl and Pyrimidylsulfinylmethyl Benzimidazoles as Potential Reversible Proton Pump Inhibitors. *Ind. J. Pharm. Ed. Res* **2008**, *42*, 225–231.
- (138) BB Kumar; PV Rao. Synthesis and Structural Studies on Transition Metal Complexes Derived from 1-(2-Thienyl)-1-Ethanol-1H-Benzimidazole. *Asian J. Chem* **2006**, *18*, 3060–3064.
- (139) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry-Sharpless. *AngewChem* **2001**
- (140) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. Click Chemistry: Versatility and Control in the Hands of Materials Scientists. *Adv. Mater.* **2007**, *19* (17), 2197–2208.
- (141) Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, Ó. Click Chemistry - What's in a Name? Triazole Synthesis and Beyond. *Synthesis (Stuttg)*. **2007**, No. 11, 1589–1620.
- (142) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Sharpless - A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process. Pdf. **2002**, No. 14, 2596–2599.
- (143) Whiting, M.; Tripp, J.; Lin, Y.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Supporting Information for Rapid Discovery and Structure-Activity Profiling of Novel Inhibitors of HIV-1 Protease Enabled by the Copper (I) -Catalyzed Synthesis of 1 , 2 , 3-Triazoles and Their Further Functionalization Contents Details of Library Synth. *Optimization* **2006**, No. I, 1–26.
- (144) Meghani, N. M.; Amin, H. H.; Lee, B. J. Mechanistic Applications of Click Chemistry for Pharmaceutical Drug Discovery and Drug Delivery. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (11), 1604–1619.
- (145) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44* (15), 2210–

- 2215.
- (146) Hein, C. D.; Liu, X.-M.; Wang, D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharm. Res.* **2008**, *25* (10), 2216–2230.
- (147) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (46), 15998–15999.
- (148) Jalani, H. B.; Karagöz, A. Ç.; Tsogoeva, S. B. Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles via Metal-Free Click Cycloaddition Reactions and Alternative Cyclization Methods. *Synth.* **2017**, *49* (1), 29–41.
- (149) Commission, T. K. S. C. Kansas River and Stream Corridor Management Guide. **1999**, No. 13, 8923–8930.
- (150) De Andrade, P.; Galo, O. A.; Carvalho, M. R.; Lopes, C. D.; Carneiro, Z. A.; Sesti-Costa, R.; De Melo, E. B.; Silva, J. S.; Carvalho, I. 1,2,3-Triazole-Based Analogue of Benzimidazole Displays Remarkable Activity against *Trypanosoma Cruzi*. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (21), 6815–6826.
- (151) N.S. Vatmurge, B.G. Hazra, V.S. Pore, F. Shirazi, M.V. Deshpande, S. Kadreppa, S. Chattopadhyay, R. G. G. Synthesis and Biological Evaluation of Bile Acid Dimers Linked with 1,2,3-Triazole and Bis- β -Lactam. *Org. Biomol. Chem* **2008**, *6*, 3823–3830.
- (152) E. I. Chapter-1 Introduction. *Development* **2004**, 1–18.
- (153) Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. Synthesis of 2 H -1 , 2 , 3-Triazoles. **2014**.
- (154) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazole as Pharmacophore. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 1–24.
- (155) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. In Situ Click Chemistry: Probing the Binding Landscapes of Biological Molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1252.
- (156) Saito, Y.; Escuret, V.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. Synthesis of 1,2,3-Triazolo-Carbanucleoside Analogues of Ribavirin Targeting an HCV in Replicon. *Bioorganic Med. Chem.* **2003**, *11* (17), 3633–3639.
- (157) Mohapatra, D. K.; Maity, P. K.; Shabab, M.; Khan, M. I. Click Chemistry Based Rapid One-Pot Synthesis and Evaluation for Protease Inhibition of New Tetracyclic Triazole Fused Benzodiazepine Derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (17), 5241–5245.
- (158) Olomola, T. O.; Klein, R.; Mautsa, N.; Sayed, Y.; Kaye, P. T. Synthesis and Evaluation of Coumarin Derivatives as Potential Dual-Action HIV-1 Protease and Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (7), 1964–1971.
- (159) Chinthala, Y.; Thakur, S.; Tirunagari, S.; Chinde, S.; Domatti, A. K.; Arigari, N. K.; Srinivas, K. V. N. S.; Alam, S.; Jonnala, K. K.; Khan, F.; et al. Synthesis, Docking and ADMET Studies of Novel Chalcone Triazoles for Anti-Cancer and Anti-Diabetic Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 564–573.
- (160) Sahay, I. I.; Ghalsasi, P. S. Synthesis of New 1,2,3-Triazole Linked Benzimidazole Molecules as Anti-Proliferative Agents. *Synth. Commun.* **2017**, *47* (8), 825–834.
- (161) Fu, D.-J.; Zhang, S.-Y.; Liu, Y.-C.; Yue, X.-X.; Liu, J.-J.; Song, J.; Zhao, R.-H.; Li, F.; Sun, H.-H.; Zhang, Y.-B.; et al. Design, Synthesis and Antiproliferative Activity Studies of 1,2,3-Triazole-chalcones. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7* (8), 1664–1671.

- (162) Chandrashekar, M.; Nayak, V. L.; Ramakrishna, S.; Mallavadhani, U. V. Novel Triazole Hybrids of Myrrhanone C, a Natural Polypodane Triterpene: Synthesis, Cytotoxic Activity and Cell Based Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 293–307.
- (163) Odlo, K.; Hentzen, J.; dit Chabert, J. F.; Ducki, S.; Gani, O. A. B. S. M.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flørenes, V. A.; Hansen, T. V. 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles as Cis-Restricted Analogues of Combretastatin A-4: Synthesis, Molecular Modeling and Evaluation as Cytotoxic Agents and Inhibitors of Tubulin. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (9), 4829–4838.
- (164) Yu, J.-L.; Wu, Q.-P.; Zhang, Q.-S.; Liu, Y.-H.; Li, Y.-Z.; Zhou, Z.-M. Synthesis and Antitumor Activity of Novel 2',3'-Dideoxy-2',3'-Diethanethionucleosides Bearing 1,2,3-Triazole Residues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (1), 240–243.
- (165) De Lucia, D.; Lucio, O. M.; Musio, B.; Bender, A.; Listing, M.; Dennhardt, S.; Koeberle, A.; Garscha, U.; Rizzo, R.; Manfredini, S.; et al. Design, Synthesis and Evaluation of Semi-Synthetic Triazole-Containing Caffeic Acid Analogues as 5-Lipoxygenase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 573–583.
- (166) Shaikh, M. H.; Subhedar, D. D.; Khan, F. A. K.; Sangshetti, J. N.; Shingate, B. B. 1,2,3-Triazole Incorporated Coumarin Derivatives as Potential Antifungal and Antioxidant Agents. *Chinese Chem. Lett.* **2015**.
- (167) Chaudhary, P. M.; Chavan, S. R.; Shirazi, F.; Razdan, M.; Nimkar, P.; Maybhate, S. P.; Likhite, A. P.; Gonnade, R.; Hazara, B. G.; Deshpande, M. V.; et al. Exploration of Click Reaction for the Synthesis of Modified Nucleosides as Chitin Synthase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (6), 2433–2440.
- (168) Peterson, L. B.; Blagg, B. S. J. Click Chemistry to Probe Hsp90: Synthesis and Evaluation of a Series of Triazole-Containing Novobiocin Analogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (13), 3957–3960.
- (169) Wu, J.; Ni, T.; Chai, X.; Wang, T.; Wang, H.; Chen, J.; Jin, Y.; Zhang, D.; Yu, S.; Jiang, Y. Molecular Docking, Design, Synthesis and Antifungal Activity Study of Novel Triazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1840–1846.
- (170) Ouahrouch, A.; Ighachane, H.; Taourirte, M.; Engels, J. W.; Sedra, M. H.; Lazrek, H. B. Benzimidazole-1,2,3-Triazole Hybrid Molecules: Synthesis and Evaluation for Antibacterial/Antifungal Activity. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2014**, *347* (10), 748–755.
- (171) Bistrović, A.; Krstulović, L.; Harej, A.; Grbčić, P.; Sedić, M.; Koštrun, S.; Pavelić, S. K.; Bajić, M.; Raić-Malić, S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Amidines as Potent Multi-Target Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1616–1634.
- (172) Teixeira, R. R.; Gazolla, P. A. R.; da Silva, A. M.; Borsodi, M. P. G.; Bergmann, B. R.; Ferreira, R. S.; Vaz, B. G.; Vasconcelos, G. A.; Lima, W. P. Synthesis and Leishmanicidal Activity of Eugenol Derivatives Bearing 1,2,3-Triazole Functionalities. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 274–286.
- (173) Tahghighi, A.; Razmi, S.; Mahdavi, M.; Foroumadi, P.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Synthesis and Anti-Leishmanial Activity of 5-(5-Nitrofuran-2-Yl)-1,3,4-Thiadiazol-2-Amines Containing N-[(1-Benzyl-1H-1,2,3-Triazol-4-Yl)Methyl] Moieties. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 124–128.

- (174) Shafi, S.; Mahboob Alam, M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S. Synthesis of Novel 2-Mercapto Benzothiazole and 1,2,3-Triazole Based Bis-Heterocycles: Their Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 324–333.
- (175) Kim, T. W.; Yong, Y.; Shin, S. Y.; Jung, H.; Park, K. H.; Lee, Y. H.; Lim, Y.; Jung, K. Y. Synthesis and Biological Evaluation of Phenyl-1H-1,2,3-Triazole Derivatives as Anti-Inflammatory Agents. *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 1–11.
- (176) Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. Application of Huisgen (3 + 2) Cycloaddition Reaction: Synthesis of 1-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-Yl-Methyl [1,2,3]-Triazoles and Their Antitubercular Evaluations. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (1), 142–148.
- (177) Dabak, K.; Sezer, Ö.; Akar, A.; Anaç, O. Synthesis and Investigation of Tuberculosis Inhibition Activities of Some 1,2,3-Triazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38* (2), 215–218.
- (178) Gupte, A.; Boshoff, H. I.; Wilson, D. J.; Neres, J.; Labello, N. P.; Somu, R. V.; Xing, C.; Barry, C. E.; Aldrich, C. C. Inhibition of Siderophore Biosynthesis by 2-Triazole Substituted Analogues of 5'-O-[N-(Salicyl)Sulfamoyl]Adenosine: Antibacterial Nucleosides Effective against Mycobacterium Tuberculosis. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (23), 7495–7507.
- (179) C. Gill, G. Jadhav, M. Shaikh, R. Kale, A. Ghawalkar, D. Nagargoje, M. S. Clubbed [1,2,3] Triazoles by Fluorine Benzimidazole: A Novel Approach to H37Rv Inhibitors as a Potential Treatment for Tuberculosis. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6244–6247.
- (180) Ashok, D.; Chiranjeevi, P.; Kumar, A. V.; Sarasija, M.; Krishna, V. S.; Sriram, D.; Balasubramanian, S. 1,2,3-Triazole-Fused Spirochromenes as Potential Anti-Tubercular Agents: Synthesis and Biological Evaluation. *RSC Adv.* **2018**, *8* (30), 16997–17007.
- (181) Neeraja, P.; Srinivas, S.; Mukkanti, K.; Dubey, P. K.; Pal, S. 1H-1,2,3-Triazolyl-Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Containing Structural Features of Ibuprofen/Naproxen: Their Synthesis and Antibacterial Evaluation. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (21), 5212–5217.
- (182) Kharb, R.; Sharma, P. C.; Yar, M. S. Pharmacological Significance of Triazole Scaffold. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26* (1), 1–21.
- (183) F. Reck, F. Zhou, C. J. Eyermann, G. Kern, D. Carcanague, G. Ioannidis, R. Illingworth, G. Poon, M. B. G. No Title. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4868–4881.
- (184) O. A. Phillips, E. E. Udo, M. E. Abdel-Hamid, R. V. Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole) methyl oxazolidinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3217–3227.
- (185) Ansari, K. F.; Lal, C.; Khitoliya, R. K. Synthesis and Biological Activity of Some Triazole-Bearing Benzimidazole Derivatives. *J. Serbian Chem. Soc.* **2011**, *76* (3), 341–352.
- (186) Sridevi, C. H.; Kannan, M. M.; Abhinayani, G.; Sravya, N. Designing and Biological Evaluation of New Benzimidazole Compounds. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, *2* (3), 922–926.
- (187) Kumar, P. K.; Dubey, P. K. Studies on Preparation of 2-Acetylbenzimidazole. **2012**, *4* (3), 1292–1295.

- (188) Claisen, L.; Claparede, A. Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1881**, 14 (2): 2460–2468.
- (189) Schmidt J. G. Über die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. *Ber. dtsh. chem. Ges* **1881**, 14, 1459.
- (190) Davey W., T. D. J. Chalcones and related compounds. Part IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *J. Chem. Soc* **1958**, 1230.
- (191) Lucas, R.; Neto, V.; Hadj Bouazza, A.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Krausz, P.; Champavier, Y. Microwave-Assisted Synthesis of a Triazole-Linked 3'-5' Dithymidine Using Click Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (6), 1004–1007.
- (192) Wilkening, I.; Signore, G.; Hackenberger, C. P. R. Synthesis of Phosphoramidate Peptides by Staudinger Reactions of Silylated Phosphinic Acids and Esters w z Y. **2011**, 349–351.
- (193) Djemoui Amar, Mohammed Ridha Ouahrani; Abdelkader Naouri ; Djamila Djemoui. simple and efficient synthesis of new benzo[4,5]imidazo[1,2- a]pyrimidine derivatives using acetic acid as catalyst in ethanol medium. *Heterocyclic Letters*. **2018**, 8 (3), 561–568.

Conclusion Générale Et Perspectives

Cette thèse a pour objectif la synthèse de nouveaux composés de dérivés hybrides chalconebenzimidazolique-1,2,3-triazole et aussi la synthèse de nouveaux dérivés de benzimidazopyridine, dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules actives.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons procédé en premier lieu à la préparation d'un certain nombre de dérivés chalcone benzimidazoliques par une réaction de condensation de Claisen-Schmidt entre des aldéhydes aromatique diversement substitué et le 2-acétyl benzimidazole **4**, nous avons utilisé l'activation par irradiations micro-ondes à 300 W. Les dérivés Chalcone benzimidazoliques ont été obtenus avec d'excellents rendements allant de **79-91 %**.

Le 2-acétyl benzimidazole **4** a été synthétisé par une réaction d'oxydation de 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole **3** en présence de dichromate de potassium et de H₂SO₄ aqueux (25%) avec un rendement de **76%**. Le 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole **3** a été obtenu avec un rendement de **90%** selon la condensation de Phillip entre l'*o*-phenylenediamine et de l'acide lactique en présence l'acide chlorhydrique 4 N.

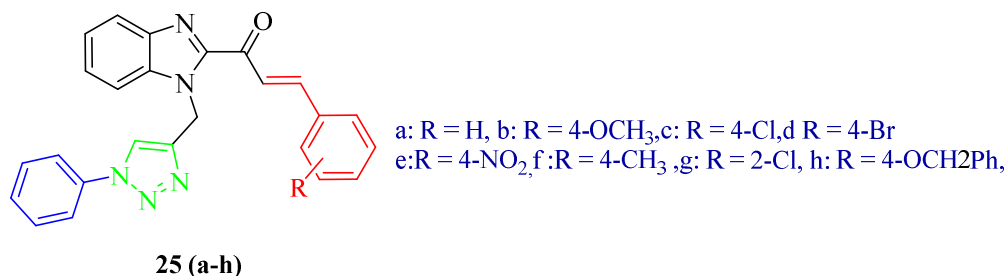
Dans la deuxième partie nous avons montré qu'il était possible d'accéder rapidement aux dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** par une réactions de propargylation en position 1-N de noyau du benzimidazole des dérivées de 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one **5 (a-h)** en présence de K₂CO₃ comme base dans le DMF.

Les produits ont été obtenus avec des rendements allant de **93-98%** après la purification par une recristallisation.

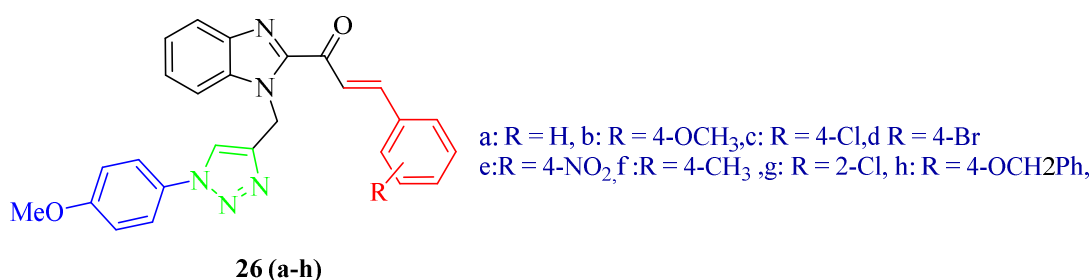
Cette partie a été clôturée par l'utilisation des dérivés d'azoture (d' Aryle azides **7a** et **7b**, les azotures de benzyle **8a** et **8b**, 1-azidopropan-2-one **10** et 2-azidoacetophenone **13**) qui ont permis d'accéder aux dérivées de 1,2,3- triazole en utilisant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (réaction de click) avec les dérivées de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)**. Cette réaction est catalysée par le sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium, dans un système bi phasiques équimolaire de dichlorométhane et de l'eau.

Plusieurs séries de dérivées de hybrides chalconebenzimidazolique-1,2,3-triazole **25 (a-h)**, **26(a-h)**, **27 (a-h)**, **28 (a-h)**, **29 (a-h)**, **30 (a-g)** et **31 (a-g)** ont été préparés par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (réaction de click) avec des bons rendements allant de **72%** jusqu'à **86%**.

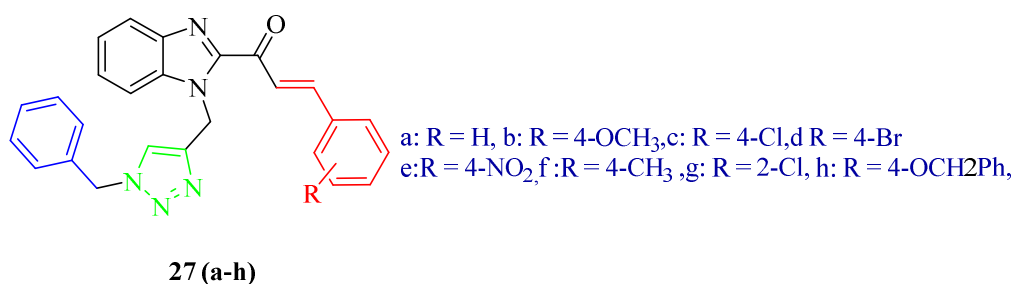
La première série **25 (a-h)** a été obtenu par le traitement de phényle azide **7a** avec les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.



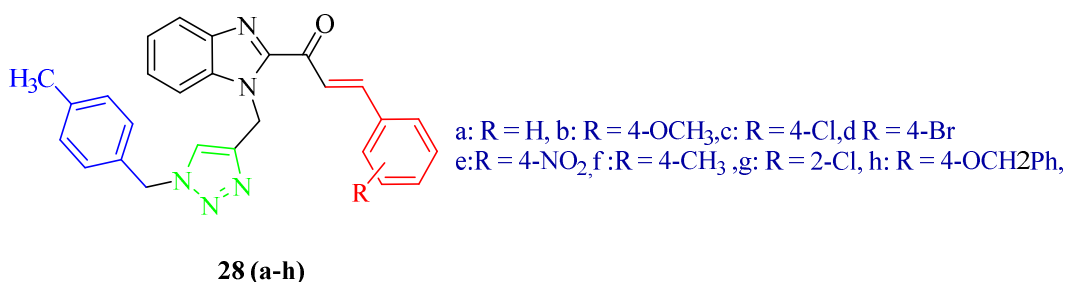
La deuxième série **26 (a-h)** a été obtenu par le traitement de 4-methoxyphényle azide **7b** avec les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.



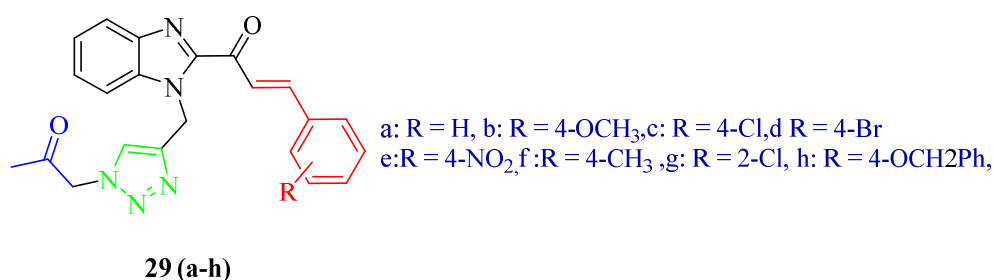
Une troisième série **27 (a-h)** a été synthétisée par la même méthode entre (azidomethyl) benzene **8a** et les dérivés de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** en présence sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium dans DCM :H₂O (1 :1).



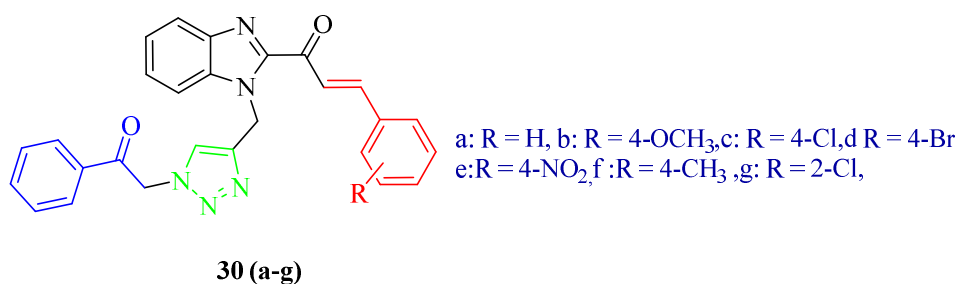
La cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'1-(azidomethyl)-4-methylbenzene **8b** et les dérivées de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** nous a permis de former la quatrième série de dérivées hybrides chalconebenzimidazole-1,2,3-triazole **28 (a-h)** avec d'excellents rendement.



La réaction entre 1'-azidopropan-2-one **10** et les dérivées de 3-phenyl-1-(1 (prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-h)** dans les mêmes conditions conduit à la formation de la cinquième série **29(a-h)**.

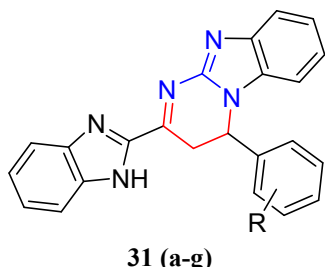


La dernière série **30 (a-g)** a été obtenue par une réaction de click entre le 2-azidoacetophenone **13** et les dérivées de 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one **6(a-g)** dans les mêmes conditions que les réactions précédentes.



Une quatrième partie de cette thèse a été consacrée au synthèse de nouveaux dérivés de 2- (1H-benzo [d] imidazol-2-yl) -4-phényl -1,2-dihydrobenzo [4,5] imidazol [1,2-a] pyrimidine **31 (a-g)** par une simple réaction de condensation entre 1- (1Hbenzo Les [d] imidazol-2-yl) -3-phénylprop-2-èn-1-one dérivés **5(a-g)** et 2- aminobenzimidazole en présence de quantité catalytique de l'acide acétique dans l'éthanol.

Les conditions de réaction ont été optimisées en effectuant le modèle de réaction dans différents solvants tels que le méthanol, l'eau, l'éthanol, le DMF, le butanol et aussi sans solvant. Les composés ont été obtenus avec d'excellents rendements allant de **89 à 94%**.



a: R = H, b: R = 4-OCH₃, c: R = 4-Cl, d R = 4-Br
e: R = 4-NO₂, f: R = 4-CH₃, g: R = 2-Cl,

A la fin de cette thèse la cinquième série **29(a-h)** a été soumise à une évaluation de son activité antimicrobienne envers des souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis*). L'analyse des résultats nous a permis de trouver une activité antibactérienne modérée de nos produits vis-à-vis des souches testées.

Aussi une activité anticancéreuse a été réalisée avec quelques dérivés de hybrides triazole-benzimidazole-chalcone (**26(c,f)**, **27(b,g)** et **28(b,c)**) sur trois lignées cellulaires. Lignée cellulaire de cancer du sein métastatique MDA-MB-231, le cancer du sein luminal non métastatique T47-D et les lignées cellulaires de cancer de la prostate métastatique PC3.

Les composés qui ont été testés montrent une activité anticancéreuse modérée sur les trois lignées cellulaires, les composés les plus actifs sont **26f**, **27b** et **27g**.

Tous les composés synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et ¹³C), et pour certains d'entre eux la structure a été confirmée par RMN 2D et la spectrométrie de masse.

Et comme perspective de notre travail, Nous envisageons :

- ✓ D'ajouter des réactifs comme l'urée thiourée thiosemicarbazide sur le carbonyle α-β instaurée de dérivés hybrides chalcone-benzimidazole-1,2,3-triazole
- ✓ Approfondir l'étude biologique de nos produits : tester d'autres souches bactériennes et d'autres lignées cellulaires cancéreuses.

Chapitre IV Partie expérimentale

IV-1- Les méthodes de caractérisation utilisées

IV-1-1-Chromatographie sur couche mince (CCM) analytique.

Les plaques de silice (Kieselger 60 F254 de 0,2mm d'épaisseur, Merck) sont employées pour la chromatographie sur couche mince. La révélation des plaques se fait par observation sous ultraviolet ($\lambda = 256 \text{ nm}$ ou $\lambda = 365 \text{ nm}$).

IV-1-2-Température de fusion.

Les températures de fusion (Tf) sont déterminées à l'aide d'un appareil à point de Fusion (banc Kofler)

IV-1-3-Spectroscopie de RMN.

Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Brüker DPX-400 avec une fréquence de 400,13 MHz pour le proton (^1H) et de 100,16 MHz pour le carbone (^{13}C). Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Brüker DPX-300 et DPX-400 avec une fréquence de 300,00 MHz pour le proton (^1H) et de 75,00 MHz pour le carbone (^{13}C). Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

Les constantes de couplage J sont données en Hertz (H). Les abréviations utilisées, non précisées au début du manuscrit pour des raisons de clarté, sont : s : singulet ; sél : singulet élargi ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; dd : double de doublet ; ddd : double double de doublet ; dt : double triplet ; m : multiplet.

IV-1-4-Spectroscopie Infra-rouge.

Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer 1000 sur des échantillons préparés dans du bromure de potassium. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

IV-1-5-Spectrométrie de Masse Haute Résolution.

Les spectres de masse à haute résolution par électrospray (IES) ont été réalisés sur un appareil Q-TOF maXis (Brüker) couplé à une chaîne Ultimate 3000 RSLC (Dionex) à l'Institut de Portugal

IV-2 Les réactifs et les solvants utilisés

IV-2-1-Les réactifs

| Réactif | Pureté % | Origine |
|-------------------------|----------|---------------|
| O-Phénylenediamine | 99.7 | Sigma-Aldrich |
| Acide lactique | 99 | Sigma-Aldrich |
| Ammoniaque | 25 | Sigma-Aldrich |
| Hydroxyde de sodium | 99 | Sigma-Aldrich |
| Hydroxyde de potassium | 99 | Sigma-Aldrich |
| Acide chlorhydrique | 37 | Sigma-Aldrich |
| Dichromate de potassium | 99 | Sigma-Aldrich |
| Acide sulfurique | 99 | Sigma-Aldrich |

IV-2-2-Les solvants

| Solvant | Pureté % | Origine |
|------------------|-----------------|----------------|
| EtOH | 96 | Sigma-Aldrich |
| MeOH | 99.5 | Fluka |
| Hexane | 99 | Sigma-Aldrich |
| Acétate d'éthyle | 98 | Sigma-Aldrich |
| Ether de pétrole | 99 | Sigma-Aldrich |
| Acétone | 99 | Sigma-Aldrich |

IV-3- La recherche du pouvoir antibactérien

Pour la recherche du pouvoir antibactérien de notre composé on a suivi la méthode d'aromatogramme sur quatre souches bactériennes :

- *Escherichia coli*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Proteus mirabilis*.

IV.3.1- Repiquage

Cette étape permet l'obtention d'une culture pure et jeune des bactéries à tester.

Un repiquage a été fait par les bactéries à tester en deux fois, le repiquage permet l'obtention d'une culture pure et jeune

IV-3-1-1-Premier repiquage

À l'aide d'une pipette Pasteur (après flambage), on a prélevé des colonies de la bactérie à tester puis on les a ensemencé sur une gélose nutritive préalablement préparée, l'incubation s'est faite pendant 24h à 37°C.

IV-3-1-2-Deuxième repiquage

À l'aide d'une autre pipette Pasteur flambé on a prélevé des colonies de la bactérie issue du premier repiquage qui seront ensemencées sur une gélose nutritive, après 18h d'incubation à 37°C on a obtenu des bactéries tout à fait jeunes et pure pour la préparation des inocula.

IV-3-2- Préparation du milieu

La gélose la plus utilisée pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens est Muller-Hinton (M-H), après sa liquéfaction par un chauffage à l'aide d'un chauffe-ballon, elle est coulée dans des boîtes de Pétri puis laissée refroidir jusqu'à solidification.

IV-3-3- Préparation des dilutions des composés 29(a-h)

Trois dilutions des composés **29ah** à tester ont été préparées (1/2, 1/4, 1/8) à partir d'une solution mère.

La solution mère : la solution a été préparée à partir de 4mg des composés **29ah** dissout dans 2ml de DMSO, l'homogénéisation se fait à l'aide du vortex.

La 1^{ère} dilution (1/2) : À l'aide d'une pipette de 5ml on a prélevé 1ml de solution mère qui est ensuite transféré dans un tube à vis stérile contenant 1ml de DMSO, le mélange est homogénéisé par le vortex.

La 2^{ème} dilution (1/4) : À partir de la première dilution (1/2) on a prélevé 1ml qui est ensuite transféré dans un tube à vis stérile contenant 1ml de DMSO, le mélange est homogénéisé par le vortex.

La 3^{ème} dilution (1/8) : À partir de la deuxième dilution (1/4) on a prélevé 1ml qui est ensuite transféré dans un tube à vis stérile contenant 1ml de DMSO, le mélange est homogénéisé par le vortex, enfin 1ml est éliminé pour égaliser le volume des dilutions.

IV-3-4- Préparation des inocula

C'est la préparation d'un échantillon contenant des germes vivants, destiné à être introduit au sein d'un milieu favorable à sa multiplication afin de l'étudier.

À partir des cultures jeunes des bactéries (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), on a prélevé des colonies par une pipette Pasteur flambé, puis on les a transféré dans des tubes à vis contenant de l'eau physiologique stérile (à 0,9%), le mélange eau physiologique-bactérie est homogénéisé à l'aide d'un vortex à quelques minutes, afin de mesurer sa densité optique. Cette mesure se fait par le spectrophotomètre après son étalonnage par l'eau physiologique, une cuve contenant l'inoculum est placée dans l'appareil, la densité optique doit être comprise entre 0.08 et 0.1 à une longueur d'onde de 625 nm, l'ajustement de cette densité se fait par :

- ✓ Si la densité optique est inférieure à 0.08 on ajoute des colonies de la culture.
- ✓ Bien que si la densité soit supérieure à 0.1 on ajoute de l'eau physiologique stérile.

IV-3-5- Ensemencement

L'ensemencement doit se faire dans les 10 min qui suivent la préparation de l'inoculum.

Pour effectuer l'ensemencement on a immergé l'écouvillon stérile dans la suspension bactérienne préparée puis on l'a essoré à la surface de la paroi du tube.

La gélose solidifiée est ensemencée par ce même écouvillon en stries serrées en passant par toute la surface de la boîte, puis on tourne la boîte de Pétri et on refait l'ensemencement tout en tournant l'écouvillon sur lui-même, à la fin ce dernier passe par le contour de la boîte.

IV-3-6- Préparation des disques

À l'aide d'un emporte-pièce on a fabriqué des disques à partir du papier filtre dont le diamètre est de 5mm. Ces derniers sont ensuite mis à l'autoclave pour les stériliser.

IV-3-7- Imprégnation et dépôt des disques

À l'aide d'une pince stérile, on a pris les disques préparés et on les a imprégnés des dilutions et la solution mère. Ces mêmes disques sont délicatement déposés sur la surface du milieu ensemencé, une certaine distance entre les disques doit être respectée pour éviter que les zones d'inhibitions s'entremêlent.

Les boîtes préparées sont ensuite fermées et laissées au réfrigérateur pendant 2 heures pour diffuser.

Dans chaque boîte, on a mis les dilutions 1/1, 1/2, 1/4 et 1/8, le disque du témoin est placé dans une autre boîte.

Il y a quatre bactéries et huit composés **29ah** utilisées et pour chaque composé on a utilisé une seule boîte plus les quatre boîtes témoin pour chaque bactérie.

IV-3-8- Incubation

Toutes les boîtes de Pétri ont été mises à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

Les boîtes doivent être renversées (couvercle en bas).

IV-3-9- Lecture

Elle se fait par la mesure avec précision de la zone d'inhibition à l'aide d'une règle graduée sur le fond de la boîte, l'évaluation de cette inhibition, se fait comme tel:

- La sensibilité d'un germe est nulle pour un diamètre inférieur ou égale à 8 mm.
- La sensibilité limitée pour un diamètre compris entre 8 et 14 mm.
- Elle est moyenne pour un diamètre entre 14 et 20 mm.
- Pour un diamètre supérieur ou égal à 20 mm le germe très sensible.

IV-3-10-Criblage biologique :

a-Culture de cellules

La lignée cellulaire de cancer du sein métastatique MDA-MB-231 a été cultivée dans un milieu de culture DMEM additionné de 10% de sérum de veau fœtal (FBS) (Gibco™ de Life Technology) et de 1% de solution de pénicilline / streptomycine (PEST; Gibco™). Le cancer du sein luminal non métastatique T47-D et les lignées cellulaires de cancer de la prostate métastatique PC3 ont été cultivés dans un milieu de culture RPMI supplémenté avec 10% de FBS et 1% de PEST. Les cultures cellulaires ont été maintenues à 37 °C dans une atmosphère humidifiée à 5% de CO₂.

b-Composés réactifs et testés

Les composés ont été dissous dans 100% de DMSO pour obtenir une concentration en réserve de 100 μ M. Ensuite, des dilutions en série ont été préparées dans un milieu de croissance. La concentration maximale de DMSO appliquée aux cellules était de 0,1% v/v pour éviter les effets toxiques associés à des concentrations plus élevées de ce solvant.

c-Test de viabilité cellulaire

Des dilutions en série allant de 10 nM à 100 μ M sont préparées pour couvrir une large échelle afin de générer des courbes dose-réponse. Dans toutes les expériences, le solvant DMSO (0,1% v/v) seul a été utilisé comme contrôle négatif. Dix mille cellules/puits ont étéensemencés dans des plaques à 96 puits et laissés adhérer pendant 24h. Les cellules ont ensuite été exposées aux composés à tester dilués dans un milieu de culture pendant 48h (200 μ L). Au bout de ce temps, 100 μ L du milieu de culture ont été remplacés par une solution à examiner pendant 24h supplémentaires. Ensuite, la viabilité cellulaire a été évaluée à l'aide de 100 μ L/puits du réactif base rezasurin PrestoBlue™ selon les instructions du fabricant. Les valeurs prises en compte après 3h d'incubation se situaient dans la plage linéaire de la lecture. Les valeurs IC₅₀ d'au moins trois expériences indépendantes ont été calculées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (version 6.00).

IV-4- préparation du précurseurs**IV-4-1-1- préparation le 2-(α -hydroxyethyl) benzimidazole :**

Mode opératoire : 0,35 mole de l'acide lactique a été ajoutée à 0,25 mol d'O-Phenylenediamine dans l'acide chlorhydrique (4N). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 12h. Le mélange réactionnel est refroidi puis alcalinisé par L'ajout, goutte à goutte, d'une solution d'ammoniaque 10% jusqu'à pH 9. Le solide formé est alors séparé par une simple filtration, lavé à l'eau, puis séché à l'air libre. Ensuite le produit obtenu recristallisé avec de l'eau chaude.

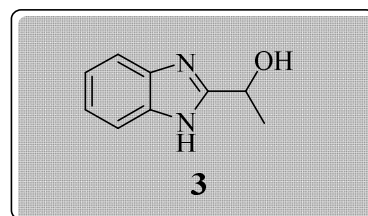
Formule brute : **C₉H₁₀N₂O**

Masse molaire : **162.18**

Rendement : **71%**

Aspect du produit : **crystal argenté**

Température de fusion : **119–121°C**



IV-4-1-2- préparation le 2-acétyl benzimidazole :

Mode opératoire : A une solution de 2 (α -hydroxyéthyle) benzimidazole (8,1 g, 1,25M) dans du H₂SO₄ dilué (5% 40 ml) a été ajoutée à température ambiante une solution de K₂Cr₂O₇ (9,8 g, 50 mM) dans l'eau (60 ml) et H₂SO₄ concentré (20 ml) d'une manière goutte à goutte, sur une période de 20minute. Le mélange réactionnel a été agité vigoureusement pendant l'addition. Le solide séparé est filtré et lavé avec de l'eau (3 x 10 ml). Le précipité a été remis en suspension dans de l'eau (50 ml) et traité avec une solution aqueuse de NH₃ à un pH de 6,0 - 6,5. La suspension a été agitée pendant 0,5 heure et on le filtre. Le résidu a été lavé avec de l'eau (3 x 10 ml) et séché pour obtenir 2-acétylbenzimidazole.

Formule brute : C₉H₈N₂O

Masse molaire : **160.18**

Rendement : **83%**

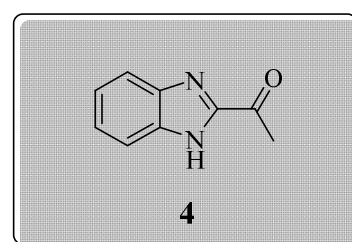
Aspect du produit : **solide Rose pâle.**

Température de fusion : **142–143°C**

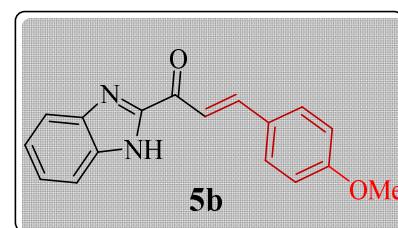
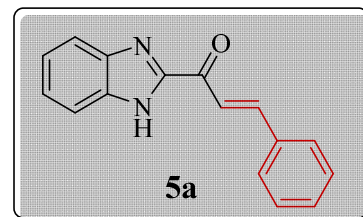
IR (v en cm⁻¹) : 3388.08 (N-H), 3050.25 (=C-H), 2885.60 (C-H,CH₃), 1707.80 (C=O), 1661.73-1507.42 (C=C, Aryl), 1345.39-1139.0 (C-N);

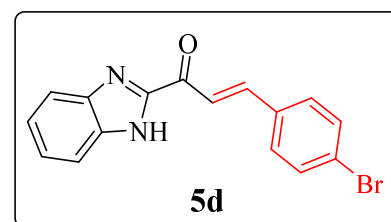
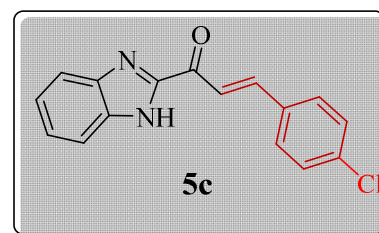
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8.536 (S,1H,N-H), 6.704-7.180 (m,4H,Ar-H), 3.676 (S,1H,CH₃);

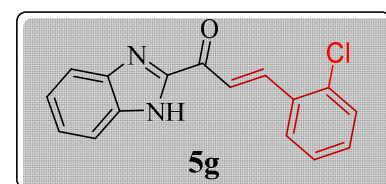
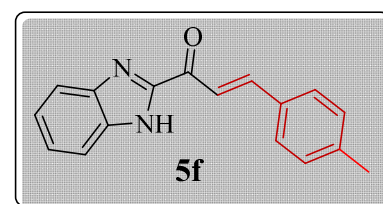
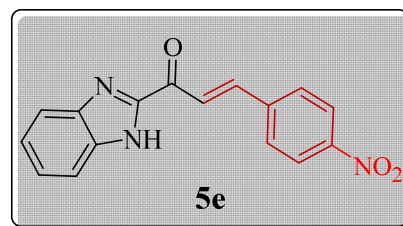
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ): 190.285 (C=O), 134.767 (fused C), 116.784 (C4-C7), 120.301 (C5-C6), 27.492 (CH₃);

**IV-4-2- méthode générale pour la préparation de dérivées de Chalcone benzimidazoliques 5(a-h):**

Dans un ballon de 50 ml contenu des dérivées du benzaldéhyde diversement substitué (de 24 mmol) dans 40 ml de méthanol absolu, on introduit le 2-acétyl-benzimidazole (3,2 g, 20 mmol). L'hydroxyde de potassium 8,0 g a été ajouté au mélange. Le mélange réactionnel a été agité pendant une demi-heure à température ambiante et ensuite irradiée dans un four à micro-ondes domestique pendant 1 minute à 3 minutes à la puissance de 360 watts. Le produit obtenu est filtré et lavé avec de l'eau distillée. Les composés obtenus **5(a-h)** recristallisés dans l'éthanol.

IV-4-2-a/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (5a):Formule brute : $C_{16}H_{12}N_2O$ Masse molaire : **248.29**Rendement : **93%**Aspect du produit : **solide jaune**Température de fusion : **196-197 °C****IR (v en cm^{-1})** : 3241 (N–H), 1656 (C=O), 1592(C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** δ 11.51 (s, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (td, J = 1.2, 6.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 2H), 6.96 (td, J = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.3 Hz, 1H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 180.96, 148.98, 144.21, 134.29, 131.06, 129.11, 128.88, 124.42, 121.58.**IV-4-2-b/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-methoxy-phenyl) prop-2-en-1-one (5b):**Formule brute : $C_{17}H_{14}N_2O_2$ Masse molaire : **278.31**Rendement : **87%**Aspect du produit : **solide jaune**Température de fusion : **185-187°C****IR (v en cm^{-1})** : 3253 (N–H), 1651 (C=O), 1573 (C=N),**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** δ 11.57 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.54 (s, 3H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** : δ 181.48, 162.30, 149.11, 145.93, 143.72, 133.85, 131.11, 127.41, 126.29, 123.74, 121.84, 118.63, 114.51, 112.15, 55.45.

IV-4-2-c/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-chloro phenyl) prop-2-en-1-one 5(c):Formule brute : $C_{16}H_{11}ClN_2O$ Masse molaire : **282,73**Rendement : **89%**Aspect du produit : **Solide Vert jaunâtre**Température de fusion : **204–205°C****IR (v en cm^{-1})** : 3261 (N–H), 1660 (C=O), 1594(C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)**: δ 11.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** : δ 181.07, 149.14, 142.88, 138.36, 135.83, 133.47, 130.72, 129.34, 124.63, 122.50.**IV-4-2-d/le 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl) prop-2-en-1-one (5d):**Formule brute : $C_{16}H_{11}BrN_2O$ Masse molaire : **327,18**Rendement : **84%**Aspect du produit : **Solide jaune**Température de fusion : **222– 223°C****IR (v en cm^{-1})** : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** : δ 11.44 (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)**: δ 181.42, 149.47, 143.34, 134.52, 134.13, 132.64, 132.49, 131.31, 130.94, 126.82, 125.01, 122.90.

IV-4-2-e/le 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 5e :Formule brute : $C_{16}H_{11}N_3O_3$ Masse molaire : **293,28**Rendement : **84%**Aspect du produit : **Solide Marron**Température de fusion : **207– 208°C****IR (v en cm^{-1})** : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** : δ 11.38 (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** : δ 180.21, 146.69, 141.97, 141.55, 141.49, 140.58, 137.58, 126.70, 126.13, 125.08, 124.03, 121.31, 118.59, 113.49.**IV-4-2-f/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 5f :**Formule brute : $C_{17}H_{14}N_2O$ Masse molaire : **262.31**Rendement : **84%**Aspect du produit : **Solide jaune**Température de fusion : **195– 196°C****IR (v en cm^{-1})** : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** : δ 11.21 (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.39(s, 3H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** : δ 180.21, 141.97, 141.49, 140.58, 139.22, 137.58, 133.12, 128.85, 127.70, 125.08, 124.03, 121.31, 118.59, 113.49, 21.47.**IV-4-2-g/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(2-chlorophenyl)prop-2-en-1-one 5g :**Formule brute : $C_{16}H_{11}ClN_2O$ Masse molaire : **282.73**Rendement : **80%**Aspect du produit : **Solide bleu jaunâtre**Température de fusion : **203– 204°C**

IR (v en cm^{-1}) : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 13.44 (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) : δ 181.42, 149.47, 143.34, 134.52, 134.13, 132.64, 132.49, 131.31, 130.94, 126.82, 125.01, 122.90.

IV-4-2-h/ 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)prop-2-en-1-one 5h:

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire : **354,41**

Rendement : **87%**

Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **225– 226°C**

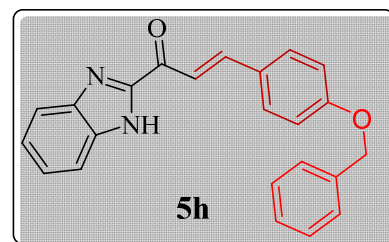
IR (v en cm^{-1}) : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.30 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 3.4, 5.8 Hz, 2H), 7.58 – 7.21 (m, 8H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 6.99 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 2H), 6.49 (ddt, J = 0.9, 1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.29 (ddt, J = 0.8, 1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 1.0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) : δ 180.21, 159.18, 141.97, 141.49, 140.58, 137.58, 136.61, 128.76, 128.64, 128.15, 128.02, 127.46, 125.08, 124.03, 121.31, 118.59, 115.50, 113.49, 70.14.

IV-4-3- Procédure générale de synthèse de l'alcyne terminal des dérivés de chalcone benzimidazoliques 6(a-h):

A une solution de dérivés de chalcone benzimidazoliques (1 mmol) et de bromure de propargyle (1,2 mmol) dans du DMF (15 ml), on a ajouté du carbonate de potassium (2,5 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant une nuit à température ambiante. Après la fin de la réaction indiquée par CCM, l'eau froide a été ajoutée au mélange, le solide a été filtré et lavé avec de l'eau, puis recristallisé dans de l'éthanol pour donner les produits désirés sous la forme des solide.



IV-4-3-a / 3-phenyl-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6a):Formule brute : $C_{19}H_{14}N_2O$ Masse molaire : **286.33**Rendement : **92%**Aspect du produit : **solide jaune**Température de fusion : **191-192°C****IR (ν en cm^{-1})** : 3174 ($C\equiv CH$).

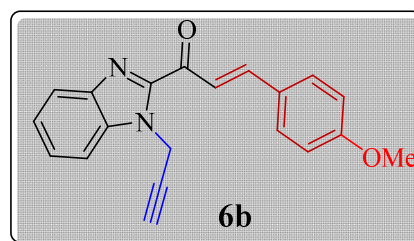
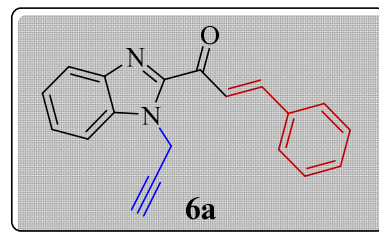
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.68 (ddt, $J = 6.6, 1.6, 0.8$ Hz, 2H), 7.49 – 7.27 (m, 6H), 7.19 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.89, 181.09, 145.70, 144.27, 141.12, 135.79, 134.19, 131.08, 129.10, 128.89, 126.21, 124.00, 122.67, 121.44, 111.69, 78.55, 75.32, 34.59.

IV-4-3-b / 3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6b):Formule brute : $C_{20}H_{16}N_2O_2$ Masse molaire : **316.12**Rendement : **91%**Aspect du produit : **solide jaune**Température de fusion : **191-192°C****IR, ν, cm^{-1}** : 3177 ($C\equiv CH$).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.65 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 182.92, 162.21, 146.33, 145.19, 142.00, 136.17, 131.10, 127.64, 126.31, 124.19, 122.12, 120.57, 114.55, 111.05, 77.58, 77.16, 76.74, 73.24, 55.56, 34.99.



IV-4-3-c / 3-(4-chlorophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6c):

Formule brute : $C_{19}H_{13}ClN_2O$

Masse molaire : **320.78**

Rendement : **93%**

Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **198-199 °C**

IR, v, cm^{-1} : 3175 ($C\equiv CH$).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.65 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 182.92, 162.21, 146.33, 145.19, 142.00, 136.17, 131.10, 127.64, 126.31, 124.19, 122.12, 120.57, 114.55, 111.05, 77.58, 77.16, 76.74, 73.24, 55.56, 34.99.

IV-4-3-d / 3-(4-bromophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6d):

Formule brute : $C_{19}H_{13}BrN_2O$

Masse molaire : **365.23**

Rendement : **92%**

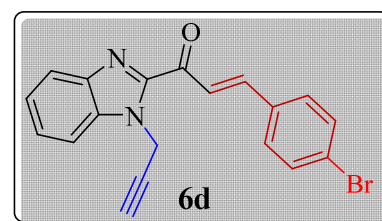
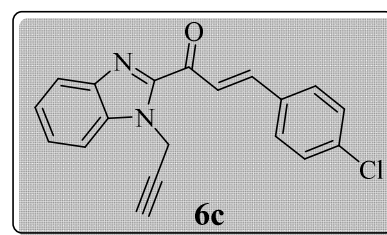
Aspect du produit : **solide jaune claire**

Température de fusion : **194-195°C**

IR, v, cm^{-1} : 3210 ($C\equiv CH$).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 116.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.83, 150.42, 143.29, 139.17, 136.73, 135.77, 132.27, 132.27, 129.52, 129.52, 124.55, 124.18, 123.15, 121.93, 119.06, 111.32, 76.40, 71.98, 37.91.



IV-4-3-e/ 3-(4-nitrophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzod[jimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6e):

Formule brute : $C_{18}H_{13}N_3O_3$

Masse molaire : **331.10**

Rendement : **89%**

Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **191-192°C**

IR, v, cm^{-1} : 3151 $C\equiv CH$).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 98.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.83, 150.42, 147.81, 143.29, 142.40, 139.17, 136.73, 129.12, 129.12, 124.50, 124.47, 124.46, 123.05, 122.83, 120.06, 112.32, 76.34, 71.88, 37.72.

IV-4-3-f / 3-(2-methoxyphenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzod[jimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (6f):

Formule brute : $C_{20}H_{16}N_2O$

Masse molaire : **300.13**

Rendement : **89%**

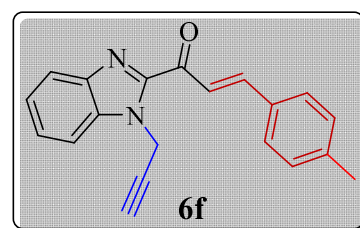
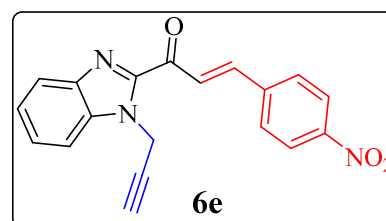
Aspect du produit : **solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **188-189°C**

IR, v, cm^{-1} : 3176 $C\equiv CH$.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 3H), 7.18 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 3H), 5.25 (dd, $J = 119.5, 2.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.83, 157.37, 143.29, 141.99, 139.17, 136.73, 130.57, 129.59, 127.84, 126.79, 124.50, 123.05, 120.84, 120.06, 113.50, 112.32, 76.40, 71.98, 56.79, 37.91.



IV-4-3-g / 3-(2-chlorophenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzod[imidazol-2-yl]prop-2-en-1-one (6g):

Formule brute : $C_{19}H_{13}ClN_2O$

Masse molaire : **370.78**

Rendement : **88%**

Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **194–195 °C**

IR, ν , cm^{-1} : 3173 $C\equiv CH$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.41 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.61, 145.53, 141.16, 138.77, 135.86, 135.10, 134.58, 132.40, 131.87, 130.18, 128.50, 127.97, 126.44, 125.33, 124.13, 121.54, 111.77, 78.52, 75.39, 34.66.

IV-4-3-h/ 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzod[imidazol-2-yl]prop-2-en-1-one (6h):

Formule brute : $C_{26}H_{20}N_2O_2$

Masse molaire : **392.15**

Rendement : **89%**

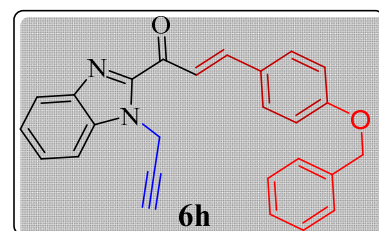
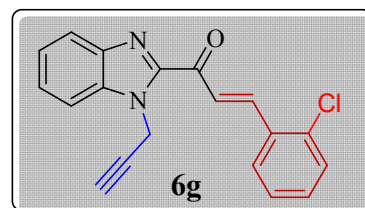
Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **188–190 °C**

IR, ν , cm^{-1} : 3176 $C\equiv CH$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (dt, $J = 0.7, 16.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (dddd, $J = 1.0, 5.4, 6.6, 7.4$ Hz, 2H), 7.15 (td, $J = 1.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 1H), 6.69 – 6.59 (m, 2H), 6.54 – 6.44 (m, 2H), 5.14 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 182.42, 159.18, 146.76, 146.27, 142.23, 137.60, 136.61, 128.76, 128.64, 128.15, 128.02, 127.46, 124.94, 122.21, 121.48, 119.38, 115.50, 112.08, 77.69, 70.89, 70.14, 37.14.



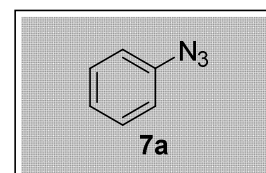
IV-5-préparation des azotures**IV-5-1 - préparation des azotures à partir de dérivés d'aniline****Mode opératoire générale :**

le dérivé d'aniline (13 mmol) a été mis en suspension dans 80 ml d'acide chlorhydrique (17%) à la température ambiante, puis de l'éthanol a été ajouté jusqu'à obtention d'une solution limpide. La solution a été refroidie à 0 ° C et du NaNO₂ (1,5 éq.) A été ajouté par petites portions. Après agitation à 0 ° C pendant 15-30 min. Du NaN₃ (1,5 éq.) a été ajouté lentement et le mélange a été agité pendant 2 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 80 ml) et les fractions organiques combinées ont été lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 50 ml) et avec de la saumure (50 ml). Après séchage sur MgSO₄, l'éther a été éliminé sous pression réduite et les azotures 9 désirés ont été obtenus sans purification.

IV-5-1-a- préparation d'azidobenzeneFormule brute : C₆H₅N₃

Masse molaire : 119.13

Rendement : 71%

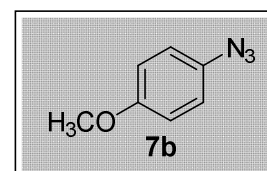
Aspect du produit : **liquide brun****IV-5-1- b- préparation de 1-azido-4-methoxybenzene**Formule brute : C₇H₇ON₃

Masse molaire : 149.12

Rendement : 79 %

Aspect du produit : **solide brun**

Température de fusion : 39-41°C

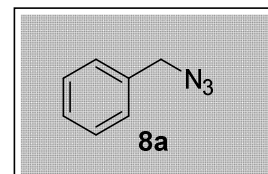
**IV-5-2 - préparation des azotures à partir de dérivés halogénés :****Mode opératoire générale :**

De l'azoture de sodium (11,0 mmol) a été dissous dans 200 mL de DMSO et du dérivés halogéné (10 mmol) a été ajouté à la solution. Le mélange réactionnel a été agité pendant au moins 2 heures à la température ambiante. On a ajouté 200 ml de H₂O et après refroidissement à la température ambiante, la solution aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2x 100 ml). Après séchage sur MgSO₄, l'éther a été éliminé sous pression réduite pour donner l'azoture pur 9b avec un rendement de 90% sous forme d'huile incolore

IV-5-2 -1- a- préparation de (azidométhyl)benzèneFormule brute : $C_8H_9N_3$

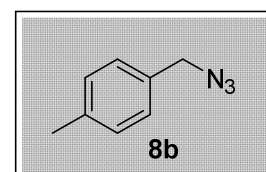
Masse molaire : 147.18

Rendement : 81%

Aspect du produit : **liquide jaune****IV-5-2-1-b- préparation de 1-(azidométhyl)-4-méthylbenzène**Formule brute : $C_8H_9N_3$

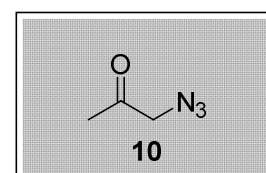
Masse molaire : 147.18

Rendement : 81%

Aspect du produit : **liquide jaune****IV-5-2-2- préparation de 1-azidopropan-2-one**Formule brute : $C_3H_5N_3O$

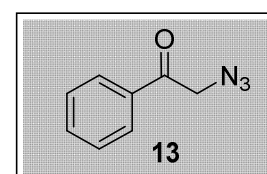
Masse molaire : 99.04

Rendement : 58 %

Aspect du produit : **liquide marron****IV-5-2-3- préparation de 2-azidoacétophénone**Formule brute : $C_8H_7N_3O$

Masse molaire : 161,16

Rendement : 69 %

Aspect du produit : **liquide marron****IV-6- méthode générale pour la préparation du benzimidazole chalcone contenant un cycle 1,2,3-triazole :**

Les dérivés d'azoture (0.21 mmol) et de l'alcyne dérivé de benzimidazole chalcones (0.2 mmol) ont été introduits dans un ballon de 100 ml contenant un système CH_2Cl_2 et H_2O (10 ml, 1: 1) le mélange a été agité pendant 5 min. Du $CuSO_{4.5H_2O}$ (0.22 mmol) et de l'ascorbate de sodium (0.28 mmol) ont été ajoutés au mélange, le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 24 h. Après l'achèvement de la réaction, le mélange brut a été partagé entre H_2O et DCM. La phase aqueuse a été soumise à une extraction avec EtOAc (3 x 15

ml). Les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO_4) et concentrées sous pression réduite. Les composés obtenus sont recristallisés dans l'éthanol absolu.

IV-6-1- preparation des dérivés (E)-3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 (a-h)

IV-6-1-a/3-phenyl-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25a:

Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$

Masse molaire : 439.12

Rendement : 87 %

Aspect du produit :

Température de fusion : 175-176 °C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 – 7.60 (m, 5H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.19 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 179.87, 150.90, 143.58, 142.78, 142.64, 137.40, 137.10, 135.27, 130.15, 129.75, 128.98, 128.50, 126.59, 124.79, 122.86, 122.58, 120.58, 120.03, 118.35, 112.10, 44.59.

IV-6-1-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 b:

Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$

Masse molaire : 435,49

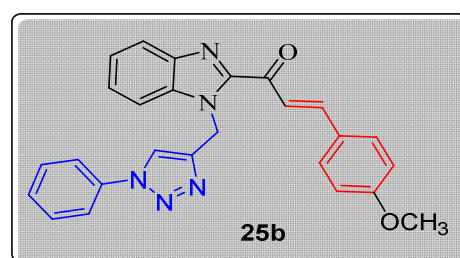
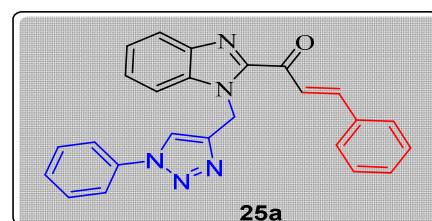
Rendement : 85%

Aspect du produit : Solide jaunâtre

Température de fusion : 188-190 °C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 179.71, 161.24, 150.90, 143.30, 143.05, 142.47, 137.47, 136.18, 130.76, 129.76, 127.92, 126.76, 125.03, 123.35, 122.35, 120.68, 120.04, 118.35, 114.24, 112.78, 55.33, 44.59.



IV-6-1-c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 c :

Formule brute : $C_{25}H_{18}ClN_5O$

Masse molaire : 439,90

Rendement : 89 %

Aspect du produit : Solide vert jaunâtre

Température de fusion : 239-241°C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 5H), 7.54 – 7.30 (m, 6H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 179.71, 150.80, 143.27, 142.96, 142.47, 137.47, 136.18, 133.81, 133.80, 129.84, 129.20, 129.09, 126.99, 125.12, 123.36, 122.34, 120.60, 120.02, 118.35, 112.78, 44.59.

IV-6-1-d/3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 d :

Formule brute : $C_{25}H_{18}BrN_5O$

Masse molaire : 484,36

Rendement : 91 %

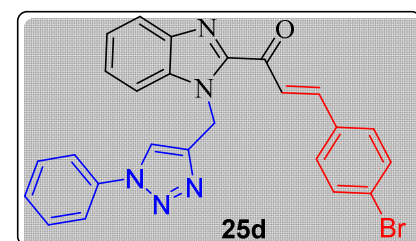
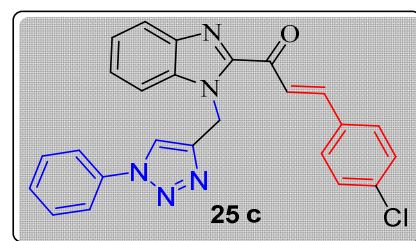
Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 213-214 °C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 7H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.33 (m, 4H), 6.12 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.46, 146.70, 144.58, 143.09, 141.78, 136.94, 136.81, 134.05, 132.61, 132.45, 131.24, 130.31, 130.28, 129.18, 126.61, 124.92, 124.37, 124.19, 122.04, 121.86, 120.60, 120.52, 112.57, 39.83, 25.96.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{25}H_{19}^{79}BrN_5O$ $[M+H]^+$ 484.0773; found 484.0761; $C_{25}H_{19}^{81}BrN_5O$ $[M+H]^+$ 486.0753; found 486.0739.



IV-6-1-e/3-(4-nitrophenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 e :

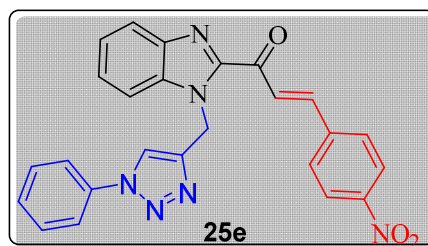
Formule brute : $C_{25}H_{18}N_6O_3$

Masse molaire : 450,46

Rendement : 83 %

Aspect du produit : Solide marron

Température de fusion : 218-219°C



RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 2H), 7.83 – 7.65 (m, 4H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 5H), 7.35 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 179.71, 150.90, 147.61, 143.13, 142.96, 142.54, 140.01, 137.47, 135.59, 129.95, 128.37, 127.06, 124.57, 124.22, 122.76, 122.34, 120.68, 120.05, 118.35, 112.87, 44.59.

IV-6-1-f/1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 25 f :

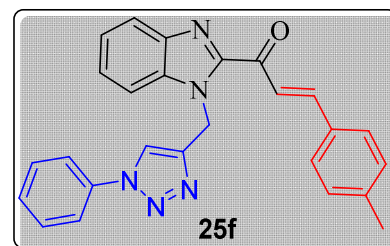
Formule brute : $C_{26}H_{21}N_5O$

Masse molaire : 419,49

Rendement : 81 %

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 234-235 °C



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 182.48, 144.49, 141.68, 136.84, 136.68, 131.97, 130.17, 129.96, 129.30, 129.07, 128.90, 126.36, 125.17, 124.19, 122.33, 121.93, 121.70, 120.50, 112.42, 40.63, 39.73, 39.52, 21.49.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$ 420.1824; found 420.1811.

IV-6-1-b/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 g :

Formule brute : $C_{25}H_{18}ClN_5O$

Masse molaire : **439,90**

Rendement : **89%**

Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **224-225°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5è (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.56 – 7.30 (m, 10H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 180.00, 150.82, 142.96, 142.47, 138.25, 137.47, 136.18, 133.98, 132.94, 130.89, 129.84, 129.18, 129.13, 127.76, 126.99, 125.12, 124.62, 123.36, 120.60, 120.02, 118.35, 112.78, 47.87.

IV-6-1-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 25 h :

Formule brute : $C_{32}H_{25}N_5O_2$

Masse molaire : **511,58**

Rendement : **85%**

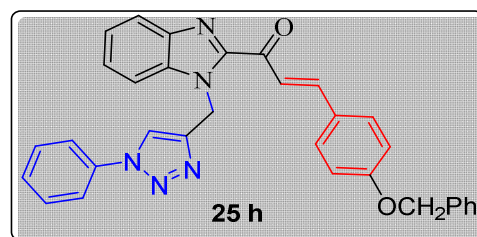
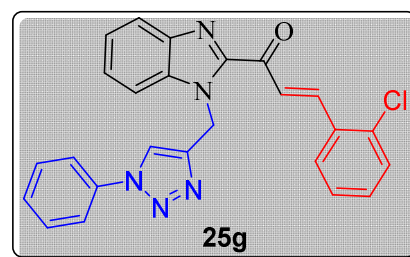
Aspect du produit : **Solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **180-182°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 10.7, 8.1 Hz, 4H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 179.31, 158.82, 150.87, 143.54, 142.77, 142.72, 136.81, 136.74, 136.06, 130.36, 129.95, 128.41, 128.03, 127.83, 127.75, 127.16, 124.42, 122.76, 122.20, 121.24, 120.91, 118.35, 115.05, 112.90, 69.82, 43.94.

IV-6-1- preparation des dérivés 1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-arylprop-2-en-1-one 26 (a-h)



IV-6-2- a/1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 26a:

Formule brute : $C_{26}H_{21}N_5O_2$

Masse molaire : 435,49

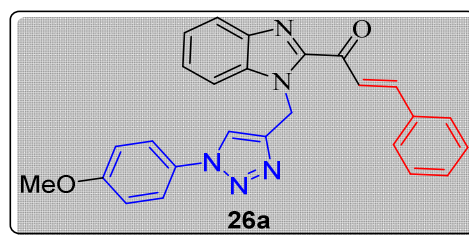
Rendement : 90%

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 198-199°C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 5H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 7.20 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 181.20, 157.37, 150.90, 143.77, 143.05, 142.47, 136.18, 135.23, 131.37, 130.18, 128.98, 128.47, 125.03, 123.35, 122.58, 121.39, 120.68, 118.34, 115.35, 112.78, 55.34, 44.59.



IV-6-2- b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 b:

Formule brute : $C_{27}H_{23}N_5O_3$

Masse molaire : 465,51

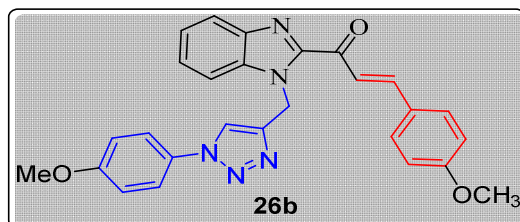
Rendement : 91%

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 188-190 °C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 182.22, 161.22, 157.36, 150.89, 143.29, 142.72, 142.54, 135.67, 130.76, 130.43, 127.91, 124.30, 122.74, 122.20, 121.28, 120.72, 118.34, 115.35, 114.22, 112.86, 57.80, 55.35, 44.89.



IV-6-2- c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 c :

Formule brute : $C_{26}H_{20}ClN_5O_2$

Masse molaire : **469,93**

Rendement : **93%**

Aspect du produit : **Solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **159-160°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 8.9, 8.4 Hz, 5H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 182.16, 159.46, 146.39, 144.00, 142.69, 141.47, 136.49, 135.71, 133.43, 130.75, 130.06, 129.37, 126.28, 124.05, 123.86, 121.96, 121.68, 121.54, 114.97, 112.28, 55.71, 40.42, 39.52.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{21}^{35}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 470.1384; found 470.1375; $C_{26}H_{21}^{37}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 472.1354; found 472.1348.

IV-6-2-d/ 3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 d :

Formule brute : $C_{26}H_{20}BrN_5O_2$

Masse molaire : **514,38**

Rendement : **89 %**

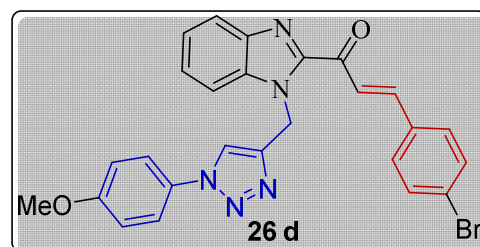
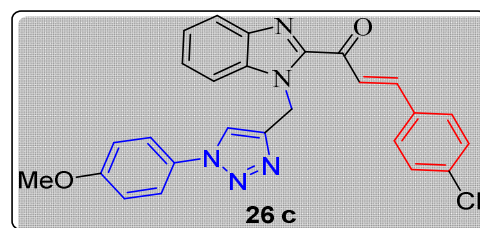
Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **219-220 °C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 3H), 7.85 – 7.80 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 38.3, 7.6 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) : δ 182.46, 159.76, 146.69, 144.30, 143.08, 141.77, 136.79, 134.05, 132.61, 132.44, 131.23, 130.36, 126.59, 124.91, 124.36, 124.19, 122.26, 121.98, 121.84, 115.26, 112.58, 56.02, 40.73, 40.66, 40.45, 40.24, 40.04, 39.83, 39.62, 39.41.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{21}^{79}BrN_5O_2$ $[M+H]^+$ 514.0879; found 514.0870; $C_{26}H_{21}^{81}BrN_5O_2$ $[M+H]^+$ 516.0858; found 516.0849.



IV-6-2- e/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 26 e :

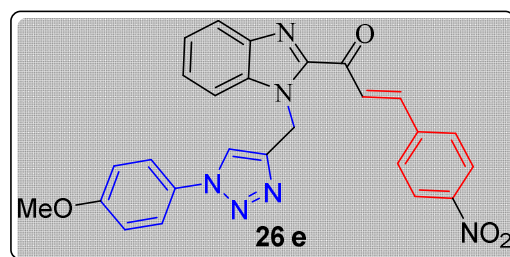
Formule brute : $C_{26}H_{20}N_6O_4$

Masse molaire : **480,48**

Rendement : **83%**

Aspect du produit : **Solide marron**

Température de fusion : **212-213°C**



RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 15.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 4H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 6.9, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 182.22, 157.36, 150.89, 147.61, 144.62, 142.72, 141.47, 140.01, 135.68, 130.43, 128.38, 124.57, 124.31, 122.75, 122.20, 121.37, 120.91, 118.34, 115.35, 113.00, 52.91, 42.35.

IV-6-2-a/1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 26 f :

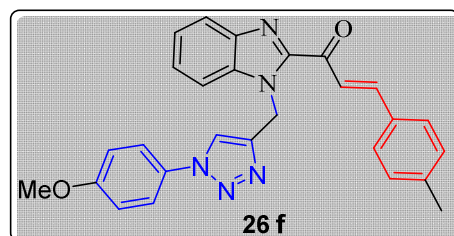
Formule brute : $C_{27}H_{23}N_5O_2$

Masse molaire : **449,51**

Rendement : **87 %**

Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **201-202 °C**



RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 182.59, 159.76, 146.84, 144.59, 144.35, 141.78, 136.77, 132.08, 130.37, 130.28, 129.41, 126.45, 124.28, 122.44, 122.27, 121.98, 121.79, 115.26, 112.55, 56.01, 40.72, 40.66, 40.50, 40.45, 39.40, 21.60.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{27}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 450.1930; found 450.1916.

IV-6-2-g/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 g :

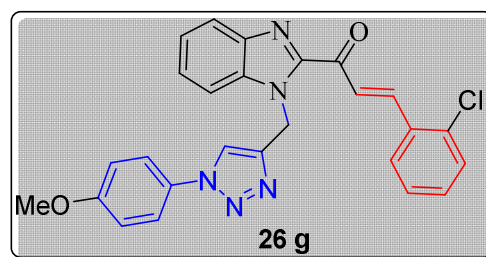
Formule brute : $C_{26}H_{20}ClN_5O_2$

Masse molaire : **469,93**

Rendement : **90%**

Aspect du produit : **Solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **210-211°C**



RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.89 (q, $J = 8.9, 8.4$ Hz, 5H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 183.01, 159.46, 146.39, 144.00, 142.69, 141.47, 136.49, 135.71, 133.43, 131.01, 130.56, 129.37, 126.28, 124.75, 123.86, 122.16, 121.68, 121.54, 115.08, 112.28, 55.71, 40.42, 39.52.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{21}^{35}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 470.1384; found 470.1375; $C_{26}H_{21}^{37}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 472.1354; found 472.1348.

IV-6-2-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 26 h :

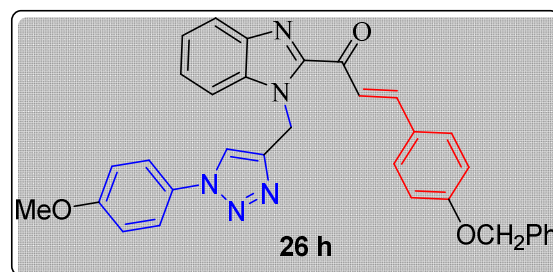
Formule brute : $C_{33}H_{27}N_5O_3$

Masse molaire : **541,61**

Rendement : **84%**

Aspect du produit : **Solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **259-261°C**



RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.93 – 7.78 (m, 5H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 15.0, 8.6$ Hz, 4H), 6.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.54, 161.38, 159.76, 144.55, 144.38, 141.76, 137.73, 136.74, 134.07, 131.36, 130.37, 129.50, 128.34, 127.56, 124.23, 122.28, 121.98, 121.73, 121.07, 116.00, 115.27, 112.52, 69.87, 56.02, 40.70, 40.65, 40.44, 40.23, 40.02, 39.82, 39.61, 39.40, 25.95, 21.24.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{34}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 556.2349; found 556.2336.

IV-6-3-preparation des dérivés 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H benzo [d]imidazol-2-yl)-3-arylprop-2-en-1-one 27a:

IV-6-3-a/1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 27a:

Formule brute : C₂₆H₂₁N₅O

Masse molaire : 419,49

Rendement : 91 %

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 191-192 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.50 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 4H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 25.5, 7.8 Hz, 5H), 5.99 (s, 2H), 5.53 (s, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 182.50, 146.64, 144.50, 143.53, 141.62, 136.63, 136.32, 134.64, 131.48, 129.55, 129.28, 129.07, 128.46, 128.24, 126.39, 124.21, 123.92, 123.31, 121.71, 112.46, 53.14, 40.15, 39.73, 39.52.

ESI-HRMS: calcd. for C₂₆H₂₂N₅O [M+H]⁺ 420.1824; found 420.1813.

IV-6-3-b/1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one 27 b:

Formule brute : C₂₇H₂₃N₅O₂

Masse molaire : 449,51

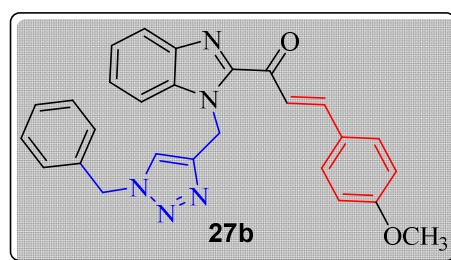
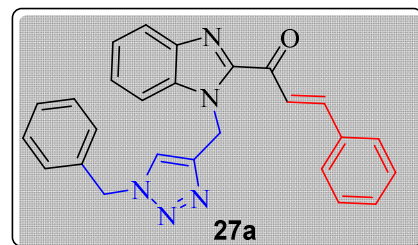
Rendement : 92%

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 229-230°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 4H), 7.81 (d, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 181.99, 161.75, 146.37, 144.13, 143.14, 141.16, 136.13, 135.87, 130.86, 128.62, 128.02, 127.79, 126.85, 125.75, 123.67, 123.46, 121.16, 120.38, 114.64, 111.96, 55.39, 52.68, 40.15, 40.10, 39.94, 39.89, 39.73, 39.68, 39.47, 39.26, 39.05, 38.85, 25.40. (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H).



ESI-HRMS: calcd. for $C_{27}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 450.1930; found 450.1917.

IV-6-3- c/1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-chloro phenyl)prop-2-en-1-one 27c :

Formule brute : $C_{26}H_{20}ClN_5O$

Masse molaire : **453,93**

Rendement : **91%**

Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **207-208 °C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.11(d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (q, $J = 7.8$ Hz, 4H), 5.96 (s, 2H), 5.44 (s, 2H),

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.76, 145.93, 143.20, 141.42, 138.72, 137.59, 136.48, 134.74, 133.11, 132.60, 132.06, 130.39, 129.37, 128.65, 128.20, 128.08, 126.37, 125.71, 124.11, 123.64, 121.56, 112.33, 52.75, 40.47.

IV-6-3-d/1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-bromo phenyl)prop-2-en-1-one 27d :

Formule brute : $C_{26}H_{20}BrN_5O$

Masse molaire : **498,38**

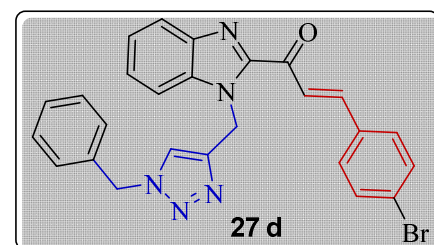
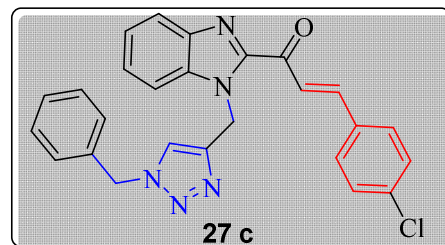
Rendement : **93%**

Aspect du produit : **Solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **169-170 °C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (dq, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 3H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (p, $J = 7.0, 5.9$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.54 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.17, 146.42, 143.44, 141.63, 138.93, 136.70, 136.34, 134.94, 132.81, 132.27, 130.61, 129.06, 128.87, 128.46, 128.41, 128.25, 126.59, 125.93, 124.32, 124.04, 121.77, 112.55, 53.14, 40.66.



IV-6-3-e/1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4nitrophenyl)prop-2-en-1-one 27 e :

Formule brute : $C_{26}H_{20}N_6O_3$

Masse molaire : **464,49**

Rendement : **88%**

Aspect du produit : **Solide marron**

Température de fusion : **190-191°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.17 – 8.09 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 15.3, 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 6.00 (s, 2H), 5.53 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.14, 148.69, 143.44, 141.64, 141.47, 140.97, 136.70, 136.30, 130.29, 129.07, 128.47, 128.25, 127.09, 126.66, 124.50, 124.36, 123.90, 121.80, 112.53, 53.15, 40.66, 39.94, 39.52.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{21}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 465.1675; found 465.1667.

IV-6-3-f/1-(1-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 27 f :

Formule brute : $C_{27}H_{23}N_5O$

Masse molaire : **433,51**

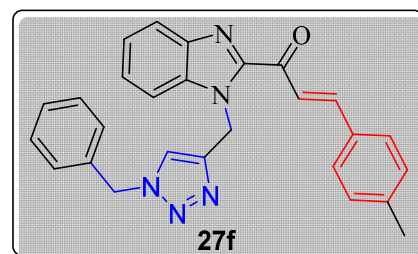
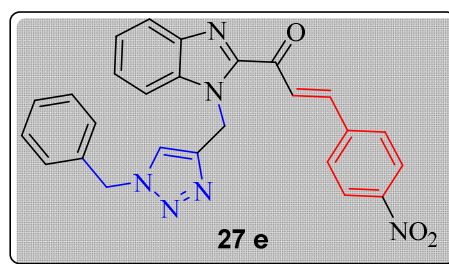
Rendement : **91%**

Aspect du produit : **Solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **195-196°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.26 (dq, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 3H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 5.52 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 5.22 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 181.90, 150.90, 143.82, 142.47, 141.49, 139.19, 136.28, 136.18, 132.62, 129.89, 129.30, 128.38, 128.23, 128.15, 127.96, 125.03, 123.35, 122.20, 121.77, 120.68, 112.78, 55.35, 43.38, 23.68.



IV-6-3-g/1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(2-chloro phenyl)prop-2-en-1-one 26 g :

Formule brute : $C_{26}H_{20}ClN_5O$

Masse molaire : **453,93**

Rendement : **90%**

Aspect du produit : **Solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **152-153°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 181.96, 146.21, 143.20, 141.42, 138.72, 137.59, 136.48, 134.74, 133.11, 132.60, 132.06, 130.39, 129.37, 128.65, 128.20, 128.08, 126.37, 125.71, 124.11, 123.64, 121.56, 112.33, 52.73, 40.44, , 20.80.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{26}H_{21}^{35}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 454.1435; found 454.1422; $C_{26}H_{21}^{37}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 456.1405; found 456.1395.

IV-6-3-g/1-(1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(benzyl oxy)phenyl)prop-2-en-1-one 27 g :

Formule brute : $C_{33}H_{27}N_5O_2$

Masse molaire : **525,61**

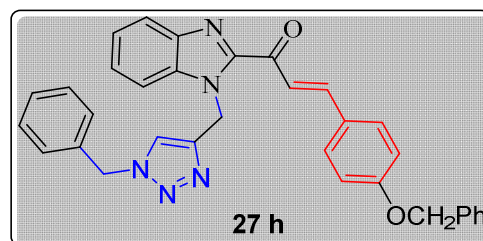
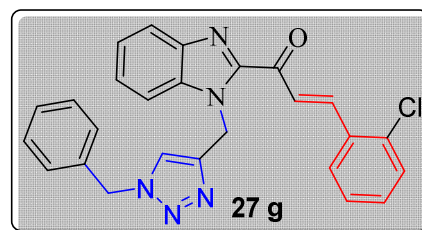
Rendement : **86%**

Aspect du produit : **Solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **211-212°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 15.2, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.6, 2.2, 1.2 Hz, 3H), 7.43 (tt, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 4H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 5H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.10 (t, J = 1.0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 180.78, 158.82, 150.87, 143.57, 142.77, 141.49, 136.74, 136.69, 136.06, 130.38, 128.41, 128.38, 128.11, 128.02, 127.94, 127.91, 127.75, 126.65, 124.61, 122.74, 122.20, 122.07, 120.91, 115.02, 112.91, 68.35, 51.49, 43.38.



IV-6-4- préparation des dérivés 1-((1-(4-méthylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 28(a-h)

IV-6-4-a/1-((1-(4-méthylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 28a:

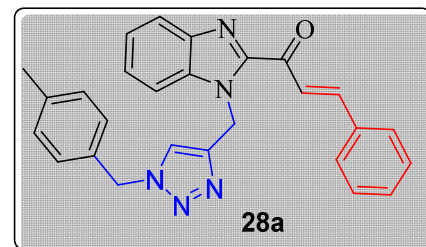
Formule brute : $C_{27}H_{23}N_5O$

Masse molaire : 433,51

Rendement : 89%

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 194-195 °C



RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.50 (dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 4H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (q, $J = 7.9$ Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 181.88, 146.00, 143.88, 142.88, 140.99, 137.18, 136.00, 134.02, 132.67, 130.85, 128.97, 128.92, 128.65, 127.65, 125.75, 123.57, 123.09, 122.68, 121.07, 111.83, 61.77, 52.31, 39.99, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.89, 38.69, 20.37.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{27}H_{24}N_5O$ $[M+H]^+$ 434.1981; found 434.1968.

IV-6-4-b/3-(4-méthoxyphényl)-1-((1-(4-méthylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28b

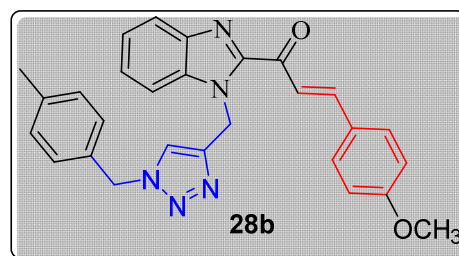
Formule brute : $C_{28}H_{25}N_5O_2$

Masse molaire : 463,54

Rendement : 94%

Aspect du produit : Solide jaune

Température de fusion : 200-201°C



RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J = 17.9$ Hz, 2H), 7.96 – 7.66 (m, 5H), 7.42 (dt, $J = 34.9, 7.4$ Hz, 2H), 7.12 (q, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 4H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.04, 161.78, 146.41, 144.17, 143.15, 141.19, 137.39, 136.16, 132.89, 130.90, 129.18, 127.86, 126.89, 125.77, 123.69, 123.30, 121.19, 120.42, 114.67, 111.99, 55.43, 52.52, 39.73, 39.52, 39.10, 20.59.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{28}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 464.2087; found 464.2072.

IV-6-4-c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28c :

Formule brute : $C_{27}H_{22}ClN_5O$

Masse molaire : **467,96**

Rendement : **95%**

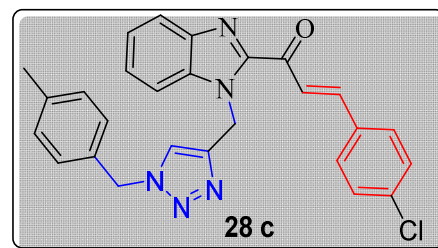
Aspect du produit : **Solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **207-208 °C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.27, 146.51, 143.51, 141.72, 139.03, 137.90, 136.79, 135.04, 133.42, 132.90, 132.36, 130.70, 129.68, 128.96, 128.51, 128.38, 126.68, 126.01, 124.41, 123.94, 121.86, 112.64, 53.03, 40.74, 25.96, 21.10.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{27}H_{23}^{35}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 468.1591; found 468.1583; $C_{27}H_{23}^{37}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 470.1562; found 470.1556.



IV-6-4-d/3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzimidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28d :

Formule brute : $C_{27}H_{22}BrN_5O$

Masse molaire : **512,41**

Rendement : **95%**

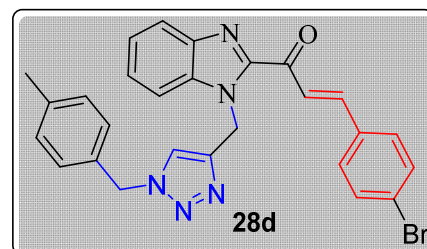
Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **187-188°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 3H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.47, 146.65, 143.57, 143.19, 141.69, 137.91, 136.73, 134.01, 133.39, 132.62, 131.28, 129.70, 128.39, 126.56, 124.97, 124.35, 124.11, 123.80, 121.81, 112.58, 62.49, 53.03, 40.42, 40.25, 39.58, 21.11.

ESI-HRMS: calcd. for $C_{27}H_{23}^{79}BrN_5O$ $[M+H]^+$ 512.1086; found 512.1073; $C_{27}H_{23}^{81}BrN_5O$ $[M+H]^+$ 514.1066; found 514.1052.



IV-6-4-e/1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one 28 e :

Formule brute : $C_{27}H_{22}N_6O_3$

Masse molaire : **478,51**

Rendement : **82%**

Aspect du produit : **solide marron**

Température de fusion : **172-173°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 8.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 182.26, 182.10, 148.82, 141.81, 141.59, 141.09, 137.94, 136.39, 133.39, 130.46, 130.41, 129.71, 128.41, 127.19, 127.03, 126.99, 126.77, 124.70, 124.61, 124.47, 123.81, 122.07, 121.91, 112.64, 112.31, 79.01, 75.92, 53.06, 35.17, 25.95, 21.11.

IV-6-4-f/1-(1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 28 f:

Formule brute : $C_{28}H_{25}N_5O$

Masse molaire : **447,54**

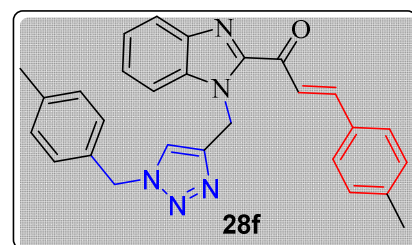
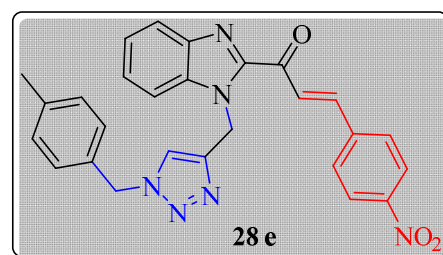
Rendement : **94%**

Aspect du produit : **Solide jaune**

Température de fusion : **202-203°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (s, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.39 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.21 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 180.80, 150.90, 143.82, 142.54, 141.49, 139.07, 137.25, 135.59, 134.69, 132.59, 129.29, 128.91, 128.38, 127.80, 124.22, 122.76, 122.20, 121.77, 120.66, 112.87, 53.23, 46.21, 23.05, 21.01.



IV-6-4-g/3-(2-chlorophenyl)-1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28 g :

Formule brute : $C_{27}H_{22}ClN_5O$

Masse molaire : **467,96**

Rendement : **96%**

Aspect du produit : **solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **197-198°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 3H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 5H), 5.98 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d6) δ 181.97, 145.95, 143.47, 143.09, 141.56, 137.91, 136.73, 134.01, 133.39, 132.62, 131.28, 129.70, 128.39, 126.56, 124.97, 124.35, 124.11, 123.80, 121.81, 112.58, 62.49, 53.03, 40.42, 40.25, 39.58, 21.11.

IV-6-4-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-((1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 28 h :

Formule brute : $C_{34}H_{29}N_5O_2$

Masse molaire : **539,64**

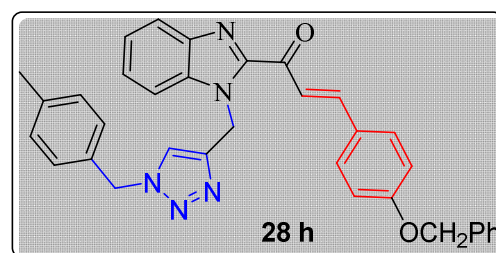
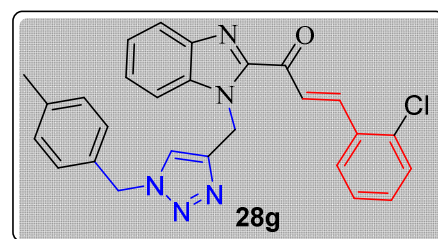
Rendement : **88%**

Aspect du produit : **solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **214-215°C**

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.6, 3.9, 1.1 Hz, 3H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.70 (dq, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 6.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d6) δ 181.20, 158.82, 150.87, 143.57, 142.63, 141.49, 137.00, 136.74, 136.06, 134.79, 130.45, 128.96, 128.43, 128.24, 128.06, 127.98, 127.75, 124.48, 122.68, 122.20, 122.07, 120.91, 115.02, 112.91, 68.04, 51.81, 43.06, 22.34.



IV-6-5- preparation des dérivés du 1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-Arylprop-2-en-1-one 29 (a-h) :

IV-6-5-a/1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phénylprop-2-en-1-one 29a:

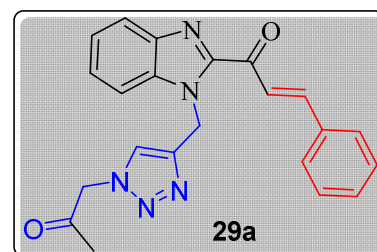
Formule brute : $C_{22}H_{19}N_5O_2$

Masse molaire : **385,43**

Rendement : **82 %**

aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **181-182°C**



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (dd, $J = 16.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 10.6, 7.8, 3.1$ Hz, 5H), 7.51 (p, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 201.81, 181.83, 150.42, 143.87, 139.17, 138.95, 136.73, 135.88, 129.46, 129.02, 129.02, 128.06, 128.06, 127.70, 124.50, 123.05, 122.83, 120.06, 112.32, 52.60, 39.72, 26.70.

IV-6-5-b/3-(4-méthoxyphényl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 b:

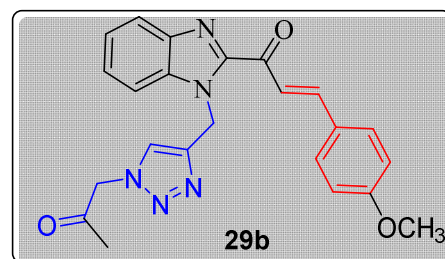
Formule brute : $C_{23}H_{21}N_5O_3$

Masse molaire : **415,45**

Rendement : **84%**

Aspect du produit : **solide jaune**

Température de fusion : **186-187 °C**



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 200.64, 182.05, 161.80, 146.36, 144.17, 142.79, 141.24, 136.17, 130.90, 126.91, 125.82, 124.76, 123.73, 121.23, 120.43, 114.68, 112.04, 58.15, 55.42, 26.92.

IV-6-5-c/3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 c :

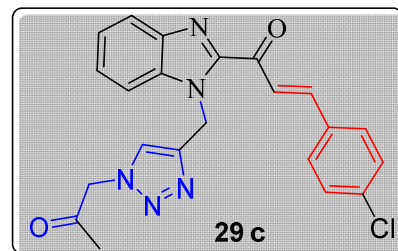
Formule brute : $C_{22}H_{18}ClN_5O_2$

Masse molaire : 419,87

Rendement : 93%

Aspect du produit : solide vert jaunâtre

Température de fusion : 188–190°C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 2H), 7.49 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 198.78, 182.76, 146.10, 136.89, 133.11, 130.15, 129.24, 126.66, 124.76, 124.25, 123.36, 121.79, 111.71, 77.50, 76.66, 76.48, 73.27, 58.45, 27.14.

IV-6-5-d/3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 d :

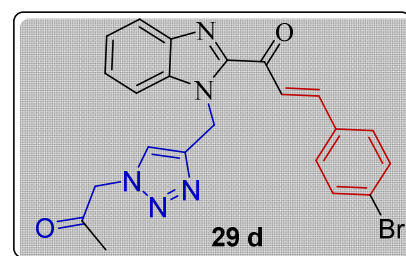
Formule brute : $C_{22}H_{18}BrN_5O_2$

Masse molaire : 464,32

Rendement : 88 %

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 190-194 °C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 200.62, 181.99, 146.10, 142.68, 141.56, 141.25, 136.23, 133.53, 132.11, 131.95, 130.75, 130.39, 126.09, 124.73, 124.45, 123.87, 123.66, 121.33, 112.11, 58.15, 42.13, 26.93.

IV-6-5-e/3-(4-nitrophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 e :

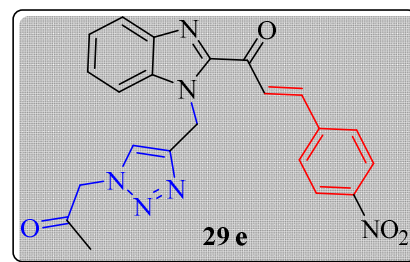
Formule brute : $C_{22}H_{18}N_6O_4$

Masse molaire : 430,42

Rendement : 87%

Aspect du produit : solide noire

Température de fusion : 202–203°C



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.05 (d, J = 37.6 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 2.09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) : δ 180.21, 146.69, 141.97, 141.55, 141.49, 140.58, 137.58, 126.70, 126.13, 125.08, 124.03, 121.31, 118.59, 113.49.

IV-6-5-f/1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 29 f :

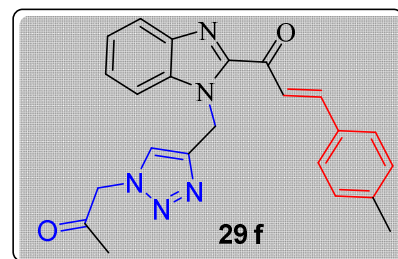
Formule brute : $C_{23}H_{21}N_5O_2$

Masse molaire : 399,45

Rendement : 89 %

Aspect du produit : solide gris jaunâtre

Température de fusion : 188–190° °C



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.66 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 12.5, 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.78 (m, 3H), 5.93 (d, J = 87.7 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 84.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) : δ 201.81, 181.83, 157.37, 143.87, 141.99, 139.17, 138.95, 136.73, 130.57, 129.59, 127.84, 127.70, 126.79, 124.50, 123.05, 120.84, 121.06, 113.50, 111.32, 56.79, 52.69, 38.92, 26.70.

IV-6-5-g/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 g :

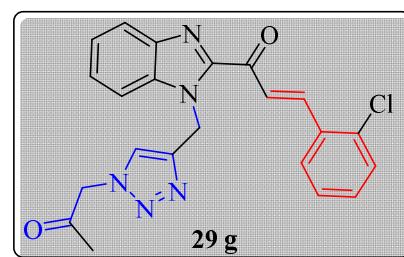
Formule brute : $C_{22}H_{18}ClN_5O_2$

Masse molaire : 419,87

Rendement : 91%

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 204–205 °C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 16.4, 6.9, 2.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 7.13 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 51.4$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 62.3$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) : δ 201.81, 181.83, 143.99, 143.87, 139.17, 138.95, 136.73, 133.22, 132.70, 131.06, 130.17, 128.62, 127.70, 127.33, 127.16, 124.50, 123.55, 120.06, 112.32, 52.60, 39.72, 26.60.

IV-6-5-h/3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(1-((1-(2-oxopropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 29 h :

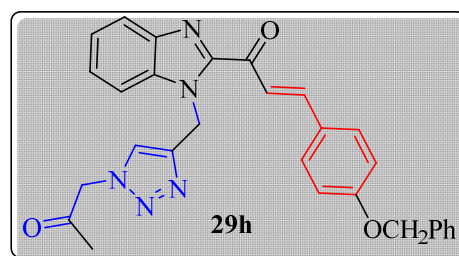
Formule brute : $C_{29}H_{25}N_5O_3$

Masse molaire : 491,55

Rendement : 89%

Aspect du produit : solide vert jaunâtre

Température de fusion : 211-213°C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 15.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.25 (m, 10H), 7.20 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.09 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 203.33, 178.88, 158.82, 151.04, 143.23, 142.58, 141.11, 136.74, 135.99, 130.31, 128.45, 127.98, 127.75, 127.39, 123.87, 122.71, 122.11, 122.06, 121.25, 115.09, 112.87, 69.77, 56.62, 44.17, 27.05.

IV-6-6- preparation des dérivés du 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 (a-h)

IV-6-6-a/1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one 30 a:

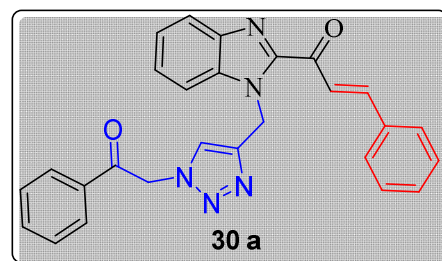
Formule brute : $C_{27}H_{21}N_5O_2$

Masse molaire : 447,50

Rendement : 81%

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 145-146 °C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.71 – 7.45 (m, 8H), 7.45 – 7.28 (m, 6H), 7.21 (td, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.19 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 193.20, 179.22, 151.10, 143.51, 142.30, 136.01, 130.19, 128.96, 128.57, 128.56, 128.55, 124.13, 124.03, 122.70, 122.66, 122.49, 120.59, 120.49, 112.67, 112.57, 53.36, 44.29.

IV-6-6-b/3-(4-methoxyphenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 b:

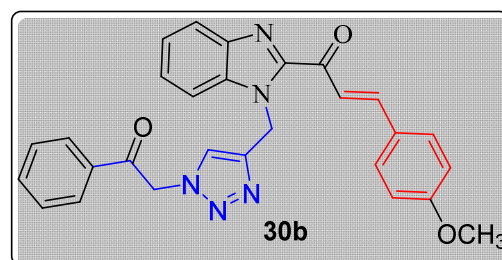
Formule brute : $C_{28}H_{23}N_5O_3$

Masse molaire : 477,52

Rendement : 88%

Aspect du produit : solide gris jaunâtre

Température de fusion : 167-168°C



RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (dd, $J = 16.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 3H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 16.9, 9.6$ Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) : δ 201.21, 182.45, 143.19, 141.69, 136.70, 133.99, 132.62, 131.33, 131.29, 125.25, 124.99, 124.40, 124.06, 121.82, 112.63, 75.87, 58.64, 31.15, 27.43.

IV-6-6-c/ (E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 c :

Formule brute : $C_{27}H_{20}ClN_5O_2$

Masse molaire : **481,94**

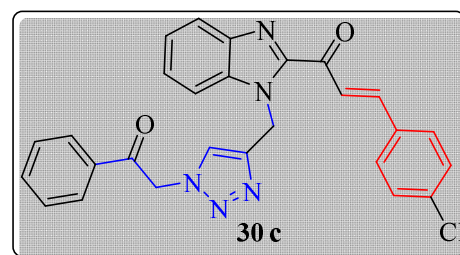
Rendement : **85 %**

Aspect du produit : **solide gris jaunâtre**

Température de fusion : **201-202°C**

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 10H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 193.20, 178.88, 151.04, 143.24, 142.08, 141.02, 136.05, 134.24, 133.60, 133.23, 129.25, 129.09, 128.47, 123.96, 122.70, 122.66, 121.10, 113.00, 53.36, 44.29.



IV-6-6-d/ 3-(4-bromophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 d :

Formule brute : $C_{27}H_{20}BrN_5O_2$

Masse molaire : **526,39**

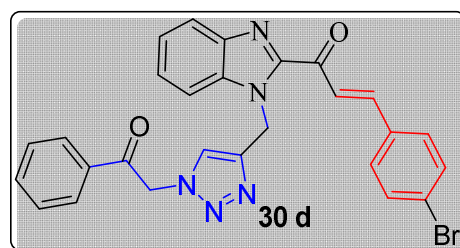
Rendement : **83 %**

Aspect du produit : **solide vert jaunâtre**

Température de fusion : **177-178 °C**

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.45 (m, 10H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 193.40, 179.23, 152.14, 143.24, 142.08, 141.02, 136.05, 134.24, 133.60, 133.23, 129.25, 129.09, 128.47, 123.96, 122.70, 122.66, 121.10, 113.00, 53.36, 43.29.



IV-6-6-e/ 3-(4-nitrophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 e :

Formule brute : $C_{27}H_{20}N_6O_4$

Masse molaire : 492,50

Rendement : 79 %

Aspect du produit : solide brun

Température de fusion : 187-189 °C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 – 8.16 (m, 3H), 7.91 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (td, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.26 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ

IV-6-6-f/ 1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one 30 f :

Formule brute : $C_{28}H_{23}N_5O_2$

Masse molaire : 461,53

Rendement : 84%

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 188-189 °C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.45 (m, 8H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 21.35, 44.29, 53.56, 113.00, 120.70, 122.66, 122.74, 123.95, 128.49, 128.50, 132.98, 134.24, 139.07, 139.19, 140.87, 142.31, 143.64, 151.04, 179.22, 193.20.

IV-6-6-a/3-(2-chlorophenyl)-1-(1-((1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one 30 g :

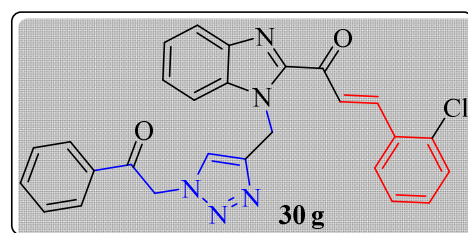
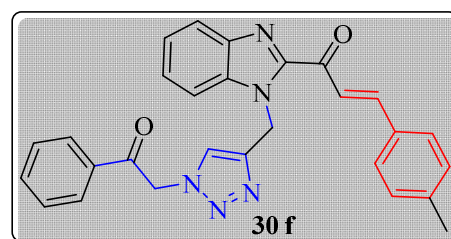
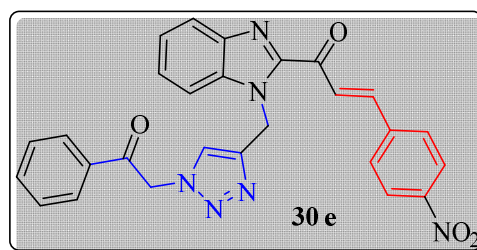
Formule brute : $C_{27}H_{20}ClN_5O_2$

Masse molaire : 481,94

Rendement : 89%

Aspect du produit : solide jaune

Température de fusion : 148-149°C



RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 200.87, 181.49, 151.06, 142.08, 140.95, 138.25, 135.99, 134.22, 133.60, 133.23, 132.60, 130.79, 129.18, 129.15, 128.88, 128.47, 127.76, 124.49, 123.96, 54.33, 61.35, 113.00, 121.15, 122.70, 122.84.

IV-7- / (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-Arylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31 (a-g)

IV-7-a/ (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31a

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5$

Masse molaire : 393,42

Rendement : 92%

Aspect du produit : solide vert jaunâtre

Température de fusion : 234–236°C

IR (v en cm^{-1}) : 3267 (N–H), 1591(C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 1H), 7.04 (dtd, $J = 0.8, 1.6, 6.5$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 0.6, 9.1$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 139.80, 137.58, 135.30, 128.57, 127.79, 127.57, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 53.59, 32.71.

IV-7-b/ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31b

Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$

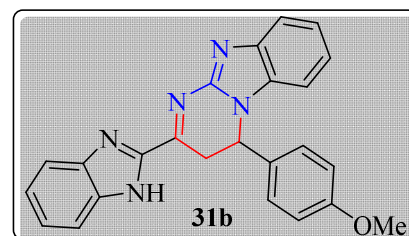
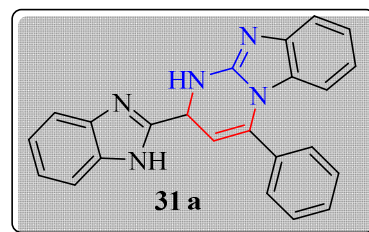
Masse molaire 393,45

Rendement : 94%

Aspect du produit : solide gris jaunâtre

Température de fusion : 222–224 °C

IR (v en cm^{-1}) : 3235 (N–H), 1598(C=N).



RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H), 7.09 – 6.82 (m, 5H), 6.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl $_3$) : δ 161.43, 158.29, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 137.58, 135.30, 134.78, 128.75, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 114.14, 113.49, 111.10, 55.40, 53.56, 32.13.

IV-7-c/(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31c

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_5$

Masse molaire : **397,87**

Rendement : **93%**

Aspect du produit : **Solide Vert jaunâtre**

Température de fusion : **236–237°C**

IR (v en cm^{-1}) : 3259 (N–H), 1589 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 3.5, 5.8$ Hz, 2H), 7.40 – 7.11 (m, 7H), 7.04 (ddq, $J = 0.7, 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.97, 137.58, 135.30, 130.25, 129.25, 128.53, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 55.28, 34.49.

IV-7-d/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-bromophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (31d)

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrN}_5$

Masse molaire : **442,32**

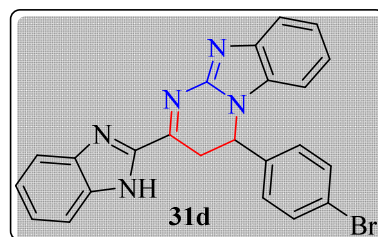
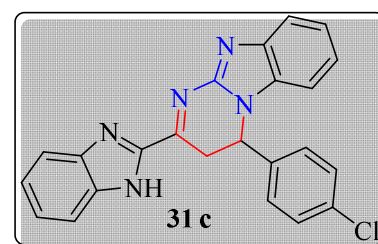
Rendement : **92%**

Aspect du produit : **Solide Vert jaunâtre**

Température de fusion : **226– 227°C**

IR (v en cm^{-1}) : 3271 (N–H), 1584 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.21 (ddd, $J = 1.7, 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 5.00 (td, $J = 0.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.28, 137.58, 135.3, 130.14, 126.69, 125.08, 121.92, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 54.96, 34.

IV-7-e/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-nitrophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine 31e

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$

Masse molaire : 408,42

Rendement : 91%

Aspect du produit : Solide Marron

Température de fusion : 232–233°C

IR (v en cm^{-1}) : 3249 (N–H), 1596 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.72 – 7.17 (m, 11H), 5.00 (tt, $J = 0.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ 161.43, 150.69, 146.79, 145.06, 143.06, 142.41, 141.49, 137.58, 135.30, 126.32, 125.08, 124.79, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 55.75, 33.78 .

IV-7-f/ 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(2-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a] pyrimidine (31f) :

Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5$

Masse molaire : 377,45

Rendement : 93%

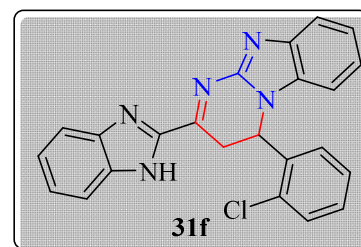
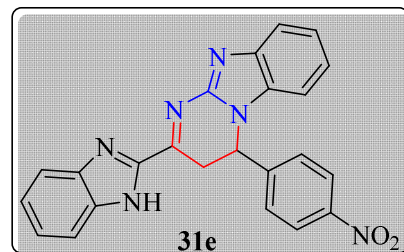
Aspect du produit : solide brun jaunâtre.

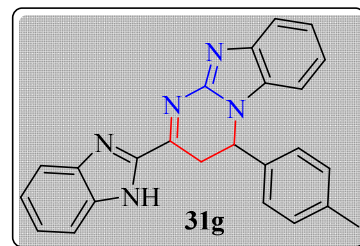
Température de fusion : 224–225°C

IR (v en cm^{-1}) : 3261 (N–H), 1575 (C=N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (td, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 5H), 6.99 (ddd, $J = 1.6, 6.7, 8.0$ Hz, 1H), 5.01 (td, $J = 0.6, 9.7$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 140.83, 137.58, 135.30, 134.74, 131.03, 130.16, 128.79, 126.09, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 53.99, 33.56



IV-7-g/2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(p-tolyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (31g) :Formule brute : $C_{23}H_{16}ClN_5$ Masse molaire : **397.87**Rendement : **89%**Aspect du produit : **solide brun jaunâtre.**Température de fusion : **245– 246°C****IR (v en cm^{-1}) :** 3263(N–H), 1585(C=N).**RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6)** δ 11.08 (s, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 4H), 7.45 – 7.24 (m, 3H), 7.29 – 7.02 (m, 6H), 5.09(t, J = 0.6, 9.1 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).**RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.80, 137.58, 136.92, 135.30, 129.66, 126.09, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 54.96, 34.80, 18.97.

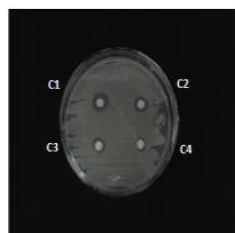
Annexe



Composé 29a



Composé 29b



Composé 29c



Composé 29d



Composé 29e



Composé 29f



Composé 29g



Composé 29h

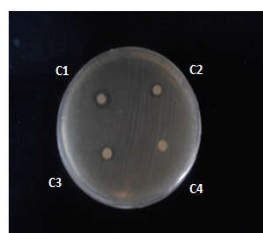
Résultat de l'aromatogramme les composés 29a-h pour *E-Coli*



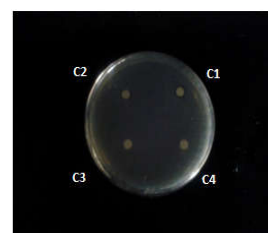
Composé 29a



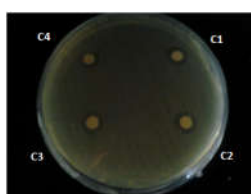
Composé 29b



Composé 29c



Composé 29d



Composé 29e



Composé 29f



Composé 29g



Composé 29h

Résultat de l'aromatogramme des composés 29a-h pour *Staphylococcus aureus*.



Composé 29a



Composé 29b



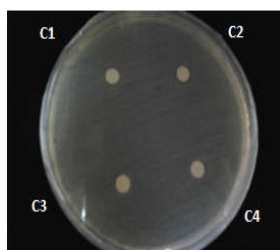
Composé 29c



Composé 29d



Composé 29e



Composé 29f

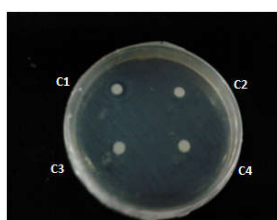


Composé 29g



Composé 29h

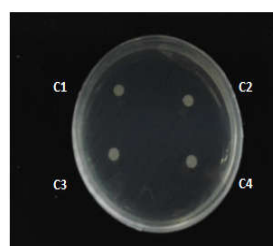
Résultat de l'aromatogramme des composés 29a-h pour *Proteus mirabilis*



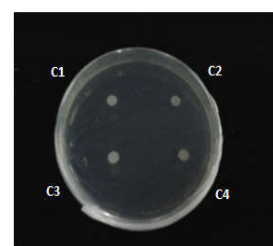
Composé 29a



Composé 29b



Composé 29c



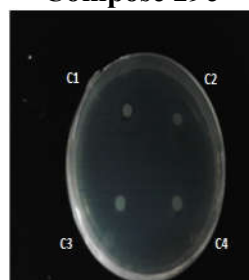
Composé 29d



Composé 29e



Composé 29f



Composé 29g



Composé 29h

Résultat de l'aromatogramme des composés 29a-h pour *Pseudomonas aeruginosa*



Liquéfaction et ensemencement de la gélose nutritive



Liquéfaction et écoulement du milieu dans les boîtes.

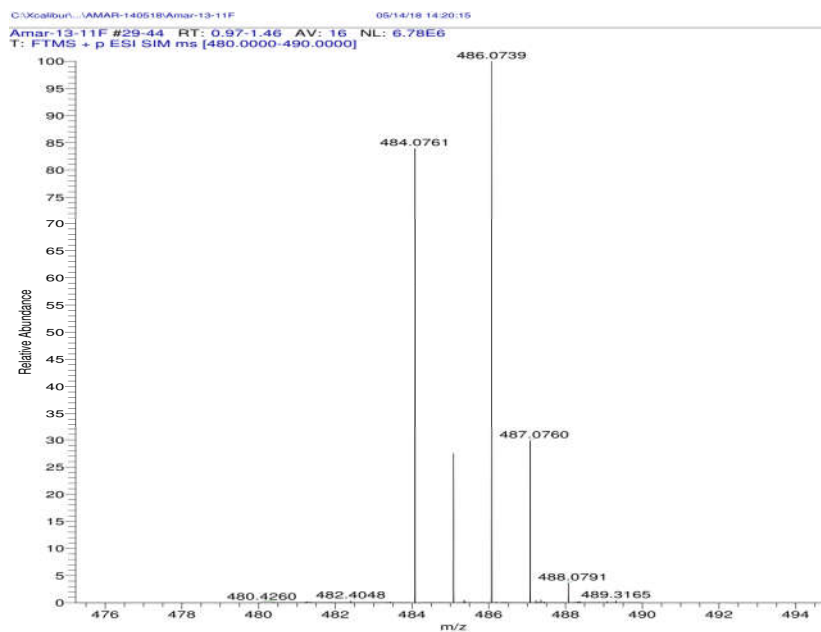


Mesure de la densité optique par le spectrophotomètre.

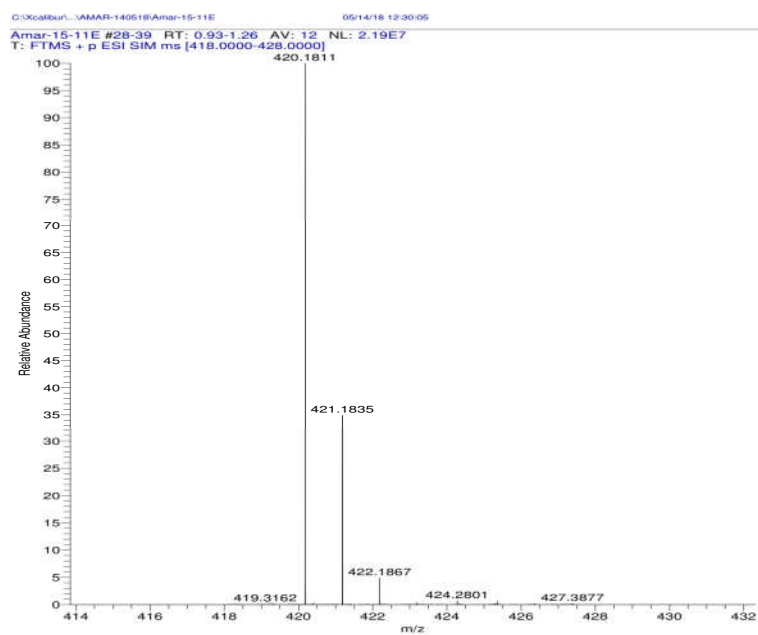


Ensemencement du milieu par les bactéries.

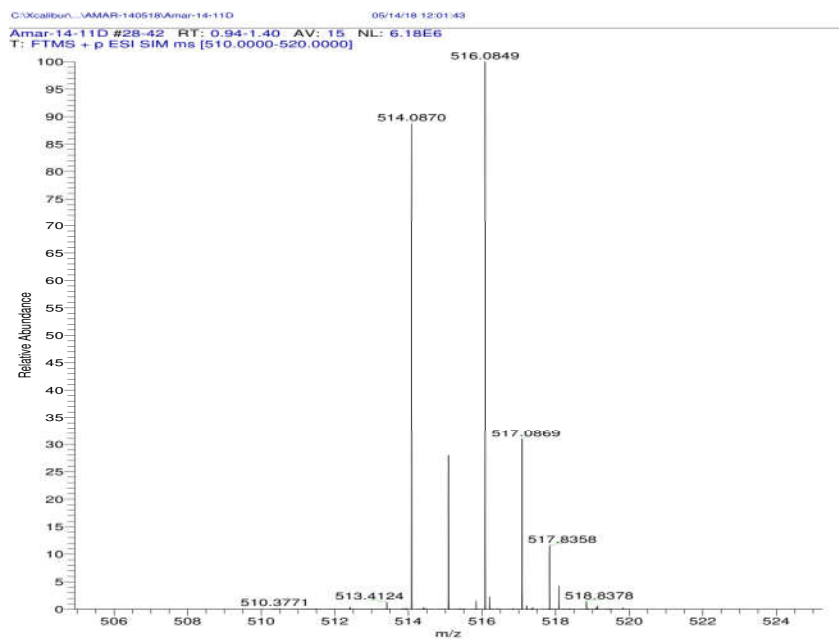
Annexe



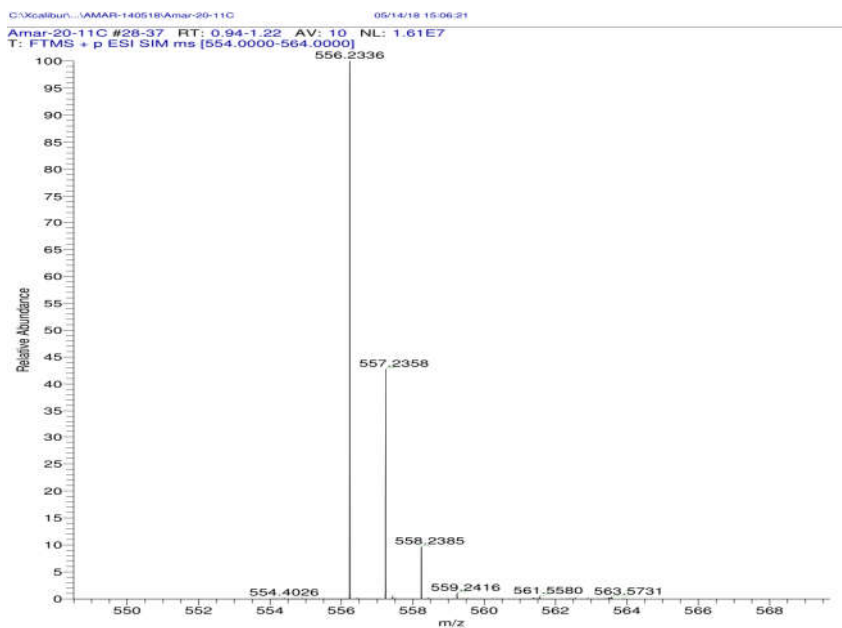
Spectre de masse du composé 25d



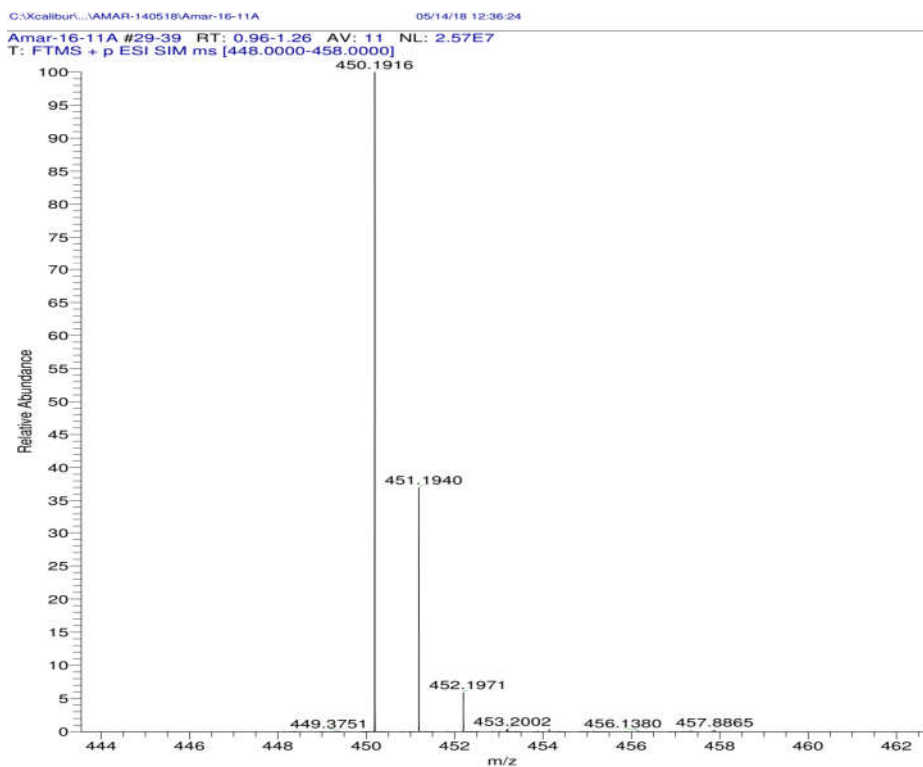
Spectre de masse du composé 25f



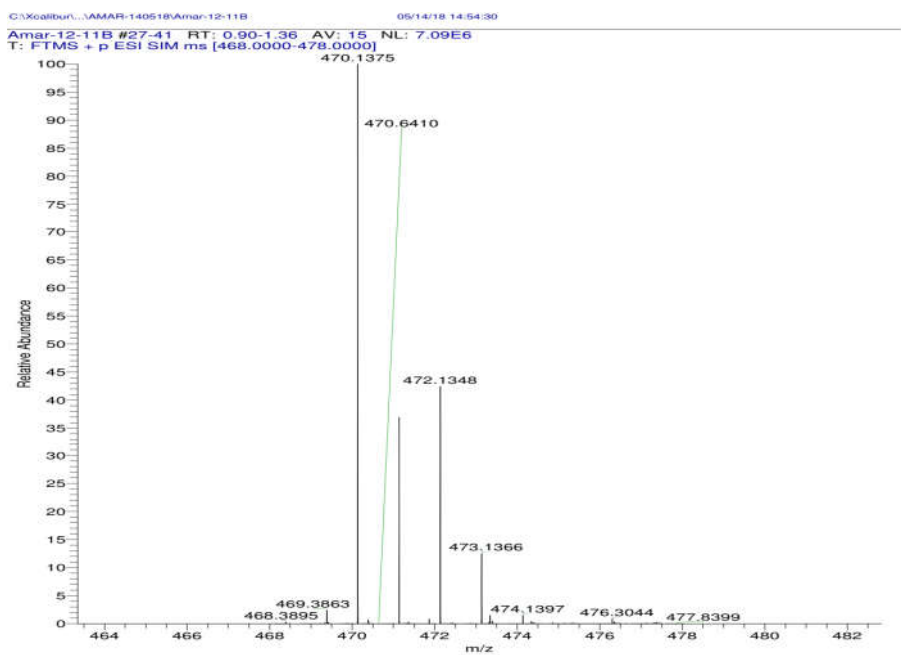
Spectre de masse du composé 26d



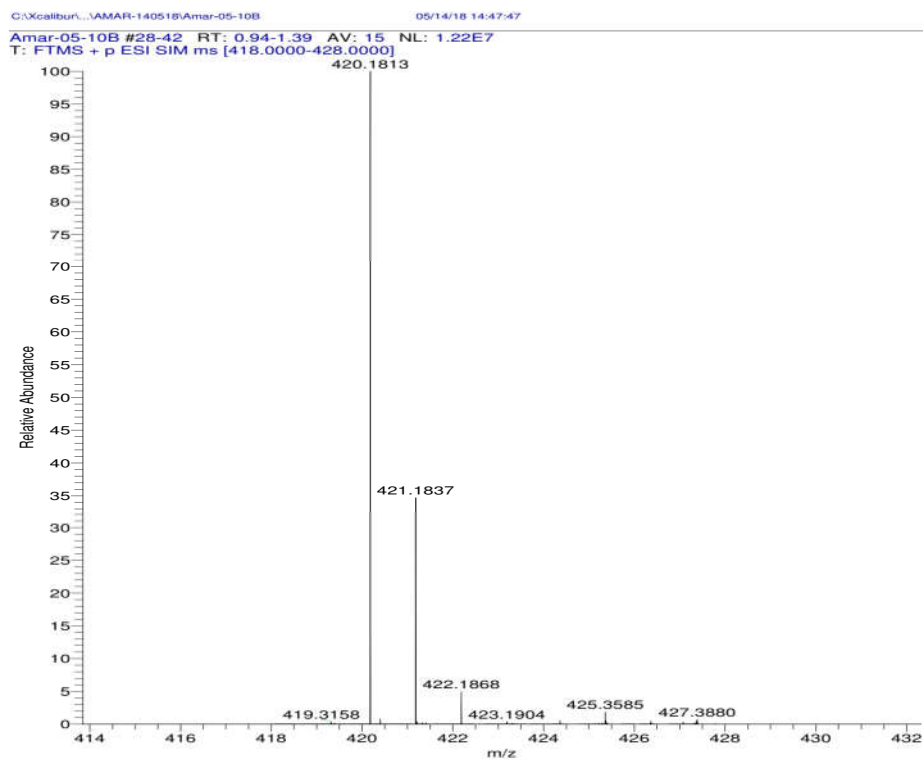
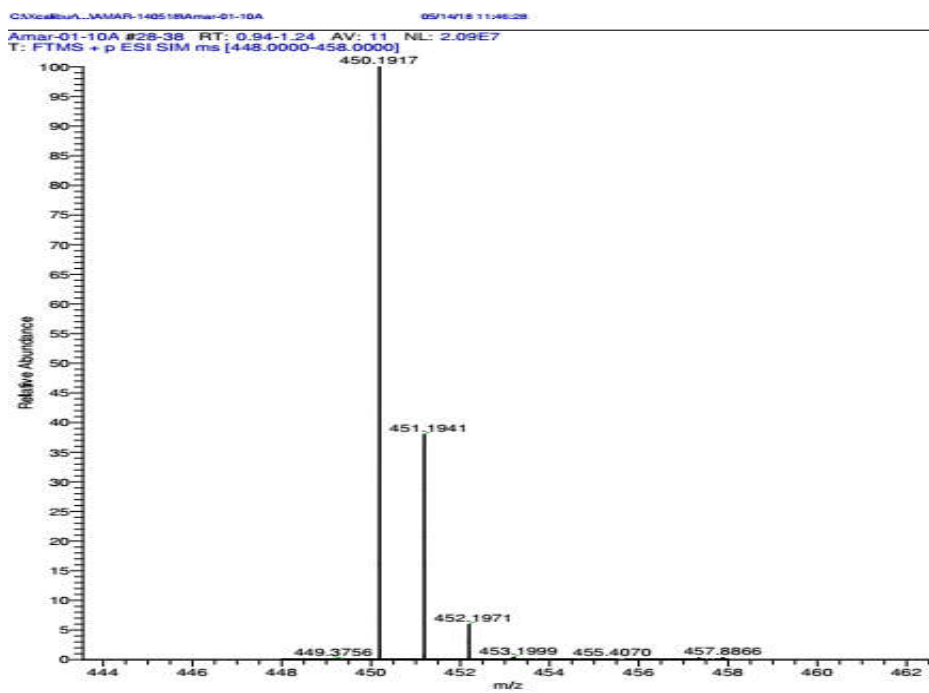
Spectre de masse du composé 26h

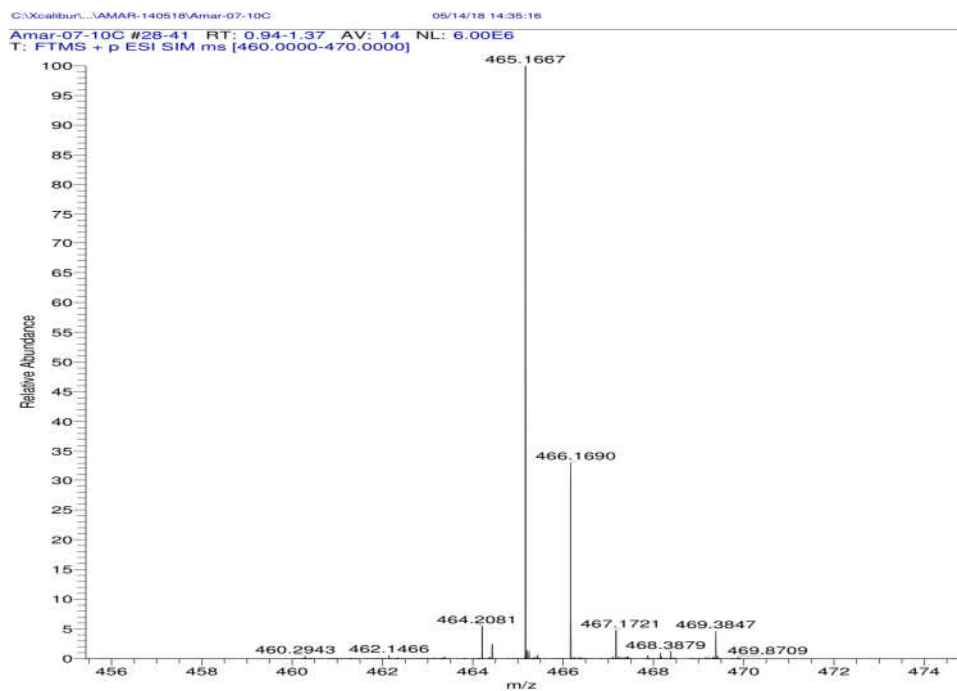


Spectre de masse du composé 26f

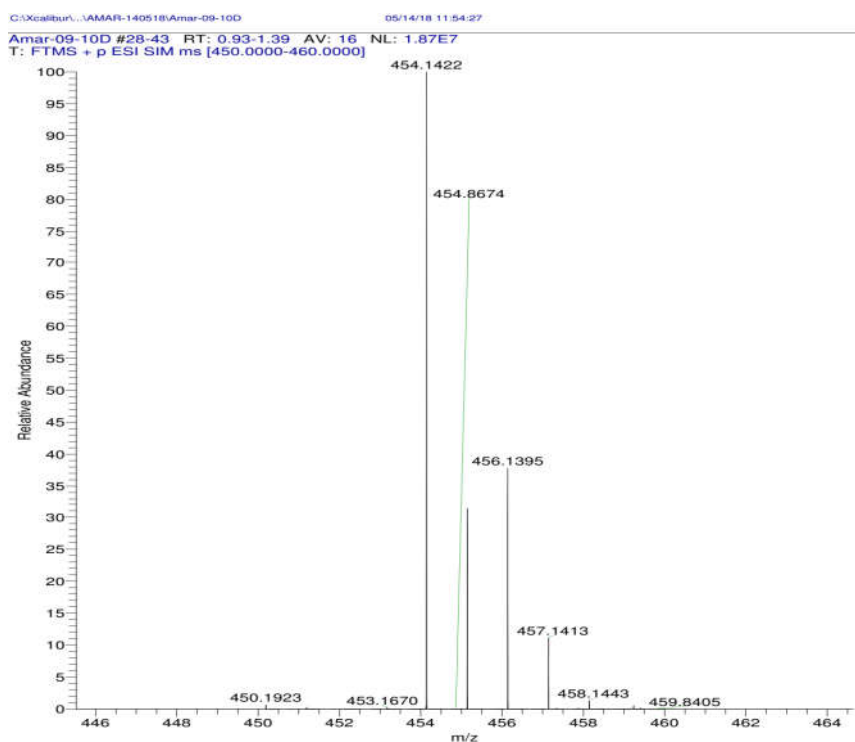


Spectre de masse du composé 26g

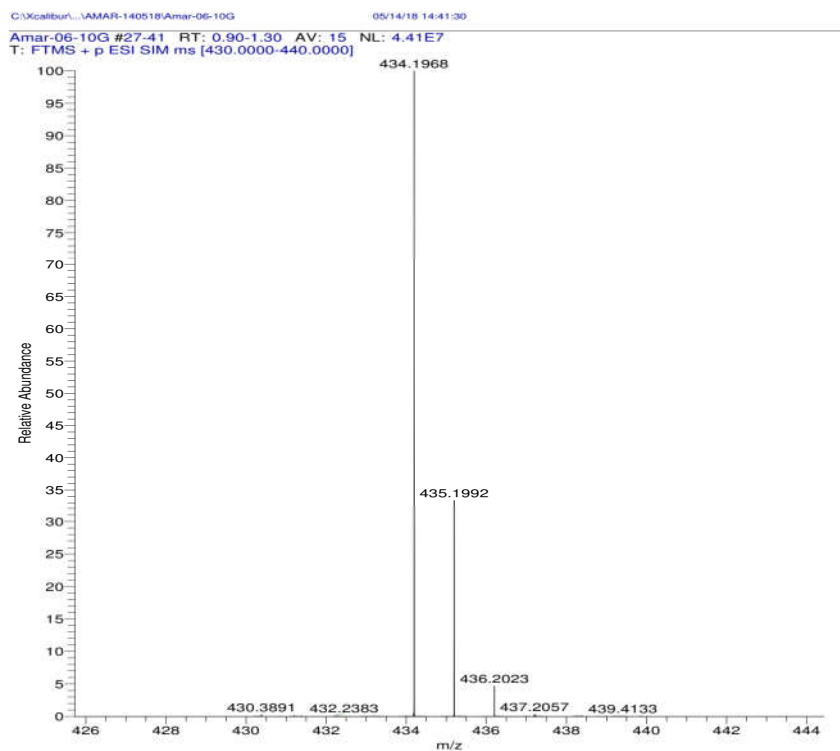
*Spectre de masse du composé 27a**Spectre de masse du composé 27b*



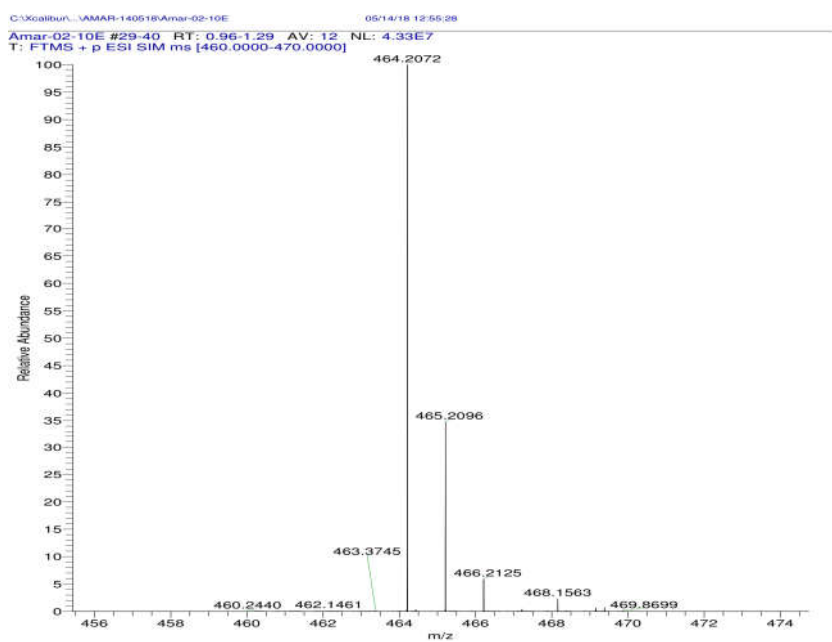
Spectre de masse du composé 27e



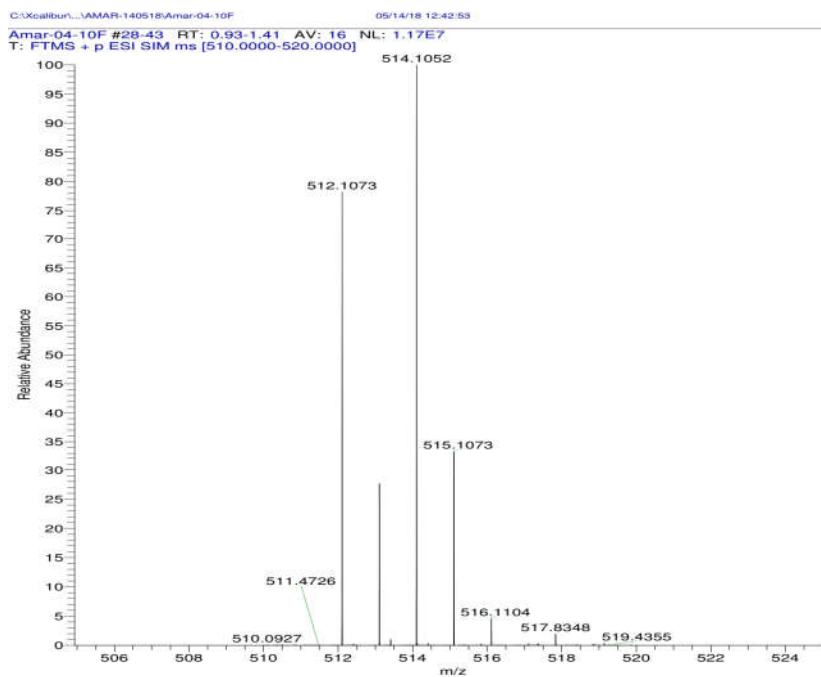
Spectre de masse du composé 27g



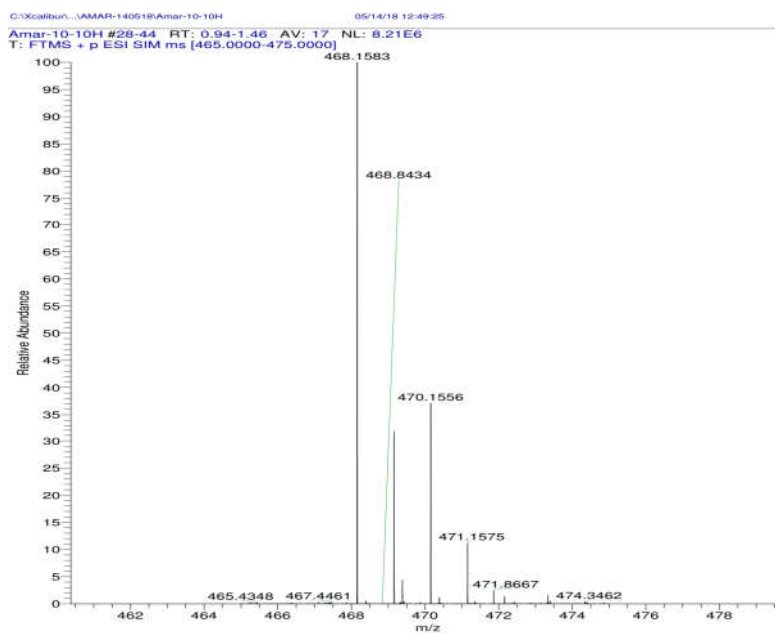
Spectre de masse du composé 28a



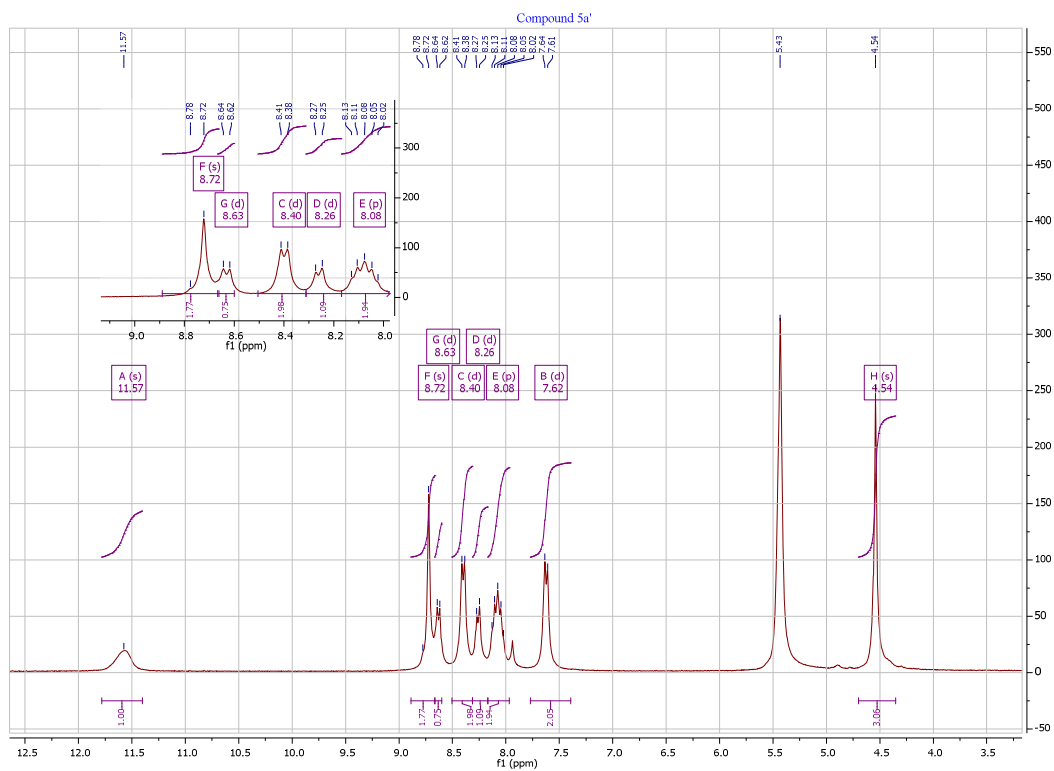
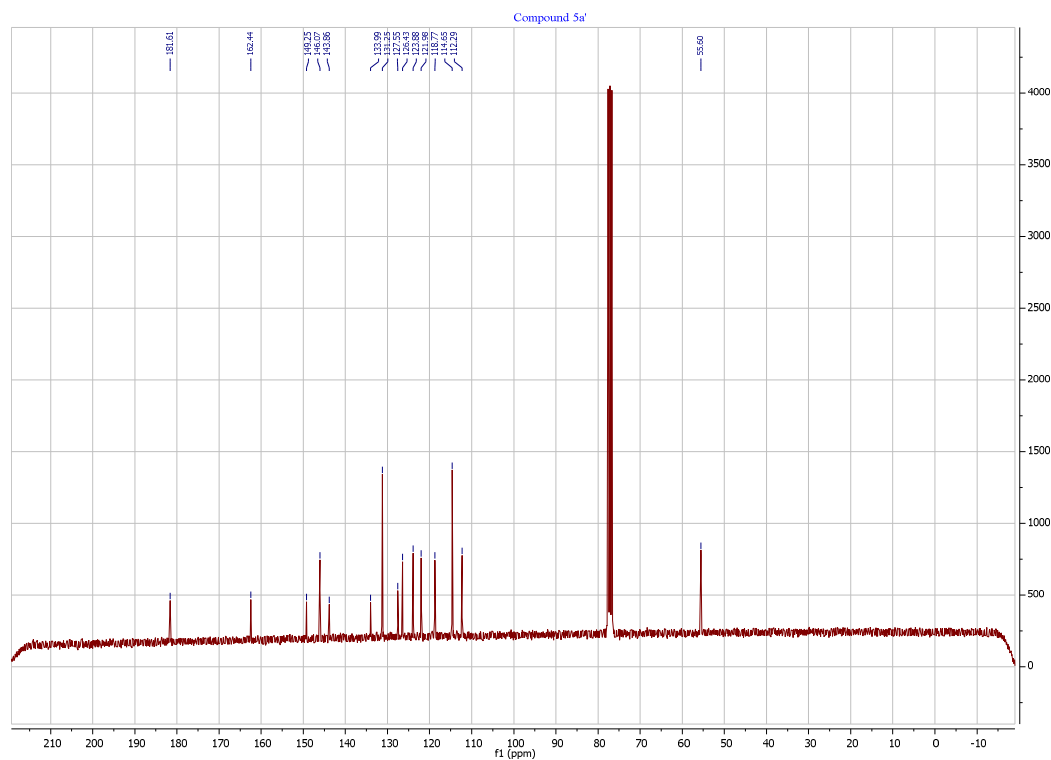
Spectre de masse du composé 28b

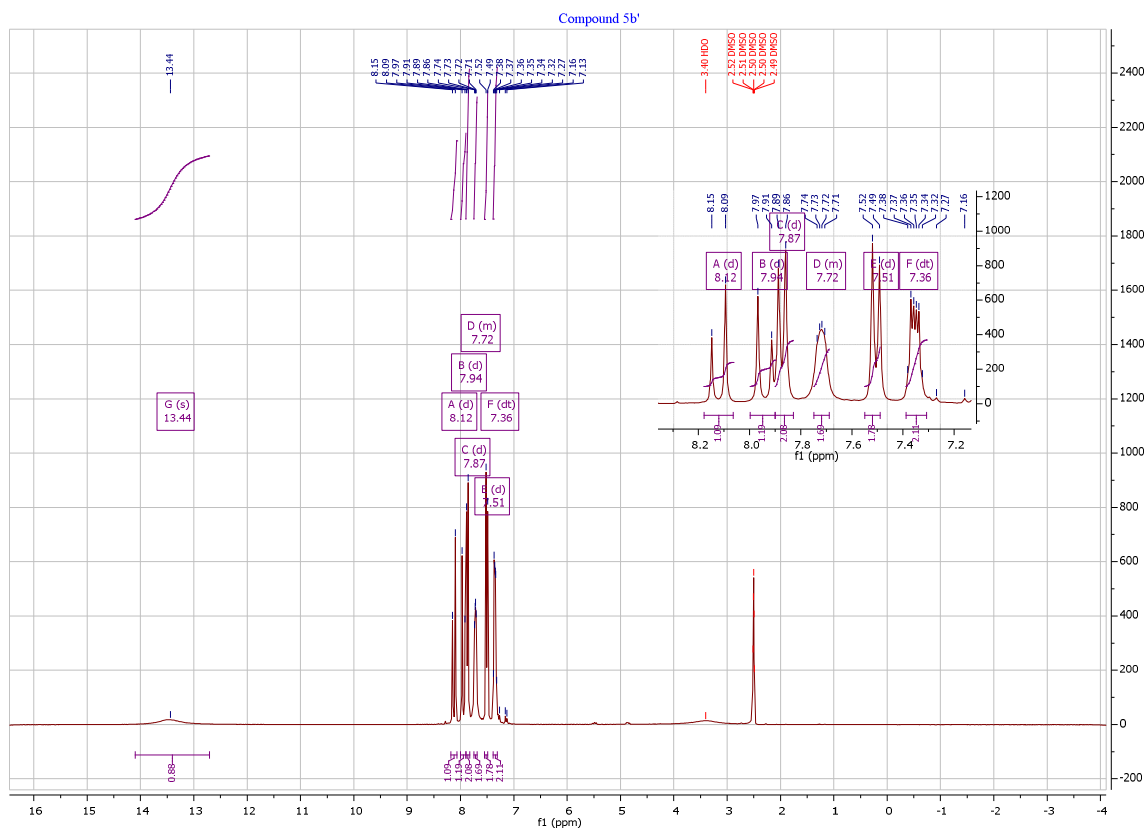
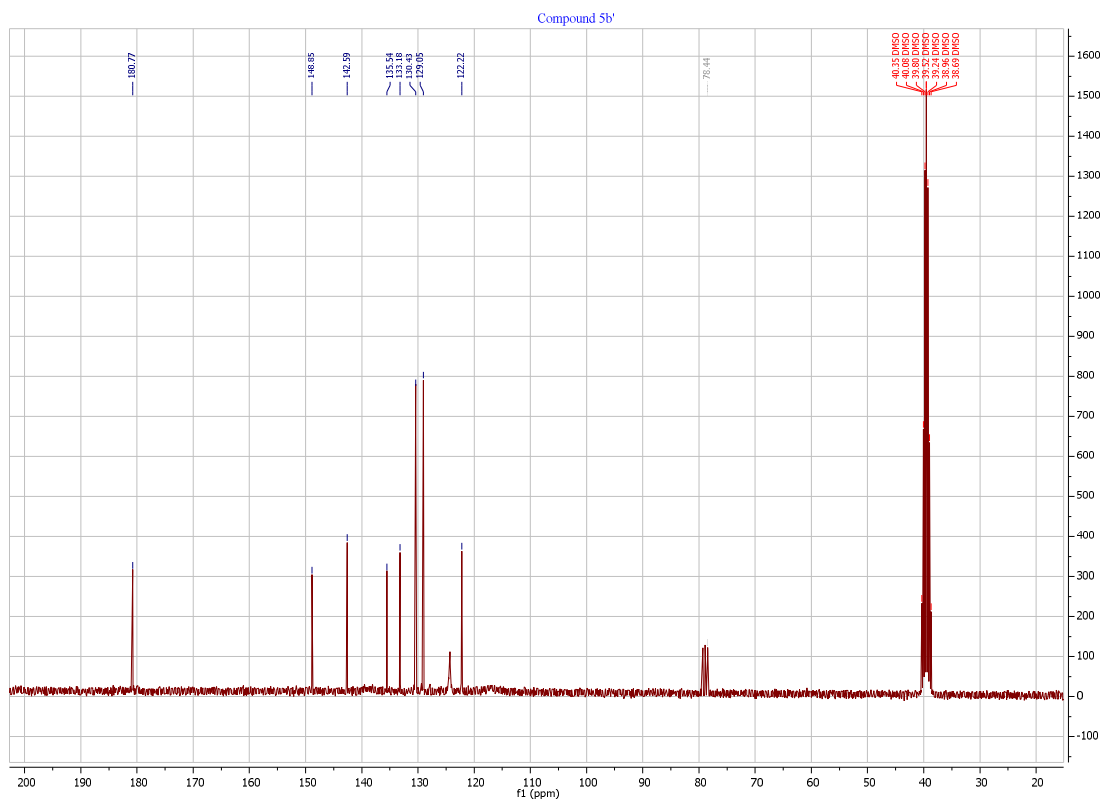


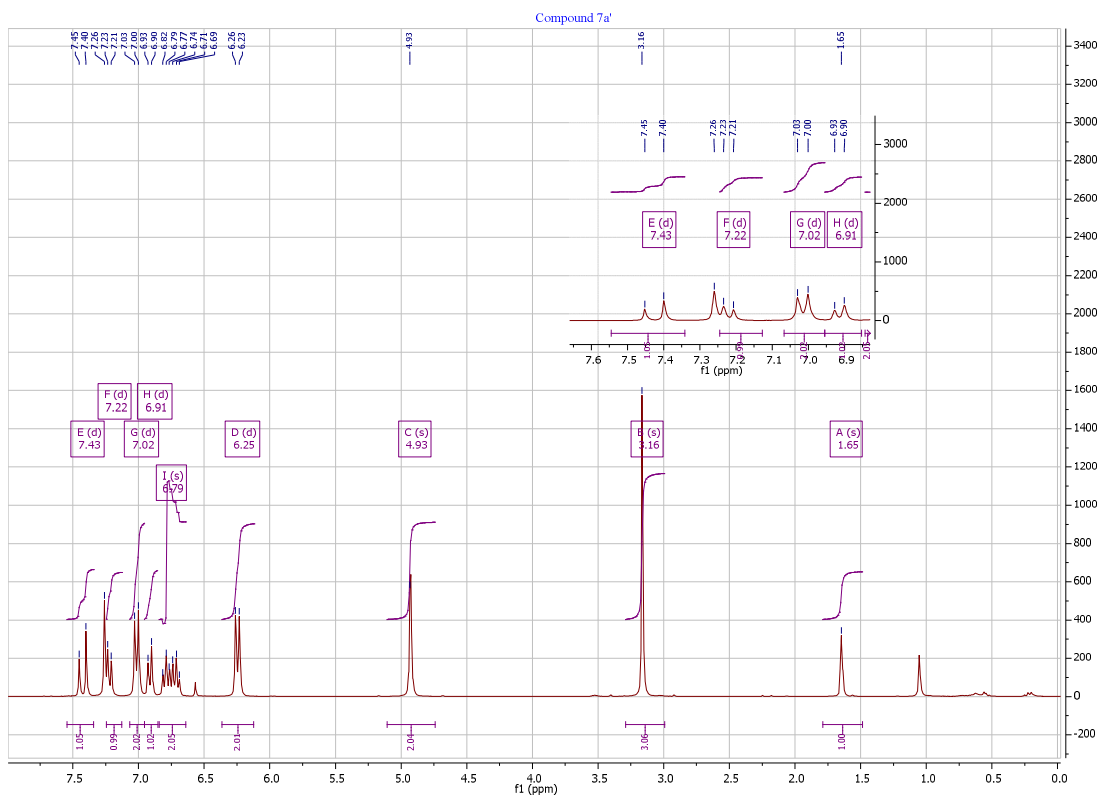
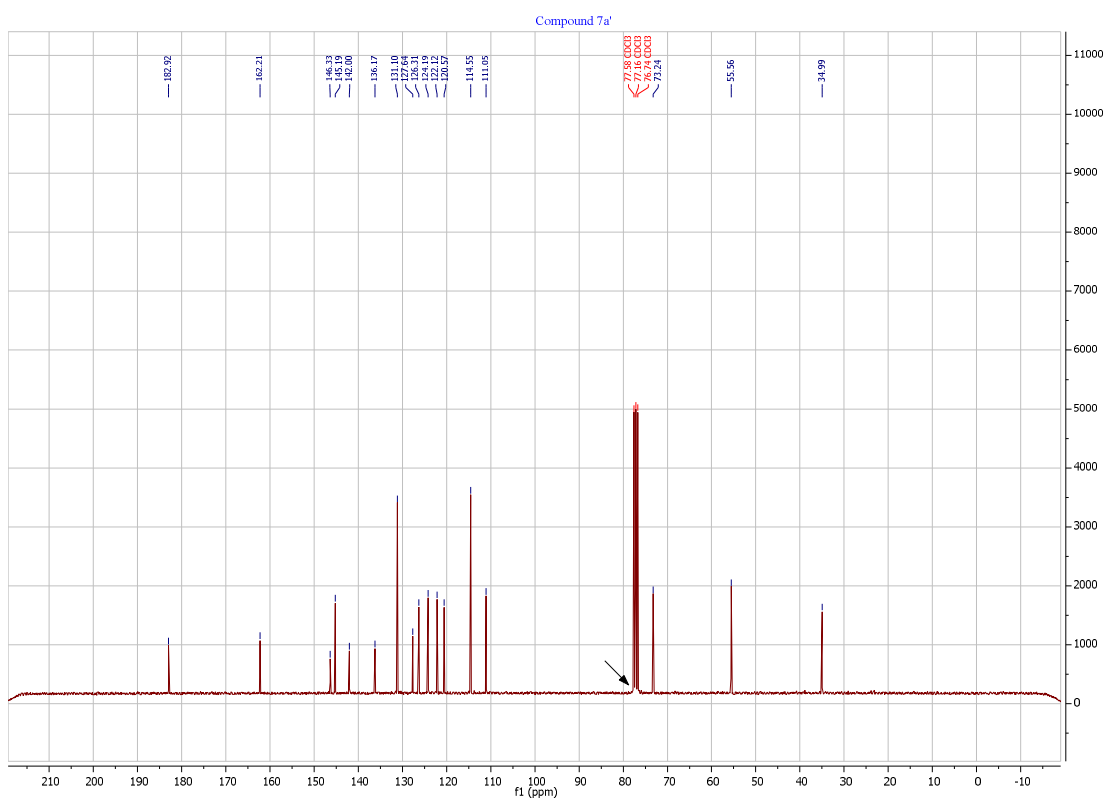
Spectre de masse du composé 28d

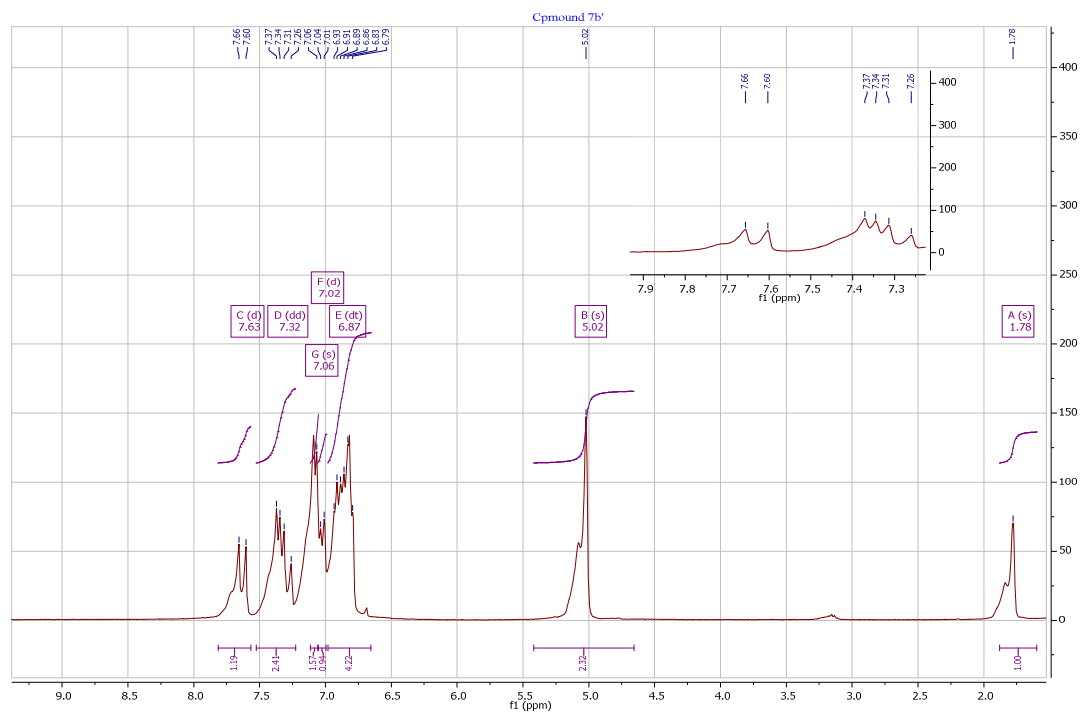
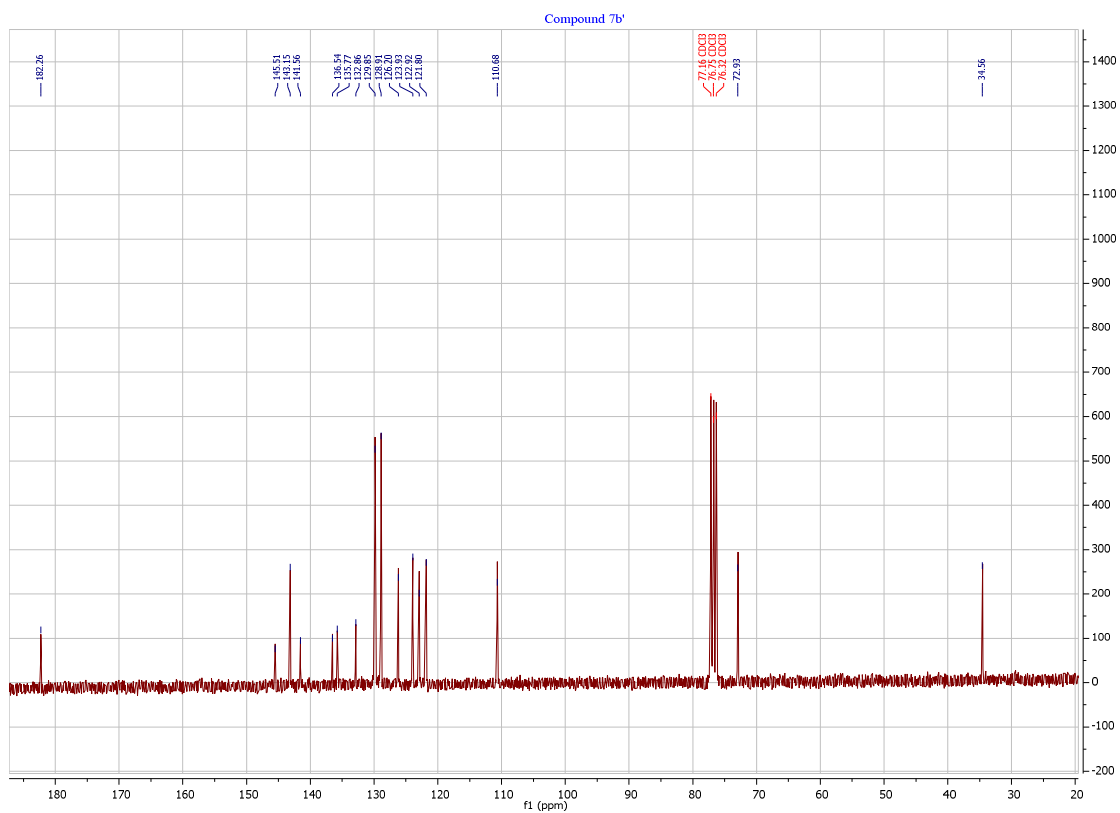


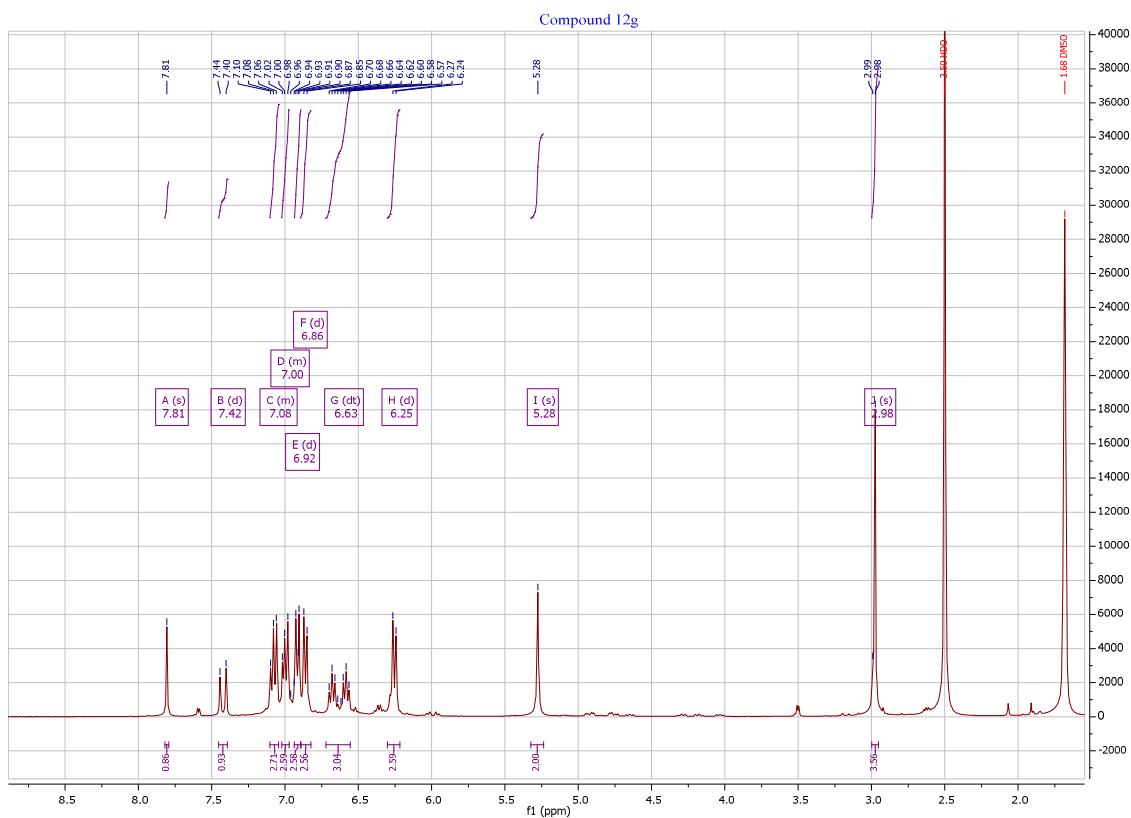
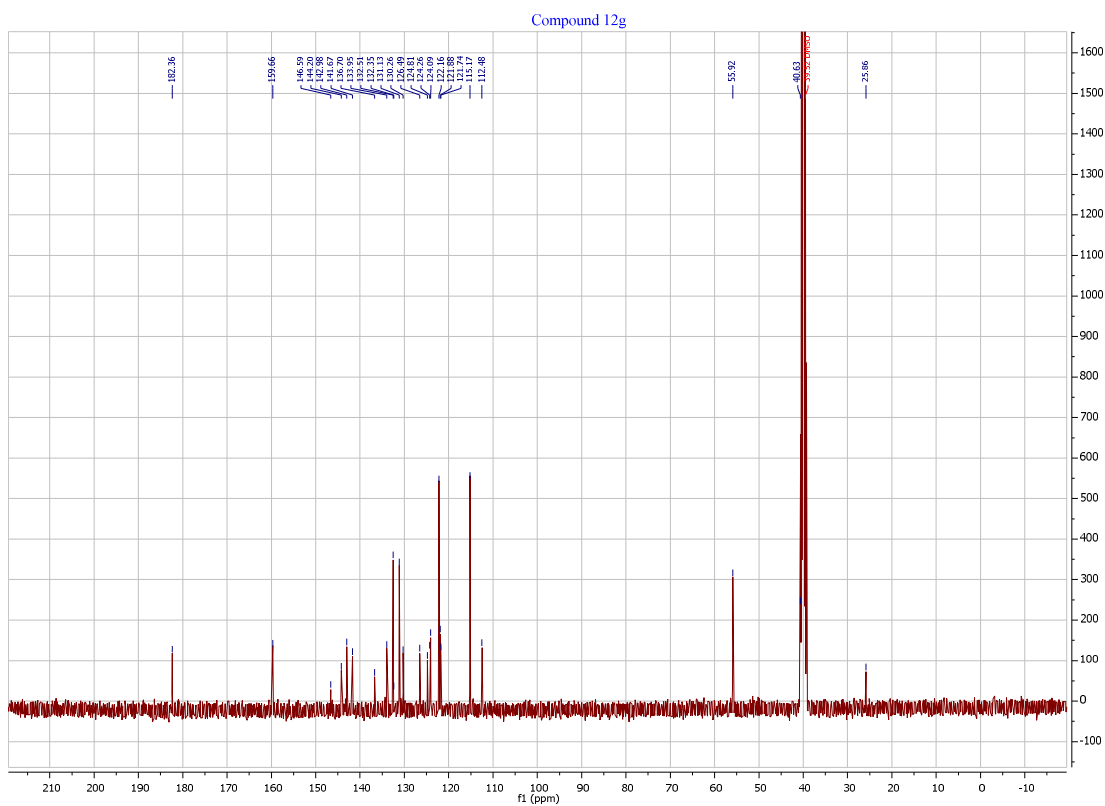
Spectre de masse du composé 28g

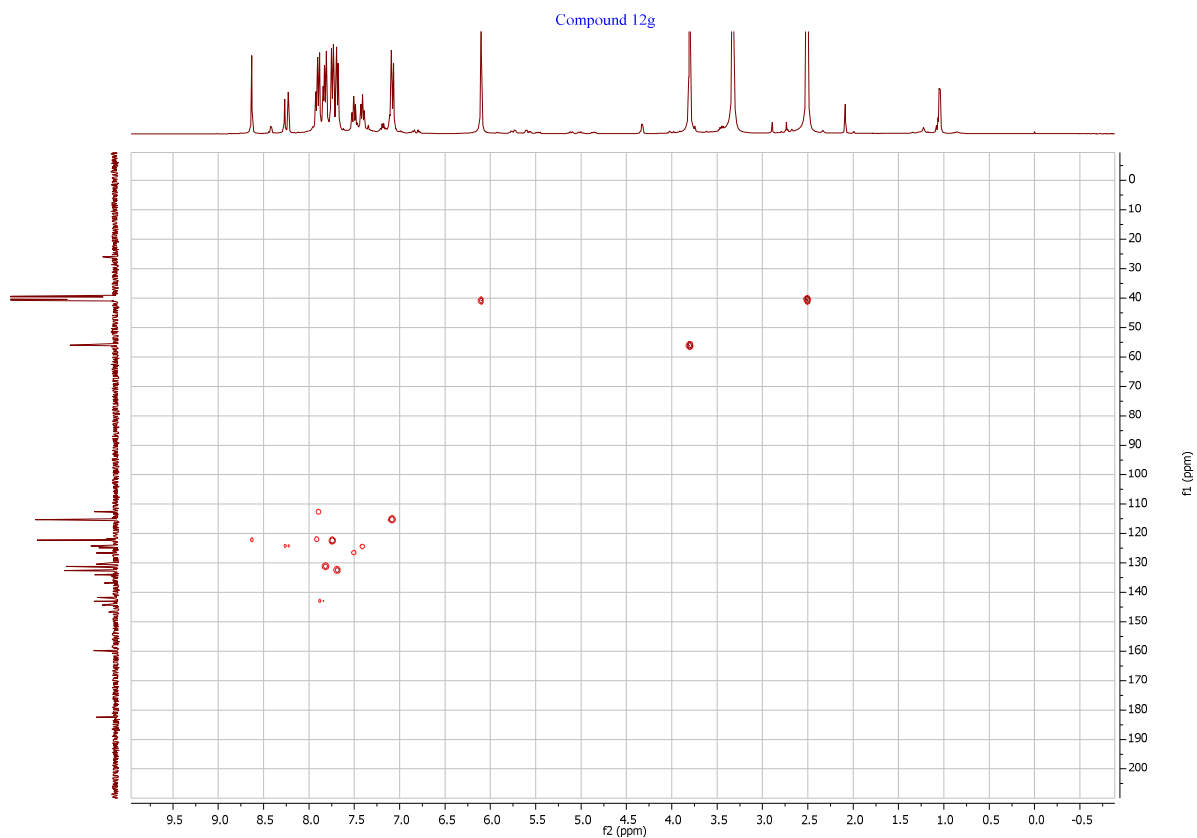
Spectre RMN ^1H du composé **5b** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **5b** (75 MHz)

Spectre RMN ^1H du composé 5c (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé 5c (75 MHz)

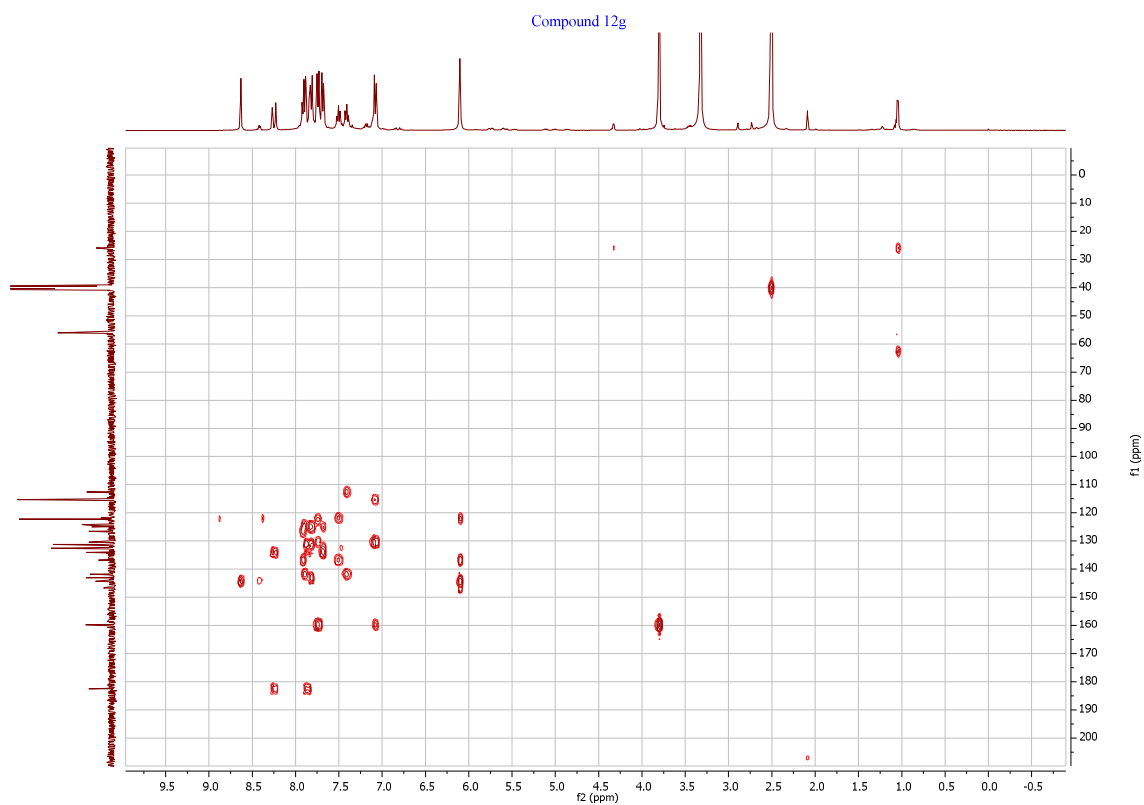
Spectre RMN ^1H du composé **6b** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **6b** (75 MHz)

Spectre RMN ^1H du composé **6c** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **6c** (75 MHz)

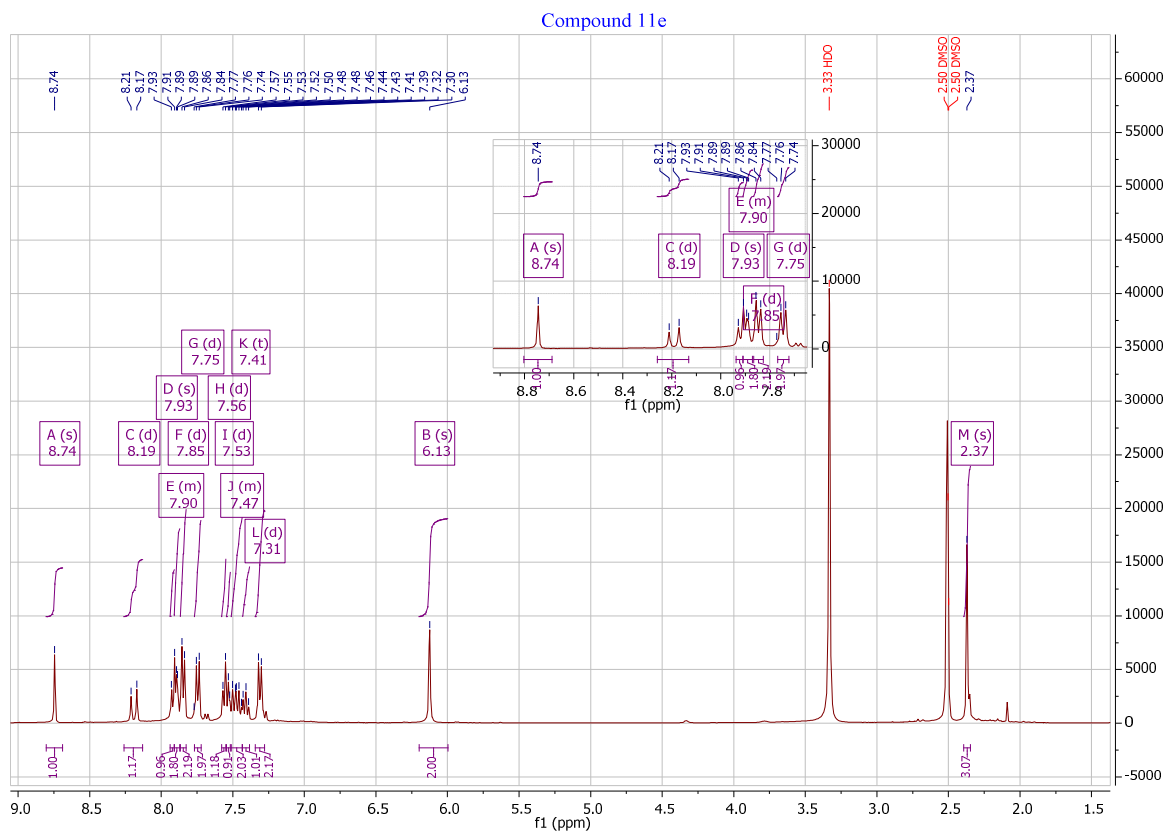
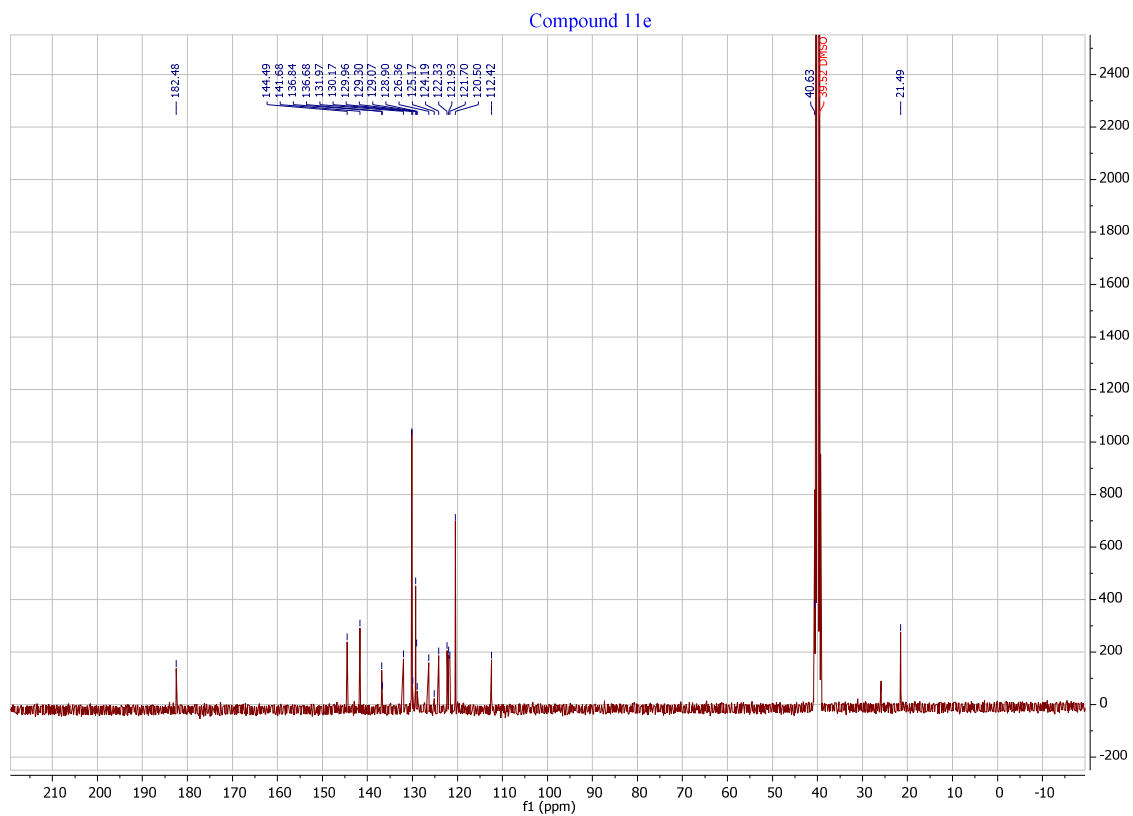
Spectre RMN ^1H du composé **25e** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **25e** (100.1 MHz)

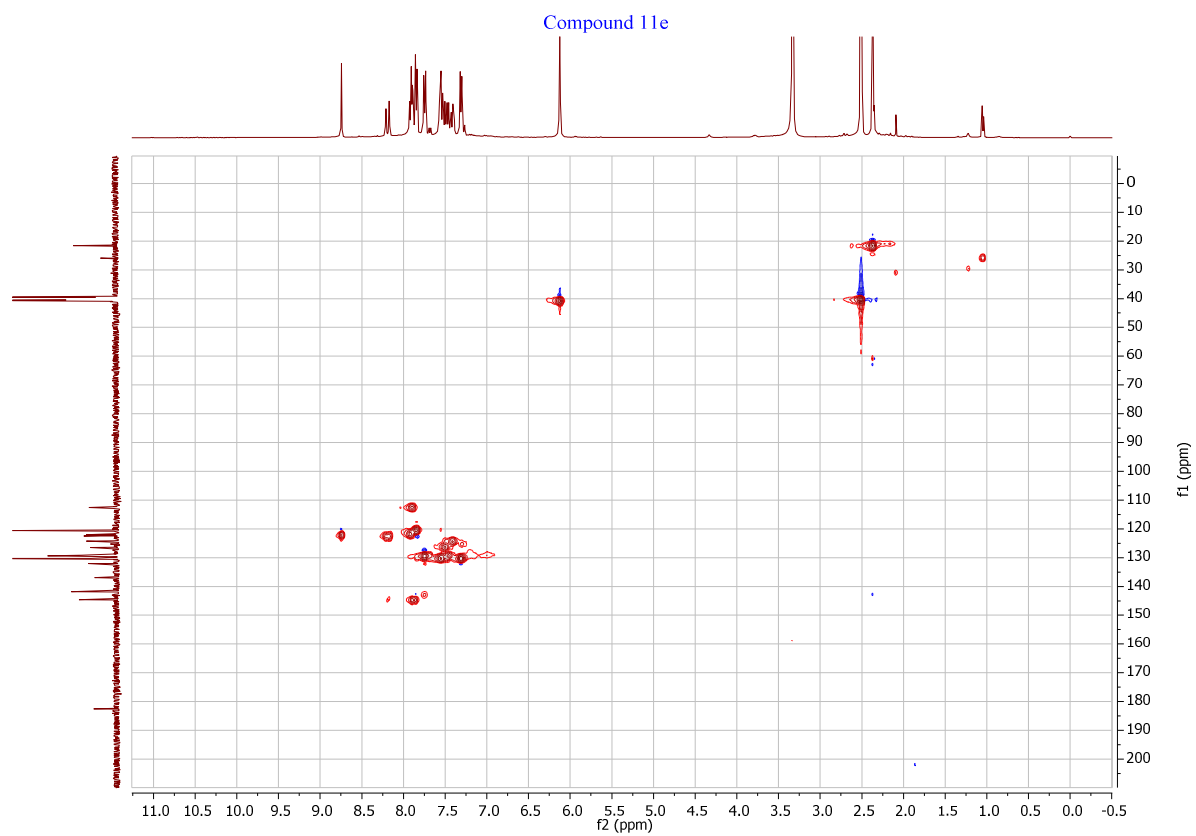
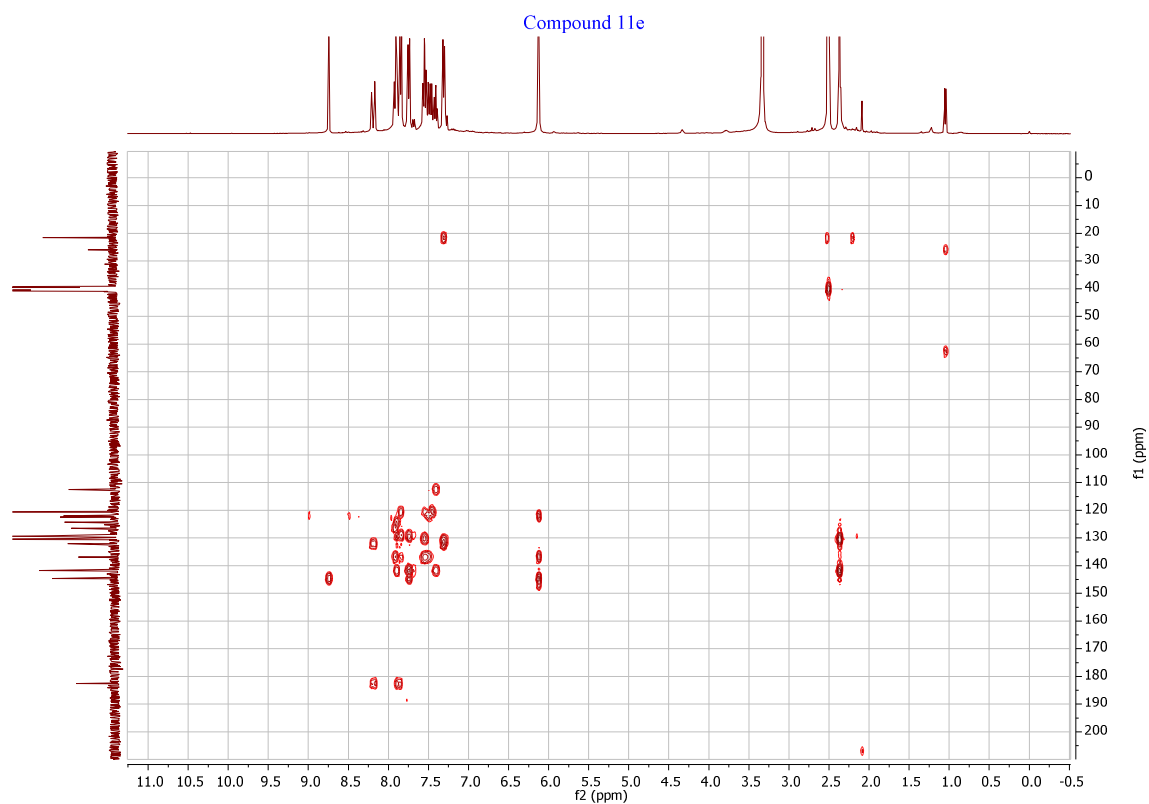


Spectre RMN HQSC du composé 25e

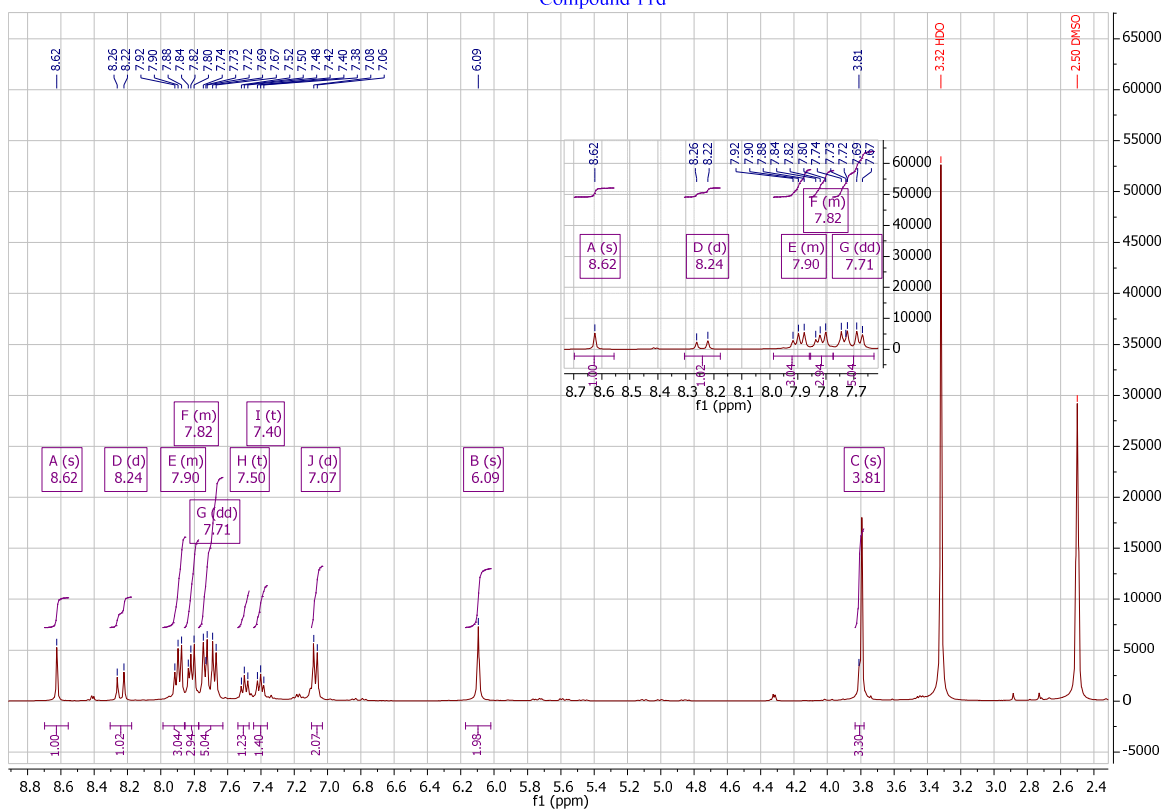


Spectre RMN HMBC du composé 25e

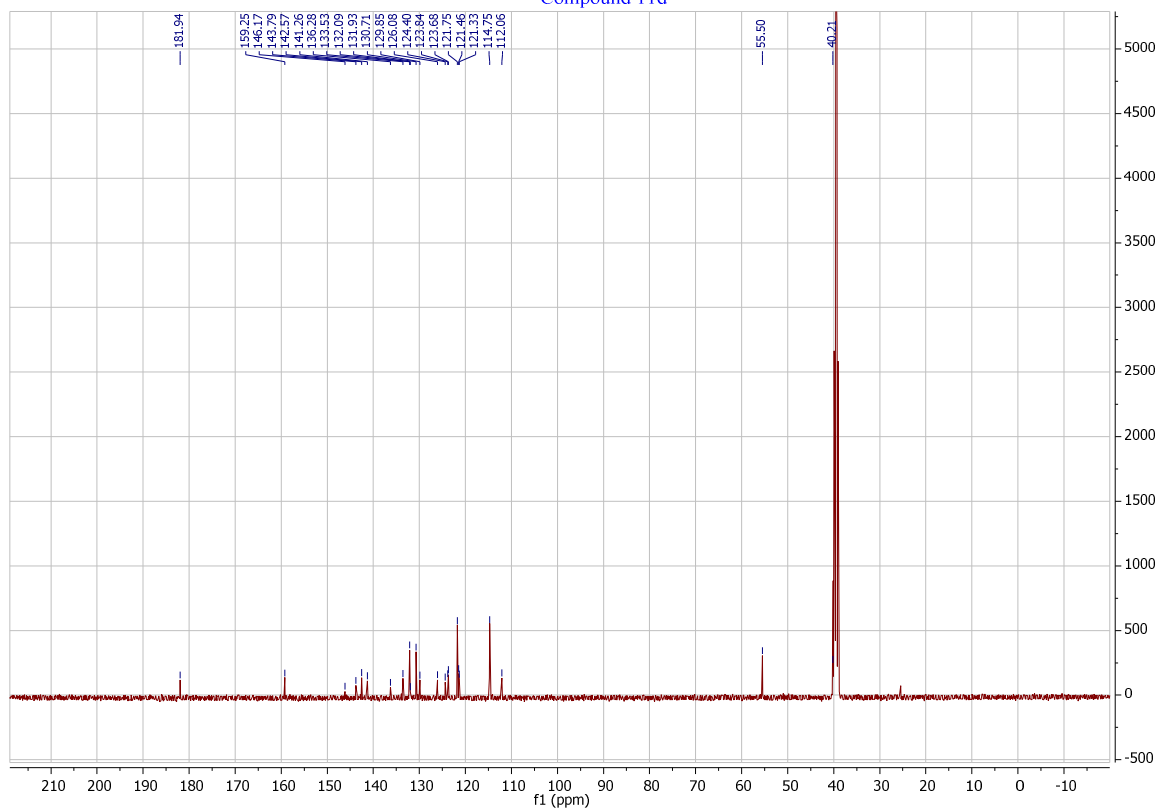
Spectre RMN ^1H du composé **25f** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **25f** (100.1 MHz)

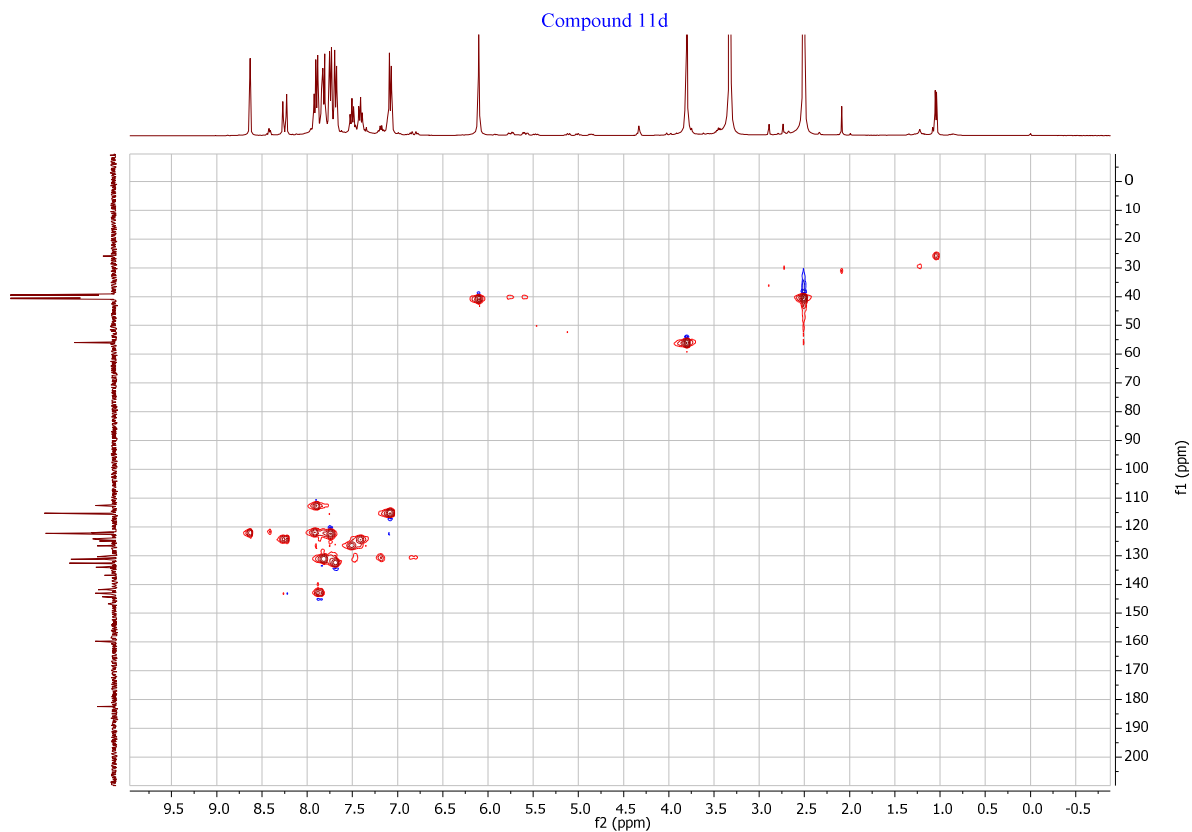
Spectre RMN HMQC du composé **25f**Spectre RMN HMBC du composé **25f**

Compound 11d

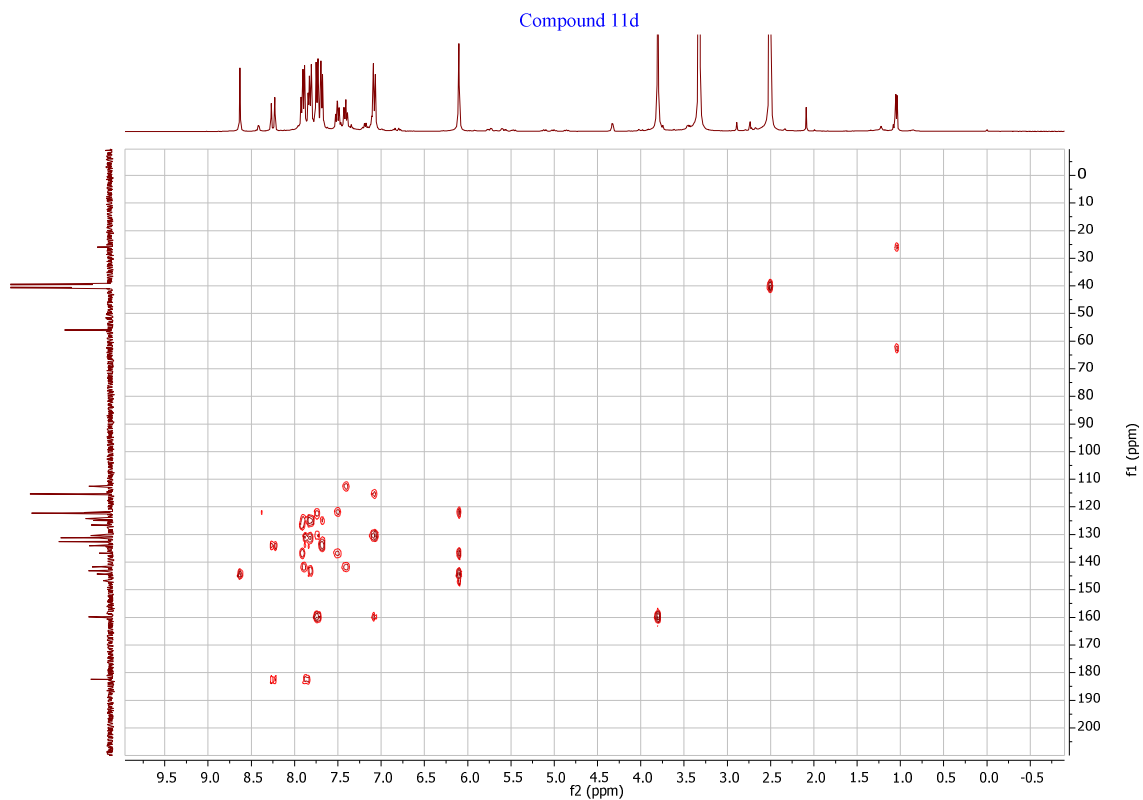
Spectre RMN ¹H du composé **26d** (400 MHz)

Compound 11d

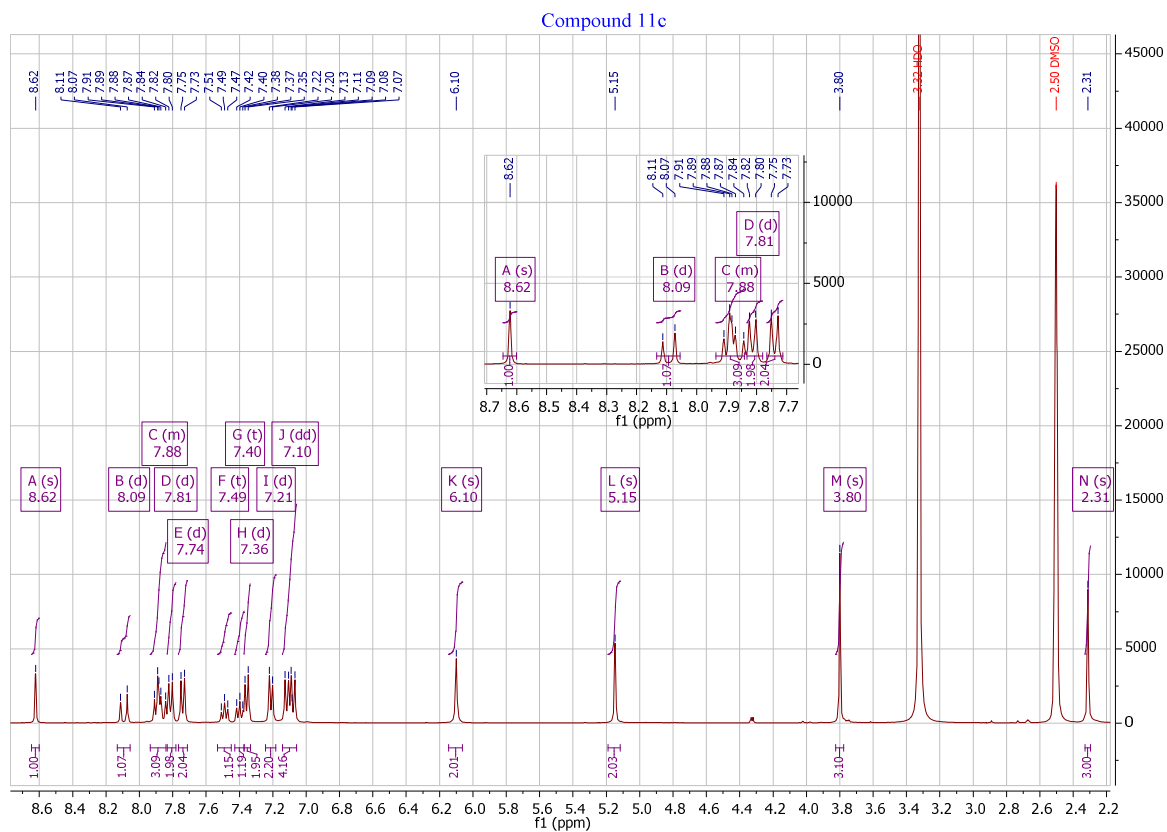
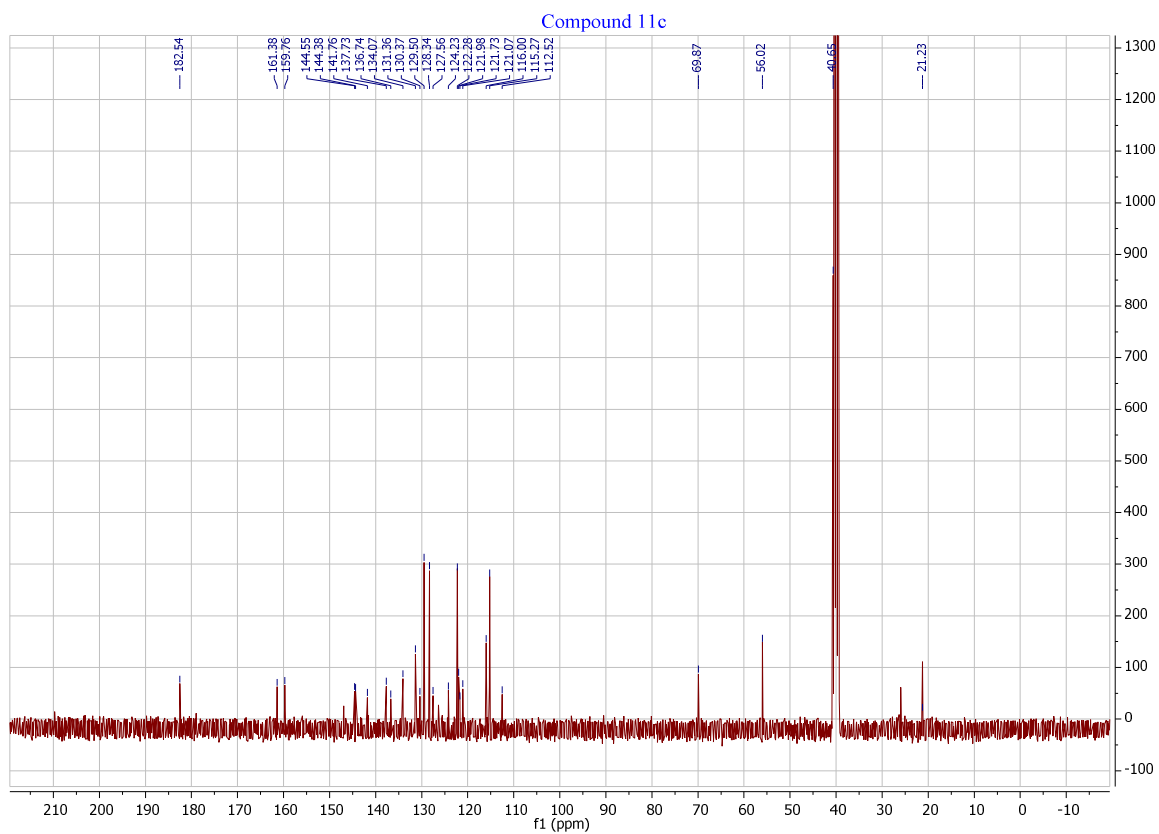
Spectre RMN ¹³C du composé **26d** (100.1 MHz)

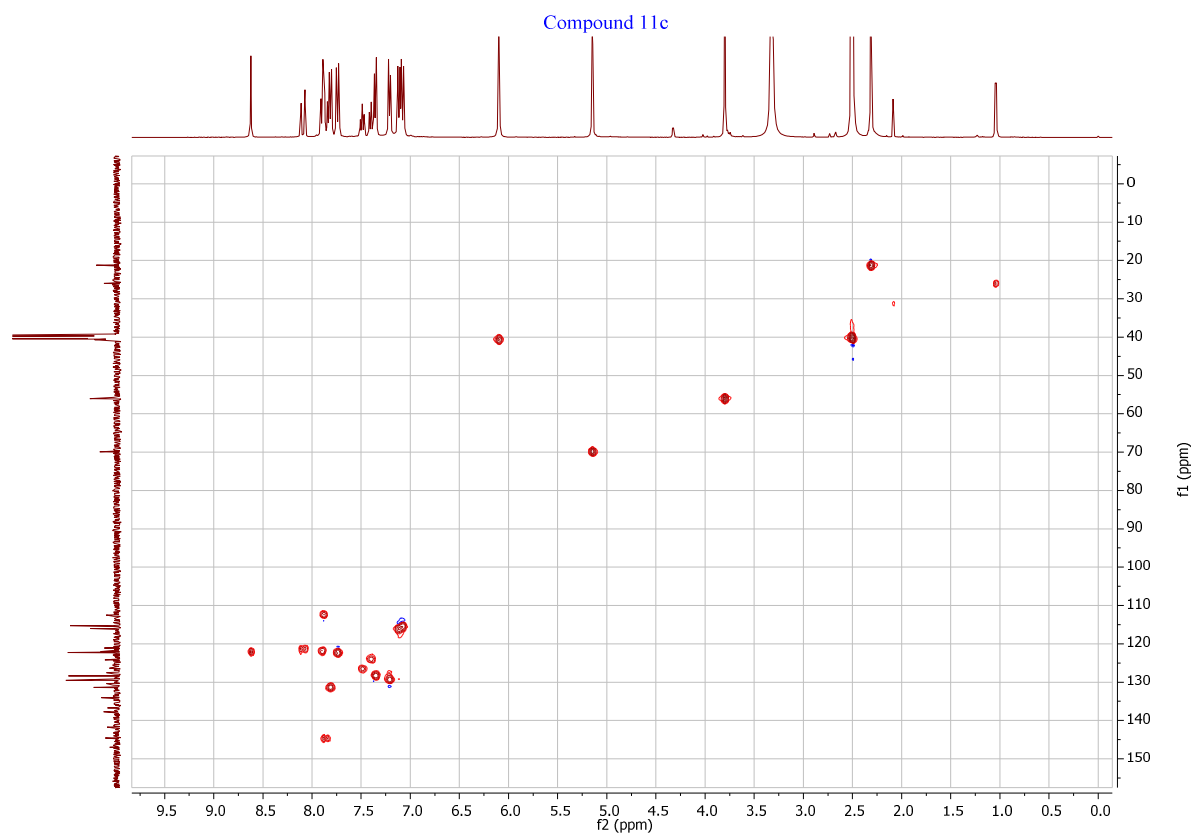
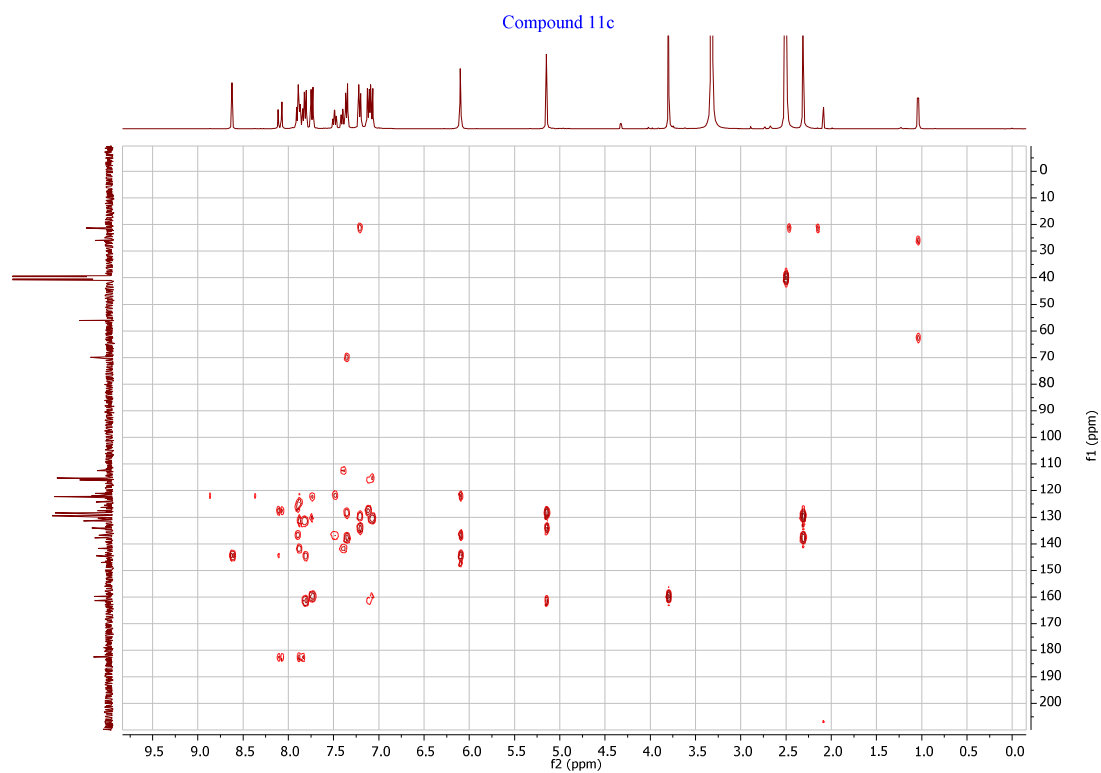


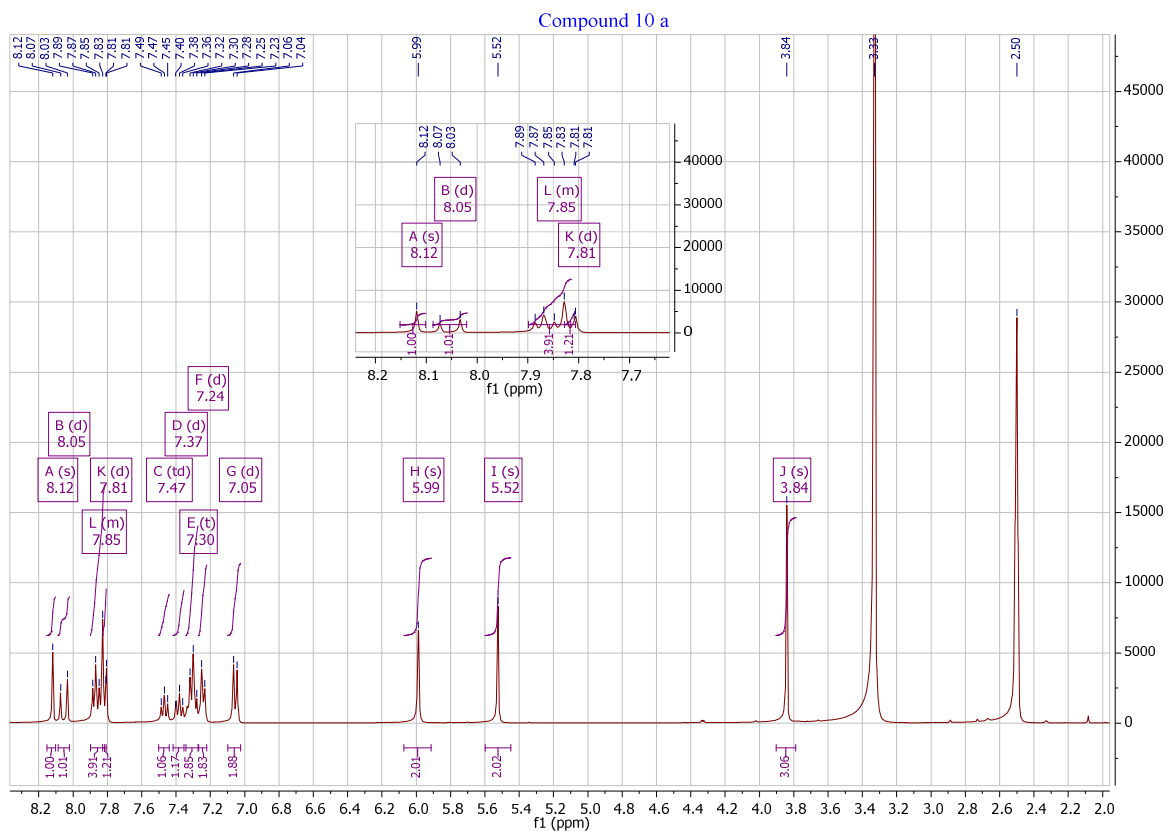
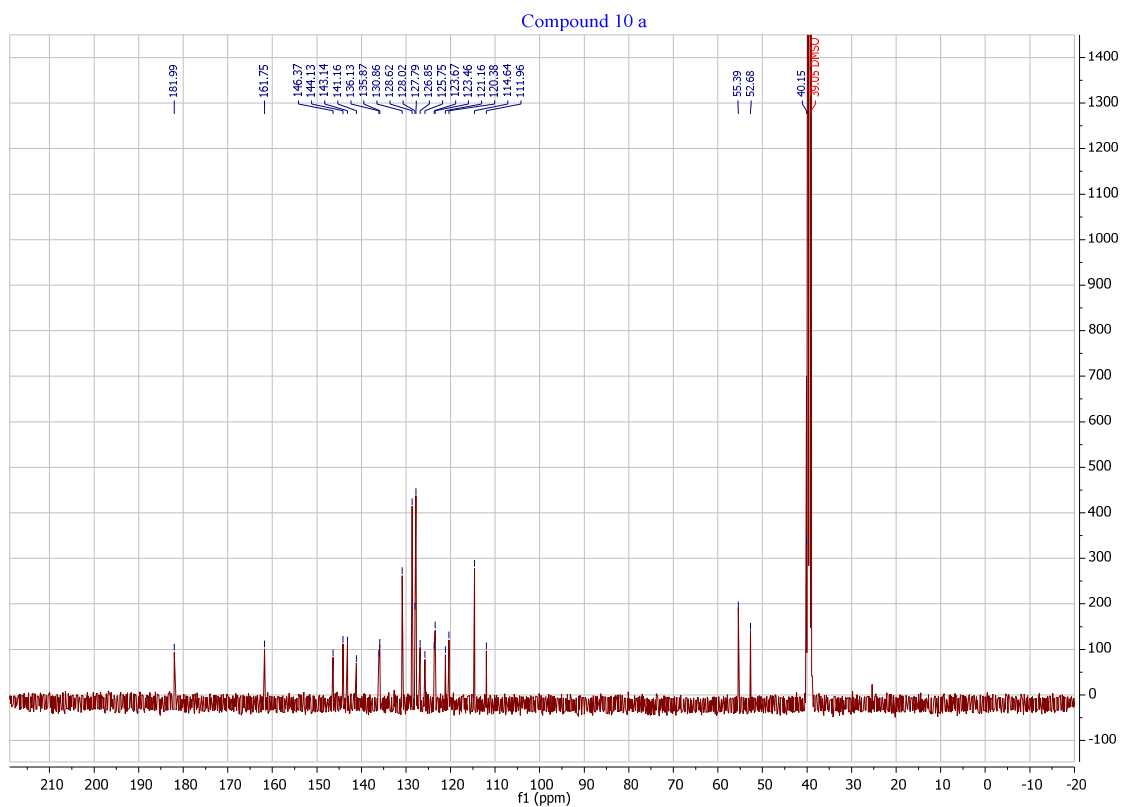
Spectre RMN HQSC du composé **26d**

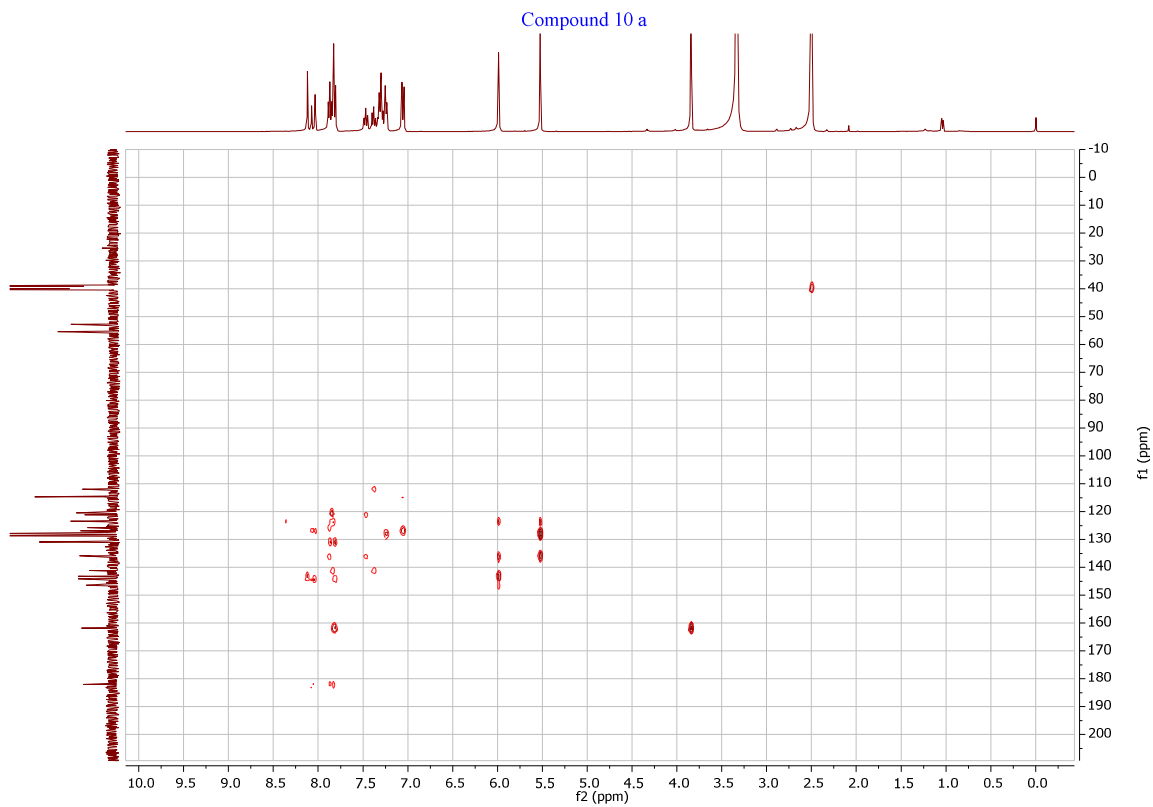
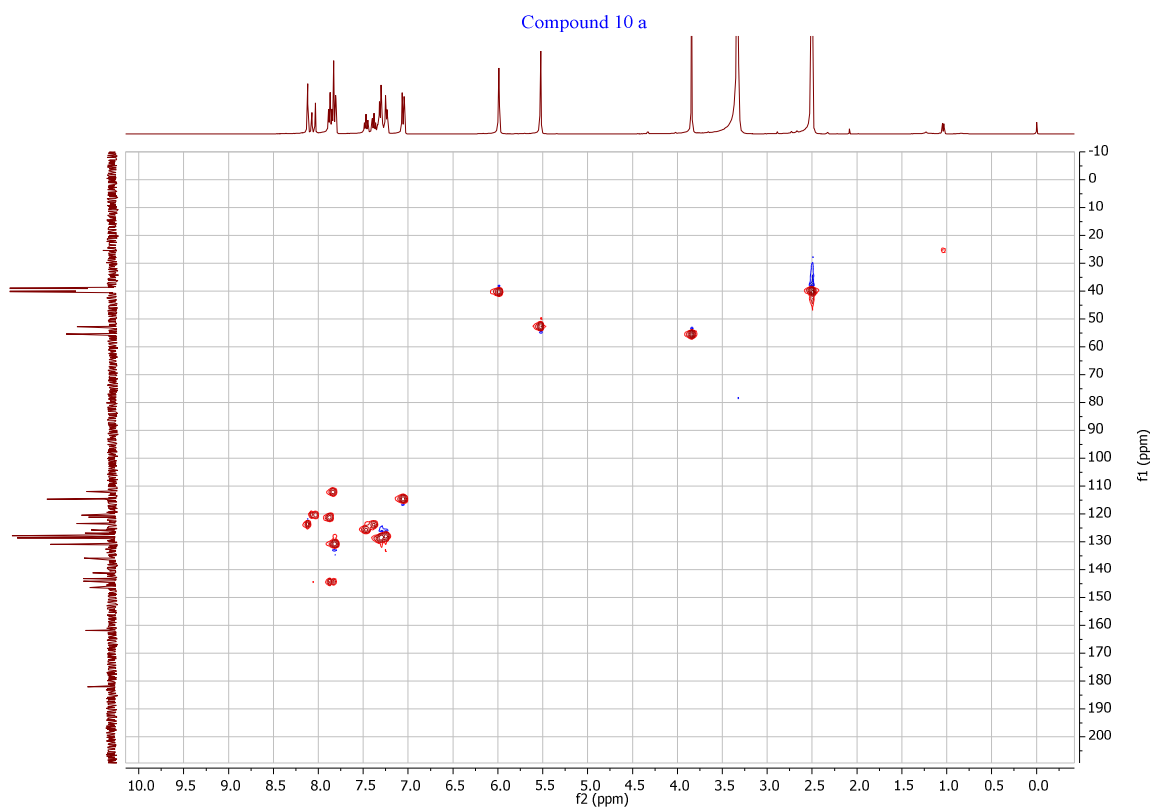


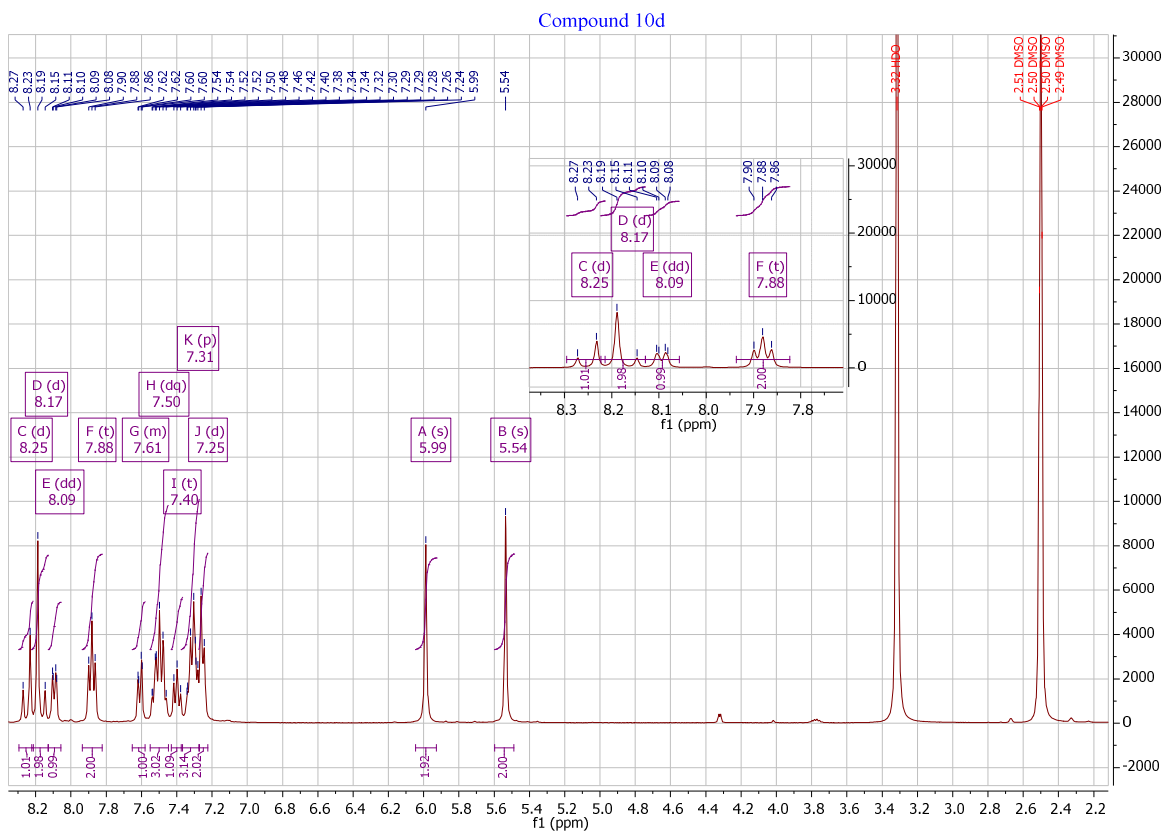
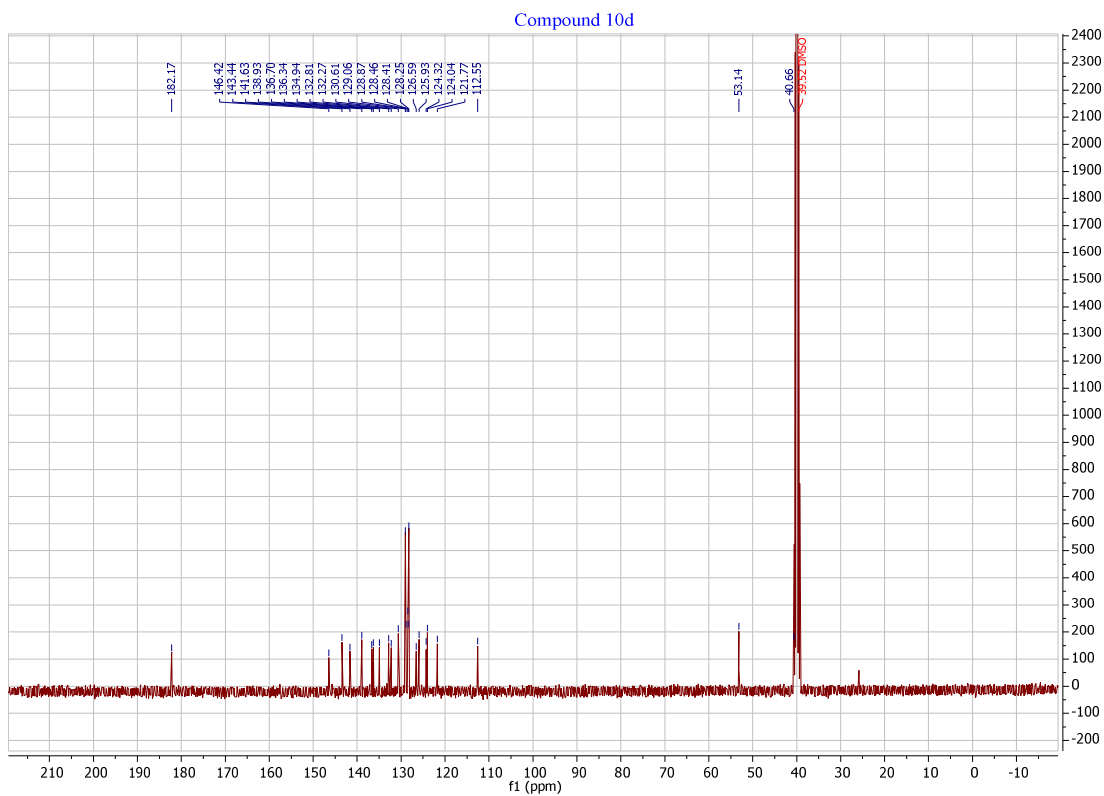
Spectre RMN HMBC du composé **26d**

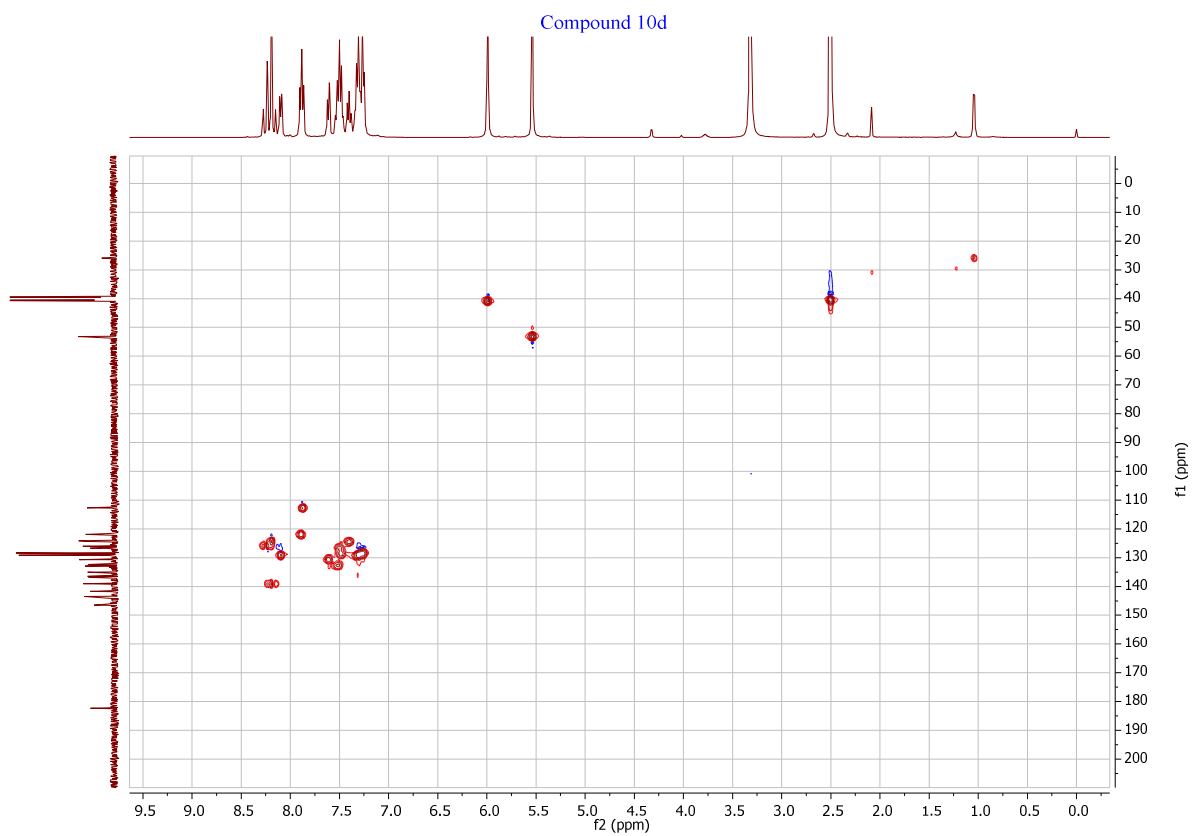
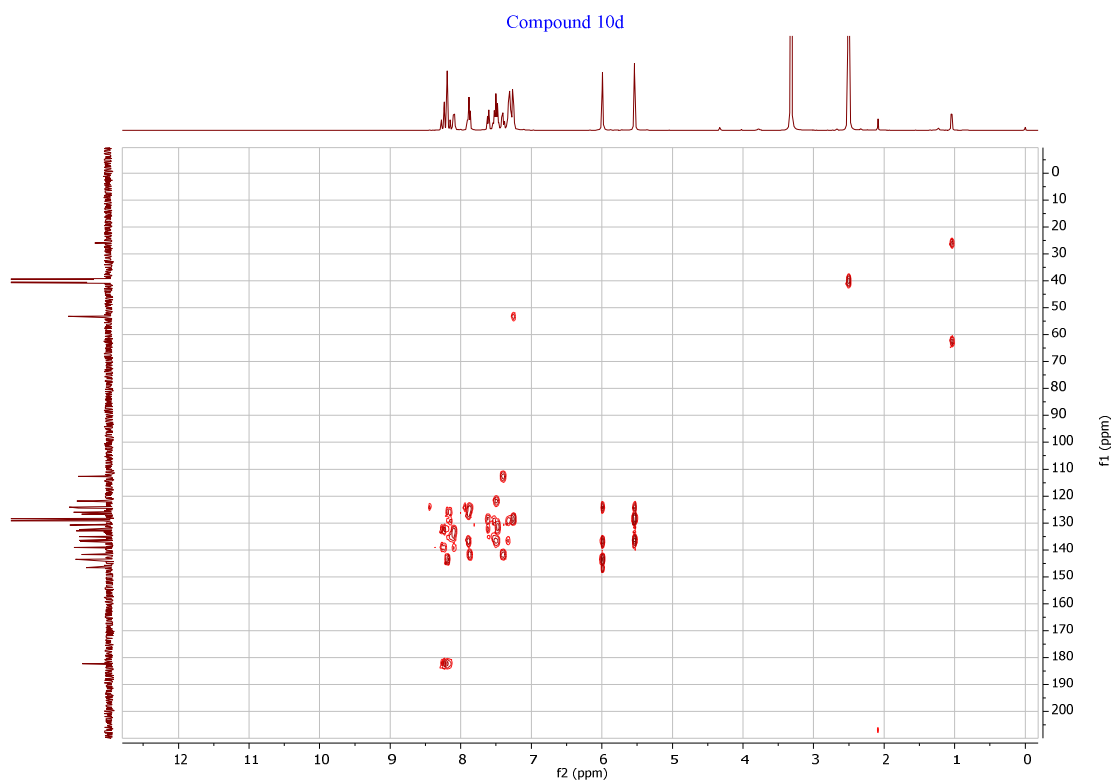
Spectre RMN ^1H du composé **26h** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **26h** (100.1 MHz)

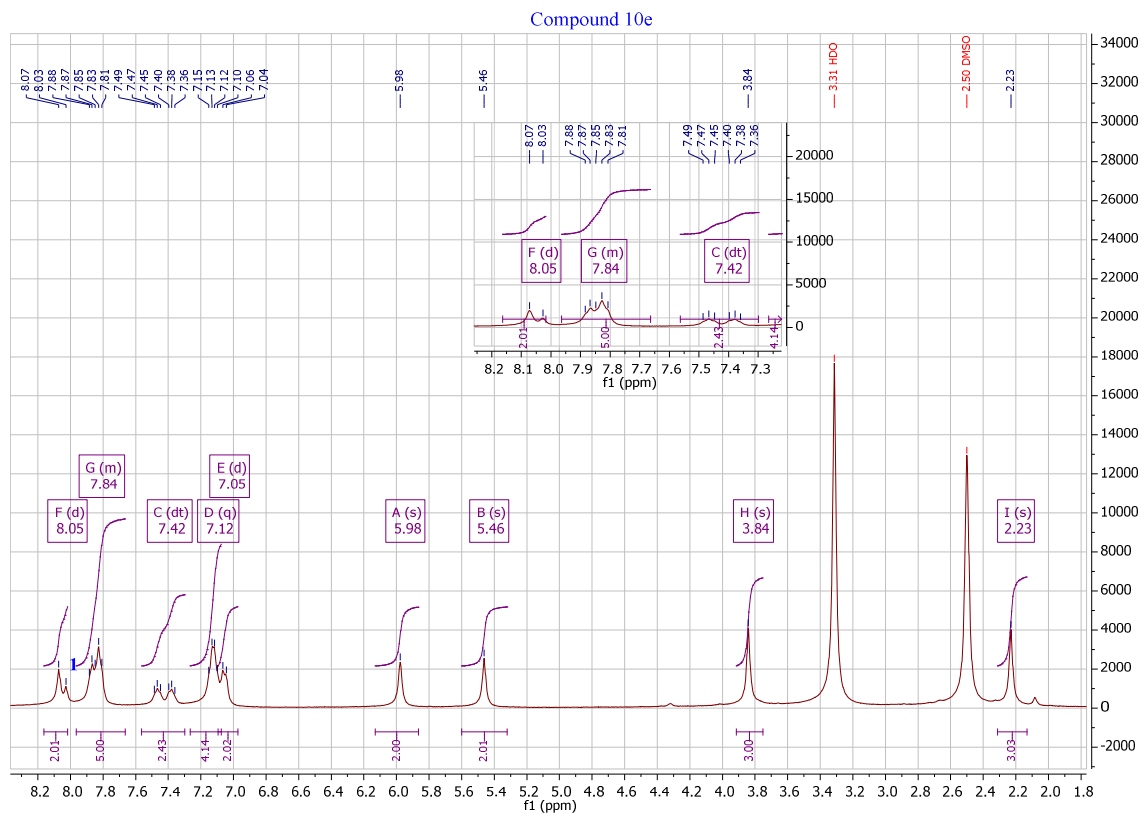
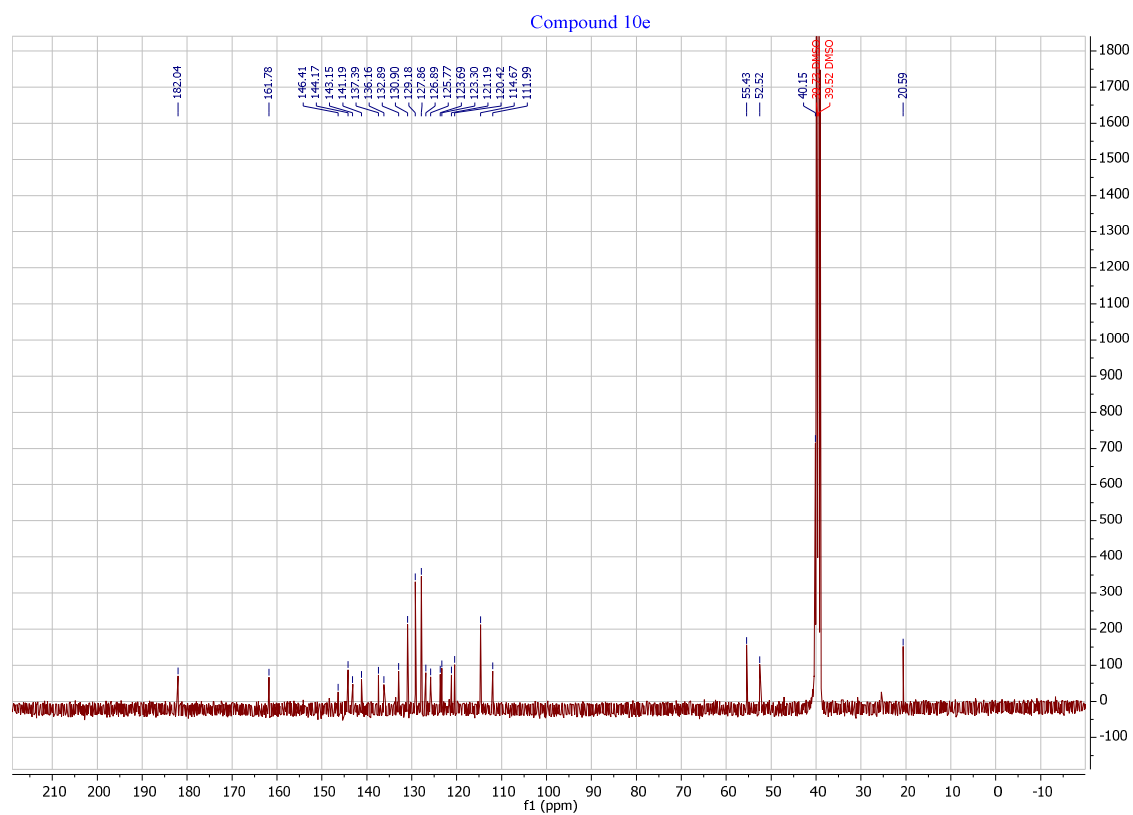
Spectre RMN HQSC du composé **26h**Spectre RMN HMBC du composé **26h**

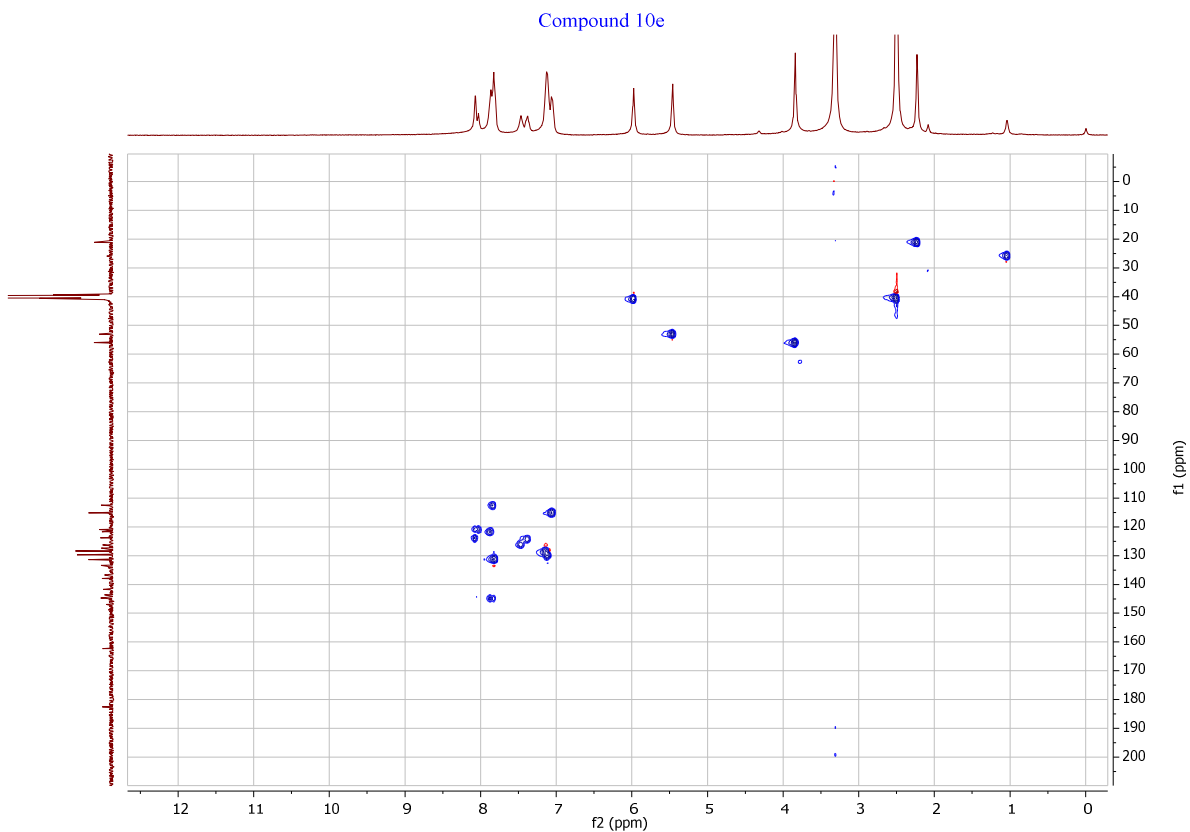
Spectre RMN ^1H du composé **27b** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **27b** (100.1 MHz)

Spectre RMN HMBC du composé **27b**Spectre RMN HQC du composé **27b**

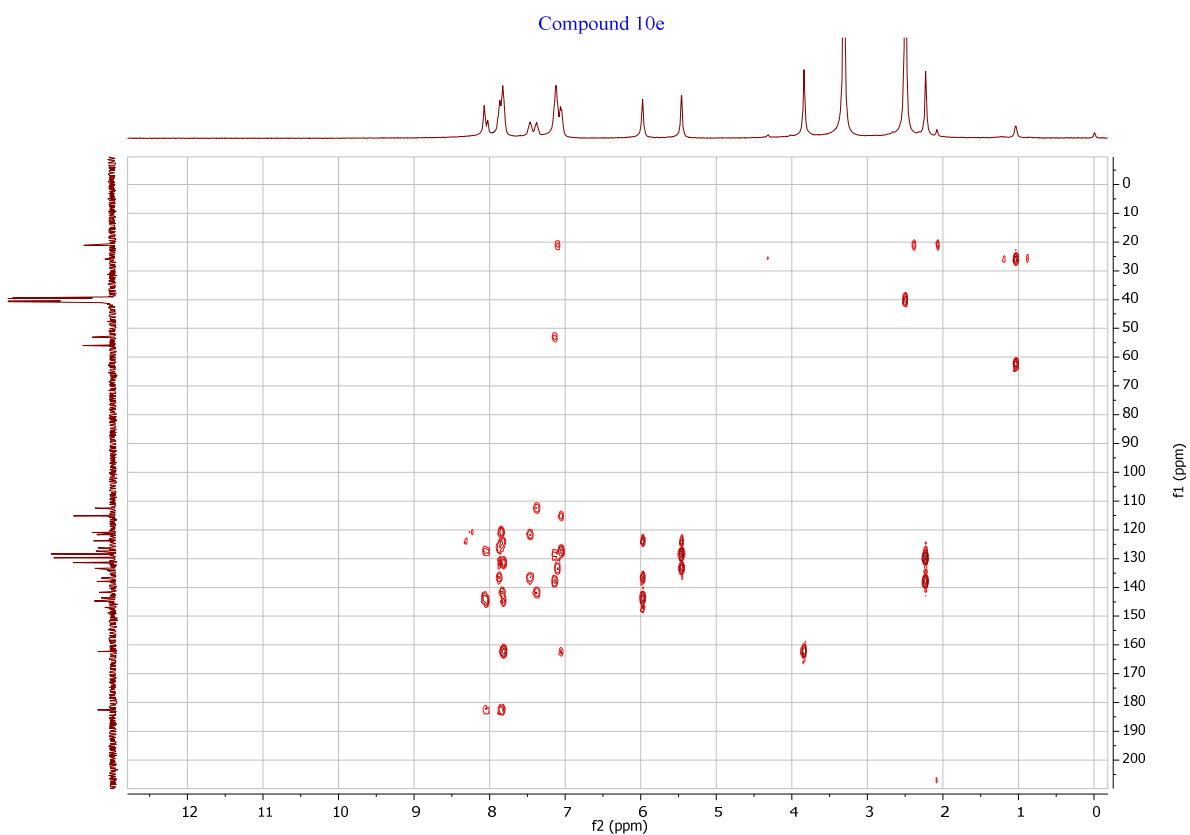
Spectre RMN ^1H du composé **27g** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **27g** (100.1 MHz)

Spectre RMN HMBC du composé **27g**Spectre RMN HQC du composé **27g**

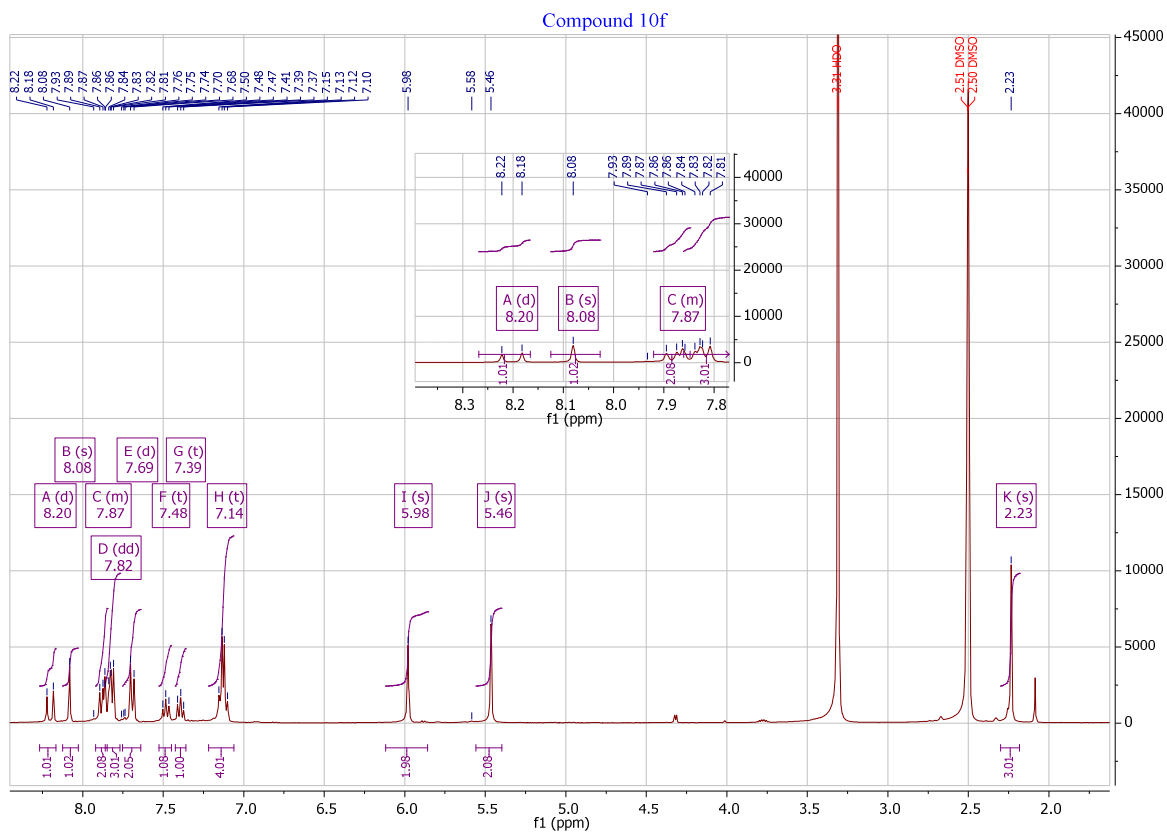
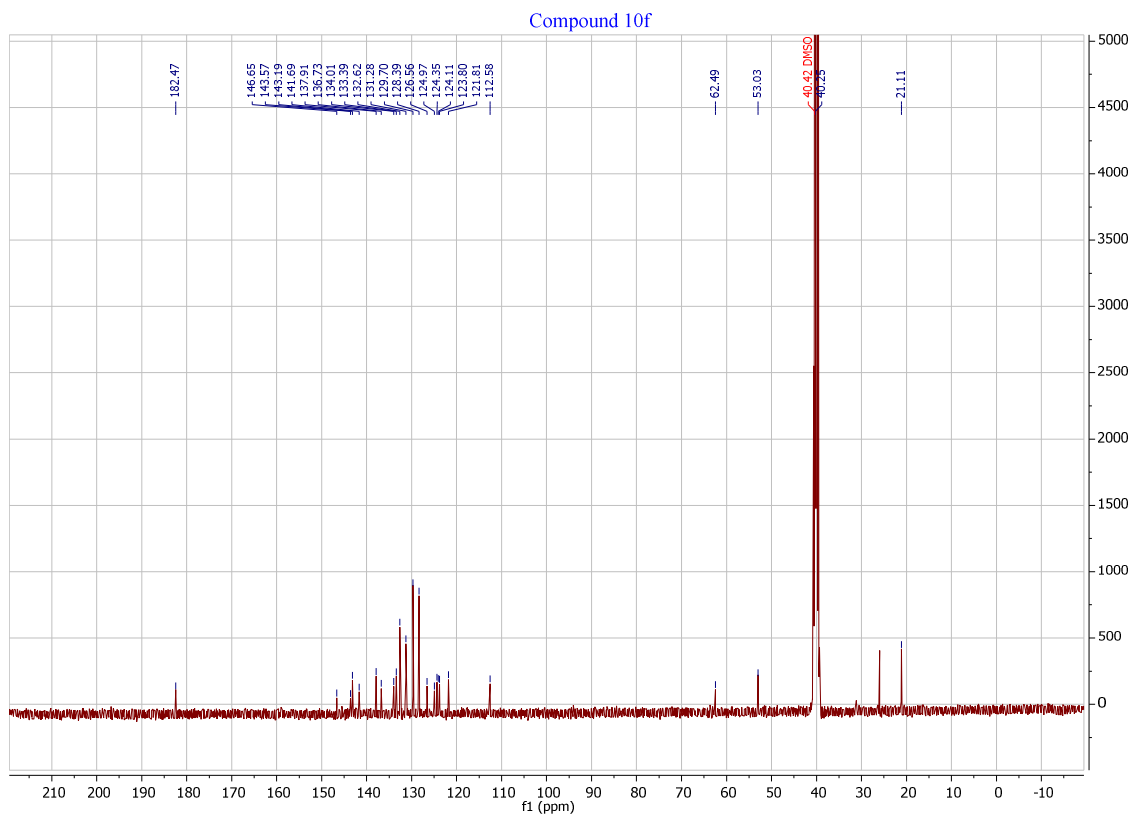
Spectre RMN ^1H du composé **28b** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **28b** (100.1 MHz)

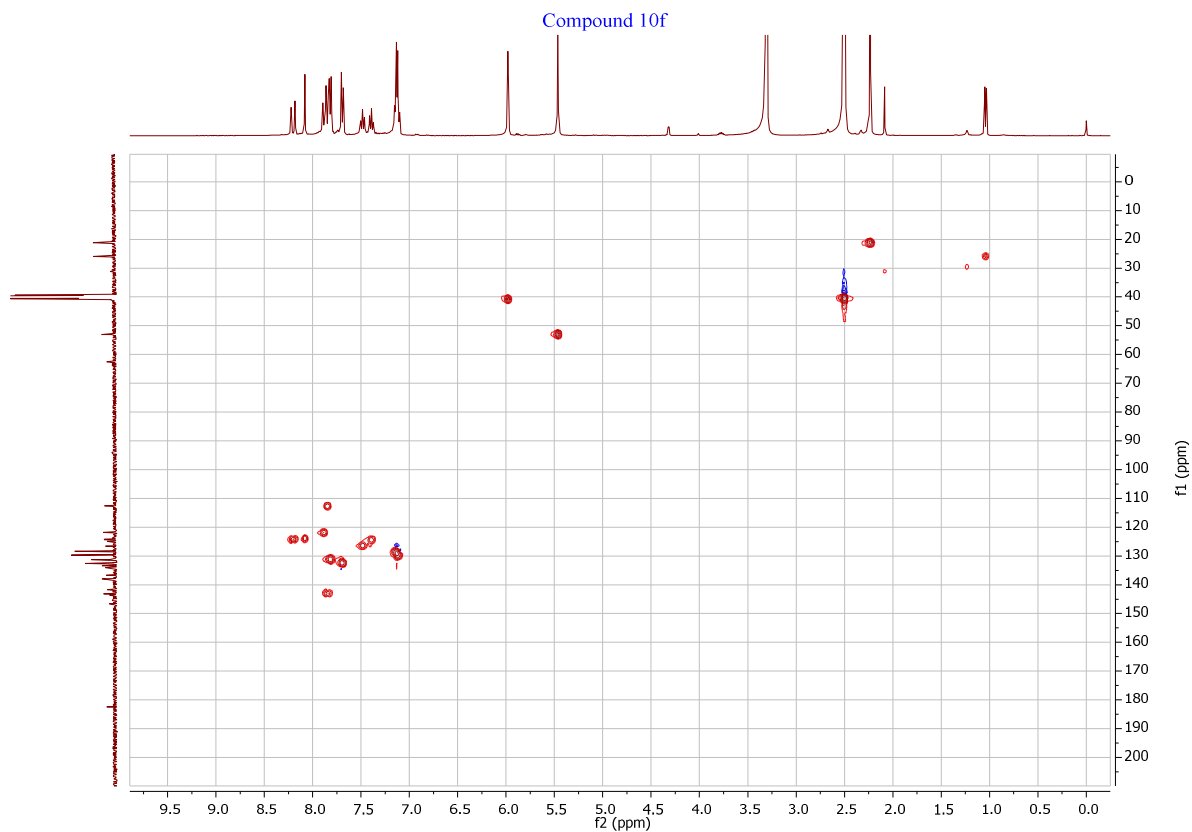


Spectre RMN HMBC du composé **28b**

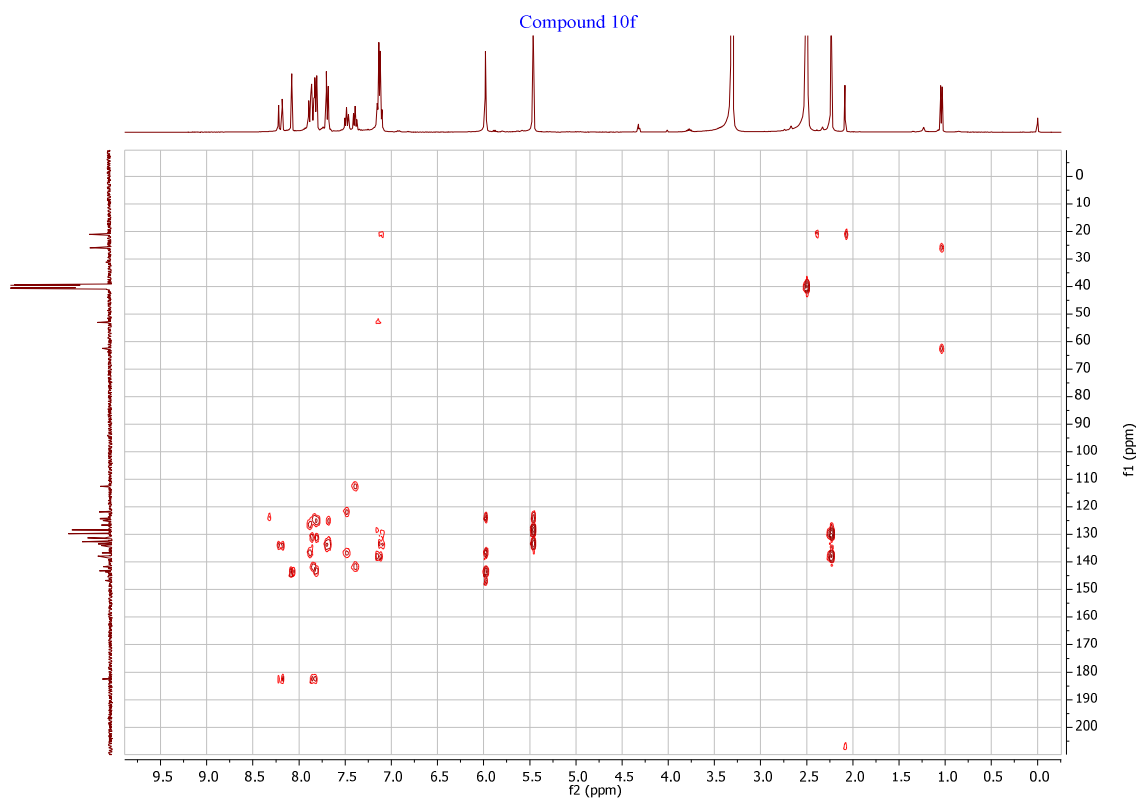


Spectre RMN HQSC du composé **28b**

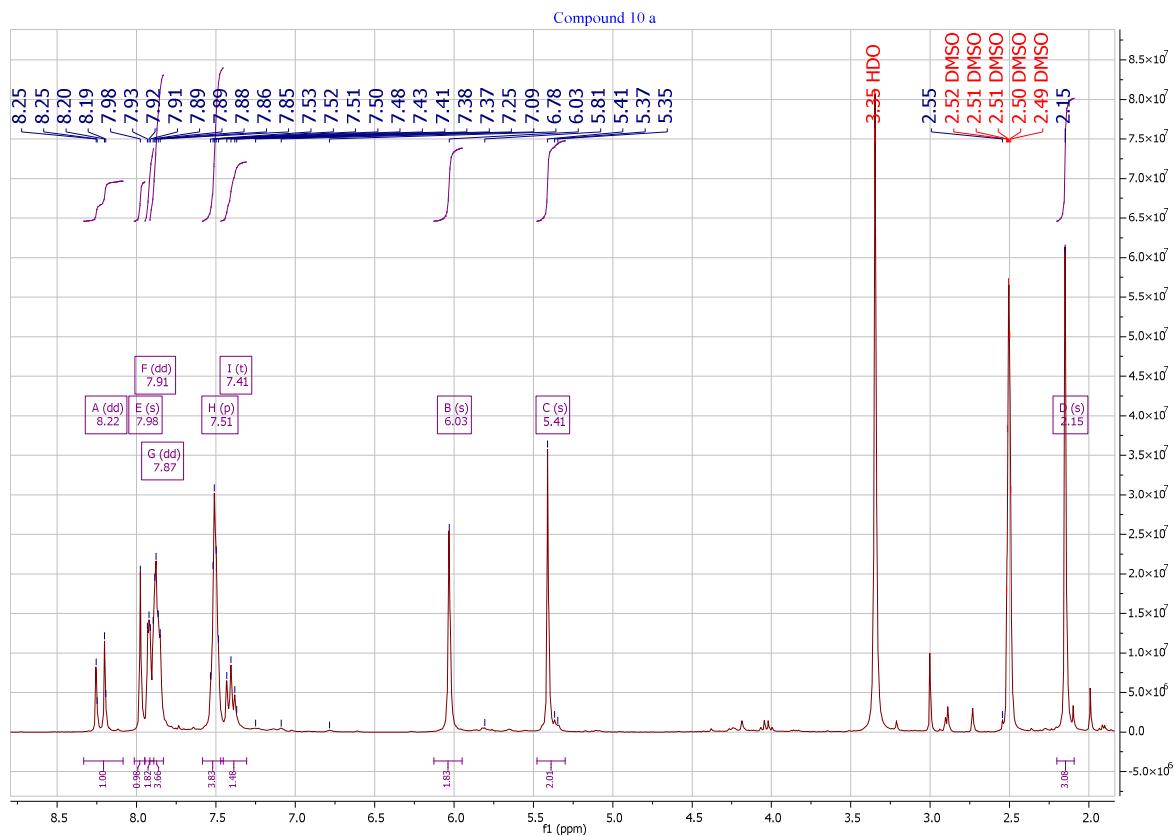
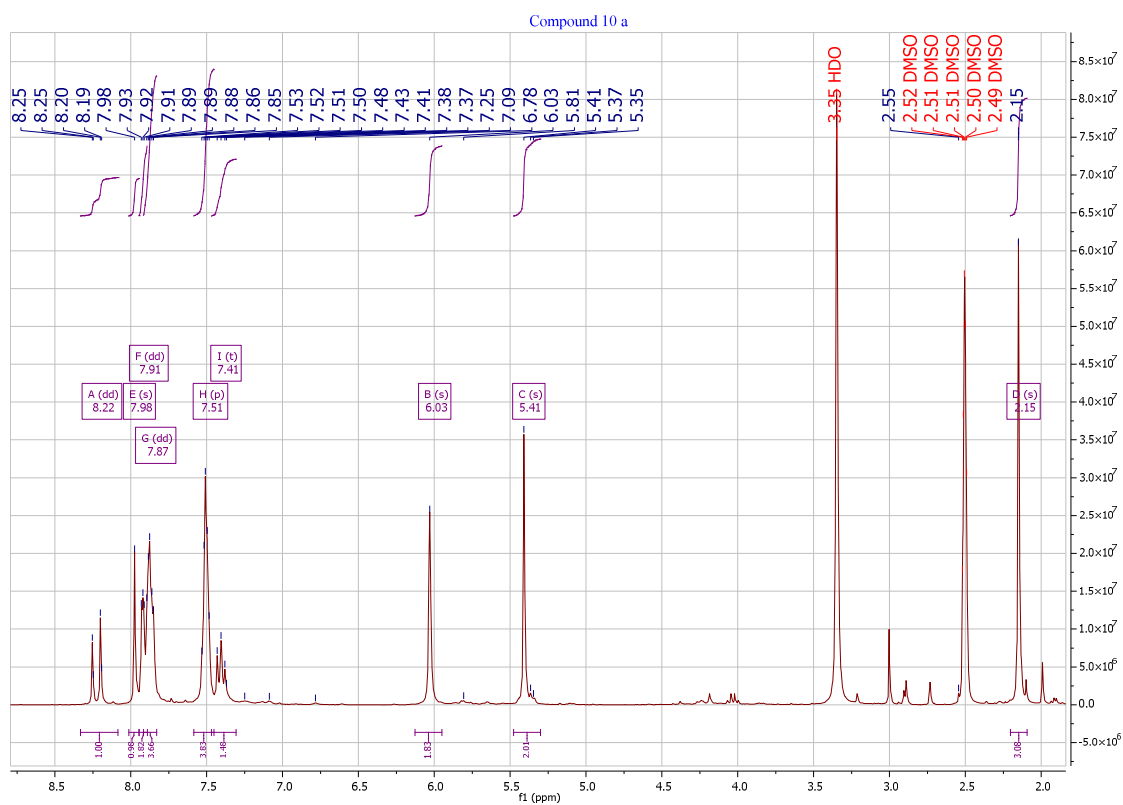
Spectre RMN ^1H du composé **28d** (400 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **28d** (100.1 MHz)

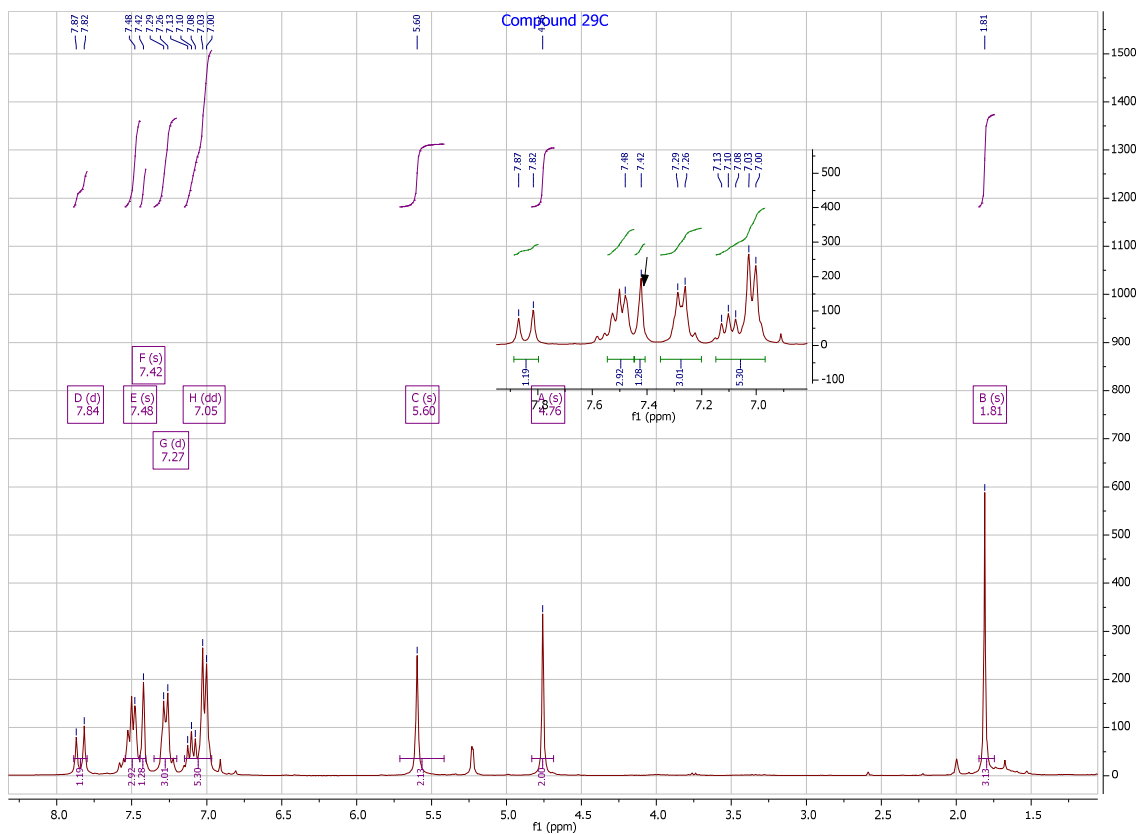
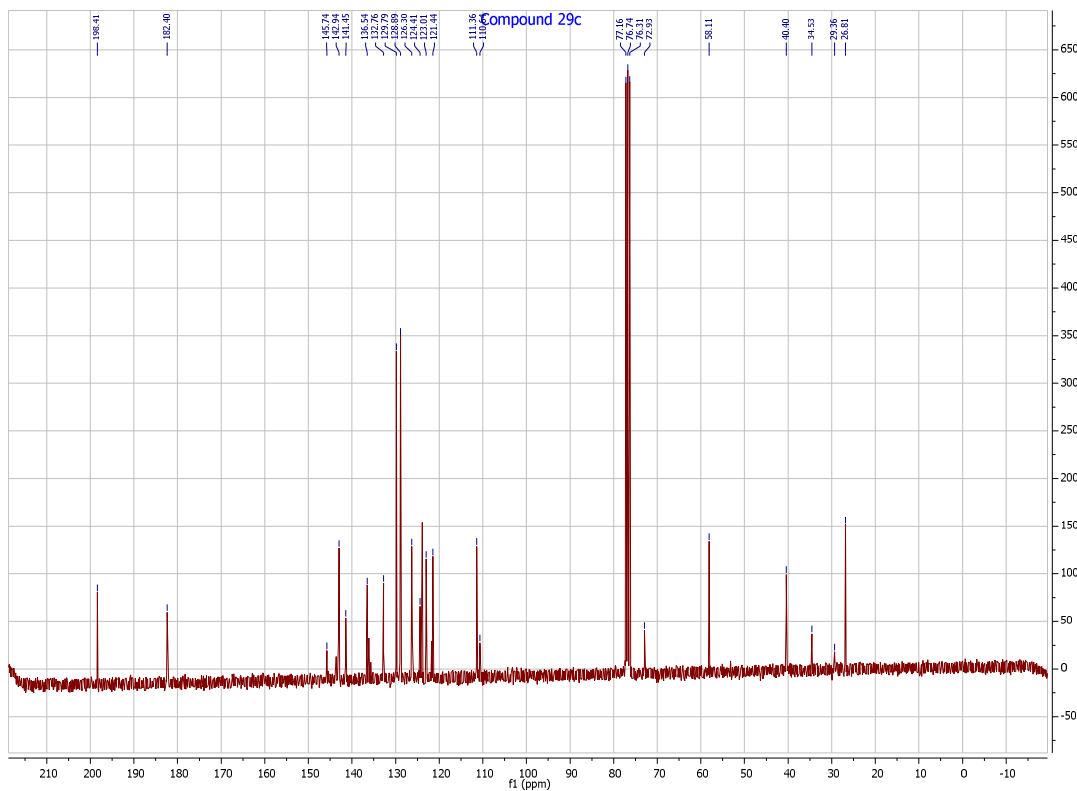


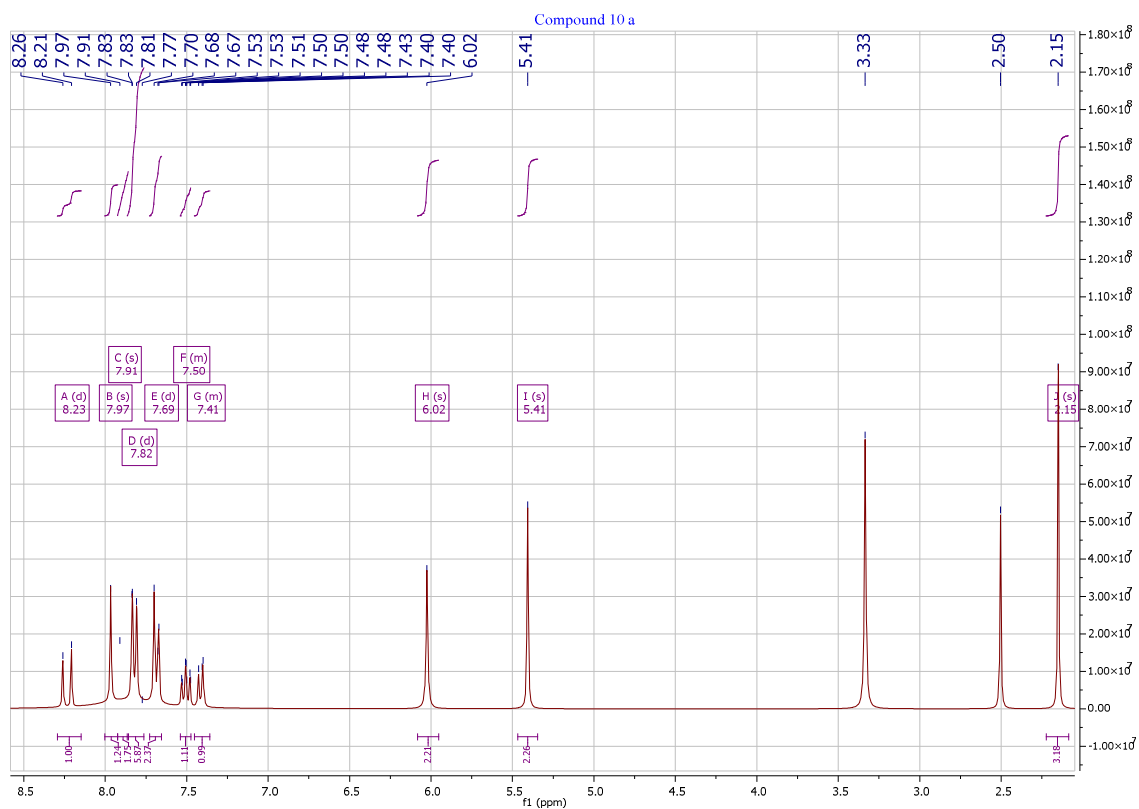
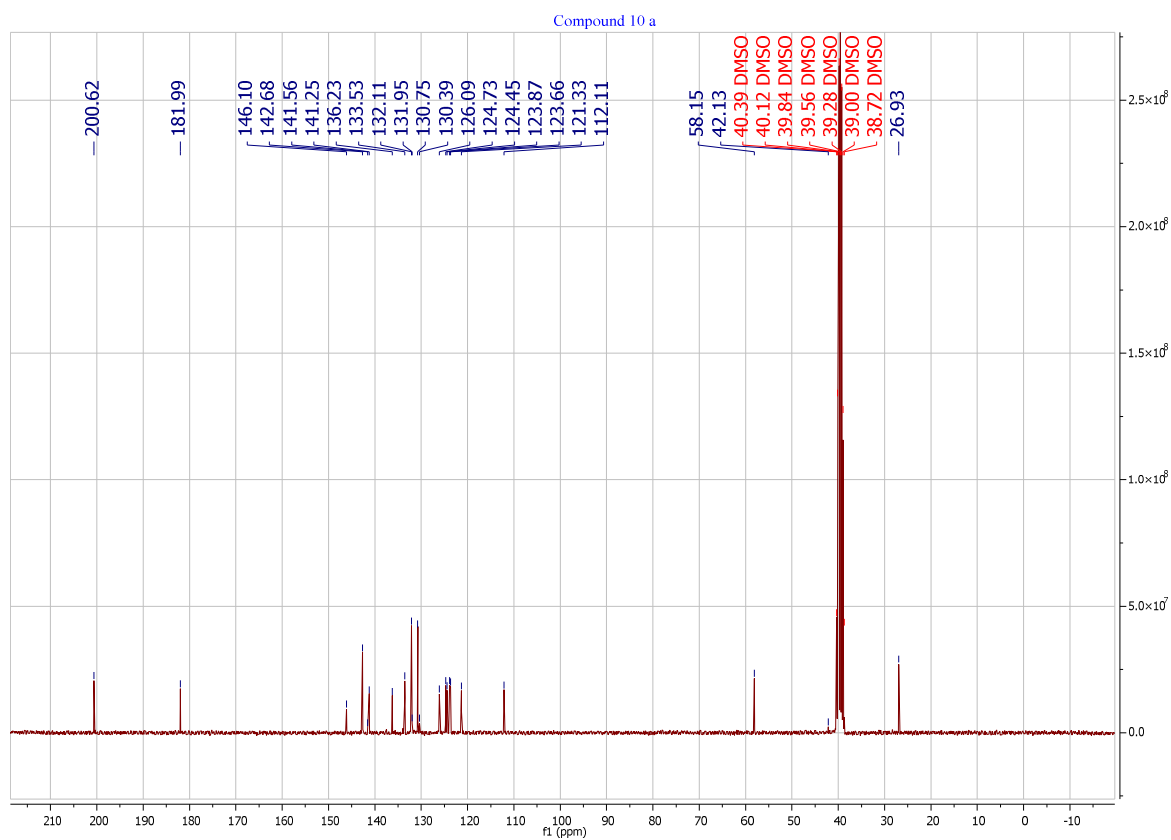
Spectre RMN HMBC du composé **28d**

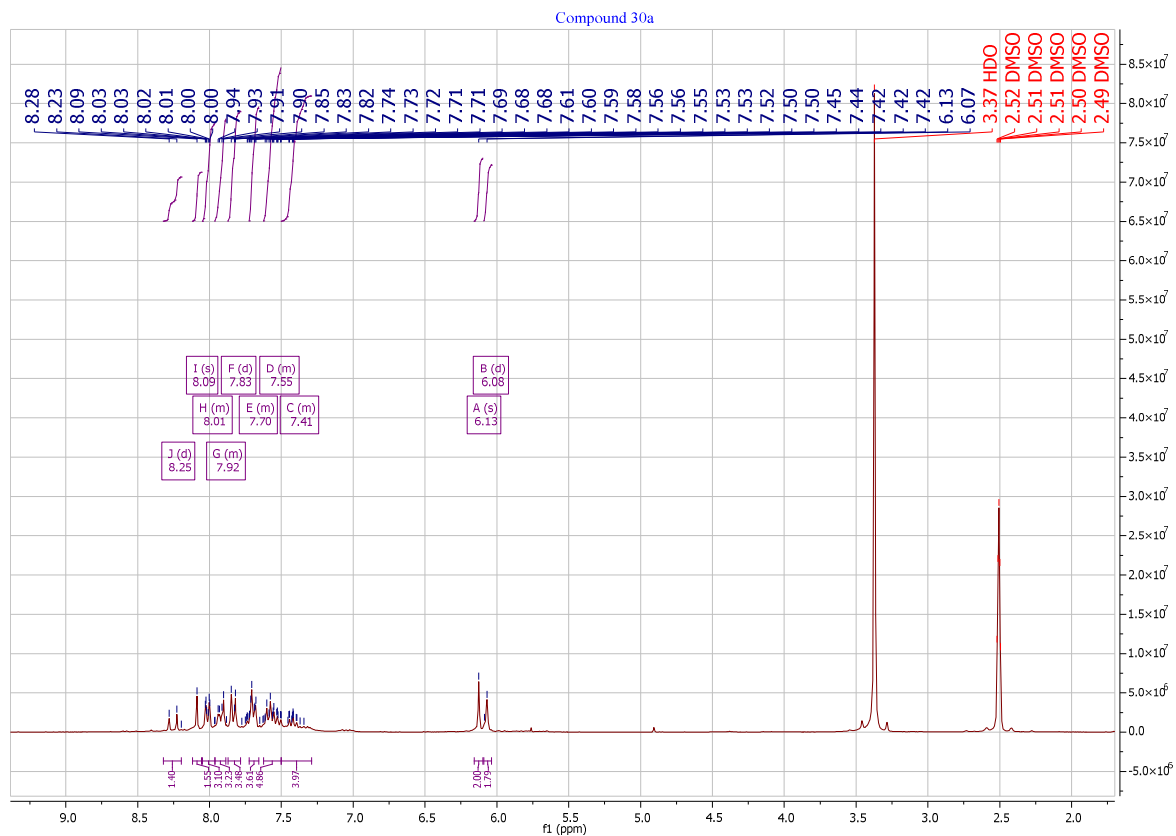


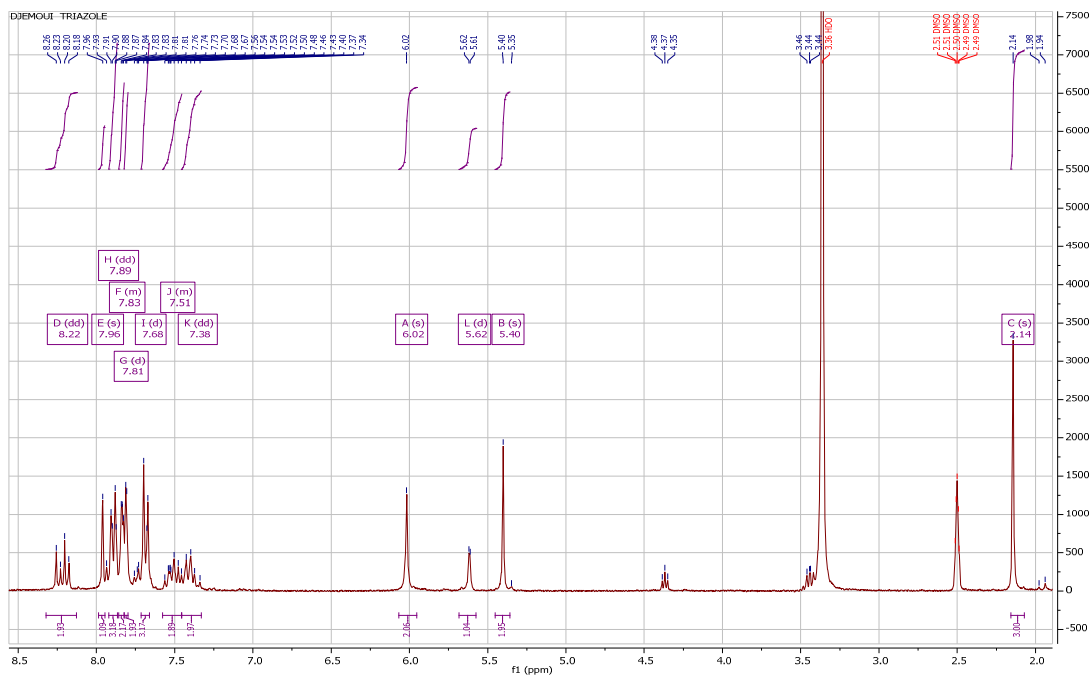
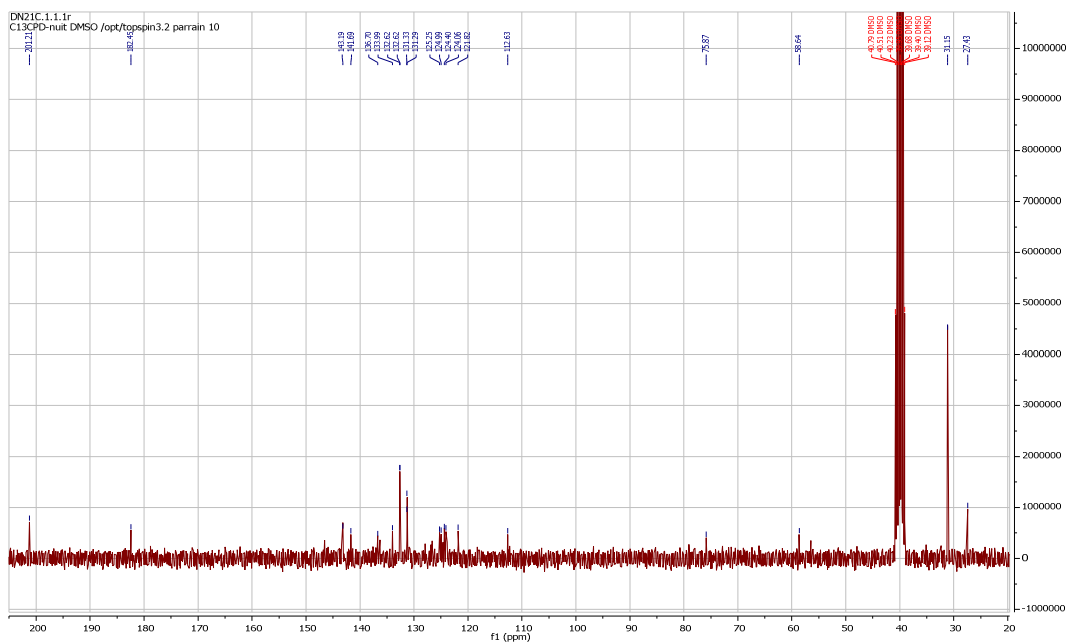
Spectre RMN HMQC du composé **28d**

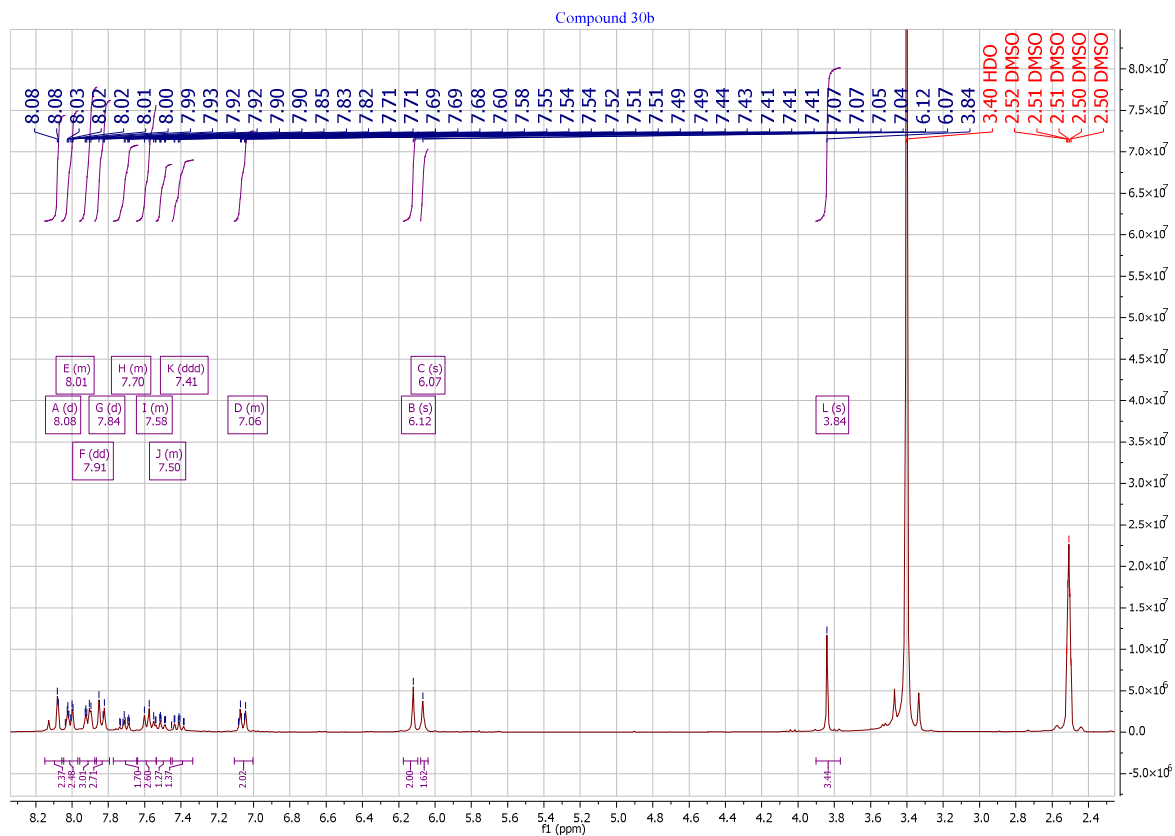
Spectre RMN ^1H du composé **29a** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **29a** (100.1 MHz)

Spectre RMN ^1H du composé **29c** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **29c** (100.1 MHz)

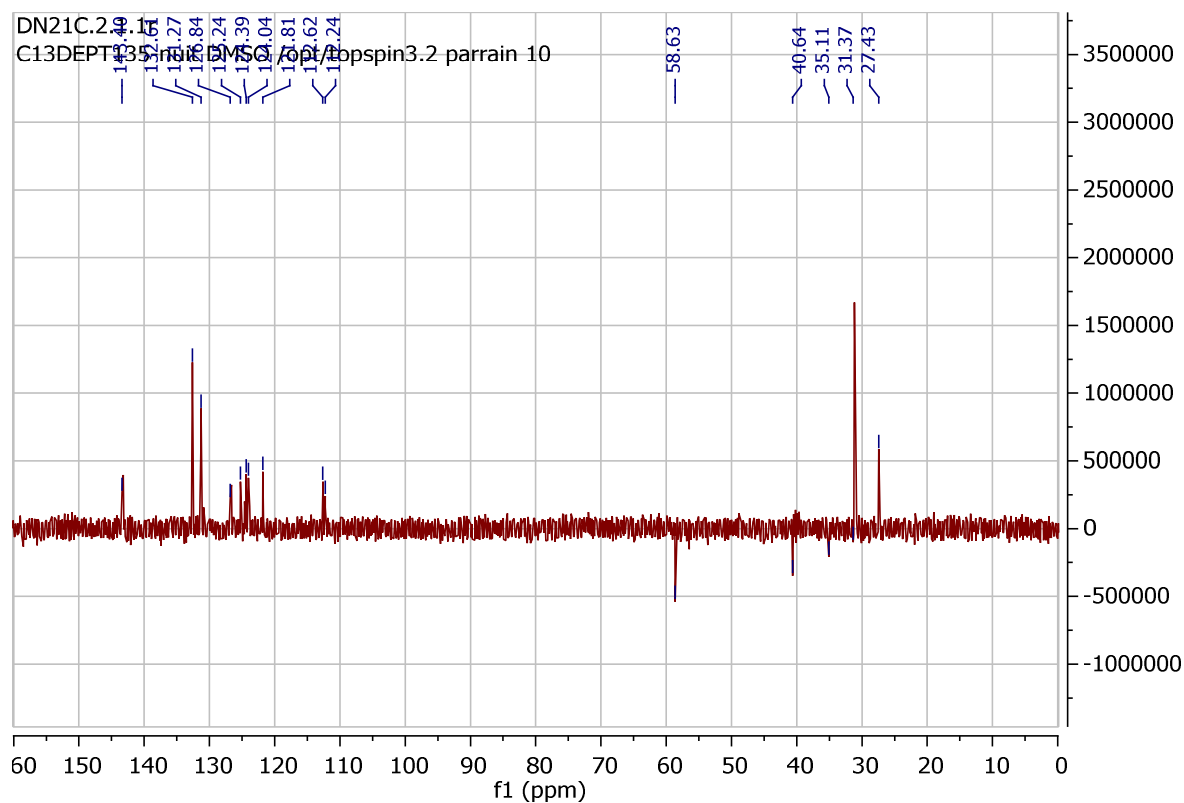
Spectre RMN ^1H du composé **29d** (300 MHz)Spectre RMN ^{13}C du composé **29d** (100.1 MHz)

Spectre RMN ^1H du composé **30 a** (300 MHz)

Spectre RMN ¹H du composé **30b** (300 MHz)Spectre RMN ¹³C du composé **30b** (100.1 MHz)



Spectre RMN ^1H du composé **30 f** (300 MHz)



Spectre RMN dept du composé **30f** (100.1 MHz)



Heterocyclic Letters
 Vol. 8| No.3|561-568|May-July|2018
 ISSN : (print) 2231-3087 / (online) 2230-9632
 CODEN: HLEEAI
<http://heteroletters.org>

SIMPLE AND EFFICIENT SYNTHESIS OF NEWBENZO[4,5]IMIDAZO[1,2-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES USING ACETIC ACID AS CATALYST IN ETHANOL MEDIUM

Amar Djemoui^{1,2,3*}; Mohammed Ridha Ouahrani^{1*}; Abdelkader Naouri^{1,2,4}; Djamila Djemoui¹, Manal Bouzidi²; and Lahrech Mokhtar Boualem³

- ¹ Department of Chemistry, Faculty of Exact Sciences, Echahid Hamma Lakhdar University of El Oued, Algeria.
- ² Department of Chemistry, Faculty of Exact Sciences and Informatics, ZIANE Achour University. Djelfa, Algeria
- ³ Laboratory of Organic Chemistry and Natural Substance, Faculty of Exact Sciences and informatics, ZIANE Achour University. Djelfa, Algeria.
- ⁴ Health Division, Centre of Scientific and Technical Analyses Physico-Chemical BP 384, Seat former Pasma Industrial Zone Bou-Ismaïl, Tipaza, Algeria.
 *Email: djamarchimie@yahoo.fr
 *Email: ouahrani_mr@hotmail.com

ABSTRACT

A series of new 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives **6a-g** were synthesized by simple condensation reaction between 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives **5a-g** and 2-aminobenzimidazole in the presence of catalytic amount of acetic in ethanol are heated under reflux for 2-3 hours. The yield of the synthesized compounds varied from 89-94%. The structures of the compounds obtained were characterized and confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

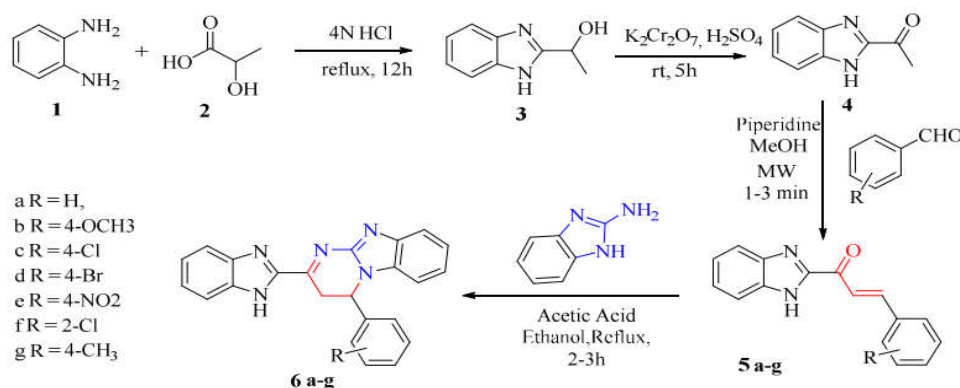
INTRODUCTION

During the last decades, chemists have been interesting on heterocyclic compounds and their various derivatives, especially the one that contains nitrogen, considering that it's excite in nucleic acids, vitamins, proteins and important molecular systems as well as their applications in pharmaceutical and chemical fieldsⁱ⁻ⁱⁱⁱ. Benzimidazole and pyrimidine are one of these heterocyclic aromatic organic compounds containing nitrogen^{iv-v}. The benzimidazole ring system has been found to be an integral part of Vitamin-B12 and in the form of 5,6-dimethyl-1-(α -D-ribofuranosyl) benzimidazole^{vi}. The pyrimidine ring system has wide occurrence in nature as substituted and ring fused compounds and derivatives, including the nucleotides cytosine, thymine and uracil, thiamine (vitamin B1) and alloxan.^{vii} Over the past years, several Pyrimidobenzimidazoles derivatives have been synthesized and widely screened for their biological activities^{viii-xi}. These classes of hetrocycles have found applications in diverse pharmacological areas such as anticancer,^{xii} antiviral,^{xiii-}

^{xiv} antimicrobial, ^{xv-xvi} antibacterial, ^{xvii} antifungal, ^{xviii-xix} anti-inflammatory, ^{xx} antiproliferative activity, ^{xxi} antihypertensive and hypotensive, ^{xxii} potential antineoplastic agents, ^{xxiii} antioxidant, ^{xxiv-xxv} antidiabetics, antibiotic, and antiarrhythmic, ^{xxvi-xxvii}. Due to this wide range of biological and pharmaceutical activities and also industrial applications. Pyrimidobenzimidazoles moieties have received much attention in developing new therapeutic agents. The results of the synthesis of some new benzoimidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives having are reported in this work. The structures of the compounds obtained were characterized and confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C-NMR.

RESULTS AND DISCUSSION

In this work, A simple and practical method for the preparation of new 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives **6a-g** through the condensation reaction of 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives **5a-g** and 2-aminobenzimidazole **7** in the presence of catalytic amount of acetic in ethanol are heated under reflux for 2-3 hours (**Table 2**). The reaction conditions were optimized by conducting the reaction model at different solvents such as methanol, water, ethanol, DMF, Butanol and also under solvent-free condition (**Table 1**). The intermediates **3**, **4** and **5** have been prepared under a method described previously^{xxviii}. A Claisen-Schmidt condensation between 2-acetylbenzimidazole **4** and substituted aromatic aldehydes using the microwave conditions in the presence of a catalytic amount of piperidine leading to obtain the derivatives of 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives **5 a-g**. The precursor **3** was prepared by condensing the O-phenylenediamine **1** with lactic acid **2** in HCl 4N using the condensation of Phillip method^{xxiv}. An oxidation has been carried out on the precursor **3** by potassium dichromate in the sulfuric acid medium leading to the formation of 2-acetyl benzimidazole **4**. The synthetic pathway compounds are provided in (**Scheme 01**). The purity of the synthesized compounds was monitored by TLC and the structures of all compounds were supported by spectral data. The IR, ¹H NMR and ¹³C-NMR are consistent with the proposed structures.



Scheme 01: synthetic route for the preparation of the new 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine **6 a-g**

Table 1: The synthesis of **6a-g** compounds by using different solvents.

| Entry | Catalyst (0.5eq) | Solvent | Time (min) | Temp (°C) | Yield ^a (%) |
|-------|------------------|----------------|------------|---------------|------------------------|
| 1 | AcOH | Free Solvent | 24 | 80 | 75 |
| 2 | AcOH | <i>Ethanol</i> | <i>3h</i> | <i>Reflux</i> | <i>94</i> |
| 3 | AcOH | Methanol | 5 | Reflux | 85 |
| 4 | AcOH | Chloroform | 24 | Reflux | - |
| 5 | AcOH | DMF | 12 | Reflux | 67 |
| 6 | AcOH | Butanol | 24 | Reflux | 81 |

Table 3: Synthesis of products **9a-g** by the reactions of **5a-g** with 2-aminobenzimidazole in the presence of AcOH (0.52mmol), at Reflux in Ethanol.

| | R | Product | Time (h) | Yield ^b (%) | M.P (°C) |
|-----------|---------------------------------|-----------|----------|------------------------|----------|
| 5a | H | 6a | 3 | 92 | 234–236 |
| 5 | 4-OCH ₃ | 6b | 3 | 94 | 222–224 |
| 3 | 4-C ₆ H ₅ | 6c | 2.5 | 93 | 236–237 |
| 4 | 4-Br | 6d | 2 | 92 | 226–227 |
| 5 | 4-NO ₂ | 6e | 3 | 91 | 232–233 |
| 6 | 2-Cl | 6f | 2 | 93 | 224–225 |
| 7 | 4-CH ₃ | 6g | 1.5 | 89 | 245–246 |

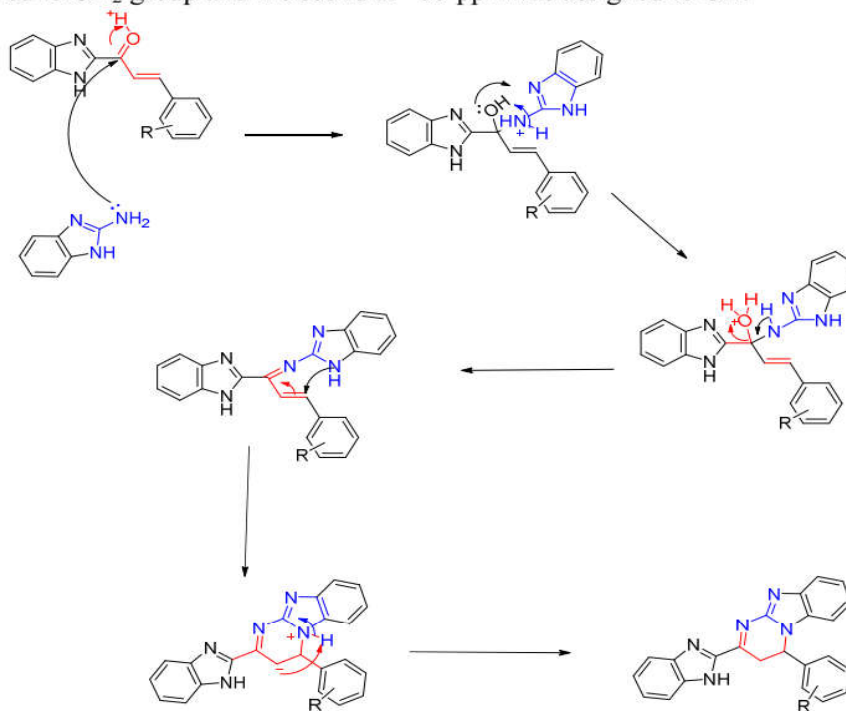
a. Reaction conditions: **5a** (1 mmol), 2-aminobenzimidazole (1 mmol) in the presence of AcOH (0.52mmol), at Reflux in Ethanol.

b. Isolated yield

In IR spectra, an absorption band 3248-3291 cm⁻¹ showing the existence of the NH bond in all compounds **6a-g** which. The C=N stretching absorption for benzimidazole compounds appeared nearly around 1 cm⁻¹, and absorption region of the C=C stretching at 1470 cm⁻¹. The absorption bands of α,β -unsaturated carbonyl system was absent in the spectra of compounds **6a-g** due to the reaction with 2-aminobenzimidazole.

In the result of ¹HMRN, the signal of NH displayed at ~11.5 ppm in the spectra of compounds **6a-g**, corresponding at benzimidazole and we observed two peaks, the first as a triplet at 5.08 for the CH of pyrimidine ring and the second represented as doublets at 2.9 for CH₂ of pyrimidol[1,2-a]benzimidazole. The protons of α,β -unsaturated system was absent due to the reaction with 2-aminobenzimidazole. Other protons appeared in the expected region.

^{13}C NMR confirmed the suggested structure of compounds **6a-g**, by the absent of signals of carbonyl carbon atoms of the chalcone fragment, while the apperencetwo signals of carbonsof thepyrimidol[1,2-a]benzimidazole in the products of **6 a-g**, the first at ~ 34 ppm was assigned to CH_2 group and the scond at ~ 55 ppm was assigned to CH.



Scheme 02: Mechanism proposed for the synthesis of the 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine **6 a-g**

CONCLUSION

In summary, using simple condensation reaction between 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives and 2-aminobenzimidazole in the presence of catalytic amount of acetic in ethanol are heated under reflux, Series of 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives were synthesized. The synthesized compounds were obtained in excellent yields and identified by melting point and characterized by IR, ^1H NMR and ^{13}C RMN.

EXPERIMENTAL SECTION

Most of the materials used in this work are Sigma Aldrich brand commercial products and have been used without further purification. The melting points were taken by using a Kofler bench melting point apparatus. The purity of the synthesized all compounds was checked by TLC using silica gel-60 F 254 aluminium sheets using Ethyl acetate: Petroleum ether (3:7) as eluent and visualized in a ultra violet chamber. IR spectra were recorded on ALPHA's Platinum ATR single reflection diamond ATR spectrophotometer. The ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300 MHZ FTNMR spectrophotometer in CDCl_3 and

DMSO. Chemical shift were recorded in parts per million (ppm) downfield from TMS as an internal reference and the following multiplicity abbreviations were used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. All chemicals were obtained from Merck and were used without further purification.

General procedure for synthesis of 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives (5a-g): A solution of 2-acetyl-benzimidazole (3.2g, 20 mmol) and the diversely substituted aromatic aldehyde (24mmol) in 40 ml of absolute methanol were taken in a flask. 0.2mmol of Piperidine was added and the reaction mixture was irradiated in a domestic microwave oven for 1 minute to 3 minutes at the power of 360 watts, the reaction is followed by thin layer chromatography using silica gel. the reaction mixture cooled to room temperature. Then poured onto crushed ice water. The product obtained is filtered and washed with distilled water. The compounds obtained recrystallized in suitable solvent^{xxviii}.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (5a). Yield (93%). Pale-yellow crystals. Mp 196–197°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3241 (N–H), 1656 (C=O), 1592 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H, NH), 8.13 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.49 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 7.37 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 180.96, 148.98, 144.21, 134.29, 131.06, 129.11, 128.88, 124.42, 121.58.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (5b): Yield (83%). Yellow crystals. Mp 185–187°C IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3253 (N–H), 1651 (C=O), 1573 (C=N), ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.48 (s, 1H, NH); 8.03 (d, J = 15.9, 1H); 7.96 (d, J = 15.9, 1H); 7.76 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H). 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.48, 162.30, 149.11, 145.93, 143.72, 133.85, 131.11, 127.41, 126.29, 123.74, 121.84, 118.63, 114.51, 112.15, 55.45.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-chlorophenyl) prop-2-en-1-one (5c) Yield (89%). Yellow crystals. Mp 201–202°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3261 (N–H), 1660 (C=O), 1594 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.07, 149.14, 142.88, 138.36, 135.83, 133.47, 130.72, 129.34, 124.63, 122.50.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-bromophenyl) prop-2-en-1-one (5d). Yield (84%). Yellow crystals. Mp 222–223°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3249 (N–H), 1659 (C=O), 1596 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H, NH), 8.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.42, 149.47, 143.34, 134.52, 134.13, 132.64, 132.49, 131.31, 130.94, 126.82, 125.01, 122.90.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-nitrophenyl) prop-2-en-1-one (5e): Yield (91%). Yellow crystals. Mp 204–205°C . IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3267 (N–H), 1668 (C=O), 1591 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.78 (s, 1H, NH), 8.70 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.46, 149.49, 138.31, 134.16, 132.05, 131.66, 129.88, 128.16, 127.66, 124.21, 124.13.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(2-chlorophenyl) prop-2-en-1-one (5f): Yield (93%). Yellow crystals. Mp 204–205°C . IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3267 (N–H), 1668 (C=O), 1591 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.52 (s, 1H, NH), 8.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-

d₆) δ 180.46, 148.49, 138.41, 134.26, 132.05, 131.66, 129.88, 128.16, 127.66, 124.26, 124.07.

1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(p-tolyl) prop-2-en-1-one(5g). Yield (86%). Yellow crystals. Mp 195–196°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3251 (N–H), 1653 (C=O), 1577 (C=N), ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.54 (s, 1H, NH); 8.30 (d, J = 16, 1H); 7.96 (d, J = 16, 1H); 7.76 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H). 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 182.38, 161.30, 149.15, 146.73, 141.72, 133.85, 131.11, 127.41, 126.29, 123.74, 121.84, 118.63, 114.51, 112.15, 55.45.

General procedure for synthesis 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo [1,2-a]pyrimidine (6 a-g): 2-amino benzimidazole (1 mmol) and 5 a-g compounds (1 mmol) were taken in ethanol in a 50 mL round bottomed flask and stirred for 5 min. AcOH (0.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at reflux for 2-3 h. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the crude mixture was partitioned between H₂O and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The compounds obtained recrystallized in ethanol absolute.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6a): Yield (92%). yellowish green solid. Mp 234–236°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3267 (N–H), 1591 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 1H), 7.04 (dtd, J = 0.8, 1.6, 6.5 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 0.6, 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 139.80, 137.58, 135.30, 128.57, 127.79, 127.57, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 53.59, 32.71.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-methoxyphenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6b) : Yield (94%). yellowish grey solid. Mp 222–224°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3235 (N–H), 1598 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.35 – 7.17 (m, 6H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 5.00 (t, J = 0.6, 9.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 158.29, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 137.58, 135.30, 134.78, 128.75, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 114.14, 113.49, 111.10, 55.40, 53.56, 32.13.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6c) : Yield (93%). yellowish green solid. Mp 236–237°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3259 (N–H), 1589 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 3.5, 5.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.11 (m, 7H), 7.04 (ddq, J = 0.7, 1.5, 7.6 Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 2.92 (d, J = 9.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.97, 137.58, 135.30, 130.25, 129.25, 128.53, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 55.28, 34.49.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-bromophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6d) : Yield (92%). yellowish green solid. Mp 226–227°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3271 (N–H), 1584 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 1.5, 7.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.21 (ddd, J = 1.7, 7.3, 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 5.00 (td, J = 0.6, 9.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.28, 137.58, 135.30, 130.14, 126.69, 125.08, 121.92, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 54.96, 34.24.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(4-nitrophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6e) : Yield (91%). yellowish green solid. Mp 232–233°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.17 (m, 11H), 5.00 (tt, J = 0.6, 9.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 9.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 146.79, 145.06, 143.06, 142.41, 141.49, 137.58, 135.30, 126.32, 125.08, 124.79, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 55.75, 33.78

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(2-chlorophenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6f) : Yield (93%). yellowish brown solid. Mp 224–225°C. IR spectrum, ν, cm⁻¹: 3261 (N–H), 1575 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (td, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 5H), 6.99 (ddd, J = 1.6, 6.7, 8.0 Hz, 1H), 5.01 (td, J = 0.6, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 9.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 140.83, 137.58, 135.30, 134.74, 131.03, 130.16, 128.79, 126.09, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 53.99, 33.56.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-(p-tolyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine (6g) : Yield (89%). yellowish brown solid. Mp 245–246°C. IR spectrum, ν, cm⁻¹: 3263 (N–H), 1585 (C=N). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 4H), 7.45 – 7.24 (m, 3H), 7.29 – 7.02 (m, 6H), 5.09 (t, J = 0.6, 9.1 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.43, 150.69, 145.06, 142.41, 141.49, 138.80, 137.58, 136.92, 135.30, 129.66, 126.09, 125.08, 121.43, 121.31, 121.17, 118.59, 117.11, 113.49, 111.10, 54.96, 34.80, 18.97.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful to Pr. Farid Messelmi the Dean of Faculty of Exact Sciences and informatics, Djelfa University, for providing necessary laboratory facilities to carry out the research work smoothly. The authors are thankful to Ministry of Higher Education and Scientific Research in Algeria for its financial support.

REFERENCES

- i. Fan W . In: Katritzky AR, Rees CW, Scrven EEV (eds) *Comprehensive heterocyclic chem II.*, vol 4. 1996. Pergamon Press, Oxford, pp 1–126
- ii. Somnath Nag, Amita Mishra, and Sanjay Batra., *Eur. J. Org. Chem.*, **1**,4334(2008).
- iii. Joule, J.A. and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry.*, 4thEd., Blackwell Publishing, pp:369.(2000).
- iv. P. Barot, Kuldipsinh; Nikolova, Stoyanka; Ivanov, Illiyan; D. Ghate, Manjunath, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.*, **13**, 1421(2013).
- v. Jitendra K. Gupta, Anshu Chaudhary, Rupesh Dudhe, Kumari Varuna, P. K. Sharma and P. K. Verma, *international journal of pharmaceutical sciences and research.*, **3**, 34(2010).
- vi. R. Bonnett, *Chem. Rev.*, **63**, 573 (1963).
- vii. K. S. Jain, T. S. Chitre, P. B. Miniyar, M. K. Kathiravan, V. S. Bendre, V. S. Veer, S. R. Shahane and C. J. Shishoo., *current science*, **90**,793(2006).
- viii. M. V. Reddy, J. Oh, and Y. T. Jeong, *Comptes Rendus Chimie.*, **17**, 484(2014).
- ix. Richa Goel, Vijay Luxami and Kamaldeep Paul., *RSC Advances.*, **5**, 81608(2015).
- x. Y. Cui, J. Wang, J. Yin, C. Ji, and C. Guo, *Chinese Journal of Applied Chemistry.*, **1**,53,(2010).
- xi. Ramin Ghorbani-Vaghei, Zahra Toghraei-Semiromi, Rahman Karimi-Nami, and Zahra Salimi., *Helvetica Chimica Acta*, **97**,779(2014).
- xii. R. J. L. Catena, G. L. Farrerons, S. A. Fernandez, C. C. Serra, L. D. Balsa, A. C.

- Lagunas, R. C. Salcedo and G. A. Fernandez, WO05014598A1, 2004 *Chem. Abstr.*, **142**, 240458z(2005).
- xiii. A. Gueiffier, Y. Blache, J. P. Chapat, A. Elhakmaoui, E. M. Essassi, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, O. Chavignon, J. C. Teulade & F. Fauvelle., *Nucleosides and Nucleotides.*, **14**, 551(1995).
- xiv. A. Gueiffier, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J.-C. Teulade, A. Kerbal, E. M. Essassi, J.-C. Debouzy, M. Witvrouw, Y. Blache, J. Balzarini, E. D. Clercq and J.-P. Chapat, *J. Med. Chem.*, **39**, 2856(1996).
- xv. G. R. Revankar, T. R. Matthews and R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **18**, 1253(1975).
- xvi. R. Nimmala Srinivas, C. Kistareddy, B. Balram and B. Ram., *Der PharmaChemica.*, **4**, 2408(2012).
- xvii. Y. Rival, G. Grassy and G. Michel, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1170(1992).
- xviii. Y. Rival, G. Grassy, A. Taudou and R. Ecalle, *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 13(1991).
- xix. P. J. Beeswick, I. B. Campbell, A. Naylor, PCT Int. Appl. WO9631509, 1996, *Chem. Abstr.*, **126**, 8117j(1997).
- xx. S. Laneri, A. Sacchia, M. Gallitelli, F. Arena, E. Luraschi, E. Abignente, W. Filippelli and F. Rossi, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 163,(1998).
- xxi. R. Aeluri, M. Alla, S. Polepalli, N. Jain. *Eur J Med Chem.*, **15**, 18 (2015).
- xxii. Abdel-Nasser A. El-Shorbagi and Mostafa A. Husein, *DerPharmaChemica.*, **7**(4), 190(2015)
- xxiii. El-Sayed Badawey, Tomas Kappe, *J. Heterocyclic. Chem.*, **32**, 1003(1995).
- xxiv. D. J. Hadjipavlou-Litina, and T. Choli-Papadopoulou, *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **46**, 297(2011).
- xxv. S. P. Vartale, P. N. Ubale, S. G. Sontakke, N. K. Halikar, and M. M. Pund, *World Journal of Pharmaceutical Sciences.*, **2**, 665(2014).
- xxvi. A. C. White and R. M. Black. US Patent 3, 989, 709, (1997); *Chemical Abstract* **86**, 72694c (1977).
- xxvii. P. F. Asobo, H. Wahe, J. T. Mbafor, A. E. Nkengfack, Z. T. Fomum, E. F. Sopbue, and D. Döpp, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions.*, **1**, 457(2001).
- xxviii. Gangadhar A. Meshram, Vipul A. Vala., *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **51**(1), 44 (2015).
- xxix. M. Phillip, *J. Chem. Soc. C*, **12**. 1143(1971).

Received on July 2018.

ملخص: في هذا العمل تم تصنيع سلسلة من مركبات هجين تريازول-بنزيميدازول-كالكون عن طريق كيمياء النقر ، بين مشتقات أزيدية اروماتية مختلفة و عدة مركبات بنزيميدازولية مستبدلة تحمل شق كالكون. تم تحضير الكينات البدء عن طريق ألكلة النيتروجين باستعمال أساس كمحفز لمركبات بنزيميدازولية-كالكونية سابقة التركيب. بواسطة الرنين المغناطيسي النووي (1D ، 2D) وتقنيات الطيف الكتلي تم تمييز جميع المركبات . بواسطة ارتباطات HMBC تم تحديد أيزومر 1-4- تريازول-بنزيميدازول-شالكون الوحيد. اهتمنا أيضا في هذه الأطروحة لتوليف مشتقات اميدازو بيريميدين جديدة بواسطة تكثيف بسيط ل 2-أمينوبنزيميدازول على مشتقات بنزيميدازول-كالكون. قمنا ايضا بدراسة الفعالية المضادة للباكتيريا و المضادة للسرطان (سرطان الثدي و سرطان المثانة) لبعض مشتقات هجين تريازول-بنزيميدازول-كالكون فكانت الفعالية متوسطة الى فوق المتوسطة على الغالب.

Abstract:In this work novel series of triazole-benzimidazole-chalcone hybrid compounds have been synthesized via click chemistry, between different aromatic azide derivatives and several substituted benzimidazole terminal alkynes bearing a chalcone moiety. The starting alkynes are prepared via base-catalyzed nitrogen alkylation of a pre-synthesized benzimidazole-chalcone substrates. All the intermediates as well as the final products are fully characterized by 1D and 2D NMR and mass spectrometry techniques. HMBC correlations permits the identification of unique 1,4-disubstitued triazole-benzimidazole-chalcone isomer. We are also interested in this thesis to the synthesis of new imidazo [1,2-a] pyrimidine derivatives by a simple condensation of 2-aminobenzimidazole with benzimidazole-chalcone derivatives. Antibacterial and anticancer biological tests (breast cancer and prostate cancer) of a few triazole-benzimidazole-chalcone hybrids have been performed, the results obtained are moderate.

Résumé: Dans ce travail, une nouvelle série de composés hybrides triazole-benzimidazole-chalcone a été synthétisée par la chimie du clic, entre différents dérivés d'azotures aromatiques et plusieurs alcynes terminaux benzimidazole substitués portant un fragment chalcone. Les alcynes de départ sont préparés par alkylation d'azote catalysée par une base d'un substrat de benzimidazole-chalcone pré-synthétisé. Tous les produits intermédiaires ainsi que les produits finaux sont entièrement caractérisés par les techniques de RMN 1D , 2D et de spectrométrie de masse. Les corrélations HMBC permettent l'identification de l'isomère unique 1,4-disubstitué de triazole-benzimidazole-chalcone. Nous sommes aussi intéressés dans cette thèse à la synthèse de nouveaux dérivés d'imidazo [1,2-a] pyrimidine par une simple condensation de 2-aminobenzimidazole sur les dérivés benzimidazole-chalcone. Des testes biologiques antibacterienne et anticoncereuse (cancer du sein et cancer du prostate) de quelques hybrides triazole-benzimidazole-chalcone ont été effectuée, les resultats obtenus sont modérés.