



Institut National Polytechnique

Félix HOUPHOUËT-BOIGNY



---

## THÈSE UNIQUE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE**

**FÉLIX HOUPHOUËT-BOIGNY EN SCIENCES DES**

**PROCÉDÉS CHIMIQUES, ALIMENTAIRES ET**

**ENVIRONNEMENTAUX**

Spécialité : **Chimie Organique**

Présentée par :

**KALO Mabintou**

---

## SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE A FONCTIONS DIMERCAPTO ACRYLONITRILE ET DIMERCAPTO PROPÉNONE

---

A Soutenir le 24 novembre 2020 devant le jury composé de :

<b>M. YAO Kouassi Benjamin (Professeur Titulaire, INP-HB/Yamoussoukro)</b>	<b>Président</b>
<b>M. SISSOUMA Drissa (Professeur Titulaire, UFHB/Abidjan)</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Mme LOUDNI Lynda Épouse EKOU (Professeur Titulaire, UNA/Abidjan)</b>	<b>Rapporteuse</b>
<b>M. BEDI Sahouo Gustave (Professeur Titulaire, ENS/Abidjan)</b>	<b>Examineur</b>
<b>M. SORO Yaya (Professeur Titulaire, INP-HB/ Yamoussoukro)</b>	<b>Directeur de thèse</b>



Institut National Polytechnique

Félix HOUPHOUËT-BOIGNY



---

## THÈSE UNIQUE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE**

**FÉLIX HOUPHOUËT-BOIGNY EN SCIENCES DES**

**PROCÉDÉS CHIMIQUES, ALIMENTAIRES ET**

**ENVIRONNEMENTAUX**

Spécialité : **Chimie Organique**

Présentée par :

**KALO Mabintou**

---

### **SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DERIVES DU BENZIMIDAZOLE A FONCTIONS DIMERCAPTO ACRYLONITRILE ET DIMERCAPTO PROPENONE**

---

A Soutenir le 24 novembre 2020 devant le jury composé de :

<b>M. YAO Kouassi Benjamin (Professeur Titulaire, INP-HB/Yamoussoukro)</b>	<b>Président</b>
<b>M. SISSOUMA Drissa (Professeur Titulaire, UFHB/Abidjan)</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Mme LOUDNI Lynda Épouse EKOU (Professeur Titulaire, UNA/Abidjan)</b>	<b>Rapporteure</b>
<b>M. BEDI Sahouo Gustave (Professeur Titulaire, ENS/Abidjan)</b>	<b>Examineur</b>
<b>M. SORO Yaya (Professeur Titulaire, INP-HB/ Yamoussoukro)</b>	<b>Directeur de thèse</b>

**DEDICACES**

*Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux*

*« O Allah! Personne ne peut retenir ce que Tu donnes et personne ne peut donner ce que Tu gardes, et n'importe quel travail (chance ou richesse) ne peut servir à quiconque contre Ta volonté et Tes décrets ».*

*.....Et endure ce qui t'arrive avec patience. Telle est la résolution à prendre dans toute entreprise*

DEDICACES

*Gloire à Allah qui, dans Sa majesté infinie, nous a permis de mener à bien la production de ce travail.*

*A mon père **KALO Mamourou** et ma mère **MARIAME Bamba**.*

*A **COULIBALY Karim**, mon mari, mon complice et ami.*

*A mon fils, **COULIBALY Cheick Younous Sina**, mon plus beau cadeau. Te voir me conforte à l'idée de poursuivre l'exaltante œuvre de recherche.*

*A mes frères et sœurs*

*A ma belle-mère **BAH Chantal***

*Aux familles **KALO, BAMBA** et **COULIBALY**.*

*A tous ceux qui me sont chers pour leur présence de tous les instants et leur soutien ; qu'ils reçoivent toute mon affection et ma reconnaissance.*

### REMERCIEMENTS

*Ce travail a été réalisé au laboratoire des Procédés Industriels de Synthèse, de l'Environnement et des Energies Nouvelles (LAPISEN) de l'Ecole Doctorale Polytechnique (EDP) l'Institut National Polytechnique Félix Houphouët-Boigny (INP-HB) de Yamoussoukro. Nous remercions le laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules (LCTB) de l'Université Félix Houphouët-Boigny de Cocody pour la réalisation de la synthèse de quelques molécules. Nos remerciements vont à l'endroit de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) de l'Université Claude Bernard Lyon I pour l'octroi de réactifs chimiques, la synthèse des molécules et la réalisation des analyses spectroscopiques. Nous remercions également le département des Sciences végétales et de la Biotechnologie, faculté de Sciences Naturelles, Université de Jos, Nigeria pour l'évaluation des activités antifongiques de certaines de nos molécules. Aussi remercions-nous le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de la Côte d'Ivoire pour l'octroi de la bourse de stage en France. Que ces institutions trouvent ici, l'expression de notre reconnaissance.*

*Je remercie **M.YAO Kouassi Benjamin**, Professeur Titulaire, Directeur du LAPISEN et Directeur de l'Ecole Doctorale Polytechnique de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour tous les conseils qu'il nous a prodigué dans le cadre de notre travail. Sa perpétuelle invite au travail bien fait nous a été d'un apport considérable dans la compréhension des enjeux de la recherche scientifique. Je lui exprime ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*J'exprime ma profonde gratitude à M. **SORO Yaya**, Professeur Titulaire à l'INP-HB, d'avoir accepté la direction de cette thèse, pour l'encadrement de qualité, la confiance et le soutien moral. Empreint d'un sens élevé de la rigueur, il n'a eu de cesse de m'édifier par son expertise pédagogique et sa démarche, hautement méthodique. Il n'a ménagé ni son temps ni ses efforts toutes les fois qu'il s'est agi d'éclairer ma lanterne. Sa passion pour la recherche m'aura donné l'occasion de voir à l'œuvre un Maître. Je lui sais gré de m'avoir inculquée les aptitudes du bon chercheur non sans souligner sa grande humilité.*

*Il m'est particulièrement agréable d'adresser mes vifs remerciements à M. **OUATTARA Mahama**, Maître de Conférences au Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire pour un séjour, pour le soutien sans faille dans le*

## **Remerciements**

---

cadre de ce travail. Ses conseils, son dévouement pour la recherche et ses qualités scientifiques ont largement contribué à la bonne marche de ce travail de recherche.

J'aimerais trouver les mots pour exprimer ma reconnaissance à M. **Peter GOEKJIAN**, Professeur Titulaire à l'Université Claude Bernard Lyon 1, pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche dans le cadre d'un stage doctoral. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour l'intérêt manifesté, la confiance témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour. Il a su me donner les mots d'encouragement et les conseils essentiels au bon déroulement de ce projet. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude. Merci du fond du cœur pour tous ces bons moments.

Il m'est particulièrement agréable d'adresser mes vifs remerciements à **Mme LOUDNI Lynda Épouse EKOU**, Professeur Titulaire, à l'Université Nangui Abrogoua, qui malgré ses nombreuses occupations, a accepté d'être rapporteur de cette thèse.

Qu'il me soit permis de remercier M. **SISSOUMA Drissa**, professeur titulaire à l'université Félix Houphouët Boigny, qui a accepté d'apporter sa contribution en tant que rapporteur malgré un emploi du temps chargé. Ses remarques et suggestions pertinentes contribueront à améliorer le contenu de ce travail.

Je remercie également M. **BEDI Sahouo Gustave**, Professeur Titulaire à l'Ecole Normale Supérieure, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de porter un regard critique sur ce travail. Ses remarques et suggestions pertinentes avisées enrichiront incontestablement ce travail.

J'exprime toute ma reconnaissance aux enseignants-chercheurs de l'Ecole Doctorale Polytechnique et, au personnel administratif.

J'exprime mes vifs remerciements aux Docteurs **KONE Aboudramane** et **CAMARA Etienne** pour leur contribution dans la réalisation de ce travail. Soyez remerciés pour toute la compréhension et la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard.

Mes remerciements vont à l'endroit des Docteurs **COULIBALY Songuigama** et **N'GUESSAN Jean Paul** pour leur soutien et leur collaboration.

Mes remerciements vont à toutes les équipes de ICBMS, le personnel administratif et surtout aux membres de l'équipe LCO2-Glycosciences. Je tiens à exprimer particulièrement toute ma gratitude au doctorant **MAHUMMUD Idris** pour sa sympathie et la bonne ambiance au Laboratoire.

Je remercie tout particulièrement **SIGNO Kouassi Amedé**, pour son amitié, sa sympathie et son soutien indéfectible à mon égard.

## **Remerciements**

---

*J'exprime mes sincères remerciements aux docteurs du Laboratoire des Procédés Industriels de Synthèse, de l'Environnement et des Energies Nouvelles, en particulier à **KONE Kouwelton Patrick Franck Olivier, KOUASSI Esaïe Kouadio Appiah et SEKA Clovis.***

*J'exprime mes sincères remerciements aux doctorants du Laboratoire des Procédés Industriels de Synthèse, de l'Environnement et des Energies Nouvelles, en particulier à **BOHUI Serge Pacome et Mme SORO née COULIBALY Aïssata.***

*Je demeure sensible à toute la sympathie dont ont fait preuve à mon égard tous les camarades étudiants en thèse. Puisse cela continuer à jamais dans une ambiance toujours amicale et fraternelle.*

*Chers **KALO Mamourou et MARIAME Bamba**, mes géniteurs, vous avez toujours et continuez de croire en votre fille. Veuillez recevoir la marque de mon amour à votre égard. Qu'il me soit permis de bénéficier davantage de votre sagesse.*

*Que mon mari, **COULIBALY Karim**, trouves-en ce propos, certes laconique mais issu du tréfonds de mon cœur, l'expression de mes remerciements les plus sincères pour son indicible attention.*

*Que mon frère **KALO Lassina**, trouve ici ma reconnaissance infinie.*

*Merci à maman **BAH Chantal**. Ce travail est assurément la résultante de ta patience et de ta compréhension.*

*Merci à maman **KARIMA Ouis** pour sa gentillesse et ses conseils tout au long de mon séjour en France.*

*Enfin, je remercie tous mes amis et connaissances. Votre soutien me va droit au cœur.*

**LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES**

AcOEt	Acétate d'éthyle
[bmin]BF <sub>4</sub>	Butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate
Bn	Benzyle
[bbim][HSO <sub>4</sub> ]	Bisulfate 1,3-dibutylimidazolium
[Hbim][HSO <sub>4</sub> ]	Bisulfate 1-butylimidazolium
CDCl <sub>3</sub> -d <sub>6</sub>	Chloroforme deutéré
CI <sub>50</sub>	Concentration Inhibitrice médiane
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
Cyclohex	Cyclohexane
DCM	Dichlorométhane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Diméthylsulfoxyde deutéré
Et <sub>3</sub> N	Triéthyl amine
Eq	Equivalent
Hex	Hexane
LiMHDS	Hexaméthylidisilyl amidure de lithium
Me-OPDA	Méthyl orthophénylènediamine
NCTS	<i>N</i> -cyano- <i>N</i> -phényl- <i>p</i> -toluène Sulfonamide
OPDA	Ortho-phénylènediamine
PEG	Polyéthylène glycol
PPA	Acide polyphosphorique
Ppm	Partie par million
PyO	<i>N</i> -Oxide pyridine
Rf	Rapport Frontal
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SE	Site Electrophile
SDS	Sulfate dodécyclique de sodium
SM	Spectre Masse
SMHR	Spectre de Masse à Haute Résolution
SN	Site Nucléophile
Ta	Température ambiante
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Sites d'attaques du Benzimidazole et du Benzimidazole substitué en position 2 par les groupements arylpropénone et arylacrylonitrile.....	1
<b>Figure 2 :</b> Structure des composés recherchés D-E, du Chlormidazole F et du Luliconazole G.....	2
<b>Figure 3:</b> Structure du noyau benzimidazole.....	6
<b>Figure 4:</b> Structures de dérivés benzimidazolés présentant des activités antibactériennes..	19
<b>Figure 5 :</b> Structures du Chlormidazole et des dérivés du 2-(1H-benzimidazol-2-ylthio)-N'-benzylidèneacétohydrazide.....	20
<b>Figure 6 :</b> Structures de dérivés du benzimidazole 2-substitués et du benzimidazolyl chalcones à activités anthelminthiques.....	20
<b>Figure 7 :</b> Structures de dérivés benzimidazolés présentant des activités anti cancéreuses.....	21
<b>Figure 8 :</b> Structures de N-isopropylsulfonyl benzimidazoles présentant des activités antivirales.....	21
<b>Figure 9 :</b> Structures de dérivés de la N-((1H-benzimidazol-2-yl)méthyl)benzénamine présentant des activités anti-inflammatoire et analgésique.....	22
<b>Figure 10 :</b> Structures de dérivés benzimidazolés présentant l'activité anti-inflammatoire.....	22
<b>Figure 11 :</b> Structures de dérivés du benzimidazole présentant l'activité analgésique.....	23
<b>Figure 12 :</b> de quelques molécules ayant des activités antituberculeuses .....	23
<b>Figure 13 :</b> Structure moléculaire du Chlormidazole et ses entités chimiques .....	25
<b>Figure 14 :</b> Structure moléculaire du Luliconazole et ses entités chimiques .....	26
<b>Figure 15 :</b> profil chimique des benzimidazolyl dimercapto acrylonitriles.....	27
<b>Figure 16 :</b> Groupes fonctionnels dimercapto acrylonitrile et dimercapto propénone.....	28
<b>Figure 17 :</b> Profil chimique des benzimidazolyl dimercapto-acrylonitriles et benzimidazolyl dimercapto-propénones.....	29
<b>Figure 18 :</b> Spectres en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C du 2-acétyl-1H-benzimidazole <b>89a</b> .....	30
<b>Figure 19 :</b> Spectres en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C du 1-(1-méthyl-1H benzimidazol-2-yl) éthanone <b>91a</b> et 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone <b>91c</b> .....	35
<b>Figure 20 :</b> Spectres en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C du mélange 1-(1-benzyl-5/6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone.....	40

<b>Figure 21</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du 1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3- bis (méthylthio) prop-2-èn-1-one.....	46
<b>Figure 22</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du la 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpho- linoprop-2-èn-1-one.....	56
<b>Figure 23</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle <b>109</b> .....	58
<b>Figure 24</b> : Spectres RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du $\text{N}^1$ -benzylbenzène-1,2-diamine <b>113a</b> .....	64
<b>Figure 25</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2- yl)acétonitrile <b>117a</b> .....	73
<b>Figure 26</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du mélange de 2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol- 2-yl) acétonitrile et de 2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile.....	78
<b>Figure 27</b> : Spectres RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du 2-( <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3bis (méthylthio) acrylonitrile.....	81
<b>Figure 28</b> : Spectres RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du mélange du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol- 2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)- 3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile.....	85
<b>Figure 29</b> : Spectres RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-méthyl-1 <i>H</i> - benzimidazol-2-yl) acétonitrile <b>120b</b> .....	88
<b>Figure 30</b> : spectres en RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ du 3,3-bis(éthylthio)-2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol- 2-yl) acrylonitrile <b>120c</b> .....	92
<b>Figure 31</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile.....	96
<b>Figure 32</b> : Référence médicamenteuse antifongique.....	134

## LISTE DES SCHÉMAS

<b>Schéma 1</b> : Synthèse de 2,5-diméthylbenzimidazole <b>2</b> selon Hobrecker.....	6
<b>Schéma 2</b> : Synthèse de 2-méthylbenzimidazole <b>6</b> selon Phillips.....	7
<b>Schéma 3</b> : Synthèse de 2-mercaptobenzimidazole <b>8</b> selon Van Allan.....	7
<b>Schéma 4</b> : Synthèse de dérivés 2-thiobenzimidazole <b>10</b> à partir de l'orthoéthylthiol carbonate <b>9</b> .....	7
<b>Schéma 5</b> : synthèse du 2-aminobenzimidazole <b>12</b> selon léonard.....	8
<b>Schéma 6</b> : synthèse du 2-aminobenzimidazole <b>14</b> par l'action d'OPDA avec l'acide amino iminométhane sulfonique.....	8
<b>Schéma 7</b> : Synthèse du 2-aminobenzimidazole <b>16</b> par action d'OPDA avec NCTS .....	8
<b>Schéma 8</b> : Synthèse de dérivés aminobenzimidazoles <b>19</b> selon Wang et Coll.....	9
<b>Schéma 9</b> : Synthèse de dérivés de benzimidazole <b>21</b> à partir des acides Carboxyliques.....	9
<b>Schéma 10</b> : Synthèse de dérivés 2-arybenzimidazoles <b>23</b> .....	10
<b>Schéma 11</b> : Synthèse de 2-arylbenzimidazole <b>25</b> selon Devkate et coll.....	10
<b>Schéma 12</b> : Synthèse de benzimidazole <b>27</b> à partir des aldéhydes.....	11
<b>Schéma 13</b> : Synthèse de dérivés du benzimidazole disubstitué <b>29</b> selon Aniket et Coll.....	11
<b>Schéma 14</b> : Synthèse de dérivés de benzimidazole <b>31</b> par l'action de dérivés d'OPDA avec les halogénures d'alkyles.....	11
<b>Schéma 15</b> : Synthèse de benzimidazole <b>33</b> par action de Me-OPDA avec les nitriles.....	12
<b>Schéma 16</b> : Synthèse de dérivés benzimidazole <b>38</b> et <b>39</b> selon Valdez et Coll.....	13
<b>Schéma 17</b> : Synthèse du 1-méthyl benzimidazole-2- carboxamides <b>40</b> .....	13
<b>Schéma 18</b> : Synthèse de dérivés 1-méthyl benzimidazole carboxylate d'éthyle <b>41</b> .....	13
<b>Schéma 19</b> : Synthèse de dérivés de benzimidazole 1-substitués <b>44</b> à partir de 1 <i>H</i> -benzimidazole.....	14
<b>Schéma 20</b> : Synthèse de 1-substitués benzimidazole <b>47</b> à partir des bases de mannich.....	14
<b>Schéma 21</b> : Synthèse de 1-substitué benzimidazole <b>51</b> selon Roman et Coll.....	15
<b>Schéma 22</b> : Synthèse 1-benzylbenzimidazole <b>54</b> selon Sheih et Coll.....	15
<b>Schéma 23</b> : Synthèse de dérivés 2-(phenyl méthylamine) benzimidazole <b>58a-j</b> .....	16
<b>Schéma 24</b> : Réactivité de 2-mercaptobenzimidazole <b>8</b> avec les halogénures d'alkyles.....	17
<b>Schéma 25</b> : Réaction d'oxydation de 2-mercaptobenzimidazole <b>8</b> et 2-thioéther benzimidazole <b>60a-g</b> avec H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	17
<b>Schéma 26</b> : Réactivité du 2-aminobenzimidazole <b>12</b> avec les aldéhydes aromatiques.....	18
<b>Schéma 27</b> : Réactivité du 2-aminobenzimidazole <b>12</b> avec le chlorure de chloroacétyle... 18	

<b>Schéma 28</b> : Synthèse N <sup>5</sup> -(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)oxazole-2,5-diamine <b>68a</b> et N <sup>5</sup> -(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)thiazole-2,5-diamine <b>68b</b> .....	18
<b>Schéma 29</b> : Synthèse de 2- acétyl-1 <i>H</i> -benzimidazol <b>89a</b> .....	29
<b>Schéma 30</b> : Synthèse de dérivés 2-acétylbenzimidazoles <b>89b-e</b> substitués en position 5 et/ou 6.....	31
<b>Schéma 31</b> : Synthèse de dérivés N-alkyl-2-acétylbenzimidazole <b>91a-f</b> .....	34
<b>Schéma 32</b> : Mécanisme réactionnel de synthèse des N-alkyl-2-acétyl-1 <i>H</i> -benzimidazole.....	35
<b>Schéma 33</b> : Synthèse des 2-acétyl-1-benzylbenzimidazoles 5/6-substitué <b>92-94</b> .....	39
<b>Schéma 34</b> : Mécanisme réactionnel de formation des composés <b>92-94</b> .....	40
<b>Schéma 35</b> : Synthèse des N-alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones <b>95-103</b> .....	44
<b>Schéma 36</b> : Mécanisme réactionnel probable de synthèse des dérivés N-alkylbenzimidazolyl dimercaptopropénones.....	47
<b>Schéma 37</b> : Synthèse de la 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one <b>105</b> .....	55
<b>Schéma 38</b> : Synthèse de la 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one <b>107</b> .....	57
<b>Schéma 39</b> : Synthèse du 1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle <b>109</b> .....	58
<b>Schéma 40</b> : Mécanisme réactionnel probable de synthèse du 1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazole carboxylate d'éthyle <b>109</b> .....	60
<b>Schéma 41</b> : Synthèse du 2-(1 <i>H</i> -benzimidazolyl) acétonitrile <b>111</b> .....	60
<b>Schéma 42</b> : Mécanisme de formation du 1 <i>H</i> - benzimidazole acétonitrile <b>111</b> .....	61
<b>Schéma 43</b> : Synthèse du 2-(1-méthyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) acétonitrile <b>112</b> .....	62
<b>Schéma 44</b> : Réaction de benzylation du 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile <b>111a-c</b> .....	63
<b>Schéma 45</b> : Réaction de benzylation du 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile .....	63
<b>Schéma 46</b> : Synthèse des <i>N</i> -benzyl orthophénylènediamines <b>113a-e</b> .....	64
<b>Schéma 47</b> : Synthèse des dérivés de la <i>N</i> -benzyl orthophénylènediamines <b>114-116</b> .....	68
<b>Schéma 48</b> : Synthèse des <i>N</i> -benzyl benzimidazolyl acétonitriles <b>117a-e</b> .....	72
<b>Schéma 49</b> : Synthèse de dérivés 5/6-substitué <i>N</i> -benzylbenzimidazolyl acétonitrile <b>118-119</b> .....	77
<b>Schéma 50</b> : Synthèse du <i>N</i> -benzyl-5-nitro benzimidazolyl acétonitrile.....	80
<b>Schéma 51</b> : Synthèse des ( <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-3,3-bis (méthylthio)acrylonitriles <b>120a-125a</b> .....	80
<b>Schéma 52</b> : Synthèse des dérivés 5/6-substitué du ( <i>N</i> -benzyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-3,3-	

(bis méthylthio)acrylonitriles <b>126-127</b> .....	84
<b>Schéma 53</b> : Synthèse des 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-( <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) acétonitriles <b>120b-125b</b> .....	87
<b>Schéma 54</b> : Synthèse des <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl-3,3-bis(éthylthio) acrylonitriles <b>120c-125c</b> .....	91
<b>Schéma 55</b> : Synthèse du 2-mercapto-1 <i>H</i> benzimidazole <b>8</b> .....	95
<b>Schéma 56</b> : Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile <b>130</b> .....	96
<b>Schéma 57</b> : Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile <b>131</b> et du 1-benzyl-2-(méthylthio)-1 <i>H</i> -benzimidazole <b>132</b> .....	97

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Analyse spectrale de l'acétyl benzimidazole <b>89a</b> .....	31
<b>Tableau 2</b> : Rendements et caractéristiques des composés <b>88b-e</b> et <b>89b-e</b> .....	32
<b>Tableau 3</b> : Analyse en RMN <sup>1</sup> H et Spectrométrie de masse de dérivés 2-Acétylbenzimidazoles <b>89b-e</b> substitués en position 5 et/ou 6.....	33
<b>Tableau 4</b> : Rendements et caractérisations des dérivés <i>N</i> -alkyl-2-acétylbenzimidazole <b>91a-91f</b> .....	34
<b>Tableau 5</b> : Analyse en RMN et Spectrométrie de masse de dérivés du <i>N</i> -alkyl-2-acétylbenzimidazoles <b>91a-f</b> .....	37-38
<b>Tableau 6</b> : Analyse en RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C et Spectrométrie de masse de dérivés <i>N</i> -benzyl-5/6-substitué 2-acétylbenzimidazole <b>92-94</b> .....	42-43
<b>Tableau 7</b> : Rendements et caractéristiques des dérivés benzimidazolyl dimercapto-Propénones <b>95-103</b> .....	45
<b>Tableau 8</b> : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse <b>95-103</b> .....	48-54
<b>Tableau 9</b> : Analyse Spectrale du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholino prop-2-èn-1-one <b>105</b> .....	56
<b>Tableau 10</b> : Analyses spectrales du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthyl pipérazin-1-yl)prop-2-én-1-one <b>107</b> .....	57
<b>Tableau 11</b> : Analyse Spectrale du 1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle <b>109</b> .....	59
<b>Tableau 12</b> : Analyse spectrale du 1 <i>H</i> - benzimidazole acétonitrile <b>111</b> .....	61
<b>Tableau 13</b> : Analyse spectrale du 2-(1-méthyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) acétonitrile <b>112</b> .....	62
<b>Tableau 14</b> : Rendements des <i>N</i> -benzyl orthophénylène diamines <b>113a-e</b> .....	65
<b>Tableau 15</b> : Analyses spectrales des <i>N</i> -benzyl orthophénylène diamines <b>113a-e</b> .....	66
<b>Tableau 16</b> : Analyse spectrale des composés <b>114-115</b> .....	69
<b>Tableau 17</b> : Analyse spectrale du <i>N</i> <sup>1</sup> -benzyl-4-nitrobenzène-1,2-diamine <b>116</b> .....	71
<b>Tableau 18</b> : Rendement des composés <b>117a-e</b> .....	72
<b>Tableau 19</b> : Analyse spectrale des composés <b>117a-e</b> .....	74-75
<b>Tableau 20</b> : Analyse spectrale des composés <b>118</b> et <b>119</b> .....	79
<b>Tableau 21</b> : Rendements des composés <b>120a-125a</b> .....	81
<b>Tableau 22</b> : Analyses spectrales des composés <b>120a-125a</b> .....	82-83
<b>Tableau 23</b> : Analyse spectrales des composés <b>126</b> et <b>127</b> .....	86
<b>Tableau 24</b> : Rendement et caractéristiques des compses <b>120b-125b</b> .....	87

<b>Tableau 25</b> : Analyse spectrale des 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-( <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) acétonitriles <b>120b-125b</b> .....	89-90
<b>Tableau 26</b> : Rendements et caractéristiques des composés <b>120c-125c</b> .....	91
<b>Tableau 27</b> : Données des analyses spectrales des composés <b>120c-125c</b> .....	93-94
<b>Tableau 28</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus flavus</i> sur les dimercapto-propénones et l'Itraconazole.....	99
<b>Tableau 29</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus fumigatus</i> sur les dimercapto-propénones et l'Itraconazole.....	100
<b>Tableau 30</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus niger</i> sur les dimercapto-propénones et l'Itraconazole.....	102
<b>Tableau 31</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus terreus</i> sur les dimercapto-propénones et l'Itraconazole.....	104
<b>Tableau 32</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus flavus</i> sur les dimercapto-acrylonitriles et l'Itraconazole.....	106
<b>Tableau 33</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus fumigatus</i> sur les dimercapto-acrylonitriles et l'Itraconazole.....	107
<b>Tableau 34</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus niger</i> sur les dimercapto-acrylonitriles et l'Itraconazole.....	108
<b>Tableau 35</b> : Sensibilité d' <i>Aspergillus terreus</i> sur les dimercapto-acrylonitriles et l'Itraconazole.....	109

**TABLE DES MATIÈRES**

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>1</b>
<b>INFORMATIONS PRÉLIMINAIRES SUR LE PROJET DE THÈSE .....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DES BENZIMIDAZOLES .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>I-SYNTÈSE DES 1-<i>H</i>-BENZIMIDAZOLES .....</b>	<b>6</b>
I-1- Synthèse de Heobrecker .....	6
I-2- Synthèse de Phillips.....	6
I-3-Méthode de Van Allan.....	7
I-4- Méthode de Léonard.....	7
I-5-Condensation de l'orthophénylènediamine sur les acides carboxyliques et dérivés .....	9
I-6- Condensation de l'orthophénylènediamine sur les aldéhydes et dérivés.....	10
I-7- Synthèse de dérivés du Benzimidazole à partir des halogénures d'alkyles .....	11
<b>II- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS <i>N</i>-SUBSTITUÉS BENZIMIDAZOLES .....</b>	<b>12</b>
II-1- Réaction à partir de l'orthophénylènediamine <i>N</i> -substitué .....	12
II-1-1- Réaction de <i>N</i> -méthyl orthophénylènediamine avec les dérivés de nitriles.....	12
II-1-2- Condensation de dérivés <i>N</i> -méthyl orthophénylènediamines avec l'acide glycolique .....	12
II-2- Réaction de <i>N</i> -substitution à partir du 1- <i>H</i> benzimidazole .....	14
II-2-1- Réaction du 1- <i>H</i> benzimidazole avec les bases de Mannich .....	14
II-2-2- Réaction d'alkylation dans les liquides ioniques .....	15
<b>III- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE BENZIMIDAZOLE SUSBTITUÉS EN POSITION 2 ....</b>	<b>15</b>
III-1- Réaction avec l'acide chloroacétique.....	16
III-2- Réactivité du benzimidazole possédant un site réactif en position 2 .....	16
III-2-1-Réactivité du 2-mercaptobenzimidazole .....	16
III-2-2- Réactivité du 2-aminobenzimidazole .....	17
<b>IV-ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE .....</b>	<b>18</b>
IV-1-Activités antibactériennes.....	18
IV-2-Activités antifongiques .....	19
IV-3-Activités anthelminthiques .....	20
IV-4-Activités anticancéreuses.....	21
IV-5-Activités antivirales .....	21
IV-6-Activités anti-inflammatoires et analgésiques .....	22
IV-7-Activités antituberculeuses .....	23
Conclusion partielle.....	24
<b>CHAPITRE II : CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS BENZIMIDAZOLES À</b>	
<b>FONCTION DIMERCAPTO-ACRYLONITRILE ET DIMERCAPTO-</b>	
<b>PROPÉNONE.....</b>	<b>25</b>



<b>INTRODUCTION</b> .....	25
<b>I-ORIGINE CONCEPTUELLE</b> .....	25
<b>II-SYNTÈSE DES BENZIMIDAZOLYL DIMERCAPTO-PROPÉNONES <i>N</i>-</b> .....	29
<b>SUBSTITUÉS</b> .....	29
II-1- Synthèse de l'acétylbenzimidazole .....	29
II-2-Synthèse de dérivés du 2-acétylbenzimidazole substitués en position 5 et/ou 6.....	31
II-3- Synthèse de dérivés du 2-acétylbenzimidazoles <i>N</i> -substitués.....	33
II-3-1-Réaction d'alkylation de 2-acétyl-1 <i>H</i> benzimidazole et 2-acétyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> benzimidazole.....	33
II-3-2-Réaction de benzylation de dérivés 2-acétylbenzimidazole substitués en position 5 .....	39
II-4- Synthèse des <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones et dérivés .....	44
<b>III-RÉACTIVITÉ DE 1-(1-BENZYL-1<i>H</i>-BENZIMIDAZOL-2-YL)-3,3-BIS</b> .....	55
<b>(ÉTHYLTHIO) PROP-2-ÈN-1-ONE</b> .....	55
III-1-Réactivité avec la morpholine.....	55
III-2-Réactivité avec 1-méthylpipérazine.....	57
III-3-Réactivité avec pyrrolidine .....	58
<b>IV-SYNTÈSE DE DÉRIVÉS <i>N</i>-SUBSTITUÉS BENZIMIDAZOLYL DIMERCAPTO-ACRYLONITRILES</b> .....	60
IV-1- Synthèse de dérivés <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl acétonitriles .....	60
IV-1-1-Synthèse du 1 <i>H</i> - benzimidazole acétonitrile .....	60
IV-1-2 Synthèse du 2-(1-méthyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) acétonitrile .....	62
IV-1-3-Réaction de Benzylation de 2-(1 <i>H</i> -benzimidazolyl) acétonitrile .....	62
IV-1-4-Réaction d'alkylation de l'orthophénylène diamine et de 4,5-dichloro ortho-phenylène diamine .....	64
IV-1-5-Réaction de benzylation de l'orthophénylènediamine substitué en position 4.....	68
IV-1-6-Synthèse des 2-( <i>N</i> -benzyl benzimidazol-2-yl) acétonitriles.....	71
IV-1-6-1-Synthèse des 2-( <i>N</i> -benzyl-1 <i>H</i> benzimidazol-yl) acétonitriles 117a-e.....	71
IV-1-6-2-Synthèse des 2-(1-benzyl-5/6-méthyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2yl) acétonitriles 118 et 2- 1-benzyl-5/6-chloro-1 <i>H</i> benzimidazol-2yl) acétonitriles 119 .....	77
IV-1-6-3-Réaction de la 1-benzyl-4-nitro orthophénylènediamine avec le 2-cyano acétate d'éthyle .....	80
IV-2-Synthèse des <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl dimercapto acrylonitriles .....	80
IV-2-1 Réaction des <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl acétonitriles avec l'iodure de méthyle .....	80
IV-2-2-Réaction de dérivés <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl acétonitriles avec le dibromoéthane .....	87
IV-2-3-Réaction des <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> benzimidazolyl acétonitriles avec l'iodure d'éthyle .....	91
<b>V-SYNTÈSE DU 2-(<i>N</i>-BENZYL-1<i>H</i>-BENZIMIDAZOL-2-YLTHIO)-3,3-BIS</b> .....	95
<b>(MÉTHYLTHIO) ACRYLONITRILE</b> .....	95
V-1-Synthèse 2-mercapto-1 <i>H</i> -benzimidazole .....	95
V-2-Synthèse 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile .....	95

V-3-Synthèse de 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio)-3,3-(bisméthylthio)acrylonitrile .....	96
<b>VI-ÉVALUATION DES ACTIVITÉS ANTIFONGIQUES DE QUELQUES.....</b>	<b>97</b>
<b>COMPOSÉS DES SÉRIES DIMERCAPTO-PROPÉNONES ET DIMERCAPTO-.....</b>	<b>97</b>
<b>ACRYLOSUNITRILE.....</b>	<b>97</b>
VI-1-Évaluation des molécules de la série des <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> -benzimidazolyl dimercapto-propénonnes .....	97
VI-1-1-Évaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus flavus</i> .....	99
V-1-2-Evaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	100
VI-1-3-Evaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus niger</i> .....	101
VI-1-4-Evaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus terreus</i> .....	103
VI-2-Évaluation des molécules de la série des <i>N</i> -Alkyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl dimercapto-acrylonitriles.....	105
VI-2-1- Évaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus flavus</i> .....	106
VI-2-2-Évaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	106
VI-2-3-Évaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus niger</i> .....	107
VI-2-4-Évaluation de l'activité antifongique sur <i>Aspergillus terreus</i> .....	108
<b>CHAPITRE III : PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES.....</b>	<b>111</b>
<b>I-CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES .....</b>	<b>111</b>
I-1-Chromatographie sur Couche Mince.....	111
I-2-Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) .....	111
I-3-Spectroscopie de Masse (SM) .....	111
I-4-Point de fusion.....	112
<b>II- PROCÉDURE DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS .....</b>	<b>112</b>
II-1- Procédure générale de synthèse de dérivés 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanol 88a-e .....	112
II-1-1- Synthèse du 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanol 88a .....	112
II-1-2- Synthèse du 1-(5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol 88b .....	112
II-1-3- Synthèse du 1-(5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanol 88c .....	112
II-1-4- Synthèse du 1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanol 88d.....	112
II-1-5- Synthèse du 1-(5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanol 88e .....	113
II-2-Procédure générale de synthèse des dérivés 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89a-e .....	113
II-2-1-Synthèse du 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89a .....	113
II-2-2-Synthèse du 1-(5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89b .....	113
II-2-3-Synthèse du 1-(5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89c.....	113
II-2-4- Synthèse du 1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89d.....	113
II-2-5- Synthèse du 1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 89e .....	114
II-3-Procédure générale de synthèse de dérivés 1-( <i>N</i> -alkyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 91a-e et 92-94.....	114
II-3-1-Synthèse du <i>N</i> -méthyl-2-acétylbenzimidazole 91a.....	114

II-3-2-Synthèse du <i>N</i> -benzyl-2-acétylbenzimidazole 91b .....	114
II-3-3-Synthèse du 1-(4-chlorobenzyl)-2-acétylbenzimidazole 91c.....	115
II-3-4-Synthèse du 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-acétylbenzimidazole 91d .....	115
II-3-5-Synthèse du 1-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 91e.....	115
II-3-6-Synthèse du 1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 91f.....	115
II-3-7-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 92a et du 1-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 92b .....	115
II-3-8-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 93a et du 1-(1-benzyl-6-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 93b .....	115
II-3-9-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 94a et du 1-(1-benzyl-6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) éthanone 94b .....	116
II-4-Procédure générale de synthèse des <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones et dérivés 95-103.....	116
II-4-1-Synthèse du 1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazolyl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-én-1-one 95a	116
II-4-2-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone 95b .....	117
II-4-3-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) prop-2-én-1-one 95c .....	117
II-4-4-Synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-én-1-one 96a .....	117
II-4-5-Synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) éthanone 96b .....	117
II-4-6-Synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-én-1-one 96c	118
II-4-7-Synthèse du (1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one 97a .....	118
II-4-8-Synthèse du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)éthanone 97b .....	118
II-4-9-Synthèse du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) prop-2-én-1-one 97c .....	118
II-4-10-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-én-1-one 98a .....	119
II-4-11-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) éthanone 98b.....	119
II-4-12-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) prop-2-én-1-one 98c .....	119
II-4-13-Synthèse du 3,3-bis(méthylthio)-1-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)prop-2-én-1-one 99a .....	119
II-4-14-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl).....	120
éthanone 99b.....	120
II-4-15-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-1-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) prop-2-én-1-one 99c .....	120
II-4-16-Synthèse du 1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) .....	120

prop-èn-1-one 100 .....	120
II-4-17-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) .....	120
prop-2-èn-1-one 101a et 1-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-èn-1-one 101b.....	120
II-4-19-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio).....	121
prop-2-èn-1-one 103.....	121
II-5-Procédure générale de synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-èn-1-one avec les dérivés azolés.....	121
II-5-1-Synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one.....	121
105.....	121
II-5-2-Synthèse du 1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis-(4-méthylpipérazin-1-yl) prop-2-èn-1-one 107.....	122
II-5-3-Synthèse du 1-benzyl-2-éthoxy-1 <i>H</i> -benzimidazole 109.....	122
II-6- Procédure de synthèse du 2-cyanométhylbenzimidazole 111.....	122
II-7-Procédure de synthèse du 2-( <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 112.....	122
II-8-Procédure générale de synthèse des <i>N</i> -benzyl-orthophénylène diamines 113-116.....	123
II-8-1-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzylbenzène-1,2-diamine 113a.....	123
II-8-2-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -(4-chlorobenzyl) benzène-1,2-diamine 113b.....	123
II-8-3-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -(2,4-dichlorobenzyl)benzène-1,2-diamine 113c.....	123
II-8-4-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -phénéthylbenzène-1,2-diamine 113d.....	124
II-8-5-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-4,5-dichlorobenzène-1,2-diamine 113e.....	124
II-8-6-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-4-méthylbenzène-1,2-diamine 114a et de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-5-méthylbenzène-1,2-diamine 114b.....	124
II-8-7-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-4-chlorobenzène-1,2-diamine 115a et du <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-5-chlorobenzène 115b.....	124
II-8-8-Synthèse de la <i>N</i> <sup>l</sup> -benzyl-4-nitrobenzène-1,2-diamine 116.....	125
II-9-Procédure générale de synthèse des 2-( <i>N</i> -benzylbenzimidazol-2-yl) acétonitriles 117.....	125
II-9-1-Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 117a.....	125
II-9-2-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 117b.....	125
II-9-3-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 117c.....	126
II-9-4-Synthèse du 2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 117d.....	127
II-9-5-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 117e.....	127
II-9-6-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 118a et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 118b.....	127
II-9-7-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 119a et du 2-(1-benzyl-6-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile 119b.....	127
II-10-Procédure générale de synthèse des dérivés <i>N</i> -alkylbenzimidazolyl dimercapto-acrylonitriles 120-127.....	127
II-10-1-Synthèse du 2-( <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 120a.....	128

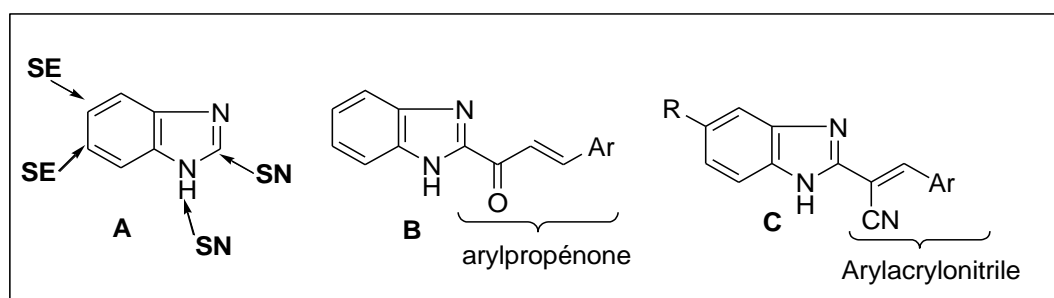
II-10-2-Synthèse du 2-(1, 3-dithiolan-2-ylidène)-2-( <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) .....	128
acétonitrile 120b .....	128
II-10-3-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-2-( <i>N</i> -méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acrylonitrile 120c	128
II-10-4-Synthèse du 2-( <i>N</i> -benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile	121a
.....	129
II-10-5-Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) .....	129
acétonitrile 121b .....	129
II-10-6-Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile.....	129
121c .....	129
II-10-7-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio).....	129
acrylonitrile 122a.....	129
II-10-8-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile	122b
.....	130
II-10-9-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) .....	130
acrylonitrile 122c.....	130
II-10-10-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthyl thio) acrylonitrile	123a
.....	130
II-10-11-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile	123b
.....	130
II-10-12-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile	123c
.....	130
II-10-13-Synthèse du 3,3-bis(méthylthio)-2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) .....	131
acrylonitrile 124a.....	131
II-10-14-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) acétonitrile	124b
.....	131
II-10-15-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-2-( <i>N</i> -phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) .....	131
acrylonitrile 124c.....	131
II-10-16-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile	125a
.....	131
II-10-17-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile	125b
.....	132
II-10-18-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile	125c
.....	132
II-10-19-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) .....	132
acrylonitrile 126a et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis	126b
(méthylthio) acrylonitrile 126b.....	132
II-10-20-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) .....	132
acrylonitrile 127a et du 2-(1-benzyl-6-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-	127b
bis(méthylthio) acrylonitrile 127b.....	132
II-11-Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole.....	133

II-12-Synthèse du 2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile .....	133
<b>III-TESTS ANTIFONGIQUES DES BENZYMIDAZOLY DIMERCATO- .....</b>	<b>134</b>
<b>PROPÉNONES ET DIMERCAPTO-ACRYLONITRILES .....</b>	<b>134</b>
III-1-Micro-organismes .....	134
III-2- Préparation de l'inoculum Fongique.....	134
III-3- Reconstitution des composés .....	135
III-4-Préparation de solutions antifongiques .....	135
III-5-Evaluation de l'activité antifongique <i>in vitro</i> des composés sur les espèces d' <i>aspergillus</i>	135
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>136</b>
<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>137</b>

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le benzimidazole, composé hétérocyclique, est l'objet d'intérêt de nombreux chercheurs pour la synthèse de molécules biologiquement actives. Cet intérêt réside dans sa grande réactivité chimique et ses nombreuses activités biologiques. La réactivité du benzimidazole est liée à ses propriétés nucléophile et électrophile (Figure 1A).

Parmi toutes les variations structurales, celles touchant les positions 1, 2, 5 et/ou 6 sont les plus importantes. En effet, l'apparition, l'orientation ou l'optimisation des propriétés biologiques dépendent de la nature des substituants sur ces positions. Ainsi, les dérivés obtenus par fixation en position 2 des groupements comme les arylpropénones (Figure 1B) possèdent de nombreuses activités anti-infectieuses [1-4]. De même, la fixation en cette position d'un groupement arylacrylonitrile avec ou sans substituants en position 5 (Figure 1C) a permis d'obtenir des dérivés du benzimidazole présentant des activités biologiques intéressantes [5-6].

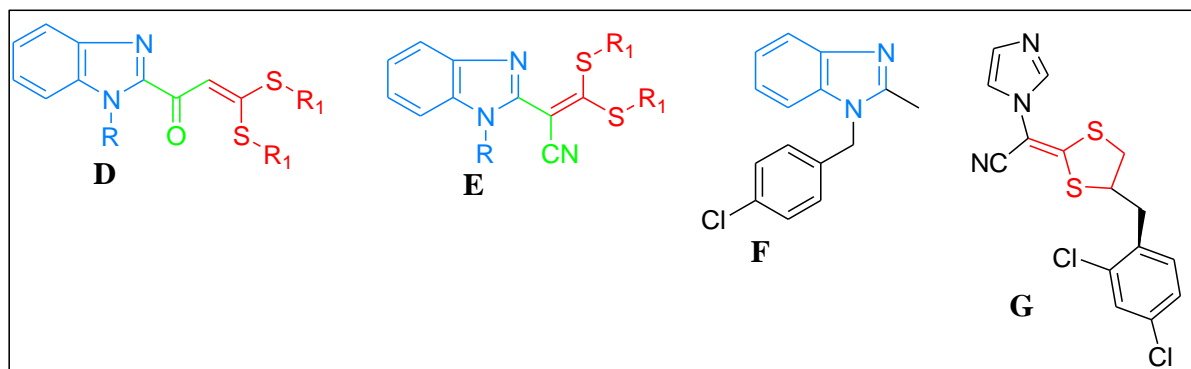


**Figure 1** : Sites d'attaques du Benzimidazole et du Benzimidazole substitué en position 2 par les groupements arylpropénone et arylacrylonitrile

Les modulations effectuées sur le noyau du benzimidazole ont permis d'accéder à plusieurs dérivés possédant de multiples propriétés biologiques [7-12]. Ces propriétés ont été mises à profit pour obtenir de nouvelles molécules à activités anthelminthique, antifongique, anti-inflammatoire, anti-oxydante, antivirale, antiulcéreuse et antituberculeuse. Les maladies infectieuses sont responsables de 26% de cas de décès dans le monde [13] et les infections fongiques ou mycoses sont devenues à travers le monde l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité chez les patients immunodéprimés [14-16]. Elles constituent donc un problème de santé publique mondiale. Et leur forte propagation est due à la résistance des micro-organismes à de nombreux médicaments actuellement disponibles [14,17].

Face à cette situation, il apparaît urgent de développer de nouveaux agents anti-infectieux ayant un spectre d'activité plus large et capable de contourner les phénomènes de pharmacorésistances.

De ce fait, nous nous sommes intéressés aux dérivés du *N*-alkyl dimercapto-propénone benzimidazole **D** et du *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto-acrylonitrile **E**. Ces composés ont l'avantage d'être proches du Chlormidazole **F** et du Luliconazole **G**, deux antifongiques commerciaux <sup>[5]</sup> (Figure 2).



**Figure 2** : Structure des composés recherchés **D-E**, du Chlormidazole **F** et du Luliconazole **G**

L'objectif général de notre travail de thèse est de synthétiser de nouvelles molécules dérivées du benzimidazole par pharmacomodulation. De façon spécifique, il s'agit :

- de concevoir et de synthétiser des dérivés de la dimercaptopropénone et du dimercaptoacrylonitrile à support benzimidazolique ;
- de caractériser les dérivés benzimidazolyl dimercaptopropénones et benzimidazolyl dimercaptoacrylonitriles obtenus ;
- d'évaluer les activités antifongiques préliminaires en série des dimercaptopropénones et des dimercaptoacrylonitriles et de dégager les modulations structurales influençant ces activités.

Ce travail se décline en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à la bibliographie sur la synthèse des dérivés du benzimidazole et leurs activités biologiques. Le deuxième chapitre aborde la synthèse des dérivés *N*-substitués du benzimidazole en série dimercaptopropénone et dimercaptoacrylonitrile. Le troisième chapitre traite des procédures expérimentales. Notre travail s'achève par une conclusion et quelques perspectives



## **INFORMATIONS PRÉLIMINAIRES SUR LE PROJET DE THÈSE**

(Contexte, problématique, questions de recherche, objectifs)

### **PRÉSENTATION DU SUJET**

Ce travail intitulé « synthèse de nouveaux dérivés du benzimidazole à fonctions dimercapto acrylonitrile et dimercapto propénone », est une contribution à la mise au point de nouvelles molécules potentiellement bioactives dérivées du benzimidazole. Il s'inscrit dans le contexte général des objectifs d'obtention de nouvelles molécules capables de contourner les phénomènes de pharmacorésistances. Ce travail intègre les domaines de recherche de la Chimie organique. Ces domaines sont en interaction dans ce travail avec celles des interactions médicinales.

### **CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

Les maladies infectieuses causent 26% de cas de décès dans le monde <sup>[13]</sup> et les infections fongiques ou mycoses sont devenues à travers le monde l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité chez les patients immunodéprimés <sup>[14-16]</sup>. Quant aux parasitoses, elles demeurent des infections graves et mortelles. Parmi celles-ci, les helminthoses occupent une place prépondérante. Ainsi, plus de 1,5 milliard de personnes, soit 24% de la population mondiale, sont infectées par des helminthes principalement dans les régions tropicales et subtropicales <sup>[18]</sup>. Cet impact s'étend également au domaine vétérinaire avec les parasitoses gastro-intestinales dues à *Haemonchus contortus*, principal agent pathogène responsable des diarrhées saisonnières mortelles chez les petits ruminants (ovins et caprins) <sup>[19,20]</sup>.

Face à ces problèmes de santé publique, les chercheurs ont développé de nombreux médicaments pour la prise en charge thérapeutique de ces pathologies. Cependant ces médicaments deviennent de moins en moins efficaces du fait essentiellement de l'apparition de phénomènes de pharmacorésistance aux différents traitements existants <sup>[14,17]</sup>. Dans ce contexte, le noyau du benzimidazole se présente comme le motif intéressant dans la mise au point de nouvelles molécules plus efficaces susceptibles de contourner les phénomènes de résistance. En effet, les modulations effectuées sur le noyau du benzimidazole ont permis d'accéder à plusieurs dérivés possédant de multiples propriétés biologiques <sup>[7-12]</sup>.

### **BUT ET ENJEU DE L'ÉTUDE**

Le but de la présente étude est la mise au point de nouvelles molécules bioactives. L'enjeu étant la participation au développement de nouveaux médicaments ayant de nouveaux mécanismes.

## **QUESTION DE RECHERCHE**

La présente étude s'est appuyée sur la problématique dégagée par les questions de recherche suivantes :

- Comment concevoir et synthétiser des dérivés de la dimercaptopropénone et du dimercaptoacrylonitrile à support benzimidazolique ?
- Les rendements des composés seront-ils significatifs ?
- Comment dégager les modulations structurales influençant les activités antifongiques?

## **PROBLÉMATIQUE**

La problématique est de savoir comment obtenir de nouvelles molécules bioactives capables de contourner les phénomènes de pharmaco-résistances.

## **OBJECTIF DU PROJET**

L'objectif général de notre travail de thèse est de synthétiser de nouvelles molécules dérivées du benzimidazole par pharmacomodulation. Pour atteindre cet objectif, les objectifs spécifiques suivants ont été définis :

- de concevoir et de synthétiser des dérivés de la dimercaptopropénone et du dimercaptoacrylonitrile à support benzimidazolique ;
- de caractériser les dérivés benzimidazolyl dimercaptopropénones et benzimidazolyl dimercaptoacrylonitriles obtenus ;
- d'évaluer les activités antifongiques préliminaires en série des dimercaptopropénones et des dimercaptoacrylonitriles et de dégager les modulations structurales influençant ces activités.

## **HYPOTHÈSE**

Notre travail est basé sur les hypothèses suivantes :

- la synthèse des benzimidazolyl dimercapto propénones et des benzimidazolyl dimercapto acrylonitriles peuvent se faire en se basant sur la réaction de Phillips ;
- les nouvelles molécules synthétisées peuvent être caractérisées par des méthodes spectroscopiques et spectrométriques ;
- les molécules synthétisées pourraient avoir des activités antifongiques intéressantes.

## **ORIGINALITÉ**

L'originalité de ce travail se décline essentiellement en deux étapes dont l'originalité d'ordre chimique et l'originalité d'ordre pharmacologique.

L'originalité chimique réside du fait que nous avons de structures nouvelles non encore décrite dans la littérature.

L'originalité pharmacologique, cette étude montre que certains dérivés pourraient constituer des hits pour un développement futur.

## CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DES BENZIMIDAZOLES

### INTRODUCTION

Le benzimidazole (Figure 3) est un composé hétérocyclique aromatique résultant de l'accolement de type [d] entre le cycle benzénique et le cycle imidazole. Il est extrêmement polyvalent du point de vue réactivité et activité. Ce qui a suscité et continue de susciter l'intérêt des chimistes. Plusieurs méthodes de synthèse du benzimidazole sont décrites dans la littérature.

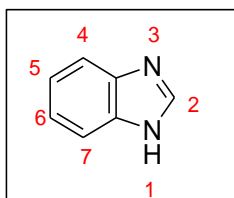


Figure 3 : Structure du noyau benzimidazole

### I-SYNTÈSE DES 1-H-BENZIMIDAZOLES

Les voies de synthèse des 1H-Benzimidazole sont diverses et multiples. La procédure la plus utilisée pour la préparation de dérivés du benzimidazole se fait à partir de l'orthophénylènediamine (OPDA), de ses précurseurs ou de ses dérivés.

#### I-1- Synthèse de Heobrecker

La synthèse du noyau du benzimidazole a été décrite pour la première fois en 1872 par Heobrecker<sup>[21]</sup>. Il a obtenu le 2,5- diméthylbenzimidazole **2** ou le 2,6-diméthylbenzimidazole **3** par la réduction de 2-nitro-4-méthylacétanilide **1** (Schéma 1).

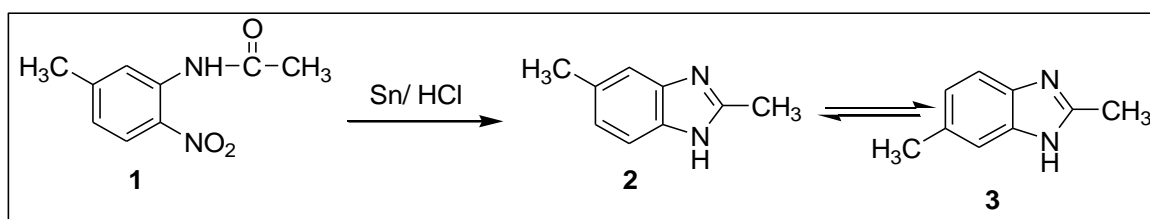


Schéma 1 : Synthèse de 2,5-diméthylbenzimidazole **2** selon Hobrecker

#### I-2- Synthèse de Phillips

Cette méthode consiste à condenser à reflux l'orthophénylènediamine **4** avec l'acide acétique **5** en présence d'une solution d'acide chlorhydrique à 4N<sup>[22]</sup>. Après neutralisation du milieu réactionnel avec une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium (NH<sub>4</sub>OH), le 2-méthylbenzimidazole **6** est isolé par filtration (Schéma 2). Cette méthode de Phillips a permis à de nombreux chercheurs de développer des variantes par la suite.

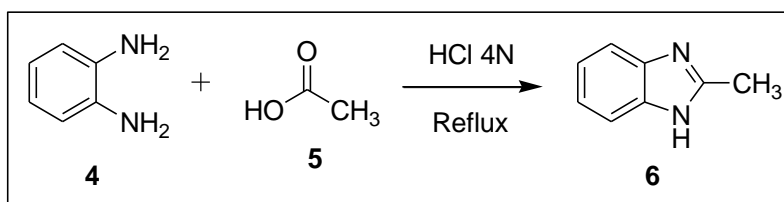


Schéma 2 : Synthèse du 2-méthylbenzimidazole **6** selon Phillips

### I-3-Méthode de Van Allan

Elle consiste à condenser l'ortho-phénylène diamine **4** avec le disulfure de carbone **7**. La réaction se déroule à 70°C dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de potassium <sup>[23]</sup>. La neutralisation du milieu réactionnel par une solution aqueuse d'acide acétique à 20% aboutit au 2-mercaptobenzimidazole **8** (Schéma 3).

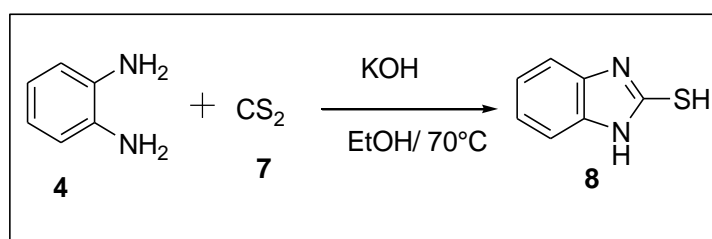


Schéma 3 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole **8** selon Van Allan

Todor et coll<sup>[24]</sup> quant à eux, obtiennent des 2-thiobenzimidazoles **10** par l'action de dérivés de l'OPDA **4'** avec l'orthoéthylthiolcarbonate de potassium **9** dans le polyéthylène glycol sous irradiation entre 30-40W pendant une durée de 2-5 minutes.

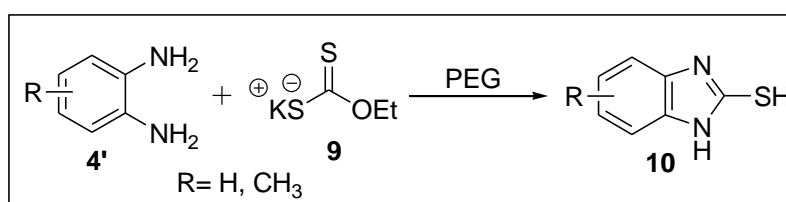
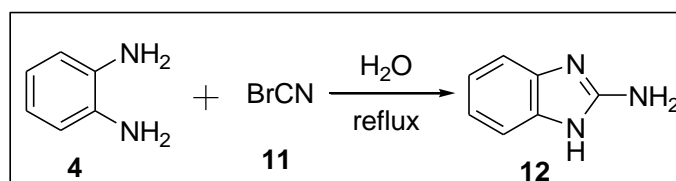


Schéma 4 : Synthèse de dérivés 2-thiobenzimidazoles **10** à partir de l'orthoéthylthiolcarbonate de potassium **9**

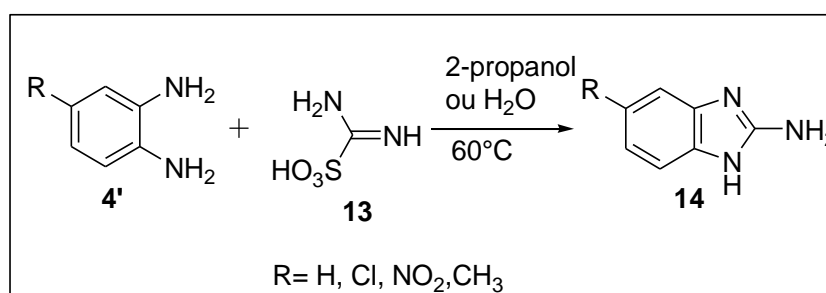
### I-4- Méthode de Léonard

Cette méthode est plus utilisée pour la synthèse des 2-aminobenzimidazoles **9**. Elle consiste à faire interagir certains dérivés de l'ortho-phénylènediamine **4** avec le bromure de cyanogène **10** en milieux aqueux<sup>[25,26]</sup> (schéma 5).



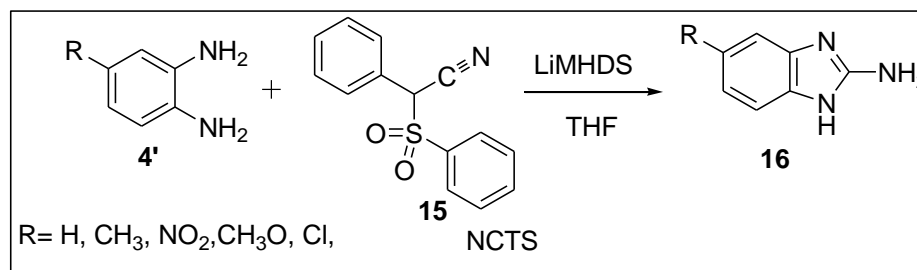
**Schéma 5** : Synthèse du 2-aminobenzimidazole **12** selon Léonard

Sadat et Coll<sup>[27]</sup> ont rapporté une autre synthèse de 2-aminobenzimidazole **14** par réaction entre l'acide aminoiminométhane sulfonique **13** et des dérivés de l'OPDA par chauffage à 60°C dans les solvants protiques pendant 1-4 heure. Les produits sont formés avec des rendements allant jusqu'à 95% (Schéma 6).



**Schéma 6** : Synthèse des 2-aminobenzimidazoles **14** par l'action de l'OPDA avec l'acide aminoiminométhane sulfonique

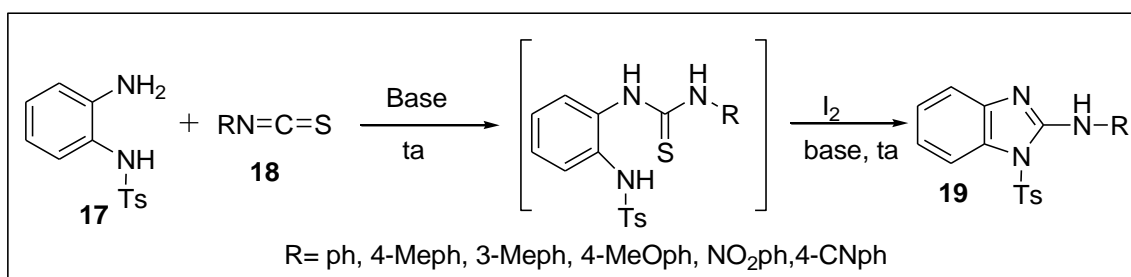
Les dérivés de 2-aminobenzimidazole **16** sont obtenus par condensation de certains dérivés de l'orthophénylènediamine **4** avec le *N*-cyano-*N*-phényl-*p*-toluène sulfonamide (NCTS) **15** en présence d'une base forte le (bis (triméthylsilyl) amidure de lithium) dans le tétrahydrofurane <sup>[28]</sup> (Schéma 7).



**Schéma 7** : Synthèse des 2-aminobenzimidazoles par action d'OPDA avec NCTS

En 2018, Wang et coll<sup>[29]</sup> ont rapporté une nouvelle synthèse de 2-aminobenzimidazoles 2-N-arylés. Selon ces auteurs, la préparation du produit bicyclique est réalisée en deux étapes

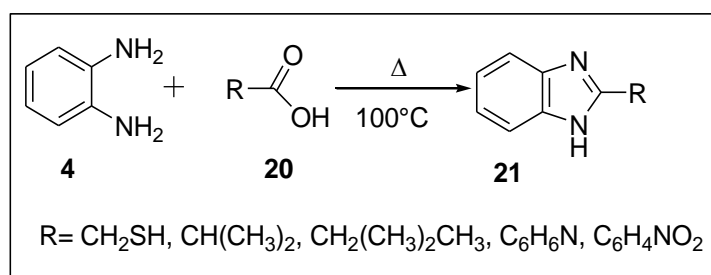
entre les dérivés *N*-substitués de l'OPDA **17** avec les dérivés d'isothiocyanates **18** en présence de base. Les produits intermédiaires formés qui sont des dérivés thiourés bisubstitués subissent la désulfuration oxydante induite par le diiode ( $I_2$ ) suivie de la cyclisation intramoléculaire pour donner les différents 2-aminobenzimidazoles *N*-arylés **19** (Schéma 8).



**Schéma 8** : Synthèse de dérivés aminobenzimidazoles **19** selon Wang et Coll

### I-5-Condensation de l'orthophénylènediamine sur les acides carboxyliques et dérivés

Initié par Phillips, cette méthode a été étendue aux autres acides carboxyliques et a permis d'accéder à un grand nombre de dérivés du benzimidazole. La réaction a lieu généralement en présence d'acides forts (HCl, PPA, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>). Sugumaran et Coll<sup>[30]</sup> ont permis d'accéder à différents dérivés benzimidazoliques substitués par une chaîne carbonée en position-2. Il leur a suffi de faire interagir l'orthophénylènediamine **4** et les dérivés d'acides carboxyliques **20** par chauffage à 100°C (Schéma 9). Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé grâce à une solution d'hydroxyde de sodium à 10%

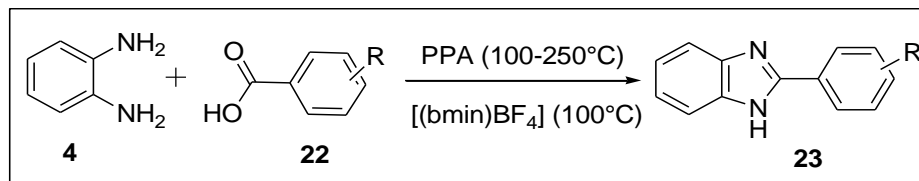


**Schéma 9** : Synthèse de dérivés de benzimidazole **21** à partir des acides carboxyliques

Les réactions d'obtention des benzimidazoles à partir des acides carboxyliques peuvent se dérouler dans d'autres solvants tels que l'éthanol et l'éthylène glycol<sup>[31,32]</sup>.

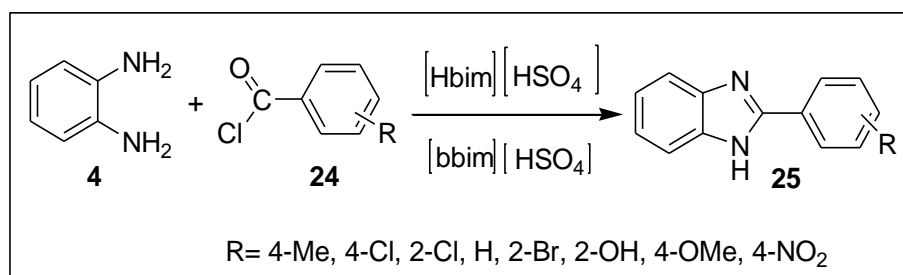
La réaction avec les acides carboxyliques aromatiques se fait avec de meilleurs rendements lorsque les réactifs sont chauffés dans un agent déshydratant tels que l'acide polyphosphorique (PPA)<sup>[33-36]</sup> ou dans un liquide ionique, le 1-butyl-3-méthyl-imidazolium

tétrafluoroborate [(bmin)BF<sub>4</sub>]<sup>[37]</sup> ou dans l'acétonitrile en présence du tétraiodure de diphosphore (P<sub>2</sub>I<sub>4</sub>)<sup>[38]</sup> (Schéma 10).



**Schéma 10** : Synthèse de dérivés 2-arybenzimidazoles **23**

La réaction peut se faire avec divers dérivés d'acides carboxyliques tels que les anhydrides, les esters, les amides, les chlorures d'acyles, les nitriles pour donner les benzimidazoles correspondants<sup>[39,40]</sup>. Devkate et coll<sup>[41]</sup> ont développé une nouvelle stratégie de synthèse de dérivés du benzimidazole à partir de divers chlorures d'acyle. Ils obtiennent les 2-arylbenzimidazoles **25** avec de bon rendement (87% à 95%) par condensation de l'orthophénylènediamine **4** avec les dérivés du chlorure de benzoyle **24** en présence de liquides ioniques, le bisulfate de 1-butylimidazolium [Hbim][HSO<sub>4</sub>] et le bisulfate de 1,3-dibutylimidazolium [bbim][HSO<sub>4</sub>] sans apport supplémentaire d'un catalyseur (Schéma 161).



**Schéma 11** : Synthèse de 2-arylbenzimidazoles **25** selon Devkate et coll

### I-6- Condensation de l'orthophénylènediamine sur les aldéhydes et dérivés

La synthèse de dérivés du benzimidazole à partir des aldéhydes se déroule essentiellement en deux étapes. La formation de l'imine (produit de monocondensation) et son aromatisation sous l'effet d'un oxydant ou d'un catalyseur tels que l'hexafluoroaluminate de sodium (Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>)<sup>[42]</sup>, l'acide boronique (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)<sup>[43,44]</sup>, le bromure de dioxane<sup>[45]</sup>, le sulfate dodécyclique de sodium (SDS)<sup>[46]</sup> et l'acide paratoluène sulfonique (*p*-TsOH)<sup>[47]</sup> (Schéma 12).





## II- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS *N*-SUBSTITUÉS BENZIMIDAZOLES

Différents modes d'obtention des dérivés du benzimidazole substitués en position 1 sont décrit dans la littérature. D'une manière générale, ces dérivés sont obtenus soit par :

- la réaction de dérivés *N*-substitué de l'orthophénylènediamine avec les acides carboxyliques et dérivés.
- la réaction de *N*-alkylation de l'azote pyrrolique du benzimidazole.

### II-1- Réaction à partir de l'orthophénylènediamine *N*-substitué

Cette méthode de synthèse a été décrite dans la littérature par plusieurs chercheurs [50-54]. Nous illustrons quelques-unes de ces méthodes.

#### II-1-1- Réaction de *N*-méthyl orthophénylènediamine avec les dérivés de nitriles

Un dérivé *N*-méthylé de l'*O*-phénylènediamine **4''** réagit avec divers nitriles **32** en présence de l'hydrure de sodium dans le toluène pour former des dérivés du *N*-méthylbenzimidazole<sup>[55]</sup> **33** (Schéma 15).

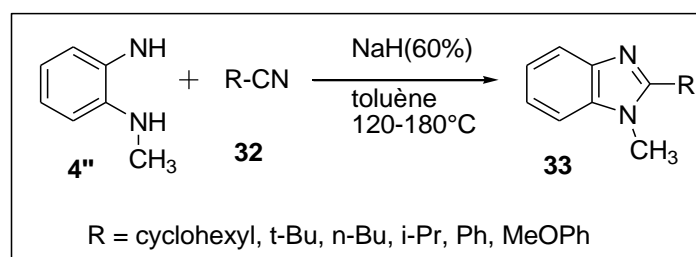
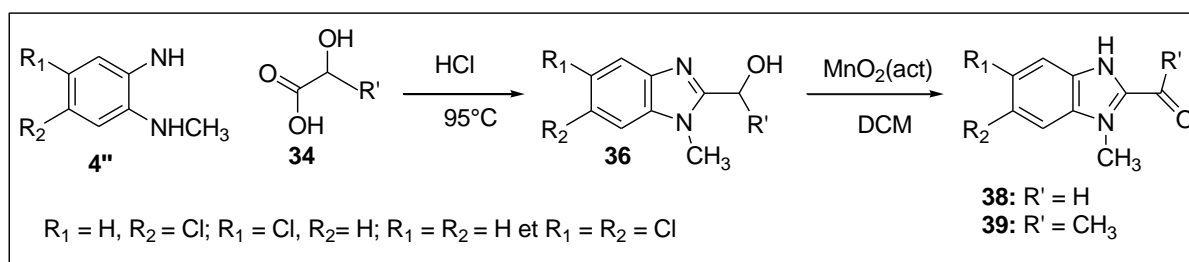


Schéma 15 : Synthèse de benzimidazoles **33** par action de Me-OPDA avec les nitriles

#### II-1-2- Condensation de dérivés *N*-méthyl orthophénylènediamines avec l'acide glycolique

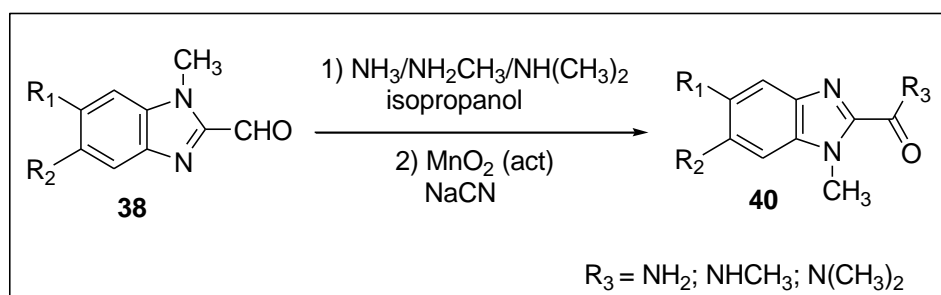
Valdez et coll<sup>[56]</sup> ont obtenu les dérivés de 2-(hydroxyméthyl)-1-méthylbenzimidazole **36** et le 2-(hydroxyéthyl)-1-méthylbenzimidazole **37** par condensation de dérivés de 1-méthyl orthophénylènediamine **4''** et l'acide glycolique **34** ou l'acide lactique **35** dans l'acide chlorhydrique concentré par chauffage à 95°C (Schéma 16).

L'oxydation des composés obtenus par activation du dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane conduit après traitement aux dérivés 2-carbaldéhyde-1-méthylbenzimidazole **38** et 2-acétyl-1-méthylbenzimidazole **39** (Schéma 16).



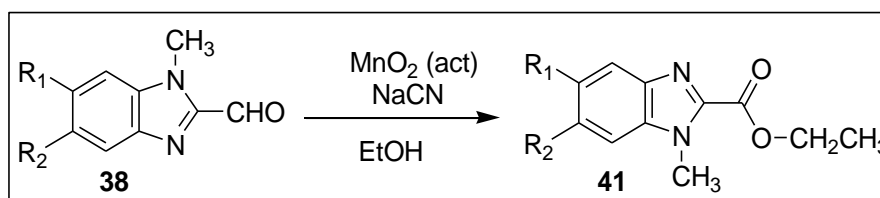
**Schéma 16 :** Synthèse de dérivés du benzimidazole **38** et **39** selon Valdez et Coll

Les 2-carbadéhyde-1-méthylbenzimidazoles **38** réagissent d'une part avec l'ammoniaque (NH<sub>3</sub>), la méthylamine (NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) et la diméthylamine [NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] dans l'alcool isopropylique en présence du cyanure de sodium (NaCN) et du dioxyde de Manganèse (MnO<sub>2</sub>) à une température allant de 0°C à 25°C pour donner les 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxamides **40** (Schéma 17).



**Schéma 17 :** Synthèse du 1-méthylbenzimidazole-2-carboxamides **40**

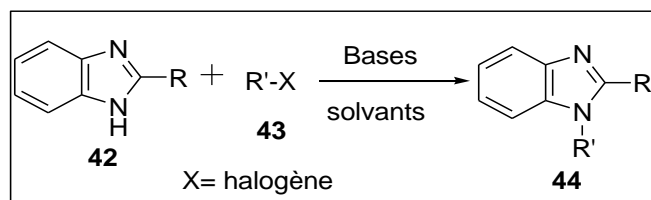
D'autre part les composés **38** conduisent aux dérivés du 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle **41** par réaction avec le cyanure de sodium dans l'éthanol absolu en présence de dioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>) (Schéma 18).



**Schéma 18 :** Synthèse de dérivés 1-méthyl benzimidazole carboxylates d'éthyle **41**

## II-2- Réaction de *N*-substitution à partir du 1-*H* benzimidazole

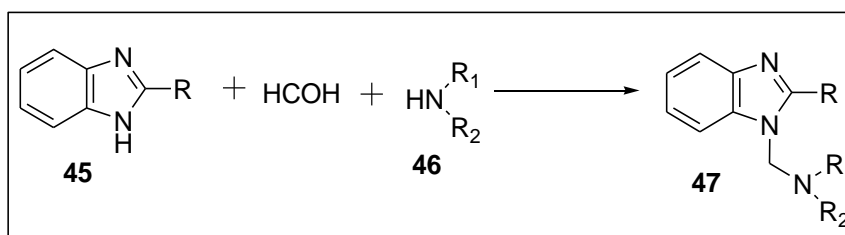
Cette méthode consiste à introduire le substituant après la formation du noyau du benzimidazole. Elle se fait généralement en présence de bases telles que le carbonate de potassium, l'hydroxyde de sodium, l'hydrure de sodium ou la pyrrolidine<sup>[57-62]</sup> (Schéma 19).



**Schémas 19 :** Synthèse de dérivés de benzimidazole 1-substitués **44** à partir de 1*H* benzimidazole

### II-2-1- Réaction du 1-*H* benzimidazole avec les bases de Mannich

Les benzimidazoles **45** réagissent avec le formaldéhyde et les amines primaires ou secondaires **46** pour donner les *N*-alkyles benzimidazoles **47** correspondant<sup>[63-64]</sup> (Schéma 20).



**Schéma 20 :** Synthèse de 1-substitués benzimidazole **47** à partir des bases de Mannich

Roman et coll<sup>[65]</sup> ont synthétisé une série de 1-(3-oxopropyl) benzimidazole **50** par la réaction de dérivés du benzimidazole **48** avec les bases cétoniques de Mannich **49** préalablement préparées par l'aminométhylation de l'acétophénone avec le paraformaldéhyde et l'hydrochlorure de diméthylamine. (Schéma 21).

La réduction de ces produits **50** avec le tétrahydroborate de sodium ou borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>) dans le méthanol permet d'obtenir les 1-(3-hydroxypropyl) benzimidazoles **51** (Schéma 21).

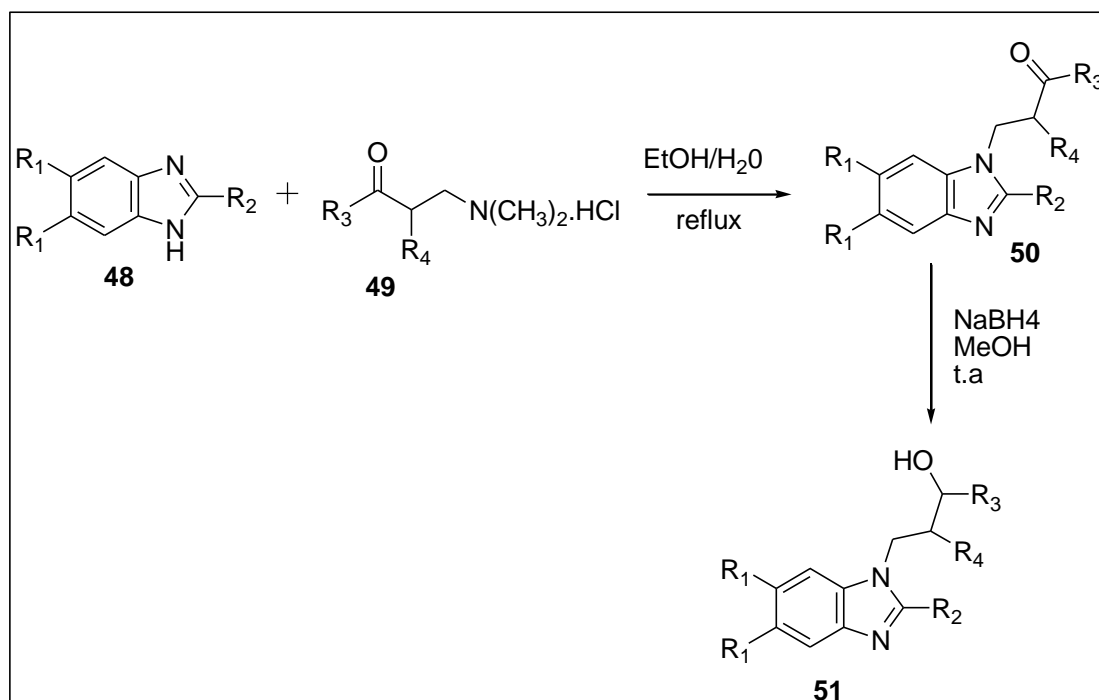


Schéma 21 : Synthèse de benzimidazole-substitué **51** selon Roman et Coll

### II-2-2- Réaction d'alkylation dans les liquides ioniques

Les benzimidazoles réagissent avec différents agents alkylants en présence de divers liquides ioniques pour aboutir aux dérivés *N*-alkylés du benzimidazole désirés<sup>[66,67]</sup>. Les liquides ioniques favorisent efficacement diverses transformations organiques. Ils sont utilisés comme catalyseurs ou additifs de réaction afin d'accélérer la réaction. Ainsi, le *N*-benzylbenzimidazole **54** a été obtenu par la réaction du benzimidazole **52** avec le carbonate de dibenzyle **53** en présence de liquides ioniques dans l'acétonitrile à 85°C (Schéma 22).

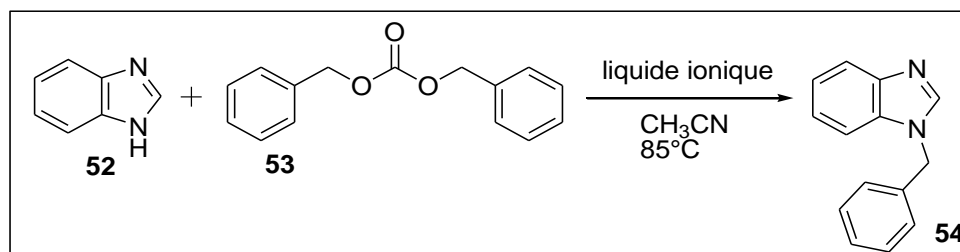


Schéma 22 : Synthèse du 1-benzylbenzimidazole **54** selon Sheih et Coll

### III- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE BENZIMIDAZOLE SUSBTITUÉS EN POSITION 2

Les benzimidazoles substitués en position 2 peuvent être obtenus selon deux principales voies, soit par utilisation d'acides ou de dérivés d'acides diversement substitués ; soit à partir de 1-*H* benzimidazole possédant un site réactif en position 2.

### III-1- Réaction avec l'acide chloroacétique

La réaction de l'acide chloroacétique **55** avec l'orthophénylènediamine **4** permet d'accéder au 2-(chlorométhyl)benzimidazole **56**. Ce dernier réagit avec divers amines primaires aromatiques **57** dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de potassium (KOH) et d'iodure de potassium (KI) pour donner les dérivés du 2-(phényl méthylamine) benzimidazole **58** possédant d'excellentes activités biologiques<sup>[68]</sup> (Schéma 23).

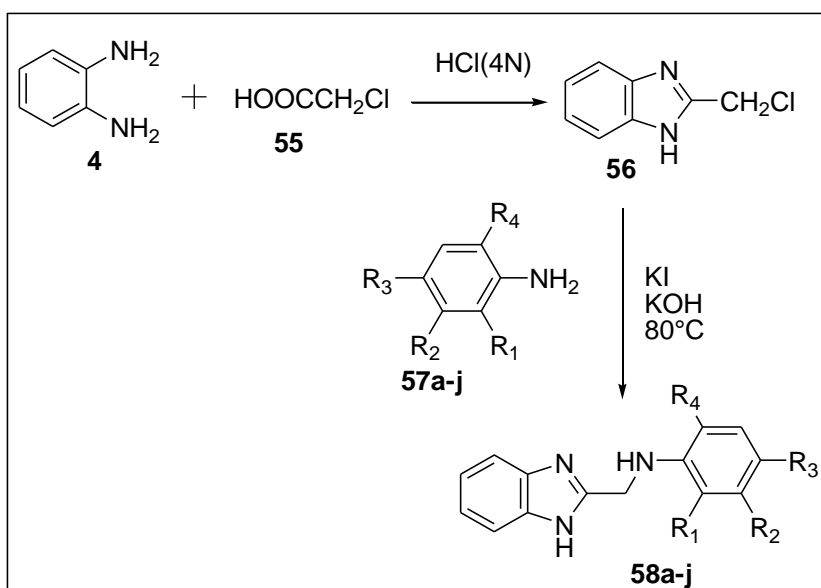


Schéma 23 : Synthèse de dérivés 2-(phénylméthylamine) benzimidazoles **58a-j**

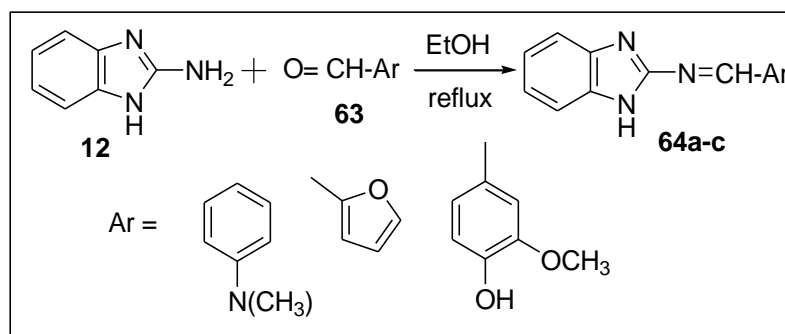
### III-2- Réactivité du benzimidazole possédant un site réactif en position 2

De façon générale les benzimidazoles possédant un site réactif en position 2 subissent les réactions d'alkylation, d'arylation et d'acylation.

#### III-2-1-Réactivité du 2-mercaptobenzimidazole

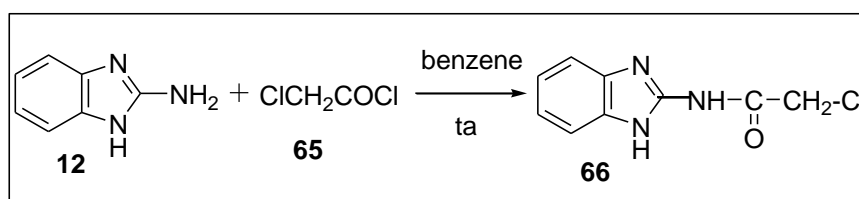
Le 2-mercaptobenzimidazole constitue un intermédiaire versatile permettant par la suite, d'introduire une chaîne hydrocarbonée appropriée en position 2 grâce à des réactions de substitution. Ainsi, Mohammed et Coll ont obtenu les thioethers **60a-f** par la condensation du 2-mercaptobenzimidazole **8** avec les dérivés d'halogénures d'alkyles dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de sodium<sup>[69]</sup> (Schéma 24).





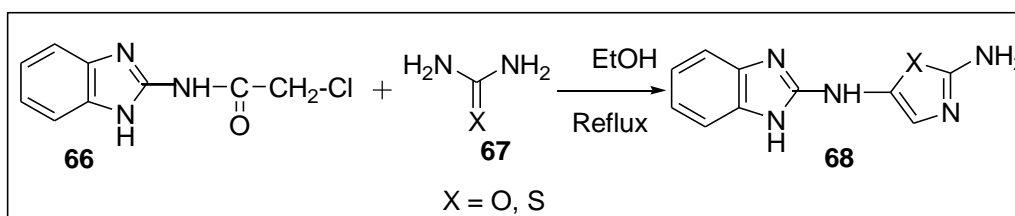
**Schéma 26** : Réactivité du 2-aminobenzimidazole **12** avec les aldéhydes aromatiques

Le chlorure de (1-*H* benzimidazol-2-yl) carbomide **66** est obtenu à partir de la réaction du 2-aminobenzimidazole avec le chlorure de chloroacétyle **65** (Schéma 27).



**Schéma 27** : Réactivité du 2-aminobenzimidazole **12** avec le chlorure de chloroacétyle

Le composé **66** réagit avec l'urée et le thourée **67** pour donner les composés N<sup>5</sup>-(1-*H*-benzimidazol-2-yl)oxazole-2,5-diamine et N<sup>5</sup>-(1-*H*-benzimidazol-2-yl)thiazole-2,5-diamine



**Schéma 28** : Synthèse de la N<sup>5</sup>-(1-*H*-benzimidazol-2-yl)oxazole-2,5-diamine **68a** et N<sup>5</sup>-(1-*H*-benzimidazol-2-yl) thiazole-2,5-diamine **68b**

## IV-ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE

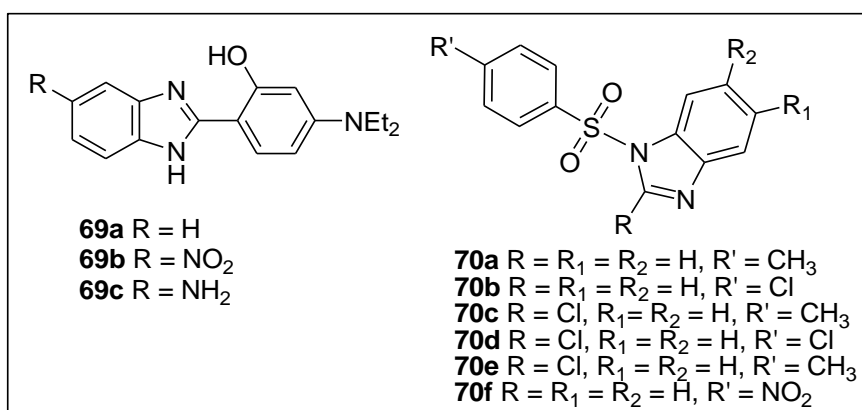
Le noyau du benzimidazole ainsi que certains de ses dérivés possèdent de nombreuses propriétés biologiques.

### IV-1-Activités antibactériennes

Les activités antibactériennes des dérivés du benzimidazole substitués ont été largement décrites dans la littérature. Plusieurs dérivés substitués en position 1 et/ou 2 ont révélé d'excellentes activités<sup>[73-76]</sup>. Certains dérivés du 2-phényl benzimidazole **69a-c** ont montré de



bonnes activités vis-à-vis de deux souches bactériennes (*Escherichia. Coli* et *Staphylococcus Aureus*)<sup>[77]</sup>. Naaz et Coll<sup>[78]</sup> ont synthétisé des dérivés du 1-(phénylesulfonyl) benzimidazole qui ont présenté des activités antibactériennes remarquables notamment ceux possédant des groupements halogénés en position 2. Le composé **70f** présentant en plus le groupement nitro (NO<sub>2</sub>) s'est avéré le plus actif avec une CMI de 3,1 µg/mL contre *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et 6,2 µg/mL contre *Staphylococcus Aureus*.(Figure 4).



**Figure 4** : Structures de dérivés benzimidazolés présentant des activités antibactériennes

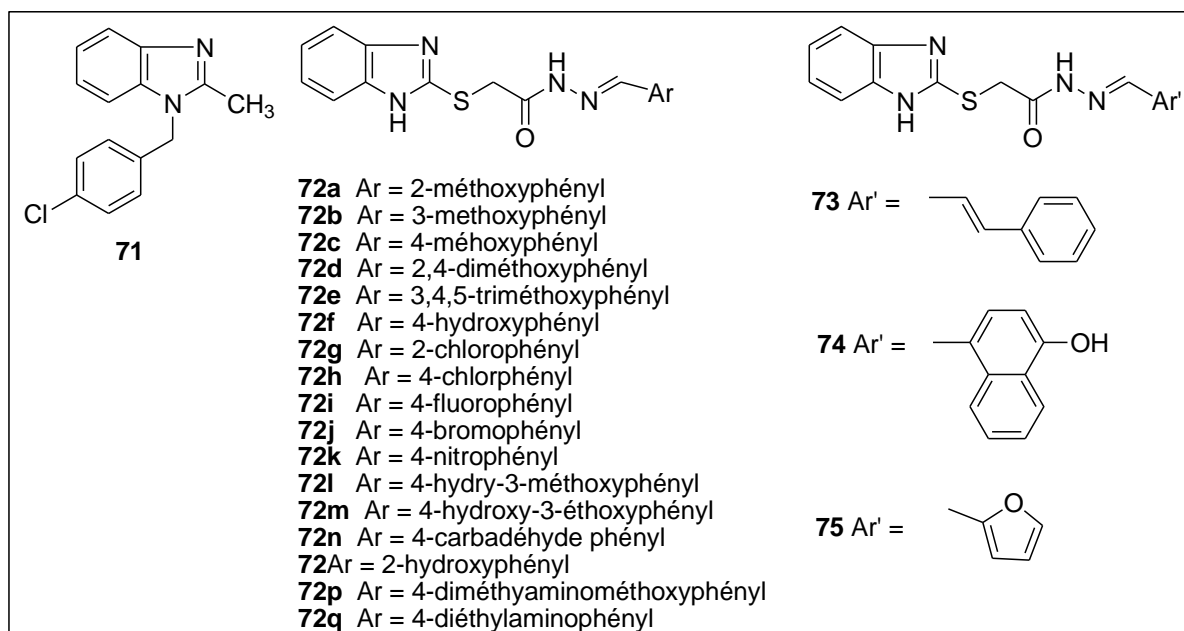
#### IV-2-Activités antifongiques

Les infections fongiques ou mycoses sont les infections causées par les champignons. Elles sont nombreuses et diffèrent par l'espèce fongique en cause, la localisation de l'infection, le mode d'infection et le caractère aigu ou chronique. Ces dernières années, la fréquence des infections fongiques s'est considérablement accrue en raison des facteurs de risque et ces infections fongiques demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité.

On distingue :

- les infections fongiques classiques, qui peuvent survenir chez l'adulte sain telles que la cryptococcose et l'histoplasmosse ;
- les infections opportunistes, rarement présentes chez l'adulte sain mais souvent chez le patient immunodéprimé : aspergillose, candidose.

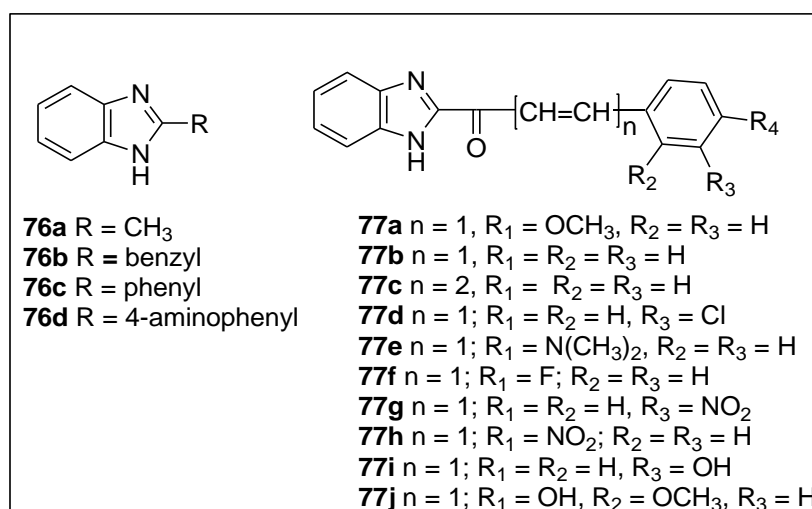
Le noyau du benzimidazole a révélé de nombreuses propriétés antifongiques<sup>[79-82]</sup>. Le Chlormidazole ou 1-(4-chlorobenzyl)-2-méthyl-1*H*-benzimidazole **71** a été rapporté comme étant le premier antifongique par woolley<sup>[83]</sup>. En outre, Yadav et coll<sup>[84]</sup> ont synthétisé une série de 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylthio)-*N'*-benzylidèneacétohydrazide **72-75** qui ont révélé d'excellentes activités contre *Candida albican* et *Aspergillus niger* (Figure 5)



**Figure 5** : Structures du Chlormidazole et des dérivés du 2-(1H-benzimidazol-2-ylthio)-N'-benzylidèneacétohydrazide

#### IV-3-Activités anthelminthiques

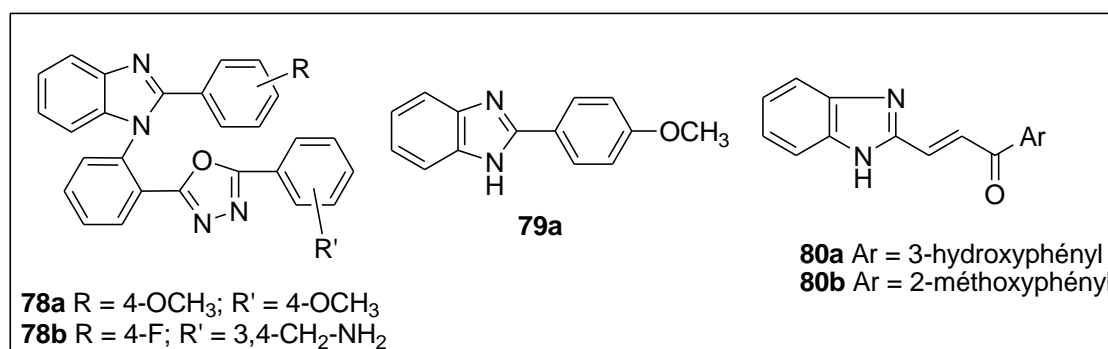
Certains dérivés de benzimidazole présentent une forte action antiparasitaire (nématocides intestinaux)<sup>[85-87]</sup>. Sreena et Coll<sup>[88]</sup> ont synthétisé des dérivés du benzimidazole **76a-d** substitués en position 2 (Figure 6). Ces dérivés ont montré une activité significative sur *Pheretima posthuma*. Le composé **76c** a montré l'activité anthelminthique la plus élevée. Le criblage anthelminthique de dérivés benzimidazolyl chalcones **77a-j** sur *Pheretima posthuma* a montré une activité plus élevée que celle de l'albendazole le médicament de référence<sup>[89]</sup>.



**Figure 6** : Structures de dérivés du benzimidazole 2-substitués et du benzimidazolyl chalcones à activités anthelminthiques

#### IV-4-Activités anticancéreuses

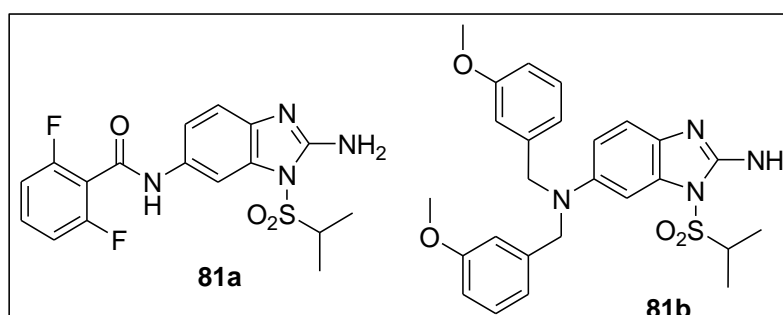
Archana et Coll <sup>[90]</sup> ont synthétisé une série de 2-phényl-1-(2-(5-phényl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phényl)-1*H*-benzimidazole **78** et le 2-phényl-1*H*-benzimidazole **79**. Les composés **78a**, **78b** et **79a** ont révélé de bonnes activités anticancéreuses sur la ligné cellulaire du cancer de sein (MCF). De plus, les dérivés de 3-benzimidazol-2-yl-chalcones **80** synthétisés par Koné et Coll <sup>[91]</sup> ont montré d'excellentes activités avec des valeurs de IC<sub>50</sub> allant de 1,2 à 8,63 µM sur la ligné cellulaire du cancer du poumon (NCI-H727). Parmi ces composés, **80a** et **80b** sont les plus efficaces avec des IC<sub>50</sub> respectives de 1,20 µM et 1,54 µM (Figure 7).



**Figure 7** : Structures de dérivés benzimidazolés présentant des activités anticancéreuses

#### IV-5-Activités antivirales

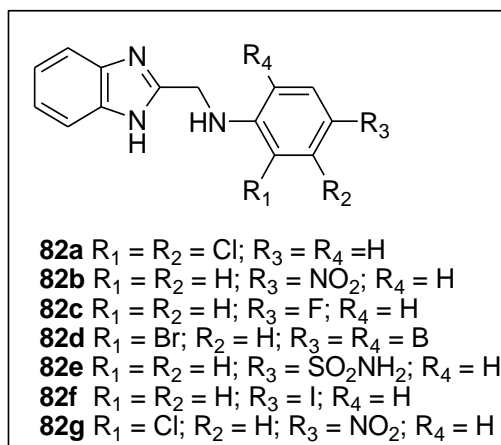
Les dérivés du benzimidazoles ont présenté de nombreuses propriétés antivirales<sup>[92-94]</sup>. Li et Coll<sup>[95]</sup> ont synthétisé une série de *N*-isopropylsulfonyl-2-amine benzimidazole **81** qui ont révélé de bonne activité avec des IC<sub>50</sub> allant de 0,70 à 2,0 µM contre le virus de l'hépatite B. Les composés **81a** et **81b** ont montré l'activité la plus élevée avec IC<sub>50</sub> = 0,7µM (Figure 8).



**Figure 8** : Structures de *N*-isopropylsulfonyl benzimidazoles présentant des activités antivirales

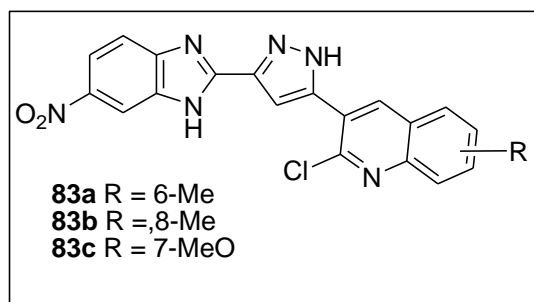
#### IV-6-Activités anti-inflammatoires et analgésiques

Certains dérivés du benzimidazole substitués en position 2 par des dérivés de méthylbenzanamine **82** ont montré d'excellentes activités inflammatoires et analgésiques [96]. Les composés **82a-e** présentent une activité anti-inflammatoire tandis que les composés **82b**, **82d-g** présentent une activité analgésique (Figure 9).



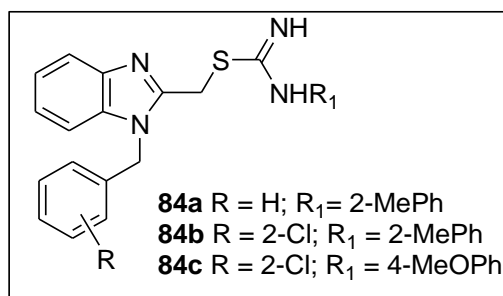
**Figure 9** : Structures de dérivés de la *N*-(1*H*-benzimidazol-2-yl)méthyl)benzénamine présentant des activités anti-inflammatoire et analgésique

Madawali et coll [97] ont rapporté l'activité anti-inflammatoire d'une série de 2-Chloro-3-[3-(6-Nitro-1*H*-Benzimidazol-2-yl)-1*H*-Pyrazol-5-yl]quinolines **83**. Parmi les composés synthétisés, **83a-c** ont montré une excellente activité anti-inflammatoire (Figure 9).



**Figure 10** : Structures de dérivés benzimidazolés présentant l'activité anti-inflammatoire

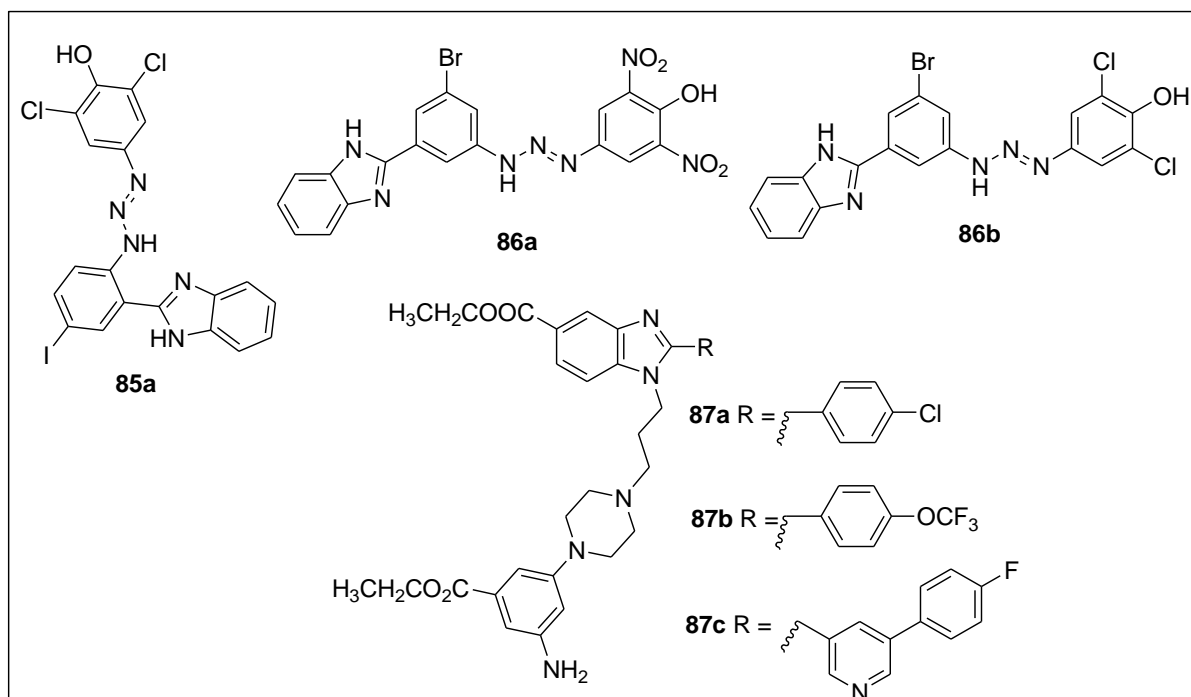
Nadeem Siddiqui et Coll [98] ont synthétisé une série de 2-((1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthyl) isothiourée **84a-c**. Ces composés **84a-c** ont montré de bonne activité analgésique par rapport au médicament de référence le Diclofenac avec les valeurs respectives de  $1,80 \pm 0,10$  ;  $2,30 \pm 0,10$  et  $2,20 \pm 0,10$  contre  $4,70 \pm 0,10$  (Figure 11).



**Figure 11** : Structures de dérivés du benzimidazole présentant l'activité analgésique

#### IV-7-Activités antituberculeuses

L'activité antituberculeuse des benzimidazoles substitués a été décrite dans la littérature. Certains dérivés azoïques du benzimidazole **85** et **86** ont révélé d'excellentes activités *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis*<sup>[99]</sup>. Les composés **85a** et **86a-b** ont présenté les meilleures activités avec des valeurs respectives de CMI de 0,128  $\mu\text{M}$  ; 0,127 $\mu\text{M}$  et 0,119  $\mu\text{M}$ . KengYoon et Coll<sup>[100]</sup> ont aussi synthétisé des dérivés du benzimidazoles di-substitués et ont évalué leurs activités antituberculeuses *in vitro* sur la mycobactérie de la tuberculose H<sub>37</sub>Rv (MTB-H<sub>37</sub>Rv). Les composés **87a-c** ont montré des activités remarquables. Ainsi, le composés **87c** a donné la plus basse valeur de CMI de 0,112  $\mu\text{M}$  (Figure 12).



**Figure 12** : Structures de quelques molécules ayant des activités antituberculeuses

### **Conclusion partielle**

Le benzimidazole et ses dérivés sont obtenus généralement à partir de la réaction de l'orthophénylènediamine ou de ses dérivés avec les synthons électrophiles susceptibles d'apporter l'atome de carbone (C<sub>2</sub>) nécessaire à l'édification de l'hétérocycle benzimidazolique. La réactivité des dérivés du benzimidazole consiste en des réactions d'alkylation de l'azote pyrrolique, de substitution nucléophile en position 2 et de la substitution électrophile aromatique sur le noyau benzénique. Les nombreuses voies de synthèse des dérivés du benzimidazole permettent une flexibilité selon le type de dérivé final que l'on veut atteindre. Cette flexibilité permet une variabilité de leurs activités biologiques. Le noyau du benzimidazole apparaît donc comme le motif de synthèse de nouvelles molécules bioactives par la variété de leurs activités.

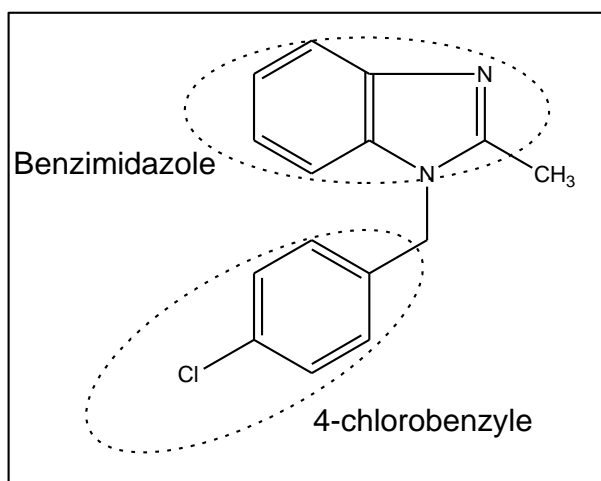
## CHAPITRE II : CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS BENZIMIDAZOLES À FONCTION DIMERCAPTO-ACRYLONITRILE ET DIMERCAPTO-PROPÉNONE

### INTRODUCTION

Plusieurs données de la littérature [83,101,102] ont montré que les composés comportant le noyau benzimidazolique présentent des propriétés biologiques et des activités thérapeutiques intéressantes pour la médecine tant humaine que vétérinaire. Aussi l'objectif visé dans ce chapitre est de relater d'une part, l'origine conceptuelle de nos composés dimercapto-acrylonitriles et dimercapto-propénones à support benzimidazole et d'autre part les méthodes de leur obtention par synthèse chimique totale.

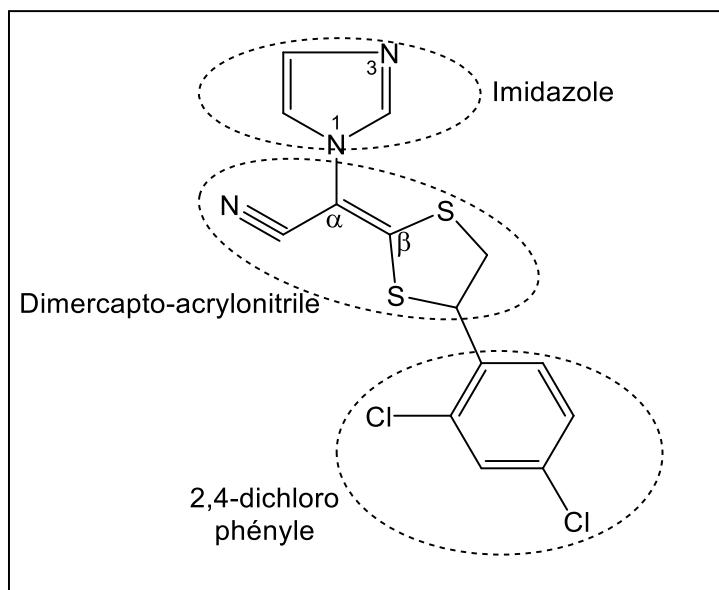
### I-ORIGINE CONCEPTUELLE

Pour la conception de nos molécules nous nous sommes intéressés au chlormidazole et au Luliconazole, deux antifongiques de synthèse appartenant à la famille chimique des azolés. Du point de vue de leur constitution chimique, le chlormidazole (Figure 13) possède dans sa structure un hétéroaryle bicyclique diazoté, le noyau benzimidazole. Cet hétérocycle est relié au parachloro benzyle au niveau de l'atome d'azote pyrrolique en position 1 et par le groupement méthyle en position 2.



**Figure 13 :** Structure moléculaire du Chlormidazole et ses entités chimiques

Quant au luliconazole (Figure 14), il présente dans sa molécule un hétérocycle pentagonal diazoté de type imidazole. Cet hétérocycle est relié à une chaîne latérale de type aryldimercapto-acrylonitrile au niveau de l'atome d'azote pyrrolique en position 1.



**Figure 14 :** Structure moléculaire du Luliconazole et ses entités chimiques

La juxtaposition du groupement 1-(4-chlorobenzyl) benzimidazole du chlormidazole à l'enchaînement dimercapto acrylonitrile du luliconazole ont permis d'établir le profil chimique des benzimidazolyl dimercapto acrylonitriles (Figure 15). Cette modulation serait proche des benzimidazoles à fonction 2-arylacrylonitrile et 1,2-dithiole-3-thione dotés d'activités anti-infectieuses<sup>[5]</sup>.



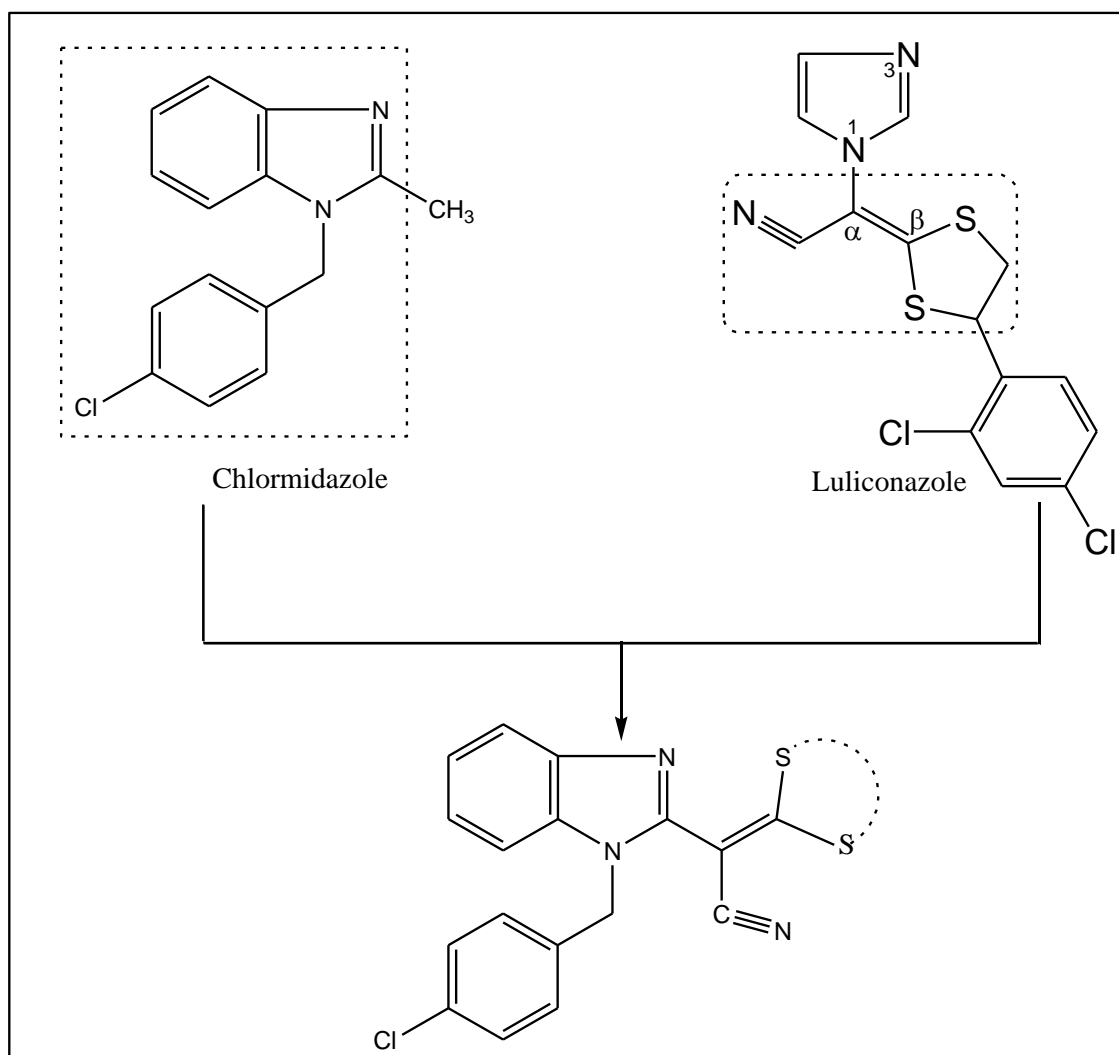
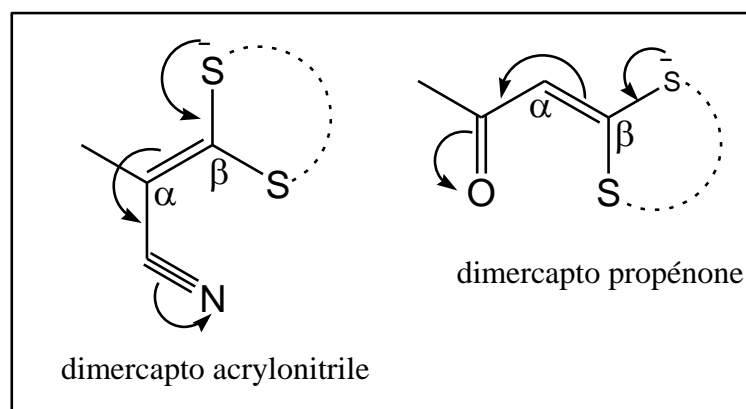


Figure 15 : profil chimique des benzimidazolyl dimercapto acrylonitriles

Le choix judicieux de ces deux entités chimiques repose sur leurs aptitudes à induire des activités antifongiques. En effet, le chlormidazole est très actif à faible concentration sur les dermatophytes du genre *Epidermophyton*, *Microsporion* et *Trychophyton* par contre, il est moins actif sur les levures du genre *Candida* et *Cryptococcus* <sup>[103]</sup>. Quand au luliconazole, à l'instar des azolés antifongiques, agirait également au niveau des stérols membranaires en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol par suite de l'inhibition de 14  $\alpha$  diméthyles enzyme à cytochrome P-450 à l'origine de la transformation du lanosterol en ergostérol indispensable à l'édification de la membrane des champignons. Une telle action, serait liée à la présence de l'imidazole, en l'occurrence la présence de l'azote pyridinique en position 3 <sup>[104]</sup>. Le Luliconazole présente un spectre d'action orienté aussi bien sur les dermatophytes que sur les levures. En effet, il est Actif sur *candida albican*, *trychophyton rubrum*, *Trychophyton mentagrophytes* et *Epidermophyton floccosum* <sup>[105-106]</sup>.

Les variations ont été effectuées sur le profil chimique du schéma 15. La première a consisté au remplacement de la fonction acrylonitrile des dimercapto acrylonitriles à son analogue fonctionnel de type propénone pour aboutir au groupement dimercapto-propénone en position 2 du benzimidazole. Ces derniers ayant révélé auparavant des activités anti-infectieuses prometteuses<sup>[107-108]</sup>. Les groupes fonctionnels dimercapto acrylonitrile et dimercapto propénone sont des analogues fonctionnels de type  $\alpha, \beta$  éthylénique qui sont des accepteurs de Mickaël (Figure 16).



**Figure 16** : Groupes fonctionnels dimercapto acrylonitrile et dimercapto propénone

La deuxième variation a consisté soit au maintien du groupement parachloro benzyle en position 1 du benzimidazole, à la duplication de l'atome de chlore sur le groupement benzyle à l'instar du dichloro phényle de Luliconazole ou à la suppression de l'atome de chlore sur le groupement benzyle, soit par le remplacement du groupement parachloro benzyle en position 1 du benzimidazole par le groupement méthyle. Les dérivés *N*-alkylés benzimidazoles substitués sont décrites comme étant des molécules douées des nombreuses activités anti-infectieuses<sup>[54,56,73,76]</sup>.

La dernière variation a consisté à la substitution du noyau benzimidazole en position 5 par des groupements halogénés tels que le chlore, le nitro ou par le groupement méthyle.

Partant de ces acquis, nous avons conçu de nouveau profil chimique du benzimidazole substitué en position 1 par les groupements alkyles et en position 2 par les groupes fonctionnels dimercapto-acrylonitrile ou dimercapto-propénone (Figure 17).

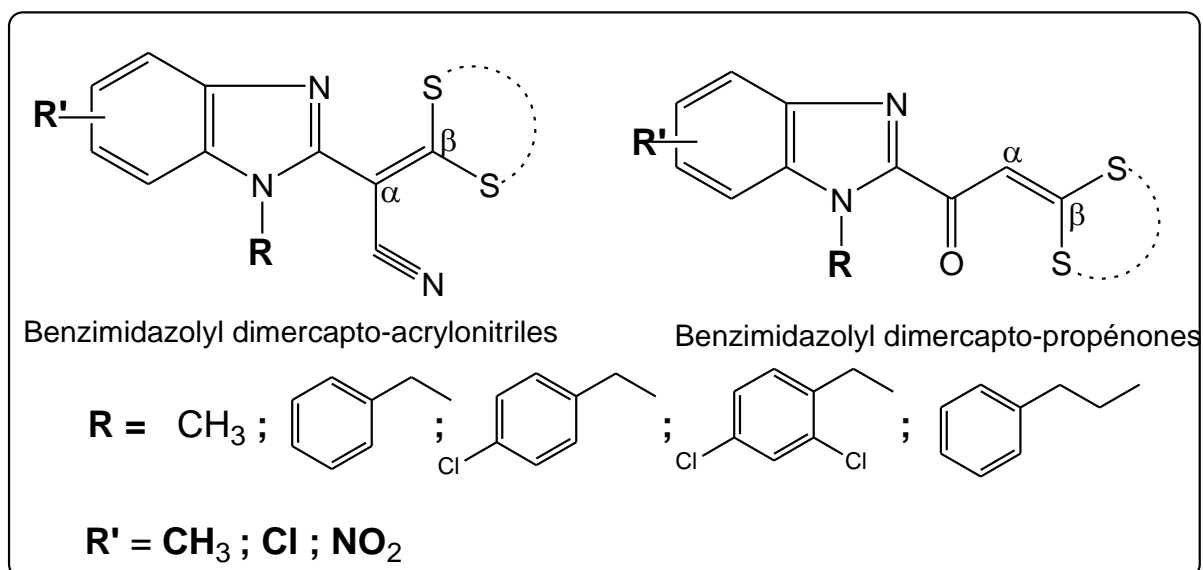


Figure 17 : Profil chimique des benzimidazolyl dimercapto-acrylonitriles et benzimidazolyl dimercapto-propénones

## II-SYNTÈSE DES BENZIMIDAZOLYL DIMERCAPTO-PROPÉNONES N-SUBSTITUÉS

### II-1- Synthèse de l'acétylbenzimidazole

La synthèse de l'acétylbenzimidazole **89** passe préalablement par la synthèse d'hydroxybenzimidazole **88**. Ce dernier a été élaboré selon la méthode de Phillips<sup>[22]</sup>. Ainsi la réaction d'orthophénylènediamine **4** avec l'acide lactique **34** dans l'acide chlorhydrique diluée (4N) à reflux conduit au 1*H*-benzimidazol-2-yl éthanol **88a** avec un rendement de 75%. Ce dernier subit une oxydation par le bichromate de potassium<sup>[109]</sup> pour donner le 2-acétyl-1*H*-benzimidazole **89a** avec un rendement de 60% (Schéma 29).

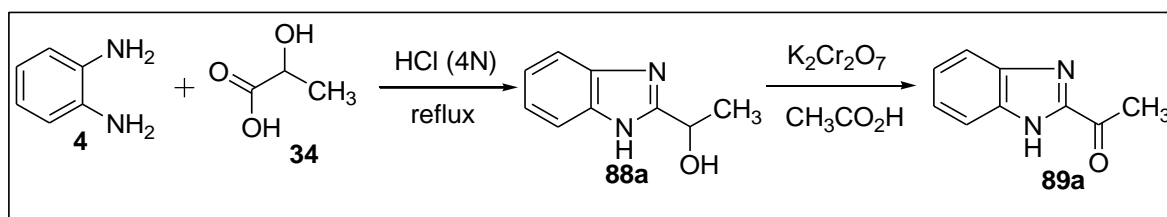
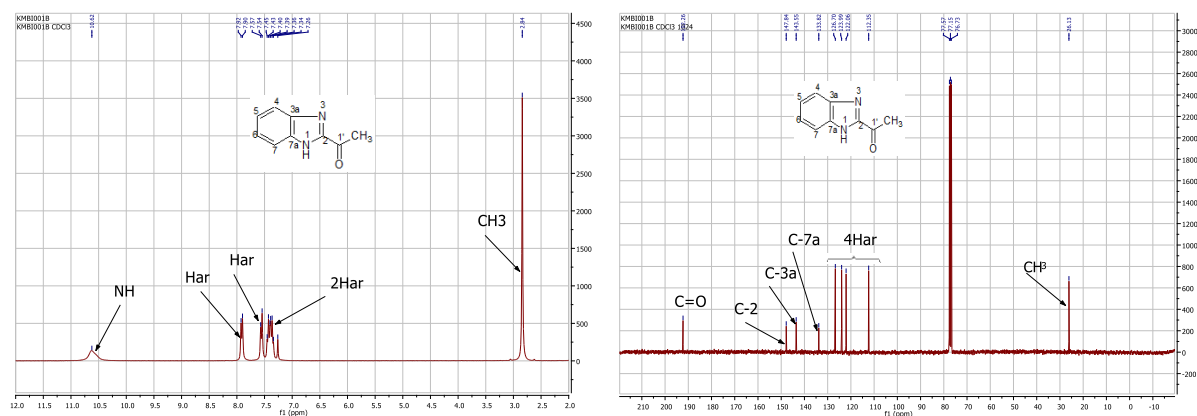


Schéma 29 : Synthèse de 2-acétyl-1*H*-benzimidazole **89a**

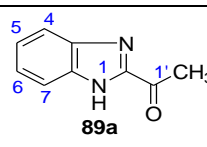
Les spectres en RMN <sup>1</sup>Het <sup>13</sup>C du composé **89a** sont donnés dans la figure 16.



**Figure 18** : Spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 2-acétyl-1*H*-benzimidazole **89a**

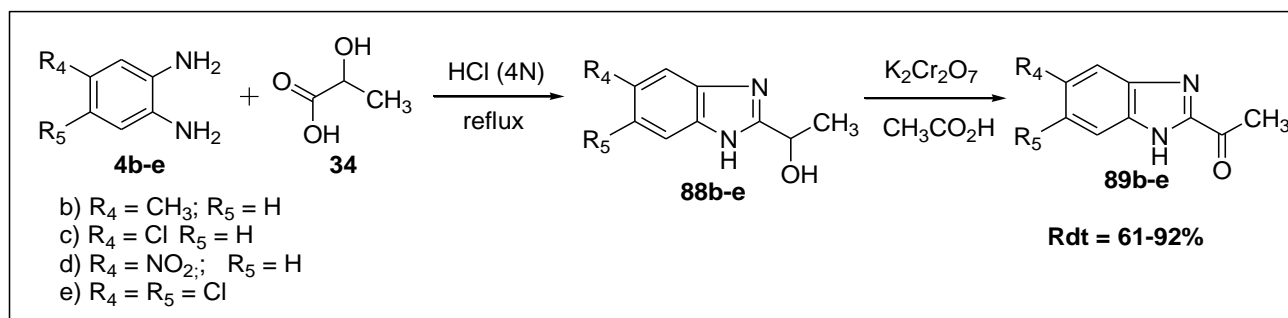
La structure du composé **89a** a été élucidée par les méthodes spectroscopiques (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) (Figure 16) et par la spectrométrie de masse. L'analyse du spectre proton montre la disparition du doublet à  $\delta_{\text{H}} = 5,72$  ppm correspondant au signal de l'alcool secondaire ( $\text{CH-OH}$ ). On constate également le déblindage du signal des protons du méthyle proche du groupe carbonyle à  $\delta_{\text{H}} = 2,82$  ppm contre 1,50 ppm pour 1*H*-benzimidazol-2-yl éthanol. En RMN  $^{13}\text{C}$ , on signale en particulier la présence à  $\delta_{\text{C}} = 192,26$  ppm d'un signal attribué au carbone de la fonction carbonyle. La structure est confirmée par la spectrométrie de masse avec le pic  $[\text{M}+\text{H}]$  à 161,0 qui donne une masse moléculaire de 160 correspondant à la masse molaire du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol ou 2-acétyl-1*H* benzimidazole. Les données spectrales sont conformes à celles de la littérature<sup>[110]</sup>. Les résultats de l'analyse en RMN du proton, du carbone 13 et les caractéristiques du composé **89a** sont consignés dans le tableau 1

**Tableau 1** : Analyse spectrale de l'acétyl benzimidazole **89a**

Composé	RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C	Caractéristiques
 <b>89a</b>	10,62 (s, 1H, N-H); 7,91 (d, J= 7,8Hz, 1H, 1Har); 7,56 (d, J=7,8 Hz, 1H, 1Har); 7,45-7,34 ( m, 2H, 2Har); 2,84 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	192,26 (C=O), 147,84 (N-C=N), 143,55 (C <sub>Ar</sub> ), 133,82 (C <sub>Ar</sub> ), 126,70 (CH <sub>Ar</sub> ), 123,99 (CH <sub>Ar</sub> ), 122,06 (CH <sub>Ar</sub> ), 112,35 (CH <sub>Ar</sub> ), 26,13 (CH <sub>3</sub> ).	Solide jaune R <sub>f</sub> = 0,19 TF = 188

## II-2-Synthèse de dérivés du 2-acétylbenzimidazole substitués en position 5 et/ou 6

En vue d'exalter l'activité biologique de nos molécules, nous avons entrepris des modifications par le blocage de la position 5 et/ou 6 de l'acétylbenzimidazole par des substituants appropriés. Dans les mêmes conditions que précédemment, les composés sont obtenus par réaction de différents dérivés d'OPDA substitués en position 4 et/ou 5 avec l'acide lactique (Schéma 30). Les rendements des différents composés sont consignés dans le tableau 2.



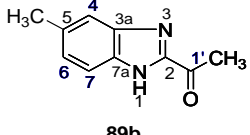
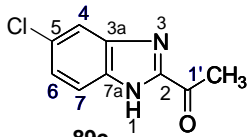
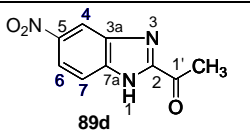
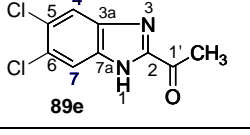
**Schéma 30** : Synthèse de dérivés 2-acétylbenzimidazoles **89b-e** substitués en position 5 et/ou

Tableau 2 : Rendements et caractéristiques des composés **88b-e** et **89b-e**

Composés	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Rdt (%)	Caractéristiques des composés
<b>88b</b>	H	CH <sub>3</sub>	60	Solide jaune
<b>88c</b>	H	Cl	90	Solide kaki
<b>88d</b>	H	NO <sub>2</sub>	67	Solide orange
<b>88e</b>	Cl	Cl	91	Solide maron
<b>89b</b>	H	CH <sub>3</sub>	73	Solide jaune ; Rf = 0,49 (DCM/AcOEt : 4/1 v/v)
<b>89c</b>	H	Cl	61	Solide jaune ; Rf = 0,26 (Cyclohex/AcOEt 4/1 v/v) ; TF = 176-178
<b>89d</b>	H	NO <sub>2</sub>	72	Solide jaune ; Rf = 0,46 (Cyclohex/AcOEt 6/4 v/v) ; TF = 216
<b>89e</b>	Cl	Cl	92	Solide jaune ; Rf = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1 v/v) ; TF >260

L'analyse des spectres de protons des composés **89b-e** montre la disparition de doublet  $\delta_{\text{H}} \approx 6$  ppm correspondant au signal du proton de l'alcool secondaire (CH-OH). En RMN du carbone 13, on signale en particulier la présence autour  $\delta_{\text{C}} = 192,37$  ppm d'un signal attribué au carbone de la fonction carbonyle. Les résultats de l'analyse en RMN du proton et en Spectrométrie de masse sont consignés dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Analyse en RMN  $^1\text{H}$  et Spectrométrie de masse de dérivés 2-acétylbenzimidazoles substitués en position 5 et/ou 6

Composés	RMN $^1\text{H}$	SM (ESI) : $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
 <p><b>89b</b></p>	11,41 (s, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,38 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 2,81 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 2,45 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	165,1
 <p><b>89c</b></p>	10,66 (s, 1H, NH) ; 7,81 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ) , 7,58 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 7,37 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 2,83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	195,01
 <p><b>89d</b></p>	10,48 (s, 1H, NH), 8,83 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 8,34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 7,65 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 2,86 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	206,0
 <p><b>89e</b></p>	10,10 (s, 1H, NH), 8,02 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 7,68 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 2,80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	229,0

### II-3- Synthèse de dérivés du 2-acétylbenzimidazoles *N*-substitués

Comme indiqué au chapitre I, deux méthodes permettent d'accéder aux *N*-alkylbenzimidazoles. La méthode retenue pour la synthèse de nos différents composés est celle qui consiste à traiter le benzimidazole par une base. La réaction crée un ion amidure qui réagit par la suite sur un électrophile approprié pour conduire aux dérivés *N*-alkyl-2-acétyl-1*H*-benzimidazoles recherchés. Cette méthode a été appliquée au 2-acétyl-1-*H*-benzimidazole **89a** précédemment synthétisé.

#### II-3-1-Réaction d'alkylation de 2-acétyl-1*H* benzimidazole et 2-acétyl-5,6-dichloro-1*H* benzimidazole

La réaction des agents alkylants commerciaux adéquats (iodure de méthyle, bromure de benzyle et ces dérivés chlorés) **90a-f** avec le 2-acétylbenzimidazole **89a** ou son dérivé dichloré **89e** en présence de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (DMF) à température ambiante conduit aux différents *N*-alkyl-2-acétyl-1*H*-benzimidazoles **91a-f** après addition d'eau glacée au milieu réactionnel et filtration des précipités formés. Les composés sont isolés après recristallisation ou chromatographie sur gel de silice dans les solvants appropriés (Schéma 31).

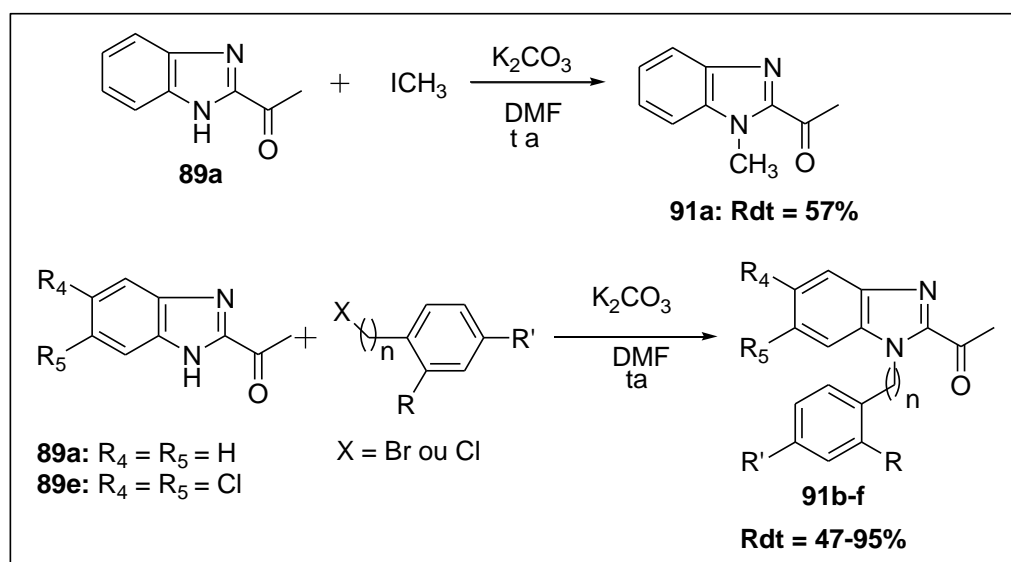


Schéma 31 : Synthèse de dérivés *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazole **91a-f**

Les rendements et les caractéristiques des différents composés **91a-f** sont donnés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Rendements et caractérisations des dérivés *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazole **91a-f**

Composés	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	R	R'	Rdt (%)	Caractéristiques des composés
<b>91a</b>	H	H	-	-	-	57	Solide beige ; R <sub>f</sub> = 3,35 (Cyclohex/AcOEt 4/4 v/v) ; TF = 70
<b>91b</b>	H	H	1	H	H	85	Solide jaune ; R <sub>f</sub> = 0,39 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 98-100
<b>91c</b>	H	H	1	Cl	H	91	Solide blanc ; R <sub>f</sub> = 0,33 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 118
<b>91d</b>	H	H	1	Cl	Cl	70	Solide jaune ; R <sub>f</sub> = 0,4 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 168-170
<b>91e</b>	H	H	2	H	H	47	Solide beige ; R <sub>f</sub> = 0,42 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 102
<b>91f</b>	Cl	Cl	1	H	H	95	Solide brun cotonneux ; R <sub>f</sub> = 0,51 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 140

Les meilleurs rendements sont obtenus avec les dérivés du benzyle (composés **91b-d** et **91f**). L'allongement de la chaîne alkyle (composé **91e**) est défavorable à la réaction. Une telle influence de la longueur de la chaîne alkyle des 1-halogéno- $\omega$ -phénylalkyles lors des réactions de *N*-alkylation a été rapporté par Coustard et Coll<sup>[111]</sup>.



Le mécanisme d'obtention des composés **91a-f** passerait par la formation d'ion amidure obtenu par l'action d'ion carbonate sur le proton de l'azote en position 1. Le nucléophile résultant attaque le carbone méthylénique, centre électrophile des halogénures appropriés. Cette action conduit à la formation des dérivés *N*-alkyl-2-acétyl-1*H*-benzimidazoles ou de dérivés benzimidazoliques *N*-alkylés. Il se libère dans le milieu réactionnel une molécule hydrogencarbonate de potassium et l'halogénure de potassium (Schéma 32).

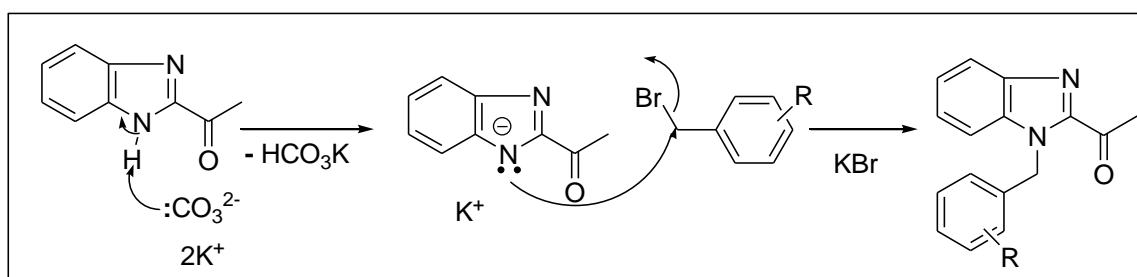


Schéma 32 : Mécanisme réactionnel de synthèse des *N*-alkyl-2-acétyl-1*H*-benzimidazole

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés **91a** et **91c** sont donnés dans le figure 17. Les spectres des autres composés sont donnés en annexes

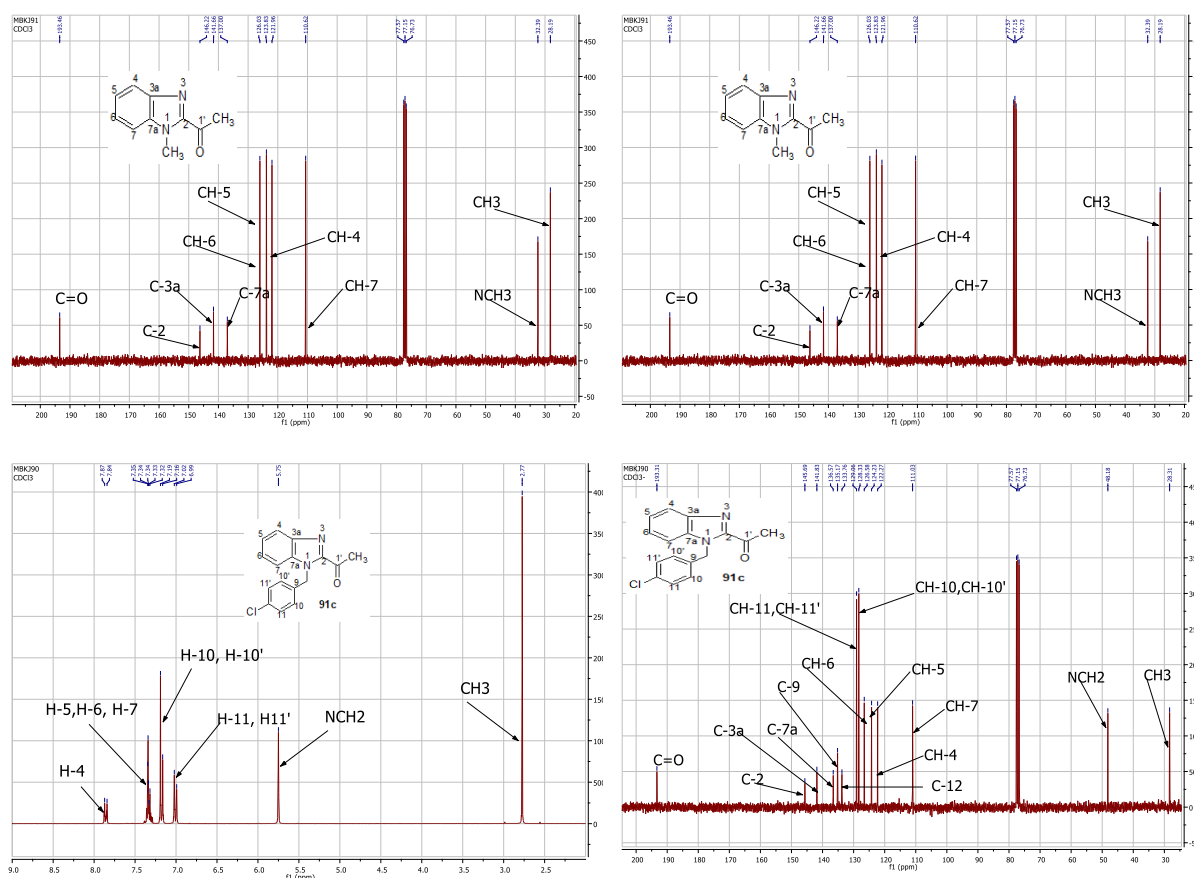


Figure 19 : Spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 1-(1-méthyl-1*H* benzimidazol-2-yl) éthanone **91a** et 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91c**

### **Analyse des spectres des composés 91a-e**

En RMN  $^1\text{H}$ , on constate l'apparition de nouveaux pics à  $\delta_{\text{H}} = 4,09$  ppm, entre  $\delta_{\text{H}} = 4,83$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 5,91$  ppm attribuables respectivement aux protons du groupement *N*-méthyle (Composé **91a**) et les protons méthyléniques (Composé **91b-e**) liés à l'atome d'azote. On note également la disparition du pic du proton pyrrolique entre 10,10 ppm et 11,41 ppm puis l'enrichissement de la zone aromatique en pics dû à l'apport des protons benzéniques des groupements *N*-benzyle et *N*-CH<sub>2</sub>-benzyle ou *N*-éthyl benzène. Ceci montre bien la substitution nucléophile de l'azote pyrrolique. Le signal de ces protons varie très peu en fonction de la nature du substituant sur le noyau benzénique.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , on observe également la présence de nouveaux pics à  $\delta_{\text{C}} = 32,39$  ppm pour le carbone du méthyle, entre  $\delta_{\text{C}} = 32,39$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 46,25$  ppm pour les carbones méthyléniques. La spectrométrie de masse des composés **91a-e** donnent des valeurs de masses qui permettent de confirmer leurs structures (Tableau 5). Les résultats de l'analyse en RMN du proton, du carbone 13 et en Spectrométrie de masse sont consignés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse en RMN et Spectrométrie de masse de dérivés du *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazoles **91a-f**

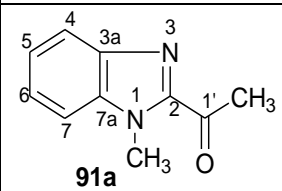
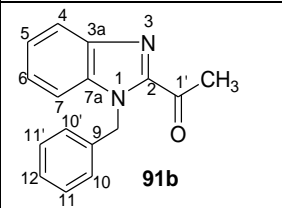
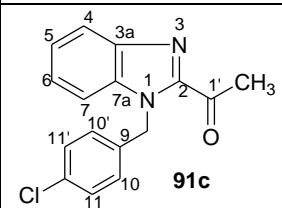
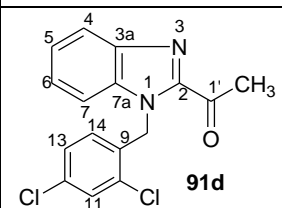
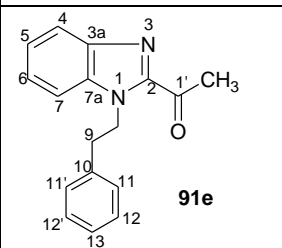
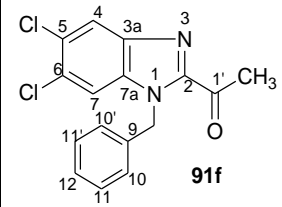
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	SM(ESI) m/z[M+H] <sup>+</sup>
 <p><b>91a</b></p>	7,85 (d, J= 7.95, 1H, H <sub>4</sub> ) ; 7,39-7,34 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 4,09 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ) ; 2,81 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	193,45 (C=O) ; 146,17 (C-2) ; 141,61 (C-3a) ; 136,96 (C-7a) ; 126,02 (CH-6) ; 123,83 (CH-5) ; 121,91 (CH-4) ; 110,61 (CH-7) ; 32,39 (NCH <sub>3</sub> ); 28,19 (CH <sub>3</sub> )	175,0
 <p><b>91b</b></p>	7,94-7,91 (m, 1H, H-4); 7,43-7,36 (m, 3H, H-5, H-6, H-7); 7,30-7,24 (m, 3H, 3H-Bn); 7,15-7,13 (m, 2H, 2H-Bn); 5,87 (s ; 2H, N-CH <sub>2</sub> ); 2,85 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	193,29 (C=O) ; 145,87 (N= C-N) ; 141,87 (C-3a) ; 136,76 (C-7a) ; 136,69 (C-9) ; 128,85 (2CH-Bn) ; 127,84 (CH-12), 126,90 (2CH-Bn) ; 126,37 (CH-6) ; 124,04 (CH-5) ; 122,14 (CH-4) ; 111,29 (CH-7) ; 48,78 (CH <sub>2</sub> ) ; 28,34 (CH <sub>3</sub> ).	251,1
 <p><b>91c</b></p>	7,95-7,91 (m, 1H, H-4) ; 7,40-7,37 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 7,22 (d, J= 8,44 Hz, 2H, H-10, H-10') ; 7,06 (d ; J = 8,43 Hz ; 2H, H-11, H-11') ; 5,79 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ); 2,93 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	193,27 (C=O) ; 145,65 (C-2) ; 141,81 (C-3a) ; 136,52 (C-7a); 135,14 (C-9) ; 133,68 (C-12) ; 128,99 (C-11, C-11') ; 128,29 (C-10, C-10') ; 126,52 (CH-6) ; 124,16 (CH-5) ; 122,22 (CH-4) ; 110,98 (CH-7) ; 48,12 (NCH <sub>2</sub> ) ; 28,26 (CH <sub>3</sub> ).	285,0
 <p><b>91d</b></p>	8,01-7,3 (m, 1H, H-4) ; 7,46 (d, J = 2Hz, 1H, H-11) ; 7,44-7,40 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,34-7,27 (m, 1H, H-7) ; 7,04 (dd, J= 2,06, 8,37 Hz, 1H, H-13) ; 6,34 (d, J= 8,39 Hz, 1H, H-14) ; 5,91 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 2,87 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	192,84 (C=O) ; 145,59 (C-2) ; 141,26 (C3a) ; 136,27 (C-7a) ; 134,14 (C-9) ; 133,03 (C-12) ; 132,69 (C-10) ; 129,63 (CH-11) ; 127,68 (CH-13, CH-14); 126,93 (C-6); 124,70 (CH-5) ; 122,12 (CH-4) ; 110,96 (CH-7) ; 46,25 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 28,43 (CH <sub>3</sub> ).	319,0

Tableau 5 (suite) : Analyse en RMN et Spectrométrie de masse de dérivés du *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazoles **91a-f**

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	SM(ESI) m/z[M+H] <sup>+</sup>
 <p><b>91e</b></p>	7,93-7,90 (m, 1H, H-4) ; 7,43-7,34 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 7,31-7,23 (m, 3H, 3H-Bn) ; 7,16-7,13 (m, 2H, 2H-Bn) ; 4,83 (t, J = 7,54, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 3,10 (t, J = 7,53 , 2H, CH <sub>2</sub> -Φ) ; 2,79 (s, 3H Hz, CH <sub>3</sub> ).	193,26 (C=O), 146,01 (N=C-N), 141,71 (C-3a) ; 137,83 (C-10) ; 136,21 (C-7a) ; 129,03 (2CH-Bn) ; 128,75 (2CH-Bn) ; 126,92 (CH-Bn) ; 126,02 (CH-6) ; 123,83 (CH-5) ; 122,05 (CH-4) ; 110,75(CH-7) ; 46,97 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 36,72 (CH <sub>2</sub> Φ) ; 28,23 (CH <sub>3</sub> ).	265,0
 <p><b>91f</b></p>	8,00 (s, 1H, H <sub>4</sub> ) ; 7,52 (s, 1H, H <sub>7</sub> ) ; 7,38 – 7,20 (m, 3H, 3H-Bn) ; 7,14 – 7,03 (m, 2H, 2H-Bn) ; 5,80 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 2,82 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).	192,92 (C = O) ; 147,19 (N-C =N) ; 140,91 (C <sub>3a</sub> ) ; 135,82 (C) ; 135,78 (C) ; 130,64 (C) ; 129,08 (CH) ; 128,47 CH) ; 128,21 (CH) : 126,79 (CH) ; 123,13 (CH) ; 112,62 (CH) ; 49,13 (NCH <sub>2</sub> ) ; 28,36 (CH <sub>3</sub> ).	319,0

### Analyse des spectres du composé 91f

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du composé **88f** permet de constater la disparition du proton pyrrolique initialement à  $\delta_{\text{H}} = 10,10$  ppm. Elle révèle la présence d'un singulet à  $\delta_{\text{H}} = 5,80$  ppm correspondant aux protons méthyléniques liés à l'atome d'azote. Elle révèle également la présence de deux multiplets à  $\delta_{\text{H}} = 7,35-7,23$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 7,14-7,05$  ppm correspondant aux cinq protons aromatiques du benzyle. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  présente le signal à  $\delta_{\text{C}} = 49,02$  ppm attribuable au carbone méthylénique du benzyle absent dans le produit de départ.

En ESI Masse, on observe le pic moléculaire à  $m/z = 319,0$ . Ces données spectroscopiques permettent de confirmer la structure du composé isolé.

### II-3-2-Réaction de benzylation de dérivés 2-acétylbenzimidazole substitués en position 5

Dans les mêmes conditions que précédemment, la réaction des dérivés du 2-acétyl-1*H*-benzimidazole substitués en position 5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{Cl}$ ) du noyau benzimidazole (Composés **89b-c**) avec le bromure de benzyle **90a** conduit à la formation de deux isomères à savoir 2-acétyl-*N*-benzyl-1*H*-benzimidazole-5-substitué et 2-acétyl-*N*-benzyl-1*H*-benzimidazole-6-substitué. Cette formation est due au phénomène d'échange entre les deux azotes du noyau benzimidazole. En effet les dérivés de 2-acétylbenzimidazole en solution présentent les deux formes isomères favorisant la formation des composés **92-94** (Schéma 33).

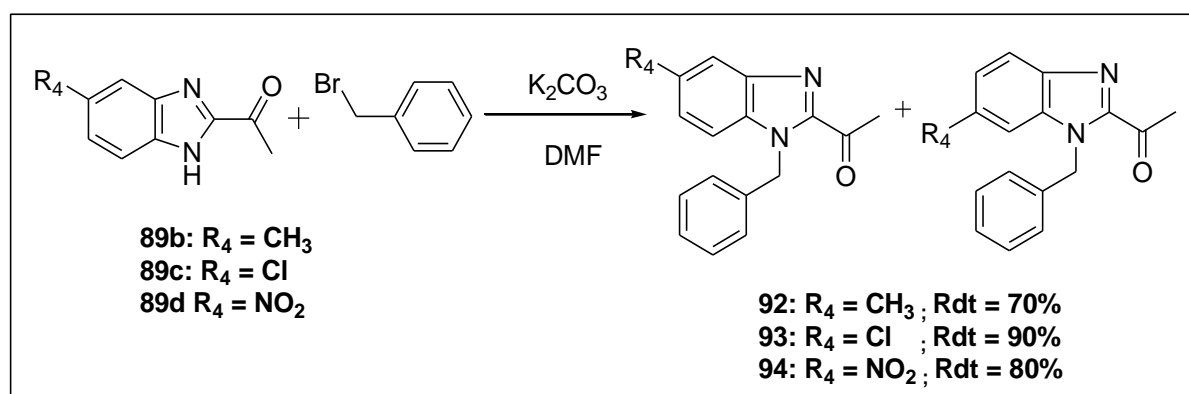


Schéma 33 : Synthèse des 2-acétyl-1-benzylbenzimidazoles 5/6-substitué **92-94**

Lorsque le noyau du benzimidazole est substitué, la circulation électronique par mésométrie entre les deux atomes d'azote engendre la formation de deux composés (Schéma 34).

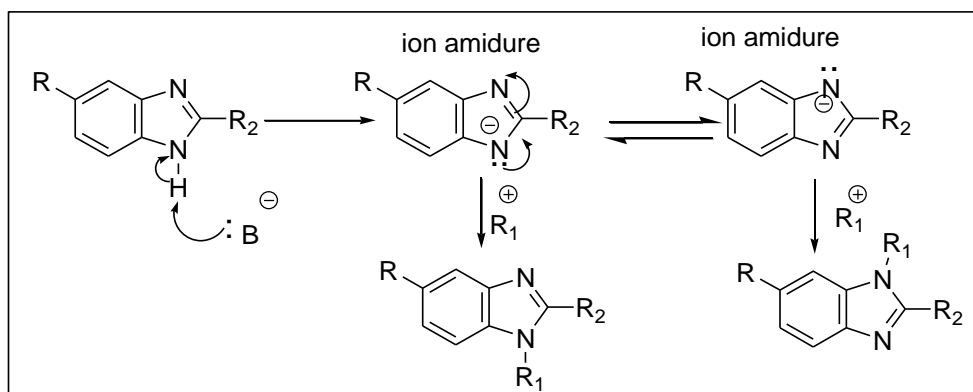


Schéma 34 : Mécanisme réactionnel de formation des composés 92-94

Les spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du composé 92 sont donnés sur la figure 18

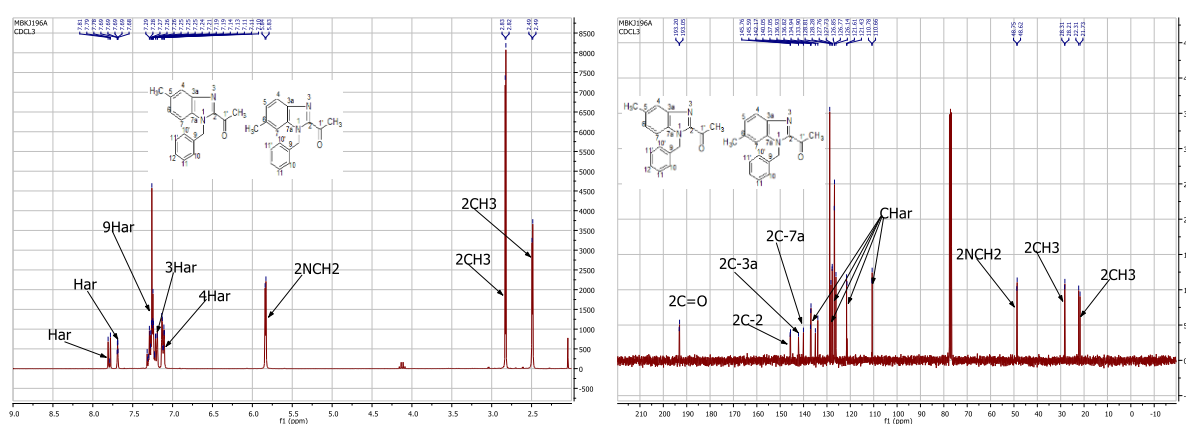


Figure 20 : Spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mélange 1-(1-benzyl-5/6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone

### Analyse des spectres des composés 92-94

En RMN  $^1\text{H}$ , on note un accroissement du nombre des protons. Par exemple, pour le composé 92 on note la disparition du signal de l'azote pyrrolique à  $\delta_{\text{H}} = 11,41$  ppm puis la présence de deux pics à  $\delta_{\text{H}} = 5,84$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 5,83$  ppm correspondant aux protons méthyléniques du benzyle en position 1 du noyau benzimidazole. On observe également le dédoublement du pic à  $\delta_{\text{H}} = 2,49$  ppm appartenant aux méthyles en position 5 et 6 du noyau benzimidazole. Cela confirme la formation des deux isomères 2-acétyl-1-benzyl-5-méthyl-1H-benzimidazole 92a et 2-acétyl-1-benzyl-6-méthyl-1H-benzimidazole 92b. Le spectre en RMN  $^{13}\text{C}$ , montre le dédoublement de tous les carbones. Ainsi il révèle la présence des pics des carbones méthyléniques (NCH<sub>2</sub>) à  $\delta_{\text{C}} = 48,75$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 48,62$  ppm puis ceux des carbones des méthyles en position 5 et 6 du benzimidazole à  $\delta_{\text{C}} = 22,31$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 21,73$  ppm.

La spectrométrie de masse du composé 92 donne une masse [M+H] de 265,1 correspondant à une masse moléculaire de 264,1 qui est celle du Composé 92.

Les résultats de l'analyse en RMN du proton, du carbone et en spectrométrie de masse sont présentés dans le tableau 6.

L'ensemble des données spectrales permet de confirmer la formation des composés **92-94**.

Tableau 6 : Analyse en RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et Spectrométrie de masse de dérivés *N*-benzyl-5/6-substitué 2-acétylbenzimidazole 92-94

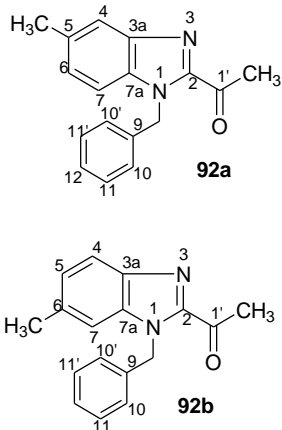
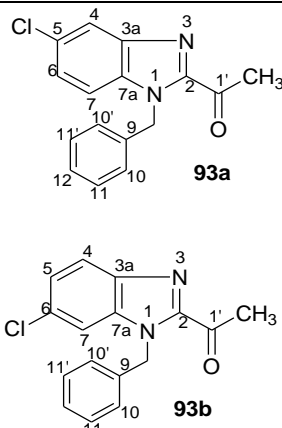
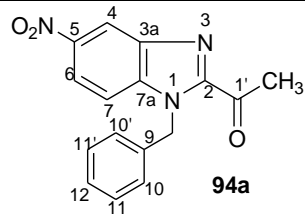
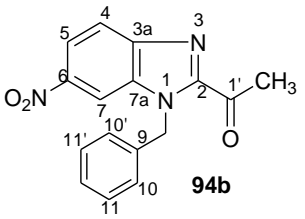
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	SM (ESI) m/z[M+H] <sup>+</sup>
 <p>92a</p> <p>92b</p>	<p>7,82 – 7,77 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,70-7,68 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,34 – 7,22 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,22 – 7,15 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>) ; 7,15 – 7,07 (m, 4H, 3H<sub>Ar</sub>) ; 5,84 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 5,83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).</p>	<p>193,20 (C=O) ; 193,05 (C=O) ; 145,76 (N-C=N) ; 145,59 (N-C=N) ; 142,17 (C-3a) ; 140,05 (C-3a) ; 137,05(C<sub>Ar</sub>) ; 136,93 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,82 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,80 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,94 (C<sub>Ar</sub>) ; 133,90 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,81 (4CH<sub>Ar</sub>) ; 128,28 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,76 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,73 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,85 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 126,77 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 126,14 (CH<sub>Ar</sub>) ; 121,61 (CH<sub>Ar</sub>) ; 121,43 (CH<sub>Ar</sub>) ; 110,78 (CH<sub>Ar</sub>), 110,66 (CH<sub>Ar</sub>) ; 48,75 (NCH<sub>2</sub>), 48,62 (NCH<sub>2</sub>) ; 28,31 (CH<sub>3</sub>) ; 28,21 (CH<sub>3</sub>) ; 22,3 (CH<sub>3</sub>) ; 21,73 (CH<sub>3</sub>).</p>	265.1
 <p>93a</p> <p>93b</p>	<p>7,90-7,89 (m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 7,85 – 7,80 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,42-7,40 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 7,34 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,33 – 7,29 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 7,28 – 7,24 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>) ; 7,13-7,09 (m, 4H, 4H<sub>Ar</sub>) ; 5,84 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 5,81 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).</p>	<p>193,12 (C=O) ; 192,97 (C=O) ; 146,63 (N-CN) ; 146,47 (N-C=N) ; 142,42 (C-3a), 140,33 (C-3a) ; 137,26 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,23 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,13 (C<sub>Ar</sub>) ; 135,24 (C<sub>Ar</sub>) ; 132,25 (C<sub>Ar</sub>) ; 129,66 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,98 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 128,95 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 128,05 (CH<sub>Ar</sub>) ; 128,03 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,98 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,83 (4CH<sub>Ar</sub>) ; 125,14 (CH<sub>Ar</sub>) ; 123,08 (CH<sub>Ar</sub>) ; 121,60 (CH<sub>Ar</sub>), 112,24 (CH<sub>Ar</sub>) ; 111,20 (CH<sub>Ar</sub>) ; 48,95 (NCH<sub>2</sub>) ; 28,38 (CH<sub>3</sub>) ; 28,30 (CH<sub>3</sub>).</p>	285.0

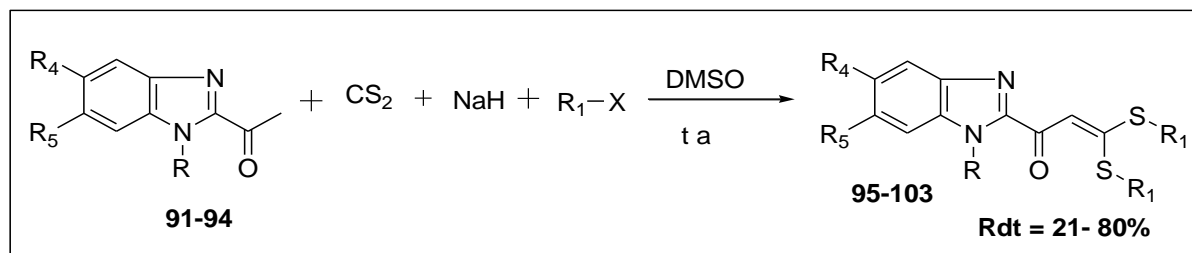


Tableau 6 (suite) : Analyse en RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et Spectrométrie de masse de dérivés *N*-benzyl-5/6-substitué 2-acétylbenzimidazole

Composés	RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , ppm)	SM (ESI) $m/z[\text{M}+\text{H}]^+$
 <p>94a</p>	<p>8,86 – 8,82 (m, 1H, <math>1\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 8,40 (d, <math>J = 1.7</math> Hz, 1H, <math>\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 8,30 (dd, <math>J = 9.1, 2.2</math> Hz, 1H, <math>\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 8,26 (dd, <math>J = 9.3, 2.4</math> Hz, 1H, <math>\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 8,03 – 7,97 (m, 1H, <math>\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 7,50 (d, <math>J = 9.1</math> Hz, 1H, <math>\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 7,35 – 7,25 (m, 6H, <math>6\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 7,18 – 7,08 (m, 4H, <math>4\text{H}_{\text{Ar}}</math>) ; 5,92 (s, 2H, <math>\text{NCH}_2</math>) ; 5,90 (s, 2H, <math>\text{NCH}_2</math>) ; 2,87 (s, 6H, 2 <math>\text{CH}_3</math>).</p>	<p>193,07(C = O) ; 191,68 (C = O) ; 148,73 (N-C=N) ; 145,67 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 144,90 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 140,97 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 140,35 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 135,63 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 135,55 (<math>\text{C}_{\text{Ar}}</math>) ; 129,19 (<math>2\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 129,14 (<math>2\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 128,43 (<math>\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 128,37 (<math>\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 126,93 (<math>2\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 126,88 (<math>\text{CH}_{\text{Ar}}</math>) ; 122,61 (CH) ; 121,40 (CH) ; 119,27 (CH) ; 119,02 (CH) ; 11,67 (CH) ; 108,47 (CH) ; 49,37 (<math>\text{NCH}_2</math>) ; 49,33 (<math>\text{NCH}_2</math>), 28,52 (<math>\text{CH}_3</math>) ; 28,44 (<math>\text{CH}_3</math>).</p>	296.1
 <p>94b</p>			

#### II-4- Synthèse des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones et dérivés

Les composés alkylés **91-93** ainsi synthétisés ont été engagés dans une réaction de condensation avec le sulfure de carbone et les composés halogénés appropriés en présence d'hydruure de sodium dans le DMSO pour donner les dérivés *N*-alkyl-1*H*-benzimidazolyl dimercapto-propénones correspondants<sup>[112]</sup> (Schéma 35). Ces composés sont caractérisés par la formation de l'enchaînement  $\alpha$ -éthylénique  $\beta$ -alkyldithiol propénone. Les structures et les rendements des différents composés **95-103** sont consignés dans le tableau 7.



**Schéma 35** : Synthèse des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones **95-103**

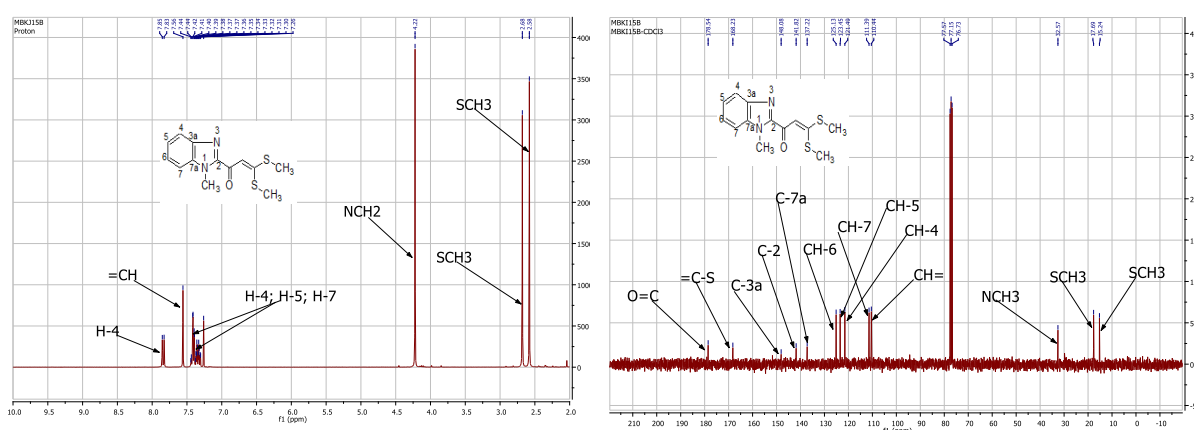
Les rendements et les caractéristiques des composés **95-103** sont donnés dans le tableau 7

Tableau 7 : Rendements et caractéristiques des dérivés benzimidazolyl dimercapto-propénones

Composés	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R	R <sub>1</sub>	Rdt (%)	Caractéristiques
95a	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	43	Solide orange, Rf = 0,15 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF =130
95b				CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	48	Solide orange, Rf = 0,28 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =150
95c				CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	21	Solide marron, Rf = 0,14 (Cyclohex/AcOEt 4/1)
96a	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	74	Solide orange, Rf = 0,18 (Cyclohex/AcOEt), TF = 190
96b				CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	74	Solide orange, Rf = 0,19 (Cyclohex/AcOEt 4/1),TF =186-188
96c				CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80	Solide jaune, Rf = 0,33 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =100
97a	H	H	4-Cl- CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	79	Solide marron, Rf = 0,23 (Cyclohex/AcOEt),TF=148-150
97b				CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	76	Solide marron, Rf = 0,26 (Cyclohex/AcOEt 4/1),TF =158-160
97c				CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68	Solide marron, Rf = 0,34 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =100
98a	H	H	2,4- diClCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	37	Solide orange, Rf = 0,23 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =200-202
98b				CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	34	Solide orange, Rf = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =234
98c				CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	37	Solide jaune, Rf = 0,40 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =170
99a	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	71	Solide marron, Rf = 0,27 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF = 148-150
99b				CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	59	Solide orange, Rf = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =160
99c				CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	78	Solide jaune, Rf = 0,43 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =146
100	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	57	Solide orange, Rf = 0,40 (Cyclohex/AcOEt 4/1)
101	CH <sub>3</sub>	H			59	Solide orange, 156-158
102	Cl	H			55	Solide jaune, TF =208-
103	NO <sub>2</sub>	H			32	Solide orange, TF = 224-226

Le tableau 7 montre que les rendements des composés **95-103** varient de 21 % à 80 %. Les meilleurs rendements sont obtenus pour les composés **96** et **97** avec des valeurs respectives de 74-80 % et 68-79 %. Ces rendements ne sont pas influencés par les radicaux dithioalkyles ( $R_1$ ) mais on observe une forte influence du radical des groupements R fixés à l'azote sur les réactions. En effet, le remplacement du méthyle (composés **95**) par le benzyle (composés **96**), le 4-chlorobenzyle (composés **97**) ou le phényléthyle (composés **99**) augmente les rendements. Toutefois, la présence d'un deuxième chlore sur le cycle benzénique (composés **98**) est défavorable à la réaction. De plus, on remarque une influence des substituants en position 5 du noyau benzimidazole pour les composés **101-103** sur les rendements avec les valeurs respectives 59%, 55% et 32%. Le rendement diminue selon la nature du substituant ( $CH_3$ , Cl,  $NO_2$ ). Le remplacement des groupements électro-donneurs ( $CH_3$ , Cl) par le groupement électro-attracteur de type nitro (composé **103**) est défavorable à la réaction.

Les spectres en RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du composé **93a** sont présentés dans la figure 19.



**Figure 21** : Spectre RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du 1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-èn-1-one

Les dix-neuf composés synthétisés ont été caractérisés par RMN ( $^1H$ ,  $^{13}C$ ) et la spectrométrie de masse.

Les résultats des analyses sont consignés dans le tableau 8. Le spectre RMN  $^1H$  montre la disparition du signal des trois protons du méthyle en  $\alpha$  du carbonyle entre 2,79 ppm et 2,93 ppm des composés **91-94** de départ et la présence d'un singulet à  $\delta_H \approx 8$  ppm attribuable au proton vinylique ( $H_\alpha$ ).

Dans le spectre en RMN  $^{13}C$  des composés, la présence d'un pic à  $\delta_C = 177,22-179,10$  ppm correspondant au carbone C1 de la propénone confirme la présence du système carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé. Les carbones tertiaires  $C_\alpha$  ( $=CH$ ) et quaternaire  $C_\beta$  ( $=C-S$ ) apparaissent respectivement entre  $\delta_C = 110,67-112,55$  ppm et  $\delta_C = 166,28-171,04$  ppm.

La caractérisation des groupements S-alkyles dépend du composé halogéné utilisé au cours de la réaction de condensation.

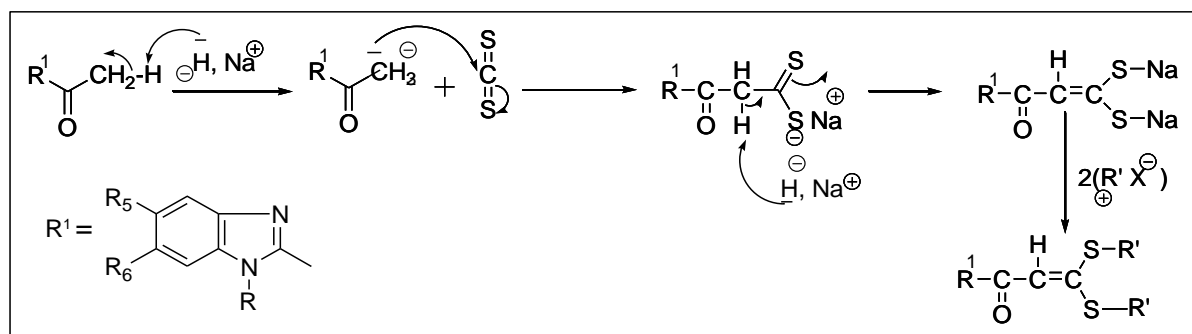
La réaction des composés **91-94** avec l'iodure de méthyle donne les dérivés 1-(*N*-akyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis (méthylthiol) prop-2-ène-ones. Le groupement S-méthyle des composés résultants est caractérisé par la présence de deux singulets à  $\delta_H = 2,50 - 3,00$  ppm.

L'utilisation du 1,2-dibromoéthane dans la réaction donne les dérivés 1-(*N*-alkyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) éthanones. Le groupement éthane dithiol des composés obtenus est caractérisé par deux doublets dédoublés apparents de déplacements chimiques autour de  $\delta_H = 3,30$  et  $\delta_H = 4,00$  ppm. Les protons méthyléniques liés au soufre (S-CH<sub>2</sub>) apparaissent sous forme de deux doublets dédoublés apparents et non en triplet comme attendu. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces protons ne sont pas dans le même plan.

La réaction des composés **91-94** avec l'iodure d'éthyle donne les dérivés 1-(*N*-akyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthiol) prop-2-ène-ones. Les groupements S-éthyle des composés obtenus sont caractérisés par la présence de couples triplet/quadruplet aux alentours de  $\delta_H = 1,50$  et  $\delta_H = 3,25$  ppm correspondant respectivement au groupes méthyle et méthylène.

Les analyses en spectrométrie de masse à haute résolution ont permis de confirmer la structure des différentes molécules proposées.

Le mécanisme réactionnel de la réaction est donné dans le Schéma 36



**Schéma 36** : Mécanisme réactionnel probable de synthèse des dérivés *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto propénones

Le mécanisme réactionnel proposé est une réaction de condensation. L'anion hydrure arracherait un proton du méthyle pour conduire à la formation du carbanion. Le nucléophile ainsi obtenu, attaque le sulfure de carbone pour former le sel dithioate de sodium. L'excès de l'anion hydrure arrache un proton méthylénique suivi de la formation de sel propénone bis thiolate de sodium (formation du groupement  $\alpha,\beta$ -éthylénique). L'ajout de composé halogéno-alkyle conduit aux dérivés dimercapto-propénones.

Tableau 8 : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

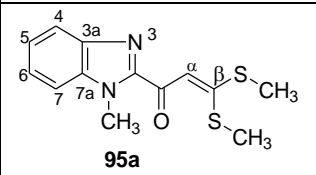
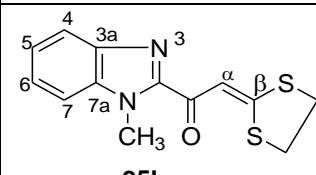
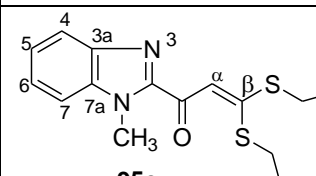
Composés	RMN <sup>1</sup> H : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C: (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			calculé	Mesuré
 <p><b>95a</b></p>	7,84 (d, J= 7.8Hz, 1H, H <sub>4</sub> ) ; 7,56 (s, 1H, HC=) ; 7,42-7,31 (m, 3H, H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> ) ; 4,22 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ) ; 2,68 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,58 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	178,54 (C=O) ; 168,23 (=C-S) ; 148,08 (C-2) ; 141,82 (C-3a) ; 137,14 (C-7a) ; 125,13 (CH-6) ; 123,46 (CH-5) ; 121,49 (CH-4) ; 111,39 (HC=) ; 110,44 (CH-7) ; 32,57 (N-CH <sub>3</sub> ) ; 17,69 (SCH <sub>3</sub> ) ; 15,24 (SCH <sub>3</sub> ).	279,0620	279,0618
 <p><b>95b</b></p>	8,04 (s, 1H, HC=) ; 7,87 (d, J= 7.89Hz, 1H, H-4) ; 7,45-7,32 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 4,25 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ) ; 3,54 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,1 ; 7,2 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,42 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 7,2 ; 5.1 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	179,10 (C=O) ; 169,28 (=C-S) ; 14,49 (C-2) ; 14,79 (C-3a) ; 137,14 (C-7a) ; 125,29 (CH-6) ; 123,57 (CH-5) ; 121,53 (CH-4) ; 110,67 (HC=) ; 110,43 (CH-7) ; 39,22 (N-CH <sub>3</sub> ) ; 35,67 (SCH <sub>2</sub> ) ; 32,45 (SCH <sub>2</sub> ).	277,0464	277,0463
 <p><b>95c</b></p>	7,84 (d, J= 7.93 Hz, 1H, H-4) ; 7,60 (s, 1H, =CH) ; 7,42-7,33 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 4,23 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) ; 3,23 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,15 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,45 (t, J= 7,55 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,41 (t, J= 7.54 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	17,40 (C=O) ; 166,88 (=C-S) ; 148,05 (N=C-N) ; 141,72 (C-3a) ; 137,15 (C-7a) ; 125,07 (CH-6) ; 123,39 (CH-5) ; 121,45 (CH-4) ; 111,80 (HC=) ; 110,38 (CH-7) ; 32,56 (NCH <sub>3</sub> ) ; 26,71 (SCH <sub>2</sub> ) ; 25,90 (SCH <sub>2</sub> ) ; 13,83 (CH <sub>3</sub> ) ; 12,48 (CH <sub>3</sub> ).	307,0933	307,0941.

Tableau 8 (suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

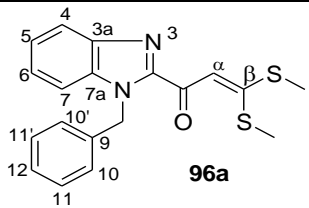
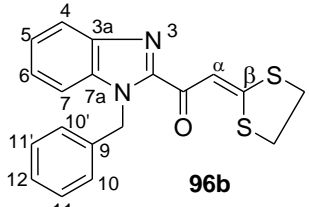
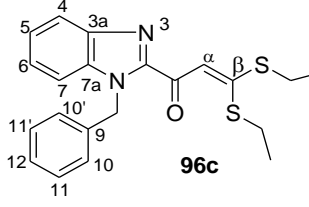
Composés	RMN <sup>1</sup> : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI <sup>o</sup> ) m/z	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>96a</b></p>	7,88-7,85 (m, 1H, H <sub>4</sub> ) ; 7,60 (s, 1H, HC=) ; 7,37-7,30 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 7,28-7,24 (m, 3H, 3H-Bn) ; 7,21-7,17 (m, 2H, 2H-Bn) ; 6,03 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 2,69 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,56 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	178,27 (C=O) ; 168,42 (=C-S), 147,77 (N-C=N) ; 141,93 (C-3a) ; 137,00 (C-7a) ; 136,74 (C-9) ; 128,77 (2CH-Bn) ; 127,60 (CH-Bn) ; 127,03 (2CH-Bn) ; 125,35 (CH-6) ; 123,63 (CH-5) ; 121,54 (CH-4) ; 111,50 (HC=) ; 111,29 (CH-7) ; 48,75 (NCH <sub>2</sub> ) ; 17,69 (SCH <sub>3</sub> ) ; 15,22 (SCH <sub>3</sub> ).	355,0933	355,0942.
 <p><b>96b</b></p>	8,07 (s, 1H, HC=), 7,90-7,87 (m, 1H, H-4) ; 7,34-7,31 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 7,25-7,21 (m, 3H, 3H-Bn) 7,19-7,17 (m, 2H, 2H-Bn) ; 6,04 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) ; 3,52 (dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,3, 6,8Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,40 (dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,4, 6,9Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	178,94 (C=O) ; 169,47 (=C-S) ; 147,25 (N=C-N) ; 142,01 (C-3a) ; 136,91 (C-7a) ; 136,71 (C-9) ; 128,78 (2CH-Bn) ; 127,63 (CH-Bn) ; 127,00 (2CH-Bn) ; 125,53 (CH-6) ; 123,76 (CH-5) ; 121,64 (CH-4) ; 111,31 (HC=) ; 110,81 (CH-7) ; 48,82 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 39,25 (SCH <sub>2</sub> ) ; 35,69 (SCH <sub>2</sub> ).	353,0777	353,0776
 <p><b>96c</b></p>	8-7,75 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,67 (s, 1H, HC) ; 7,45-7,33 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ) ; 7,31-7,24 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ) ; 7,23-7,15 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ) ; 6,06 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 3,25 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,15 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,48 (t, J= 7,43 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,41 (t, J= 7,44 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	178,23 (C=O) ; 166,98 (=C-S) ; 147,83 (N=C-N) ; 141,92 (C) ; 136,98 (C) ; 136,70 (C) ; 128,72 (2CH-Bn) ; 127,54 (CH-Bn) ; 127,00 (2CH-Bn) ; 125,27 (CH) ; 123,55 (CH) ; 121,53 (CH) ; 111,94 (HC=) ; 111,23 (CH) ; 48,85 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 28,71 (SCH <sub>2</sub> ) ; 25,92 (SCH <sub>2</sub> ) ; 13,86 (CH <sub>3</sub> ) ; 12,50 (CH <sub>3</sub> ).	383,1246	383,1253

Tableau 8 (Suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

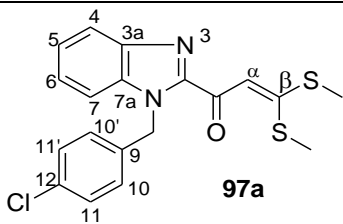
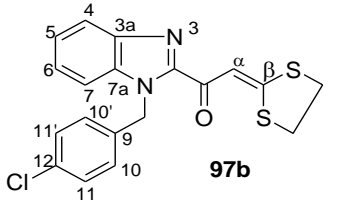
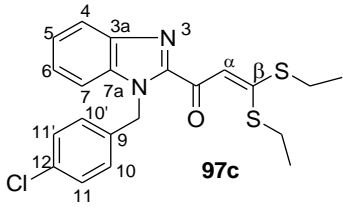
Composés	RMN <sup>1</sup> : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>97a</b></p>	7,90-7,86 (m, 1H, H-4), 7,58 (s, 1H, HC=), 7,42-7,32 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7,23 (d, J = 8,57, 2H, H-11, H-11'), 7,12 (d, J = 8,60, 2H, H-10, H-10'), 5,97 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 2,70 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ), 2,57 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	177,86 (C=O) ; 169,21 (=C-S) ; 147,47 (N=C-N) ; 141,63 (C-3a); 136,43 (C-7a) ; 135,42 (C-9) ; 133,47 (C-12) ; 128,95 (CH-11, CH-11') ; 128,44 (CH-10, CH-10') ; 125,56 (CH-6) ; 123,88 (CH-5), 121,54 (CH-4) ; 111,21 (=CH) ; 111,01 (CH <sub>7</sub> ) ; 48,27 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 17,76 (SCH <sub>3</sub> ) ; 15,25 (SCH <sub>3</sub> ).	389,0544	389,0548
 <p><b>97b</b></p>	8,06 (s, 1H, HC=); 7,91-7,86 (m, 1H, H-4); 7,41-7,31(m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-11, H-11'); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-10, H-10'); 5,99 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,53 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J=5,0; 7,1 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,41 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,0, 7,2 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	178,82 (C=O); 169,86 (=C-S); 147,13 (N=C-N); 142,00 (C-3a); 136,53 (C-7a); 135,45 (C-9); 133,51 (C-Cl); 128,97 (CH-11, CH-11') ; 128,44 (CH-10, CH-10'); 125,70 (CH-6), 123,92 (CH-5); 121,77 (CH-4); 111,01 (=CH); 110,67 (CH-7); 48,21 (N-CH <sub>2</sub> ); 39,27 (SCH <sub>2</sub> ) ; 35,72 (SCH <sub>2</sub> ).	387,0387	387,0387
 <p><b>97c</b></p>	7,93-7,93 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ); 7,62 (s, 1H, HC=); 7,40-7,28 (m, 3H, H-5, H-6, H-7); 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-11, H-11'); 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-10, H-10'); 5,97 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ); 3,21 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ); 3,12 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ); 1,45 (t, J= 7,39, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1,38 (t, J= 7,42, 3H, CH <sub>3</sub> ).	178,10 (C=O) ; 167,40 (=C-S); 147,70 (N=C-N); 141,94 (C); 136,52 (C-7a); 135,53 (C-9); 133,40 (C-12) ; 128,91 (CH-11, CH-11') ; 128,44 (CH-10, CH-10') ; 125,42 (CH-6); 123,69 (CH-5); 121,66 (CH-4); 111,72 (=CH) ; 110,97 (CH-7); 48,23 (N-CH <sub>2</sub> ); 28,73 (SCH <sub>2</sub> ); 25,93 (SCH <sub>2</sub> ); 13,83 (CH <sub>3</sub> ); 12,48 (CH <sub>3</sub> ).	417,0857	417,0871



Tableau 8 (suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

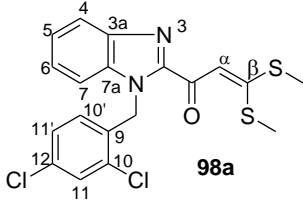
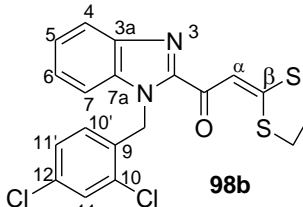
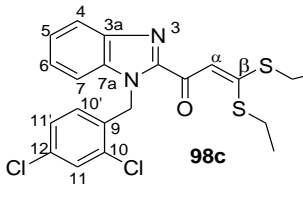
Composés	RMN <sup>1</sup> : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>98a</b></p>	7,91 (d, J= 8,58 Hz, 1H, H-4) ; 7,60 (s, 1H, HC=), 7,44 (d, J= 2,04 Hz, 1H, H-11) ; 7,39-7,30 (m, 2H, H-5, H-6), 7,24-7,21 (m, 1H, H-7) ; 7,02 (dd, J = 1,94, 8,44 Hz, 1H, H-13), 6,46 (d, J = 8,51 Hz, 1H, H-14), 6,06 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 2,72 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ), 2,56 (s 3H, SCH <sub>3</sub> ).	177,86 (C=O) ; 169,18 (=C-S) ; 147,96 (C-2) ; 141,90 (C-3a) ; 136,35 (C-7a), 133,78 (C-9) ; 133,21 (C-12) ; 132,90 (C-10) ; 129,37 (CH-11) ; 128,22 (CH-14) ; 127,63 (CH-13) ; 125,69 (CH-6) ; 123,99 (CH-5) ; 121,69 (CH-4) ; 111,05 (= CH) ; 110,81 (CH-7), 46,25 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 17,70 (SCH <sub>3</sub> ) ; 15,20 (SCH <sub>3</sub> ).	423,0154	423,0156
 <p><b>98b</b></p>	8,08 (s, 1H, HC=) ; 7,93-7,91 (m, 1H, H-4) ; 7,45 (d, J= 2,1Hz, H-11) ; 7,40-7,32 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,24-7,21 (m, 1H, H-7) ; 7,02 (dd, J= 2,1, 8,4 Hz 1H, H-13) ; 6,45 (d, J = 8,4Hz, 1H, H-14) ; 6,08 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 3,52 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,0 ; 7,1 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,42 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 4,9 ; 7,0 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	178,61 (C=O) ; 170,24 (=C-S) ; 147,45 (N=C-N) ; 141,96 (C-3a) ; 136,36 (C-7a) ; 133,86 (C-9) ; 133,15 (C-12), 132,95 (C-10), 129,43 (CH-11), 128,22 (CH-14) ; 127,68 (CH-13), 125,93 (CH-6), 124,18 (CH-5) ; 121,82 (CH-4) ; 110,87 (=CH), 110,50 (CH-7) ; 46,19 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 39,32 (SCH <sub>2</sub> ) ; 35,77 (SCH <sub>2</sub> ).	420,9997	420,9995
 <p><b>98c</b></p>	7,93-7,86 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,62 (s, 1H, HC=) ; 7,40-7,28 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 7,24 (d, J= 8,5 Hz, 2H, H-11, H-11') ; 7,11 (d, J= 8,5Hz, 2H, H-10, H-10') ; 5,97 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 3,21 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,12 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,45 (t, J= 7,39, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,38 (t, J= 7,42, 3H, CH <sub>3</sub> ).	178,10(C=O), 167,40 (=C-S) ; 147,70 (N=C-N) ; 141,94 (C) ; 136,52 (C-7a) ; 135,53 (C-9) ; 133,40 (C-12) ; 128,91 (CH-11, CH-11') ; 128,44 (CH-10, CH-10') ; 125,42 (CH-6) ; 123,69 (CH-5) ; 121,66 (CH-4) ; 111,72 (=CH) ; 110,97 (CH-7) ; 48,23 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 28,73 (SCH <sub>2</sub> ) ; 25,93 (SCH <sub>2</sub> ) ; 13,83 (CH <sub>3</sub> ) ; 12,48 (CH <sub>3</sub> ).		

Tableau 8 (suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

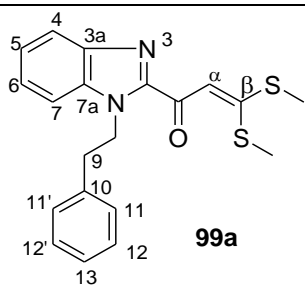
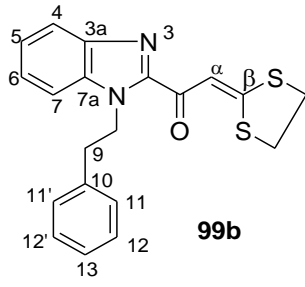
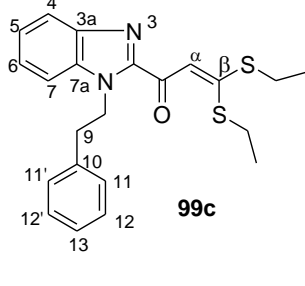
Composés	RMN <sup>1</sup> H: (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>99a</b></p>	7,85-7,81 (m, 1H, H-4) ; 7,51 (s, 1H, HC=) ; 7,33-7,27 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,25-7,20 (m, 3H, H-7, H-12, H-12'), 7,19-7,15 (m, 3H, H-11, H-11', H-13), 4,90 (t, J= 7,5 Hz, 2H, N-CH <sub>2</sub> ) ; 3,17 (t, J= 7,5, 2H, CH <sub>2</sub> -Φ) ; 2,69 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,60 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	178,08 (C=O) ; 168,08 (=C-S) ; 147,68 (N=C-N) ; 140,43 (C-3a), 138,27 (C-10) ; 136,38 (C-7a) ; 129,11 (CH-12, CH-12') ; 128,65 (CH-11, CH-11') ; 126,72 (CH-13) ; 125,08 (CH-6) ; 123,46 (CH-5) ; 121,36 (CH-4) ; 111,52 (HC=) ; 110,59 (CH-7) ; 47,15 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 36,96 (CH <sub>2</sub> -Φ) ; 17,73 (SCH <sub>3</sub> ), 15,24 (SCH <sub>3</sub> ).	369,1090	369,1090
 <p><b>99b</b></p>	8,07 (s, 1H, HC=) ; 7,92-7,88 (m, 1H, H-4) ; 7,39-7,34 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,32-7,30 (m, 3H, H-7, H-11, H-11') ; 7,28-7,24 (m, 3H, H-12, H-12', H-13) ; 4,97 (t, J= 7,6 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,60 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 5,0 ; 7,0 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,47 (AA'BB', dd <sub>app</sub> , J <sub>app</sub> = 4,9 ; 7,0 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,23 (t, J= 7,6, 2H, CH <sub>2</sub> -Φ).	178,86 (C=O), 168,91 (=C-S) ; 147,21 (C-2) ; 141,73 (C-3a) ; 138,23 (C-10) ; 136,43 (C-7a) ; 129,06 (CH-12, CH-12') ; 128,65 (CH-11, CH-11') ; 126,73 (CH-13) ; 125,21 (CH-6) ; 123,50 (CH-5) ; 121,51 (CH-4) ; 110,84 (HC=) ; 110,54 (CH-7) ; 47,09 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 39,22 (CH <sub>2</sub> -Φ) ; 36,96 (SCH <sub>2</sub> ) ; 35,68 (SCH <sub>2</sub> ).	367,0933	367,0933
 <p><b>99c</b></p>	7,84-7,81 (m, 1H, H-4), 7,57 (s, 1H, =CH), 7,30-7,26 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,22-7,19 (m, 3H, H-7, H-12, H-12') ; 7,18-7,16 (m, 3H, H-11, H-11', H-13) ; 4,91 (t, J= 7,6 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,22 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,18 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,15 (t, J= 7,6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -Φ) ; 1,47 (t, J= 7,42 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,43 (t, J= 7,42 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	178,15 (C=O) ; 166,37 (C=S) ; 147,78 (N-C=N) ; 141,59 (C-3a) ; 138,30 (C-10) ; 136,43 (C-7a) ; 129,08 (CH-12, CH-12') ; 128,59 (CH-11, CH-11') ; 126,65 (CH-13) ; 124,96 (CH-6) ; 123,29 (CH-5) ; 121,40 (CH-4) ; 112,03 (HC=) ; 110,52 (CH-7) ; 47,08 (NCH <sub>2</sub> ) ; 36,93 (CH <sub>2</sub> -Φ) ; 28,68 (SCH <sub>2</sub> ) ; 25,91 (SCH <sub>2</sub> ) ; 13,96 (CH <sub>3</sub> ) ; 12,50 (CH <sub>3</sub> ).	397,1403	397,1402

Tableau 8 (suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

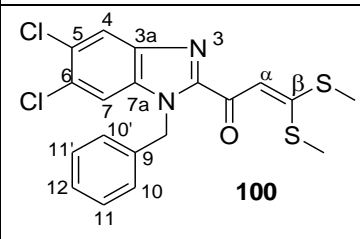
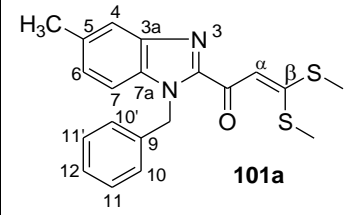
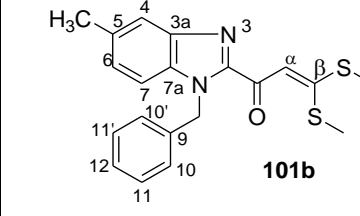
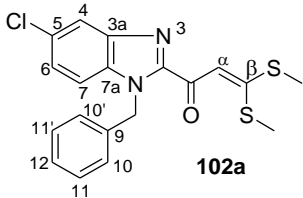
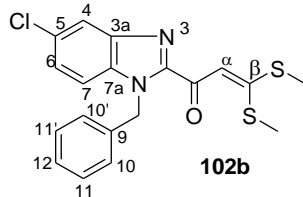
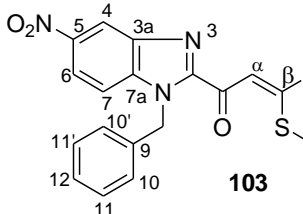
Composés	RMN <sup>1</sup> : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>100</b></p>	<p>7,90 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 8H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 2,63 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,50 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).</p>	<p>177,38 (C = O) ; 170,01 (=C-S) ; 149,23 (N-C=N) ; 141,05 (C) ; 136,15 (C) ; 135,78 (C) ; 129,44 (CH) ; 128,97 (2CH) ; 127,95 (C) ; 127,88 (C) ; 126,91 (2CH) ; 122,49 (CH) ; 112,55 (=CH) ; 110,98 (CH) ; 49,18 (NCH<sub>2</sub>) ; 17,71 (SCH<sub>3</sub>) ; 15,26 (SCH<sub>3</sub>).</p>	423.0153,	423.0138
 <p><b>101a</b></p>	<p>7,74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,64 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,59 (s, 2H, 2CH=), 7,32 – 7,20 (m, 7H, 7H<sub>Ar</sub>), 7,18 – 7,08 (m, 7H, 7H<sub>Ar</sub>); 6,00 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 5,99 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,68 (s 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,67 (s 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,55 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,55 (s 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).</p>	<p>178,22 (C =O), 178,20 (C = O), 167,98 (=C-S), 167,71 (=C-S), 147,60 (N-C=N), 147,38 (N-C=N), 142,17 (C), 140,05 (C), 137,08 (C), 137,05 (C), 136,99 (C), 135,75 (C), 134,85 (C), 133,40 (C), 128,70 (2CH), 128,69 (2CH), 127,49 (CH), 127,46 (CH), 127,16 (CH), 126,93 (2CH), 126,85 (2CH), 125,62 (CH), 121,00 (CH), 120,90 (CH), 111,50 (=CH), 111,44 (=CH), 110,74 (CH), 110,73 (CH), 48,80 (NCH<sub>2</sub>), 48,67 (NCH<sub>2</sub>), 22,21 (CH<sub>3</sub>), 21,69 (CH<sub>3</sub>), 17,62 (SCH<sub>3</sub>), 15,15 (SCH<sub>3</sub>).</p>	369,1090	369,1081
 <p><b>101b</b></p>				

Tableau 8 (suite) : Analyse spectrale RMN et spectrométrie de masse des composés 95-103

Composés	RMN <sup>1</sup> : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI <sup>o</sup> ) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
			calculé	Mesuré
 <p><b>102a</b></p>	<p>7.79-7.76 m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>), 7.55 (s, 1H, =CH), 7.33 – 7.27 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>), 7.26-7.23 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 7.18 – 7.15 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 5.98 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.68 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).</p>	<p>177.65 (C=O), 169.31 (=C-S), 148.37 (N-C=N), 140.31 (C<sub>Ar</sub>), 137.21 (C<sub>Ar</sub>), 136.42 (C<sub>Ar</sub>), 131.18 (C-Cl), 128.90 (2CH), 127.82 (CH), 126.95 (2CH), 124.66 (CH), 122.38 (CH), 111.20 (=CH), 111.13 (CH), 49.03 (NCH<sub>2</sub>), 17.70 (SCH<sub>3</sub>), 15.24 (SCH<sub>3</sub>).</p>	389,0544,	389,0538
 <p><b>102b</b></p>	<p>7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H, HC=), 7.35 – 7.28 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>), 7.26-7.21 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 7.18-7.15 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 5.98 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).</p>			
 <p><b>103</b></p>	<p>8,78 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 8,22 (dd, <i>J</i> = 9,1 ; 2,1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,56 (s, 1H, HC=) ; 7,41 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,35 – 7,22 (m, 3H, 3H-Bn) ; 7,19 – 7,07 (m, 2H, 2H-Bn) ; 6,06 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,70 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,58 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).</p>	<p>177,22 (C=O) ; 171,04 (=C-S) ; 153,13 (C<sub>Ar</sub>) ; 140,49 (C<sub>Ar</sub>) ; 140,34 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,01 (C<sub>Ar</sub>) ; 129,04 (2CH) ; 128,11 (C) ; 127,02 (2CH) ; 120,47 (CH), 118,32 (CH) ; 111,46 (=CH) ; 110,83 (CH<sub>Ar</sub>) ; 49,45 (NCH<sub>2</sub>), 17,79 (SCH<sub>3</sub>), 15,33 (SCH<sub>3</sub>).</p>	400.0784,	400.0780

### III-RÉACTIVITÉ DE 1-(1-BENZYL-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL)-3,3-BIS

#### (ÉTHYLTHIO) PROP-2-ÈN-1-ONE

Certaines molécules benzimidazoliques substitués par les hétérocycles azolés ont révélé des propriétés biologiques remarquables<sup>[113-116]</sup> En vue d'exalter les activités anti-infectieuses des molécules synthétisées, notre stratégie est de remplacer un groupement S-éthyle par une amine cyclique. Nous avons procédé à la réaction de 1-(N-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one avec différentes amines cycliques.

#### III-1-Réactivité avec la morpholine

Le mélange équimolaire de la morpholine **104** et du composé **96c** dans l'éthanol à reflux pendant 7 heures. L'addition d'une deuxième molécule de la morpholine sur l'intermédiaire non isolé **105a** donne le produit **105** sous forme d'une huile avec un rendement de 47% (Schéma 37).

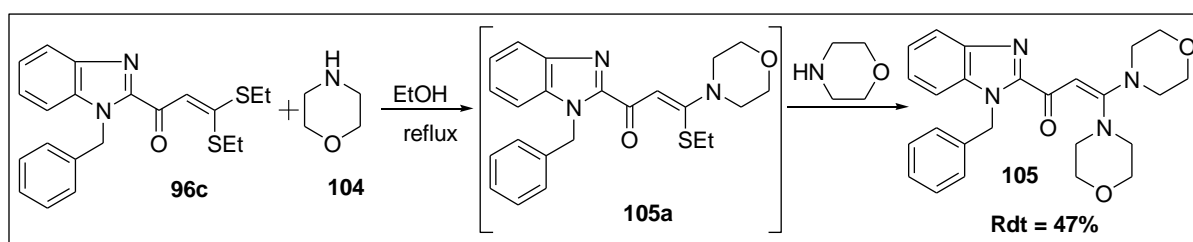


Schéma 37 : Synthèse de la 1-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one **105**

L'attaque d'une deuxième molécule s'explique par le fait que le groupement S-éthyle et est un bon groupe partant. La liaison carbone- sulfure d'éthyle (C-SEt) dans l'intermédiaire non isolé **105a** est fragile. Une deuxième attaque de la morpholine se trouve alors être favorisée sur ce site électrophile, conduisant au composé dimorpholino propénone **105**. Cette réaction met en évidence les caractères nucléofuge du groupement S-éthyle et nucléophile de l'azote de la morpholine. Le spectre RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du composé **105** est donné dans la figure 20. La structure est également confirmée par les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (tableau 9).

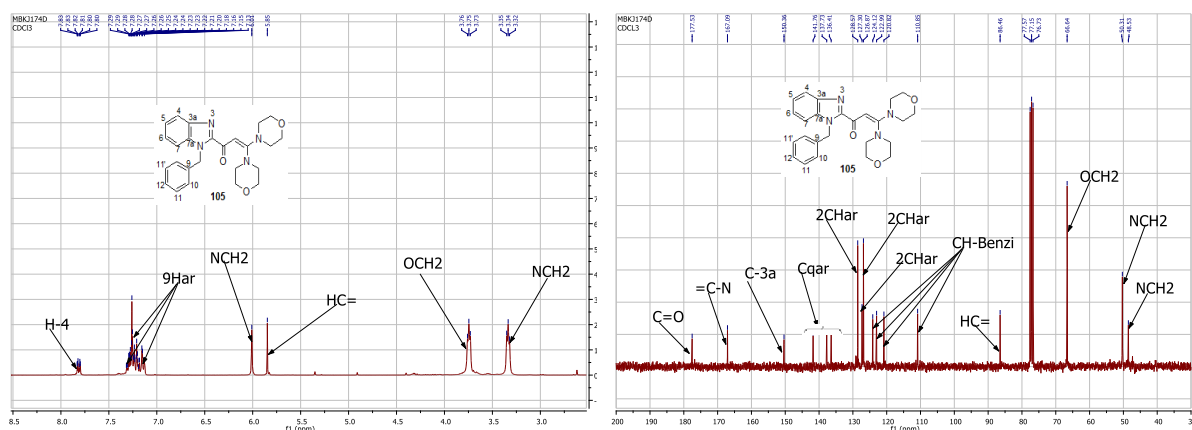
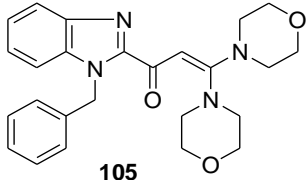


Figure 22 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du la 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one

Les résultats des analyses spectrales du composé **105** sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Analyse Spectrale du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one **105**

Composé	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm)	SM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
 <p><b>105</b></p> <p>Rf = 0,63 (DCM/MeOH 9/1)</p>	7,89 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,32 – 7,07 (m, 9H, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5,98 (s, 2H, $\text{NCH}_2$ ); 5,75 (s, 1H, =CH); 3,34 (t, $J = 4.7$ Hz, 8H, $\text{NCH}_2$ ); 2,44 (t, $J = 4.07$ Hz, 8H, $\text{NCH}_2$ ); 2,29 (s, 6H, $2\text{NCH}_3$ ).	176,98 (C=O); 167,01 (=C-N); 150,78 (N-C=N); 141,81 (C); 137,75 (C); 136,32 (C); 128,47 (2CH); 127,20 (CH); 126,97 (2CH); 123,82 (CH); 122,76 (CH); 120,70 (CH); 110,79 (CH); 86,57 (=CH); 54,79 ( $\text{NCH}_2$ ); 49,68 ( $\text{NCH}_2$ ); 48,47 ( $\text{NCH}_2$ ); 46,10 ( $\text{CH}_3$ ).	433.2

L'étude du spectre en RMN  $^1\text{H}$  révèle la présence de deux triplets à huit protons chacun ; l'un à  $\delta_{\text{H}} = 3,75$  ppm correspondant aux protons méthyléniques liés à l'atome l'oxygène et l'autre à  $\delta_{\text{H}} = 3,34$  ppm attribuable aux protons méthylénique liés à l'atome d'azote de la morpholine. Les protons vinylique (=CH) et méthylénique du benzyle ( $\text{NCH}_2$ ) se signalent sous forme de singulet respectivement à  $\delta_{\text{H}} = 5,85$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 6$  ppm. En RMN  $^{13}\text{C}$ , les carbones méthyléniques apparaissent à  $\delta_{\text{C}} = 48,53$  ppm ( $\text{NCH}_2$ ) du benzyle,  $\delta_{\text{C}} = 50,31$  ppm ( $\text{NCH}_2$ ) de la morpholine et  $\delta_{\text{C}} = 66,64$  ppm ( $\text{OCH}_2$ ). Le carbone vinylique à  $\delta_{\text{C}} = 86,31$  ppm.

L'analyse de la spectrométrie de masse de **105** donne une masse  $[M+H]$  de 433,2 qui donne une masse molaire de 432,2 correspondant à la masse moléculaire du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one

### III-2-Réactivité avec 1-méthylpipérazine

Dans les mêmes conditions que précédemment, la 1-méthylpipérazine réagit avec le composé **96c** pour donner la 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one **107** avec un rendement de 48% (Schéma 38).

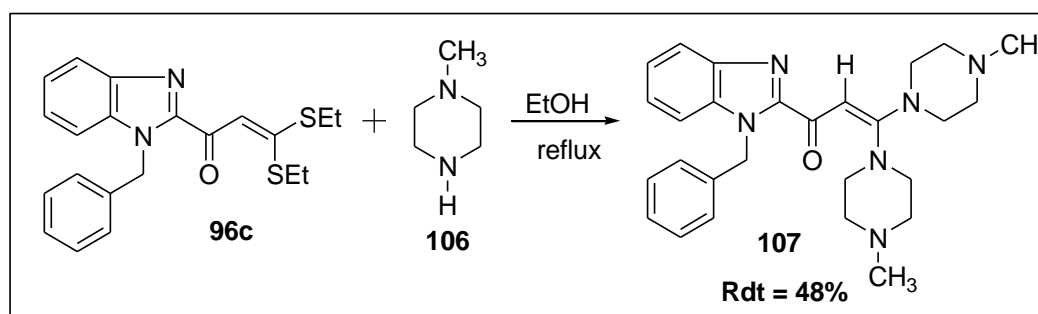


Schéma 38 : Synthèse de la 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one **107**

Les résultats de l'analyse spectrale du composé **107** sont donnés dans le tableau 10

Tableau 10 : Analyses spectrales du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one

Composé	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM m/z [M+H] <sup>+</sup>
<p><b>107</b> Solide jaune, R<sub>f</sub> = 0,23 (MeOH/Et<sub>3</sub>N 99/1 v/v) TF = 134</p>	7,78 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 7,32 –7,07 (m, 9H, H <sub>Ar</sub> ); 5,98 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 5,75 (s, 1H, =CH); 3,34 (t, J = 4,7 Hz, 8H, NCH <sub>2</sub> ); 2,44 (t, J = 4,07 Hz, 8H, NCH <sub>2</sub> ); 2,29 (s, 6H, 2NCH <sub>3</sub> ).	176,98 (C=O), 167,01 (=C-N); 150,78 (N-C=N), 141,81 (Car), 137,75 (Car); 136,32 (Car); 128,47 (2CH-Bn); 127,20 (CH <sub>Ar</sub> ), 126,97 (2CH-Bn), 123,82 (CH <sub>Ar</sub> ), 122,76 (CH <sub>Ar</sub> ); 120,70 (CH <sub>Ar</sub> ); 110,79 (CH <sub>Ar</sub> ); 86,57 (=CH), 54,79 (NCH <sub>2</sub> ); 49,68 (NCH <sub>2</sub> ), 48,47 (NCH <sub>2</sub> ); 46,10 (CH <sub>3</sub> ).	459,3

Le spectre en RMN <sup>1</sup>H du **107** révèle la présence d'un triplet à δ<sub>H</sub> = 3,34 ppm et d'un autre triplet à δ<sub>H</sub> = 2,43 ppm correspondant aux protons méthyléniques de la pipérazine. Les six protons méthyle du groupement N-CH<sub>3</sub> s'observent sous forme de singulet à δ<sub>H</sub> = 2,29 ppm. Les protons vinylique (=HC) et méthylénique du benzyle résonnent respectivement à δ<sub>H</sub> = 5,75

ppm et  $\delta_H = 5,98$  ppm. En spectre RMN  $^{13}C$ , on observe les carbones méthyléniques apparaissent à  $\delta_C = 48,47$  ppm (NCH<sub>2</sub>) du benzyle,  $\delta_C = 49,68$  ppm et  $\delta_C = 54,79$  correspondant aux protons méthyléniques (NCH<sub>2</sub>) de la 1-méthylpipérazine. Le carbone vinylique résonne à  $\delta_C = 86,57$  ppm. La spectrométrie de masse donne le pic [M+H] à 459,3 qui donne une masse molaire de 458,3 correspondant à la masse molaire du 1-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one **107**

### III-3-Réactivité avec pyrrolidine

La réaction de **96c** avec la pyrrolidine dans l'éthanol à reflux dans les mêmes conditions que les cas précédents donnent le 1-benzyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle différent du produit attendu avec un rendement de 53% (Schéma 39).

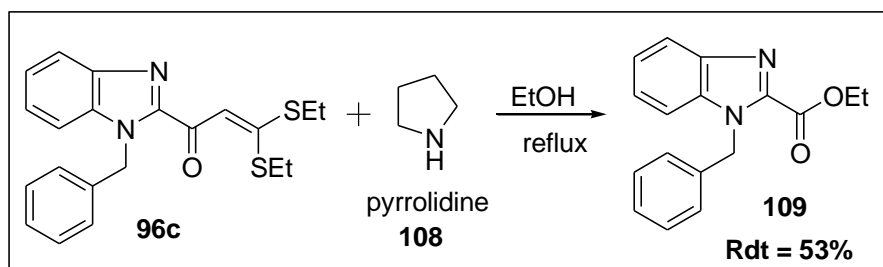


Schéma 39 : synthèse du 1-benzyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle **109**

Les spectres en RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du composé **109** sont donnés dans la figure 21

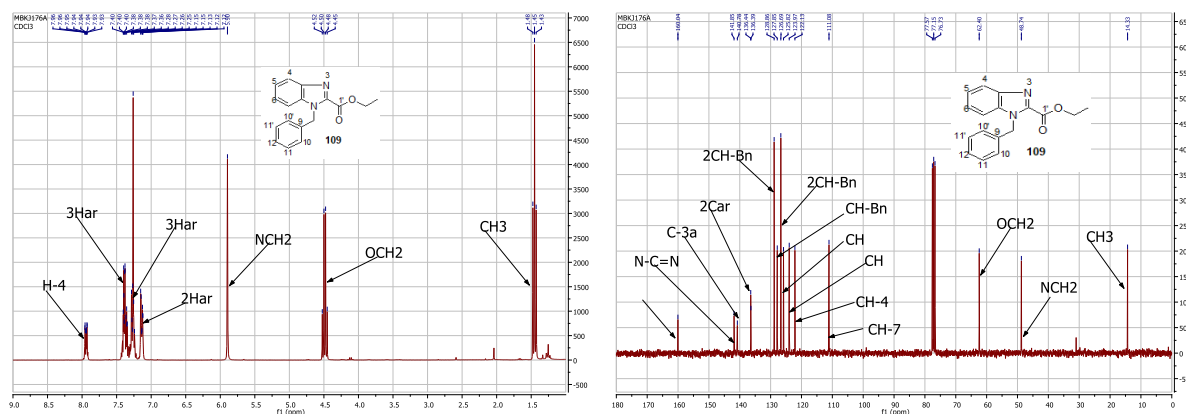
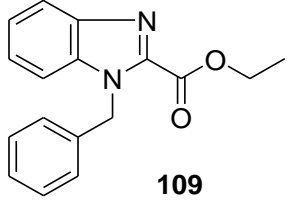


Figure 23 : Spectre RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du benzyl-1H-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle **109**  
Les résultats des analyses spectrales du composé **109** sont présentés dans le tableau 11.

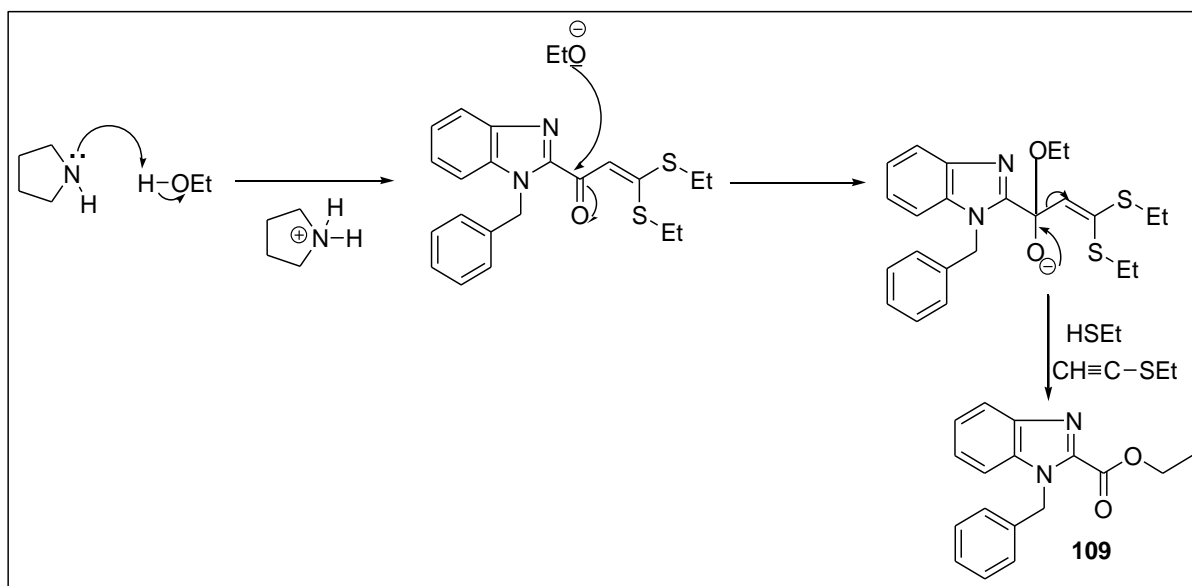


Tableau 11 : Analyse Spectrale du 1-benzyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle

Composé	RMN <sup>1</sup> H : (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C : (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>
 <p><b>109</b></p> <p>R<sub>f</sub> = 0,17 (Cyclohex/AcOEt 4/1 v/v)</p>	7,99-7,89 (m, 1H, H-4); 7,45-7,32 (m, 3H, H-5, H-6, H-7); 7,32-7,20 (m, 3H, 3H-Bn), 7,20-7,10 (m, 2H, 2H-Bn); 5,90 (s, 2H NCH <sub>2</sub> ); 4,49 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ); 1,45 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	160,04 (C=O); 141,85 (N-C=N); 140,78 (C-3a); 136,44 (Car); 136,39 (Car); 128,86 (CH-11, C-11'); 127,85 (CH-12); 126,69 (CH-10, CH-10'); 125,82 (CH); 123,97 (CH); 122,13 (CH-4); 111,08 (CH); 62,40 (OCH <sub>2</sub> ); 48,74 (NCH <sub>2</sub> ); 14,33 (CH <sub>3</sub> )	281,1

Le composé **109** a été caractérisé par la RMN du proton (Figure 21). L'analyse du spectre proton révèle la disparition du pic du proton vinylique (HC=) à  $\delta_H = 7,64$  ppm du produit de départ **96c**. On observe la présence d'un triplet à  $\delta_H = 4,45$  ppm et d'un quadriplet à  $\delta_H = 4,49$  ppm attribuable respectivement aux protons du méthyle (CH<sub>3</sub>) et du méthylène (CH<sub>2</sub>) du groupement éthyle proche du carbonyle (O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). On note également un singulet à  $\delta_H = 5,90$  ppm correspondant aux protons méthyléniques du benzyle (NCH<sub>2</sub>) et des multiplets entre  $\delta_H = 7,99$  ppm et  $\delta_H = 7,13$  ppm attribuables aux neuf protons aromatiques. En RMN <sup>13</sup>C, le carbonyle est signalé à  $\delta_C = 160,04$  ppm, les carbones aromatiques entre  $\delta_C = 141,85$  ppm et  $\delta_C = 111,08$  ppm et le carbone méthylénique du benzyle à  $\delta_C = 48,74$  ppm. Quant aux carbones méthyléniques et du méthyle du groupement éthylénique, ils résonnent respectivement à  $\delta_C = 14,33$  ppm et  $\delta_C = 62,40$  ppm. La spectrométrie de masse confirme la structure proposée avec une masse moléculaire [M+H] de 281,1 correspondant à une masse molaire de 280,1 qui est celle du 1-benzyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle **109**.

Le mécanisme suggéré pour expliquer la formation inattendue du composé **109** est donné dans le Schéma 40.



**Schéma 40** : Mécanisme réactionnel probable de synthèse du 1-benzyl-1*H*-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyle **109**

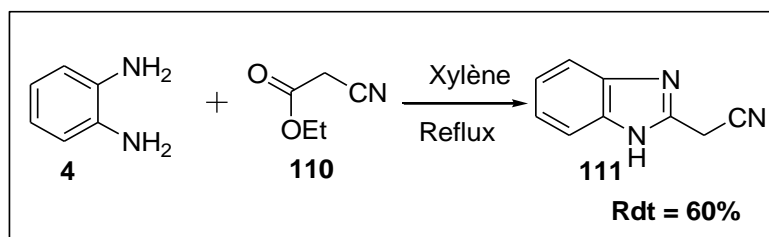
La formation du composé **109** pourrait s'expliquer par l'attaque de l'éthylate provenant de l'éthanol *via* une réaction d'addition. En effet, dans les réactions précédentes, la morpholine et la 1-méthylpipérazine ont joué le rôle de nucléophile alors que dans ce cas, la pyrrolidine a plutôt joué le rôle de base.

#### IV-SYNTHESE DE DERIVES *N*-SUBSTITUES BENZIMIDAZOLYL DIMERCAPTO-ACRYLONITRILES

##### IV-1- Synthèse de dérivés *N*-alkylbenzimidazolyl acétonitriles

##### IV-1-1-Synthèse du 1*H*- benzimidazole acétonitrile

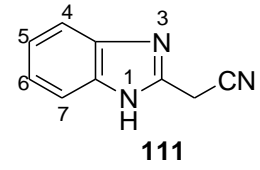
Le 1*H*-benzimidazole acétonitrile a été préparé par la condensation de l'OPDA **4** avec le cyano acétate d'éthyle pris en excès à reflux dans le xylène<sup>[117]</sup> (schéma 41).



**Schéma 41** : Synthèse du 2-(1*H*-benzimidazolyl) acétonitrile **111**

Le composé **111** a été obtenu avec un rendement de 60% et caractérisé par la RMN du proton et la spectrométrie de masse (Tableau 12).

Tableau 12 : Analyse spectrale du 1*H*- benzimidazole acétonitrile **111**

Composé	RMN <sup>1</sup> H : (300MHz, DMSO, δ ppm)	SM m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>	Caractéristiques
 <p><b>111</b></p>	12,58 (s, 1H, NH), 7,56 – 7,53 (m, 2H, H-4, H-7), 7,25 – 7,13 (m, 2H, H-5, H-6), 4,38 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ).	158,0	Solide marron R <sub>f</sub> = 0,23 (DCM/AcOEt 1/1) ; TF = 212

En RMN <sup>1</sup>H, on observe deux singulets dont l'un à δ<sub>c</sub> = 12,58 ppm caractéristique du proton pyrrolique (NH) et l'autre à 4,38 ppm correspondant aux protons méthyléniques en α de la fonction nitrile. On note également la présence de deux multiplets à 7,56 -7,753 ppm et 7,25-7,13 ppm correspondant aux quatre protons benzéniques. La spectrométrie de masse donne le pic [M+H] de 158 qui donne une masse molaire de 157 correspondant à la masse molaire du 1*H*- benzimidazole acétonitrile.

Le mécanisme de formation du composé **111** s'explique par l'attaque des doublets des deux atomes d'azote. Premièrement, le doublet de l'un des azotes attaque le carbone du carbonyle du cyano acétate d'éthyle suivie de l'élimination d'une molécule d'éthanol pour conduire au *N*-(2-aminophényl)-2-cyanoacétamide. Le doublet de l'azote amine attaque ainsi la fonction amide du groupement cyano acétamide suivie de l'élimination d'une molécule d'eau pour conduire au 1*H*- benzimidazole acétonitrile (Schéma 42).

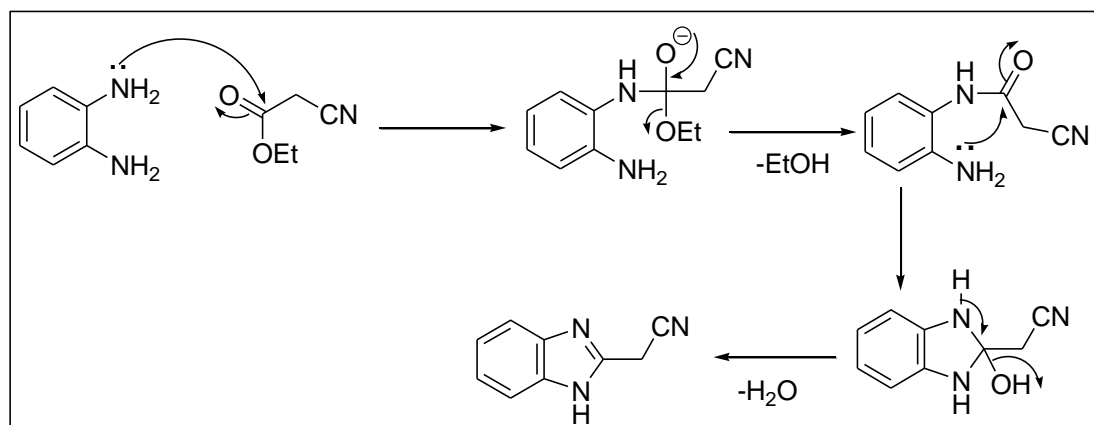
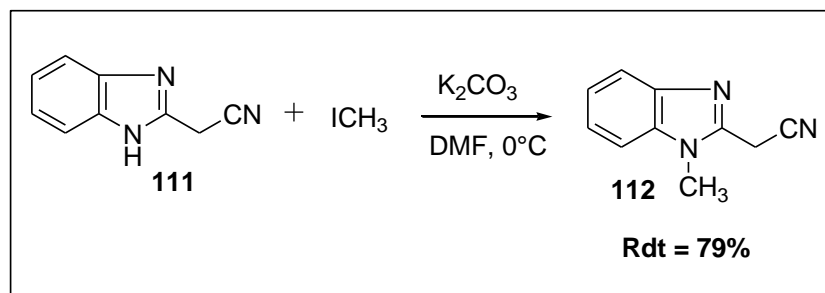


Schéma 42 : Mécanisme de formation du 1*H*-benzimidazole acétonitrile **111**

#### IV-1-2 Synthèse du 2-(1-méthyl-1H benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112**

Le 2-(1-méthyl-1H benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112** est obtenu avec un rendement de 79% par la réaction de substitution de 2-(1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **111** avec l'iodure de méthyle dans le DMF à température ambiante en présence d'une base ( $K_2CO_3$ )<sup>[6]</sup> (Schéma 43).



**Schéma 43** : Synthèse du 2-(1-méthyl-1H benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112**

Les résultats des analyses spectrales du composé **112** sont consignés dans le tableau 13.

**Tableau 13** : Analyse spectrale du 2-(1-méthyl-1H benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112**

Composé	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> δ ppm)	SM (ESI) [M+H]
 <b>112</b> Solide marron	7,81 – 7,71 (m, 1H, O-H), 7,42 – 7,22 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 4,09 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) ; 3,87 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> )	143,27 (N-C=N); 142,15 (C-3a), 136,09 (C-7a), 123,64 (CH <sub>Ar</sub> ), 122,88 (CH <sub>Ar</sub> ), 120,05 (CH <sub>Ar</sub> ), 114,27 (CN), 109,54 (CH <sub>Ar</sub> ), 30,40 (NCH <sub>3</sub> ), 18,10 (CH <sub>2</sub> ).	172,0

L'étude RMN <sup>1</sup>H du 2-(1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112** révèle la disparition du singulet à  $\delta_H = 12,58$  ppm de l'azote pyrrolique et l'apparition d'un nouveau singulet à  $\delta_H = 3,87$  ppm attribuable aux trois protons du méthyle. La substitution du méthyle est confirmée dans le spectre RMN <sup>13</sup>C, par la présence de déplacement chimique à  $\delta_C = 30,40$  ppm caractéristique du carbone du méthyle lié à l'azote. Le spectre de masse donne une masse attendue  $m/z [M+H]^+ = 172$  correspondant à une masse de 171 qui est celle du composé attendu. Ces données spectrales sont conformes à celles de Li et Coll<sup>[118]</sup>

#### IV-1-3-Réaction de Benzylation de 2-(1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile

Comme précédemment, nous avons fait réagir le 2-(1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **111** avec le bromure de benzyle dans les mêmes conditions opératoires. L'évolution de la réaction est observée après agitation du milieu réaction à température ambiante durant 24 heures

(présence de 3 tâches en CCM). Après traitement du milieu réactionnel (extraction, lavage, séchage), le brut est purifié par chromatographie sur silice. La RMN  $^1\text{H}$  montre que la première fraction est le 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile avec un rendement de 12%. Le faible rendement pourrait être dû à l'encombrement stérique du groupement benzyle lors de l'attaque du nucléophile provenant du benzimidazole. La deuxième fraction est un mélange de produit probablement **111b** et **111c**. Ce mélange de produit pourrait être obtenu selon deux hypothèses.

La première hypothèse, le mélange serait obtenu à partir de la benzylation des deux protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile (Schéma 44).

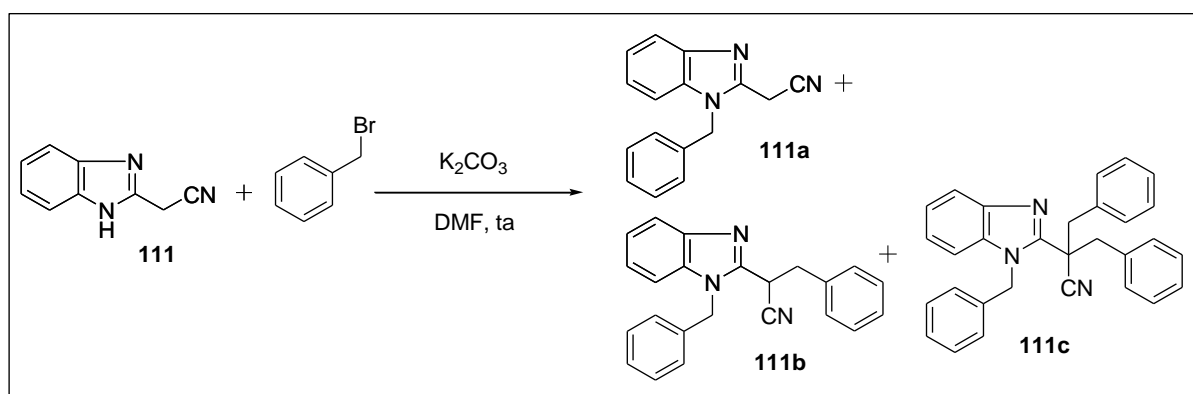


Schéma 44 : Réaction de benzylation du 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **111a-c**

La deuxième hypothèse, l'iodure de méthyle étant plus électrophile que le bromure de benzyle, la réaction devient plus lente. Ce mélange de produit pourrait être probablement le mélange de deux isomères cis **111b** et trans **111c** dont le (*Z*)-1-benzyl-2-styryl-1*H*-benzimidazole et le (*E*)-1-benzyl-2-styryl-1*H*-benzimidazole (Schéma 45).

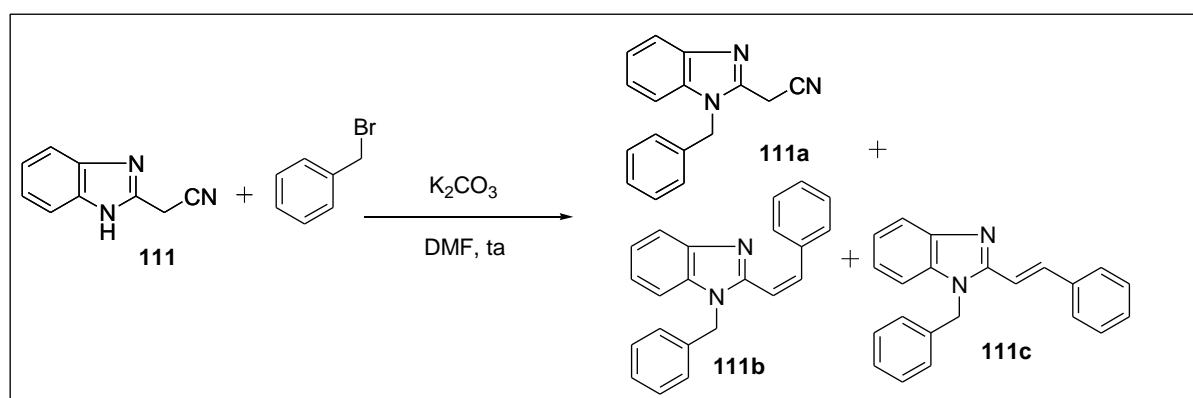


Schéma 45 : Réaction de benzylation du 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile

Compte tenu du faible rendement de la réaction de benzylation, nous avons procédé à la substitution de l'orthophénylènediamine (OPDA) avec les composés halogénés suivie de la condensation du produit obtenu avec le cyano acétate d'éthyle.

#### IV-1-4-Réaction d'alkylation de l'orthophénylène diamine et de 4,5-dichloro ortho-phenylène diamine

Deux principales méthodes de synthèse des benzimidazoles *N*-alkylés sont décrites dans la littérature. Le groupement alkyle ou aryle est introduit en position 1 du benzimidazole intermédiaire par traitement d'une base. L'utilisation de cette méthode, nous a permis d'obtenir un produit avec un faible rendement. Afin d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons opté pour la deuxième méthode qui consiste à introduire le groupement alkyle sur les dérivés d'OPDA puis de procéder à la cyclisation pour aboutir au dérivé du benzimidazole.

Au mélange de l'OPDA et de ses dérivés et de carbonate de potassium dans le DMF est ajouté les différents dérivés de bromure de benzyle puis le mélange est agité à température ambiante pendant quatre heures<sup>[119]</sup>. En fin de réaction, le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les produits sont isolés avec les rendements variant de 51% à 80% (Schéma 46).

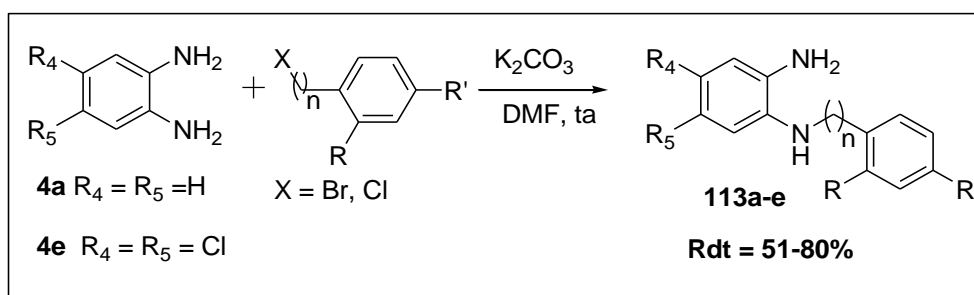


Schéma 46 : Synthèse des *N*-benzyl orthophénylènediamines **113a-e**

Les spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du composé **113a** sont donnés dans la figures 22.

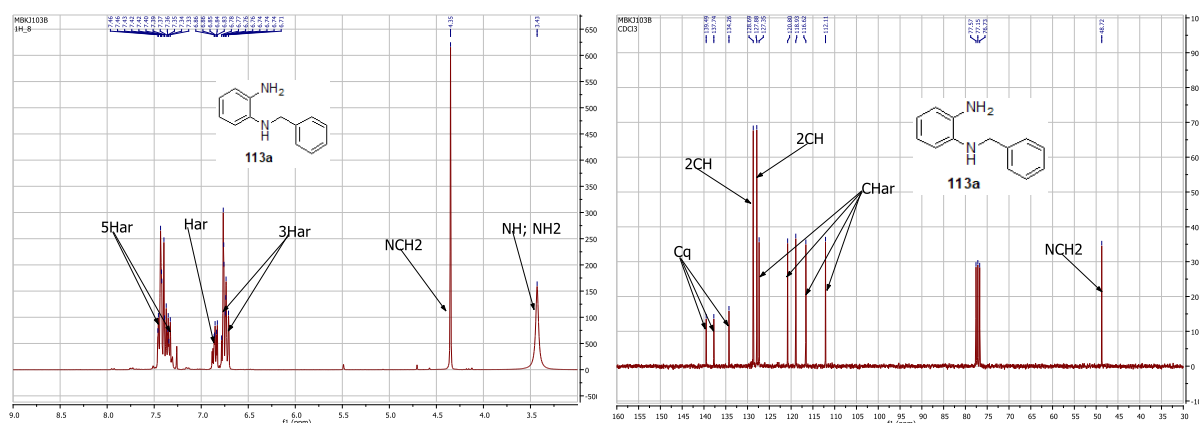


Figure 24 : Spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  du  $N^1$ -benzylbenzène-1,2-diamine **113a**

Les rendements des composés sont consignés dans le tableau 14.

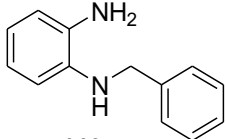
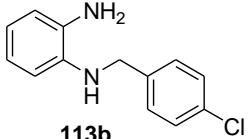
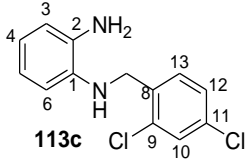
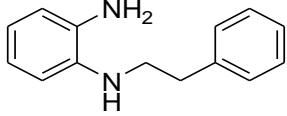
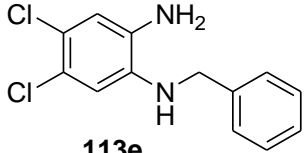
Tableau 14 : rendements des *N*-benzyl orthophénylène diamines **113a-e**

Composés	n	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R'	Aspect	Rendement (%)
<b>113a</b>	1	H	H	H	H	Huile brun	51
<b>113b</b>	1	H	H	H	Cl	Huile marron	58
<b>113c</b>	1	H	H	Cl	Cl	Huile jaune	80
<b>113d</b>	2	H	H	H	H	Solide marron	52
<b>113e</b>	1	Cl	Cl	H	H	solide marron	65

Le meilleur rendement est obtenu avec le composé **113c** ayant deux atomes de chlore sur le groupement benzyle. L'allongement de la chaîne carbonée ( $n = 2$ ) n'a pas d'influence significative sur les rendements de réaction.

Les résultats des analyses spectrales des composés **113a-e** sont consignés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Analyses spectrales des *N*-benzyl orthophénylène diamines 113a-e

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>1</sup> H (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
 <p><b>113a</b></p>	7,56-7,28 (m, 5H, 5H <sub>Ar</sub> ); 6,88-6,83 (m, 1H, <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 6,78-6,71(m, 3H, 2 <i>O</i> -H <sub>Ar</sub> , 1 <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 4,35 (2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,43 (s, 3H, NH et NH <sub>2</sub> ).	139,49 (C); 137,74 (C); 134,26 (C); 128,69 (2 CH <sub>Ar</sub> ); 127,88 (2 CH <sub>Ar</sub> ); 127,35 (CH <sub>Ar</sub> ), 120,80 (CH <sub>Ar</sub> ); 118,93 (CH <sub>Ar</sub> ); 116,62 (CH <sub>Ar</sub> ); 112,11 (CH <sub>Ar</sub> ); 48,72 (NCH <sub>2</sub> ).	199,1
 <p><b>113b</b></p>	7,36-7,29 (m, 4H, 2 <i>O</i> -H <sub>Ar</sub> , 2 <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 6,83-6,69 (m, 3H, 2 <i>O</i> -H <sub>Ar</sub> , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 6,62 (dd, J= 1.3, 7.7 Hz, 1H, <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 4,30 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 3,34 (s, 3H, NH et NH <sub>2</sub> )	138,02 (C <sub>Ar</sub> ); 137,45 (C <sub>Ar</sub> ); 137,29 (C <sub>Ar</sub> ); 133,01 (C <sub>Ar</sub> Cl); 129,09 (2CH <sub>Ar</sub> ); 128,82 (2CH <sub>Ar</sub> ); 120,89 (CH <sub>Ar</sub> ); 119,20 (CH <sub>Ar</sub> ); 116,83 (CH <sub>Ar</sub> ); 112,24 (CH <sub>Ar</sub> ); 48,01 (NCH <sub>2</sub> ).	233,0
 <p><b>113c</b></p>	7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-10); 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-13); 7,20 (dd, J = 2 Hz; 8,3 Hz, 1H, H-12); 6,82-6,69 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ); 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H <sub>Ar</sub> ); 4,40 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,42 (s, 3H, NH, NH <sub>2</sub> ).	137,03 (C <sub>Ar</sub> ); 135,45 (C <sub>Ar</sub> ); 134,35 (C <sub>Ar</sub> ); 133,96 (C <sub>Ar</sub> Cl); 133,42 (C <sub>Ar</sub> Cl); 129,99 (CH <sub>Ar</sub> ); 129,36 (CH <sub>Ar</sub> ); 127,29 (CH <sub>Ar</sub> ), 120,94 (CH <sub>Ar</sub> ); 119,37 (CH <sub>Ar</sub> ); 117,00 (CH <sub>Ar</sub> ); 112,44 (CH <sub>Ar</sub> ); 45,64 (NCH <sub>2</sub> ).	267,0
 <p><b>113d</b></p>	7,35-7,30 (m, 2H, 2 <i>O</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7,26-7,20 (m, 3H, 2 <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> , <i>p</i> -H <sub>Ar</sub> ); 6,87-6,78 (m, 1H, 1H <sub>Ar</sub> ), 6,73-6,65 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ), 3,39 (t, J= 7,1Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,22 (s, 3H, NH, NH <sub>2</sub> ); 2,97 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph)	139,56 (C <sub>Ar</sub> ); 137,60 (C <sub>Ar</sub> ); 134,43 (C <sub>Ar</sub> ); 128,86 (2CH <sub>Ar</sub> ); 128,69 (2CH <sub>Ar</sub> ); 126,50 (CH <sub>Ar</sub> ); 120,77 (CH <sub>Ar</sub> ); 118,81 (CH <sub>Ar</sub> ); 116,60 (CH <sub>Ar</sub> ); 112,04 (CH <sub>Ar</sub> ); 45,48 (NCH <sub>2</sub> ); 35,85 (CH <sub>2</sub> -Ph).	213,0
 <p><b>113e</b></p>	7,45 – 7,21 (m, 5H, H <sub>Ar</sub> ); 6,77 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ), 6,69 (s, 1H, H <sub>Ar</sub> ); 4,26 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 3,44 (s, 3H, NH <sub>2</sub> , NH).	138,39 (C <sub>Ar</sub> ); 137,49 (C <sub>Ar</sub> ); 133,95 (C <sub>Ar</sub> ); 128,88 (2CH <sub>Ar</sub> ); 127,92 (2CH <sub>Ar</sub> ); 127,75 (CH <sub>Ar</sub> ), 123,25 (C-Cl), 120,95 (C-Cl); 117,45 (CH <sub>Ar</sub> ); 113,06 (CH <sub>Ar</sub> ), 48,67 (NCH <sub>2</sub> ).	267,0



Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques et sont conformes à celles attendues.

### **Analyse des spectres de la *N*<sup>1</sup>-benzylbenzène-1,2-diamine **113a****

Le spectre en RMN <sup>1</sup>H de **113a** montre l'apparition de deux singulets. L'un apparaît à  $\delta_H = 4,35$  ppm d'intégration 2H correspondant aux protons méthyléniques du benzyle porté par l'amine secondaire (HN-CH<sub>2</sub>-Ph) et l'autre à  $\delta_H = 3,43$  ppm d'intégration 3H est attribué aux protons liés aux atomes d'azotes (NH, NH<sub>2</sub>). On remarque également un enrichissement du nombre de proton (9H) dans la zone aromatique par la présence de multiplets dans l'intervalle  $\delta_H = 6,71-7,56$  ppm. Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C, tous les signaux attendus des carbones sont détectés. On observe en particulier, un signal attribué au carbone méthylénique (NCH<sub>2</sub>) à  $\delta_H = 48,72$  ppm.

Les spectres en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des composés **113b-c** sont presque similaires à celui de **113a**. On note le signal des protons méthyléniques à  $\delta_H = 3,34$  à  $\delta_H = 4,44$  ppm et ceux des carbones à  $\delta_C = 45,64$  à  $48,01$  ppm. Un singulet large à  $\delta_H = 3,22$  à  $4,40$  ppm est caractéristique des protons liés aux atomes d'azote.

Le spectre en RMN <sup>1</sup>H de la *N*<sup>1</sup>-phénéthylbenzène-1,2-diamine **113d** présente en particulier deux triplets à  $\delta_H = 2,97$  ppm et à  $\delta_H = 3,39$  ppm attribuables respectivement aux protons méthyléniques liés à l'atome d'azote (N-CH<sub>2</sub>) et au groupe phényle (CH<sub>2</sub>-Ph). On observe également un large singulet à trois protons liés aux atomes d'azotes (NH, NH<sub>2</sub>).

Le spectre en RMN <sup>1</sup>H de la *N*<sup>1</sup>-benzyl-4,5-dichlorobenzène-1,2-diamine **113e** révèle la présence d'un singulet large à  $\delta_H = 3,44$  ppm correspondant aux trois protons liés aux atomes d'azotes (NH, NH<sub>2</sub>). Les protons méthyléniques (NCH<sub>2</sub>) résonnent à  $\delta_H = 4,26$  ppm, les deux signaux des deux protons du noyau benzimidazole (H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>) apparaissent à  $\delta_H = 6,77$  ppm et  $6,69$  ppm sous forme de singulet et un signal multiplet dans l'intervalle  $\delta_H = 7,44-7,27$  ppm est caractéristique des protons benzéniques du groupement benzyle.

La spectrométrie de masse confirme la structure des composés **113a-e** avec les masses obtenues consignées dans le tableau 15.

#### IV-1-5-Réaction de benzylation de l'orthophénylènediamine substitué en position 4

Comme précédemment, les 4-méthylorthophénylènediamine **4b**, 4-chloro orthophénylène diamine **4c** et 4-nitro orthophénylènediamine **4d** réagissent avec le bromure de benzyle dans les mêmes conditions opératoires. Après traitement du mélange réactionnel (extraction, séchage) et purification par chromatographie sur colonne, les composés **114**, **115** et **116** sont isolés avec des rendements de 56 à 76 % (Schéma 46).

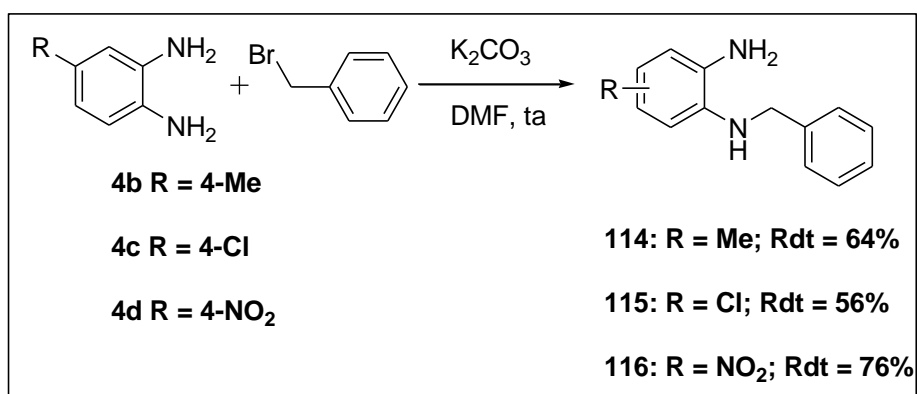
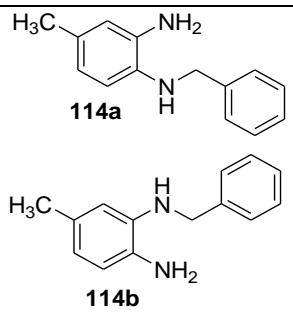
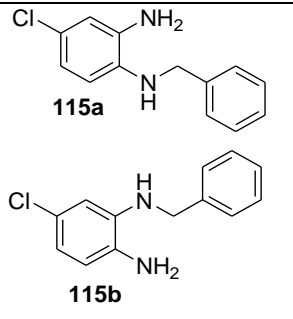


Schéma 47 : Synthèse des dérivés de la N-benzyl orthophénylènediamine **114-116**

Tableau 16 : Analyse spectrale des composés 114-115

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]
 <p>114a</p> <p>114b</p>	<p>7,61 – 7,19 (m, 10H); 6,78 – 6,45 (m, 6H); 4,35 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,33 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,44 (s, 6H, 2NH<sub>2</sub>, 2NH); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)</p>	<p>139,72 (C<sub>Ar</sub>) ; 139,61 (C<sub>Ar</sub>), 138,15 (C<sub>Ar</sub>); 135,13 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,73 (C<sub>Ar</sub>) ; 131,38 (C<sub>Ar</sub>) ; 130,46 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,70 (CH<sub>Ar</sub>) ; 128,67 (CH<sub>Ar</sub>) ; 128,62 (CH<sub>Ar</sub>) ; 128,59 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,95 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,88 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,35 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,29 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,97 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,89 (CH<sub>Ar</sub>) ; 120,81 (CH<sub>Ar</sub>) ; 118,95 (CH<sub>Ar</sub>) ; 117,38 (CH<sub>Ar</sub>) ; 116,91 (CH<sub>Ar</sub>), 112,73 (CH<sub>Ar</sub>) ; 112,65 (CH<sub>Ar</sub>) ; 49,05 (NCH<sub>2</sub>) ; 48,75 (NCH<sub>2</sub>) ; 21,27 (CH<sub>3</sub>) ; 20,73 (CH<sub>3</sub>).</p>	213.1
 <p>115a</p> <p>115b</p>	<p>Un seul isomère <b>115a</b> ou <b>115b</b>            7,44 – 7,24 (m, 5H, 5H<sub>Ar</sub>) ; 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,3; 2,3 Hz, 1H, 1 H<sub>Ar</sub>) ; 6,71 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, 1 H<sub>Ar</sub>) ; 6,56 (d, <i>J</i> = 8,3; 1H, 1 H<sub>Ar</sub>) ; 4,29 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,49 (s, 3H, NH, NH<sub>2</sub>).</p> <p>Mélange de deux isomères <b>115a</b> et <b>115b</b>            7,58 – 7,40 (m, 5H, 5H<sub>Ar</sub>) ; 7,40 – 7,29 (m, 5H, 5H<sub>Ar</sub>) ; 6,77 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 6,71 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 6,69 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 6,68 – 6,60 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 4,29 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 4,28 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,50 (s, 6H, 2NH, 2NH<sub>2</sub>).</p>	<p>Un seul isomère <b>115a</b> ou <b>115b</b>            139,05 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,09 (C<sub>Ar</sub>) ; 135,72 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,77 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 127,84 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 127,51 (CH<sub>Ar</sub>) ; 123,73 (C-Cl) ; 120,08 (CH<sub>Ar</sub>) ; 116,23 (CH<sub>Ar</sub>) ; 113,05 (CH<sub>Ar</sub>), 48,79 (NCH<sub>2</sub>).</p> <p>Mélange de deux isomères <b>115a</b> et <b>115b</b>            139,05 (C<sub>Ar</sub>), 138,74 (C<sub>Ar</sub>), 136,04 (C<sub>Ar</sub>), 135,67 (C<sub>Ar</sub>), 132,41 (C<sub>Ar</sub>), 128,77 (CH<sub>Ar</sub>), 128,73 (CH<sub>Ar</sub>), 127,88 (CH<sub>Ar</sub>), 127,79 (CH<sub>Ar</sub>), 127,56 (CH<sub>Ar</sub>), 127,46 (CH<sub>Ar</sub>), 125,77 (C-Cl), 123,60 (C-Cl), 119,99 (CH<sub>Ar</sub>), 118,00 (CH<sub>Ar</sub>), 117,30 (CH<sub>Ar</sub>), 116,14 (CH<sub>Ar</sub>), 112,95 (CH<sub>Ar</sub>), 111,70 (CH<sub>Ar</sub>), 48,69 (NCH<sub>2</sub>), 48,48. (NCH<sub>2</sub>)</p>	

### Analyse des spectres RMN du composé **114**

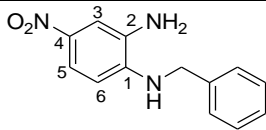
Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **114** montre la formation de deux isomères (**114a** et **114b**) qui n'ont pu être séparés après purification sur une colonne de gel de silice.

On peut cependant, observer sur le spectre un singulet large à  $\delta_{\text{H}} = 3,42$  ppm correspondant aux trois protons liés aux atomes d'azote (NH et  $\text{NH}_2$ ). On note le dédoublement de deux singulets à déplacement chimique  $\delta_{\text{H}} = 4,35$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 4,33$  ppm correspondant aux signaux méthyléniques ( $\text{NCH}_2$ ) et à  $\delta_{\text{H}} = 2,31$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 2,29$  ppm attribuables aux protons du méthyle des deux isomères. La présence des deux isomères est confirmée sur le spectre carbone par le dédoublement de tous les pics dont on note en particulier les pics à  $\delta_{\text{C}} = 48,96$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 48,67$  ppm caractéristiques des carbones méthyléniques, puis à  $\delta_{\text{C}} = 21,23$  et  $\delta_{\text{C}} = 20,69$  correspondant aux carbones des deux méthyles (composés **114a** et **114b**). La formation des deux isomères **114 (a et b)** et **115 (a et b)** est due à l'égalité de probabilité d'attaque des deux groupements amines ( $\text{NH}_2$ ) de l'orthophénylène diamine.

La réaction avec le 4-chloro orthophénylène diamine conduit à la formation des deux isomères à savoir la  $N^l$ -benzyl-4-chlorobenzène-1,2-diamine et  $N^l$ -benzyl-5-chlorobenzène-1,2-diamine (**115a** et **115b**). Sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  de **115**, on observe des singulets à  $\delta_{\text{H}} = 4,29$  ppm et  $4,28$  ppm attribués aux protons méthyléniques liés aux atomes d'azote des deux isomères, des singulets large à  $\delta_{\text{H}} = 3,48$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,50$  ppm caractéristiques des trois protons portés par les atomes d'azote. On note par ailleurs la présence des cinq protons aromatiques du benzyle à  $\delta_{\text{H}} = 7,24$ - $7,44$  ppm et les protons aromatiques du 4-chloro orthophénylène diamine à  $\delta_{\text{H}} = 6,56$  ppm,  $6,71$  ppm et  $6,75$  ppm. Les spectres de carbones révèlent la présence des pics des carbones méthyléniques à  $\delta_{\text{C}} = 48,79$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 48,48$  ppm.

La réaction avec la 4-nitro orthophénylènediamine conduit à la formation d'un seul composé **116**. En effet, le groupement nitro, attracteur par effet mésomère n'exerce pas le même effet sur les deux groupements  $\text{NH}_2$ . Ce qui favorise la formation du  $N^l$ -benzyl-4-nitrobenzène-1,2-diamine. Le résultat des analyses spectrales est donné dans le tableau suivant.

Tableau 17 : Analyse spectrale du *N*<sup>1</sup>-benzyl-4-nitrobenzène-1,2-diamine

Composé 116	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]
 <p>Solide orange</p>	7,71 (dd, <i>J</i> = 8,6 ; 2,5 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ) ; 7,60 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, H <sub>3</sub> ) ; 7,47 – 7,18 (m, 5H, 5H-Bn) ; 6,68 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H, H <sub>6</sub> ) ; 4,35 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,89 (s, 3H, NH, NH <sub>2</sub> ).	142,08 (C <sub>Ar</sub> ) ; 141,03 (C <sub>Ar</sub> ) ; 138,15 (C <sub>Ar</sub> ) ; 135,92 (C <sub>Ar</sub> ) ; 128,97 (2CH-Bn) ; 128,20 (2CH-Bn) ; 127,95 (CH-Bn) ; 117,06 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 113,79 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 107,90 (CH <sub>Ar</sub> ), 48,90 (NCH <sub>2</sub> )	244,1

Son spectre en RMN <sup>1</sup>H révèle la présence de singulet large à δ<sub>H</sub> = 3,89 ppm caractéristique des protons liés aux azotes, un singulet à δ<sub>H</sub> = 4,35 ppm correspondant aux protons méthyléniques (NCH<sub>2</sub>) et un multiplet d'intégration cinq protons dans l'intervalle δ<sub>H</sub> = 7,45-7,28 ppm attribué aux protons benzéniques du groupement benzyle. On observe également un doublet de doublet à δ<sub>H</sub> = 7,71 ppm (*J* = 8,6 ; 2,5 Hz), un doublet à δ<sub>H</sub> = 7,60 ppm (*J* = 2,5 Hz) et un doublet à δ<sub>H</sub> = 6,68 ppm (*J* = 8,6 Hz) caractéristiques des trois protons benzéniques du nitro orthophénylènediamine.

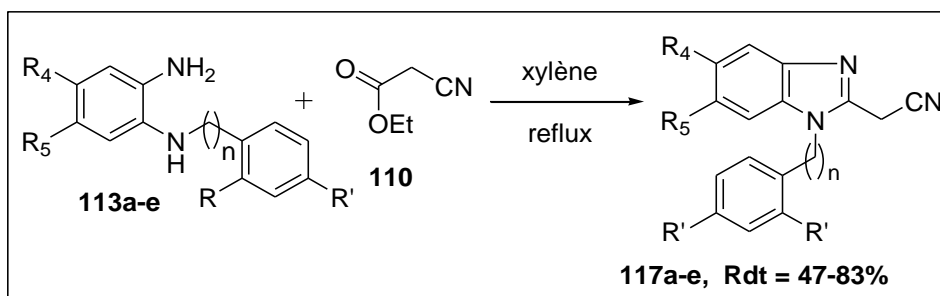
Le spectre en RMN <sup>13</sup>C, on observe le pic de carbone méthylénique à δ<sub>C</sub> = 48,90 ppm, les carbones quaternaires résonnent dans l'intervalle δ<sub>C</sub> = 142,08 et 135,92 ppm. Les cinq carbones hybridés sp<sup>2</sup> du groupement benzyle se signalent dans l'intervalle δ<sub>C</sub> = 128,97 et 127,95 ppm et ceux du nitro orthophénylènediamine résonnent dans l'intervalle δ<sub>C</sub> = 107,90 et 117,06 ppm.

#### IV-1-6-Synthèse des 2-(*N*-benzyl benzimidazol-2-yl) acétonitriles

Les 2-(*N*-benzyl-1*H* benzimidazol-2-yl) acétonitriles sont obtenus par l'action des *N*-benzyl orthophénylènediamines avec le 2-cyano acétate d'éthyle.

##### IV-1-6-1-Synthèse des 2-(*N*-benzyl-1*H* benzimidazol-yl) acétonitriles 117a-e

Les 2-(*N*-benzyl-1*H* benzimidazol-yl) acétonitriles **117a-e** sont obtenus en faisant réagir les *N*-benzyl orthophénylènediamines **113a-e** avec le 2-cyano acétate d'éthyle **110** dans le xylène<sup>[117]</sup> (schéma 45). Les composés sont isolés avec des rendements variant de 47 à 83% (tableau 18)



**Schéma 48** : Synthèse des *N*-benzylbenzimidazolyl acétonitriles **117a-e**

Les rendements et les caractéristiques des composés **117a-e** sont consignés dans le tableau 18.

**Tableau 18** : Rendement des composés **117a-e**

Composés	n	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R'	Rdt (%)	Caractéristiques
<b>117a</b>	1	H	H	H	H	83	Solide marron ; Rf = 0,11 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ; TF= 142-144
<b>117b</b>	1	H	H	H	Cl	74	Solide marron, Rf = 0,31 (DCM/AcOEt 4/1) ; TF = 150-152
<b>117c</b>	1	H	H	Cl	Cl	69	Solide jaune ; Rf = 0,14 (Cyclohex/AcOEt 7/3)
<b>117d</b>	2	H	H	H	H	73	Solide vert ; Rf = 0,43 (DCM/AcOEt 4/1)
<b>117e</b>	1	Cl	Cl	H	H	47	Solide marron ; Rf = 0,23 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ; TF = 168

Le meilleur rendement a été obtenu avec le composé **117a** (83%). Les rendements des réactions diminuent lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente (composé **117d**, 73%), ou par la présence d'un atome de chlore (composé **117b**, 74%) ou par la présence de deux atomes de chlore sur le benzène du groupement benzyle (composé **117c**, 69%). La présence également de deux atomes de chlore sur le noyau benzimidazole diminue le rendement de la réaction (composé **117e**, 47%).

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du composé **117a** sont présentés dans la figure 23.

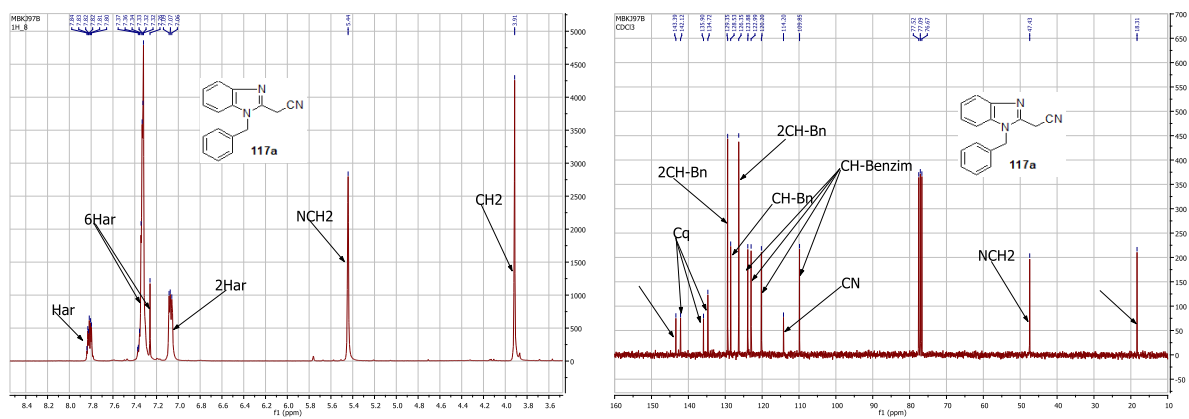


Figure 25 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile **117a**

Les analyses spectrales des composés obtenus sont consignées dans le tableau 19

Tableau 19 : Analyse spectrale des composés 117a-e

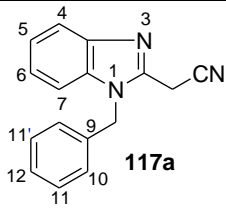
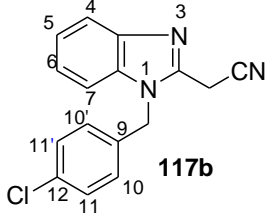
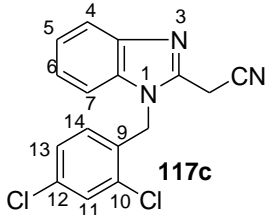
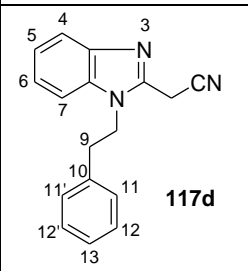
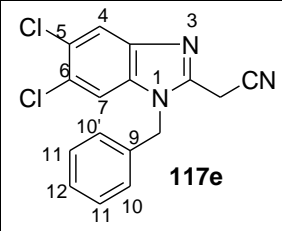
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]
 <p>117a</p>	7,84-7,80 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,37-7,32 (m, 6H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,09-7,06 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ) ; 5,44 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,91 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CN).	143,45 (N-C=N) ; 142,18 (C <sub>Ar</sub> ) ; 135,95 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,77 (C <sub>Ar</sub> ) ; 129,40 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 128,58 (CH <sub>Ar</sub> ), 126,40 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,94 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,05 (CH <sub>Ar</sub> ), 120,25 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 114,26 (CN) ; 109,91(CH <sub>Ar</sub> ), 47,48 (NCH <sub>2</sub> ) ; 18,37 (CH <sub>2</sub> -CN).	248,1
 <p>117b</p>	7,83-7,79 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,34-7,26 (m, 5H, 5H <sub>Ar</sub> ) ; 7,02 (d, J = 8,57 Hz, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ) ; 5,42 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,94 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CN).	143,26 (N-C=N) ; 142,20 (C-3a) ; 135,76 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,57 (C <sub>Ar</sub> ), 133,24 (C-Cl) ; 129,62 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 127,79 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 124,12 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,24 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,37 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 114,18 (CN) ; 109,85 (CH <sub>Ar</sub> ), 46,95 (NCH <sub>2</sub> ) ; 18,38 (CH <sub>2</sub> CN).	282,0
 <p>117c</p>	7,83 (dd, J= 2,5, 6,9 Hz, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,50 (d, J= 2,1 Hz, 1H, H-11), 7,40-7,37 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ) ; 7,23-7,18 (m, 1H, 1H <sub>Ar</sub> ), 7,13 (dd, J = 2,1 ; 8,4 Hz, 1H, H-13) ; 6,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-14) ; 5,47 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 4,01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CN).	143,42 (N-C=N) ; 142,27 (C-3a) ; 135,51 (C <sub>Ar</sub> ), 135,21 (C-Cl) ; 133,22 (C <sub>Ar</sub> ) ; 130,86 (C-Cl) ; 130,10 (CH-11) ; 128,12 (CH-14), 128,08 (CH-13) ; 124,34 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,52 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,54 (CH-4) ; 113,97 (CN) ; 109,91 (CH-7) ; 45,01 (NCH <sub>2</sub> ) ; 18,25 (CH <sub>2</sub> -CN).	316,0



Tableau 19 (suite) : Analyse spectrale des composés 117a-e

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]
 <p>117d</p>	<p>7,78-7,75 (m, 1H, O-H<sub>Ar</sub>) ; 7,42-7,37 (m, 1H, O- H<sub>Ar</sub>),            7,35-7,30 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 7,29-7,22 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 6,89-            6,86 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 4,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,18            (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN) ; 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph).</p>	<p>143,65(N-C=N) ; 142,36 (C-3a) ; 137,52 (C<sub>Ar</sub>) ;            134,87 (C<sub>Ar</sub>) ; 129,23 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 128,89            (2CH<sub>Ar</sub>) ; 127,60 (CH<sub>Ar</sub>) ; 127,60 (CH<sub>Ar</sub>) ;            123,64 (CH<sub>Ar</sub>) ; 122,94 (CH<sub>Ar</sub>) ; 120,31 (CH<sub>Ar</sub>) ;            114,52 (CN) ; 109,73 (CH<sub>Ar</sub>) ; 46,38 (NCH<sub>2</sub>),            35,58 (CH<sub>2</sub>-Ph) ; 17,35 (CH<sub>2</sub>-CN).</p>	262,1
 <p>117e</p>	<p>7,89 (s, 1H, H-4) ; 7,43 (s, 1H, H-7) ; 7,41 – 7,35 (m, 3H,            3H<sub>Ar</sub>), 7,08 – 7,00 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 5,39 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>),            3,89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN).</p>	<p>145,55 (N-C=N) ; 141,43 (C-3a) ; 135,16 (C-            7a) ; 133,89 (C-9) ; 129,68 (CH-11, CH-11') ;            129,03 (CH-12), 128,35 (C-Cl) ; 127,47 (C-Cl) ;            126,35 (CH-10, 10') ; 121,59 (CH-4) ; 113,76            (CN) ; 111,44 (CH-7) ; 47,93 (NCH<sub>2</sub>) ; 18,50            (CH<sub>2</sub>-CN).</p>	316,0

L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117a** montre, deux singulets d'intégration deux protons chacun résonnant à  $\delta_{\text{H}} = 5,44$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,91$  ppm correspondant respectivement aux protons méthyléniques ( $\text{NCH}_2$ ) portés par l'atome d'azote et aux protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile ( $\text{CH}_2\text{-CN}$ ). Les signaux multiplets dans les intervalles  $\delta_{\text{H}} = 7,84\text{-}7,80$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 7,37\text{-}7,32$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 7,09\text{-}7,06$  ppm sont caractéristiques des protons aromatiques.

Sur le spectre en RMN  $^{13}\text{C}$ , tous les signaux attendus des carbones sont détectés. On observe en particulier un signal à  $\delta_{\text{C}} = 143,45$  ppm attribué au carbone iminique ( $\text{N-C=N}$ ) prouvant la formation du noyau benzimidazole, un signal à  $\delta_{\text{C}} = 47,78$  ppm assigné aux protons méthyléniques portés par l'atome d'azote, ainsi que le signal à  $\delta_{\text{C}} = 18,37$  ppm correspondant aux protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile. On a également un signal à  $114,26$  ppm caractéristique de la fonction nitrile ( $\text{CN}$ ). Les carbones quaternaires résonnent dans l'intervalle  $\delta_{\text{C}} = 142,18$  et  $\delta_{\text{C}} = 134,77$  ppm, ceux des carbones hybridés  $\text{sp}^2$  sont dans l'intervalle  $\delta_{\text{C}} = 129,40$  et  $\delta_{\text{C}} = 109,91$  ppm

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés **117b-d** ont des similitudes avec celui de **117a** (tableau 19). L'analyse de spectre en RMN  $^1\text{H}$  de 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117e** révèle la présence d'un singulet à  $\delta_{\text{H}} = 5,39$  ppm correspondant aux protons méthyléniques liés à l'atome d'azote, d'un autre singulet à  $\delta_{\text{H}} = 3,91$  ppm attribué aux protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile. Les deux signaux des protons du noyau benzimidazole apparaissent à  $\delta_{\text{H}} = 7,89$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 7,43$  ppm sous forme de singulet. Les signaux multiplets dans les intervalles  $\delta_{\text{H}} = 7,40\text{-}7,32$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 7,10\text{-}7,01$  ppm correspondant aux protons aromatiques du groupement benzyle.

Le spectre en RMN  $^{13}\text{C}$  montre tous les pics attendus dont on relèvera quelques pics caractéristiques de la structure du composé **117e**. On observe un signal à  $\delta_{\text{C}} = 145,55$  ppm attribué au carbone imine ( $\text{N-C=N}$ ) confirmant la cyclisation du produit de départ, un pic à  $\delta_{\text{C}} = 113,76$  ppm assigné au carbone de la fonction nitrile, les signaux à  $\delta_{\text{C}} = 121,59$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 111,44$  ppm correspondant aux deux carbones hybridés  $\text{sp}^2$  du noyau benzimidazole. On note également les pics des carbones méthyléniques à  $\delta_{\text{C}} = 47,93$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 18,50$  ppm correspondant respectivement aux méthylènes liés à l'atome d'azote et en  $\alpha$  de la fonction nitrile.

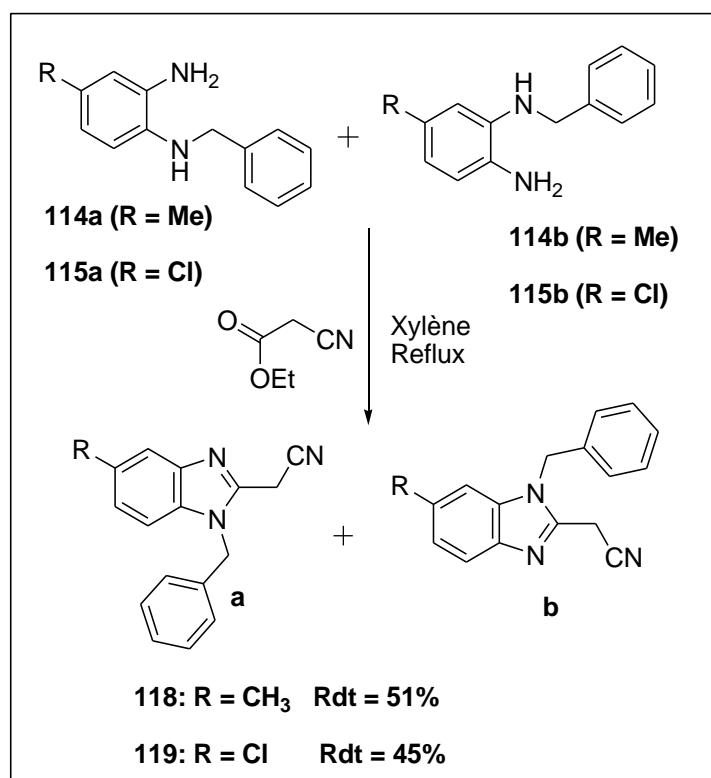
La structure des composés **117a-e** est également confirmée par la spectrométrie de masse (tableau 20). Par exemple une masse  $[\text{M}+\text{H}] = 248,1$  pour le composé **117a**

correspondant à une masse moléculaire de 247,1 qui est celle du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile

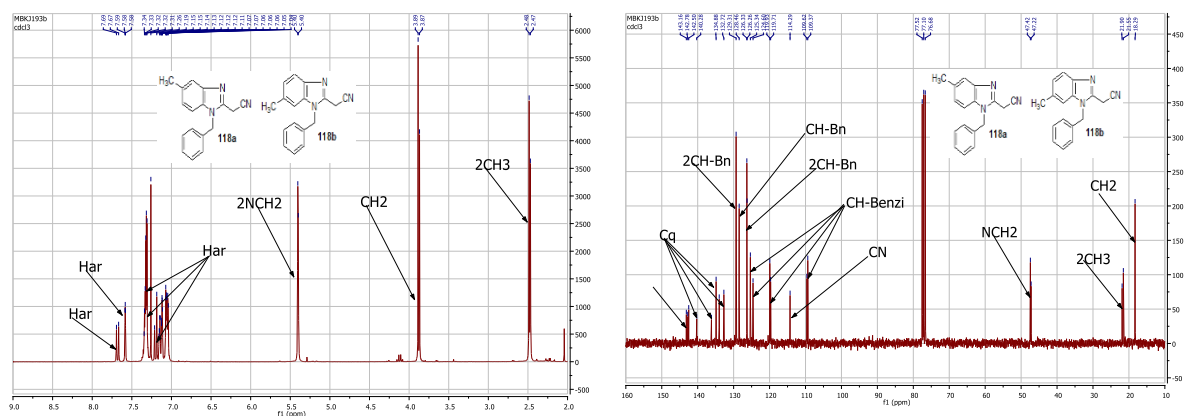
Le mécanisme de formation des composés **117a-e** est similaire à celui de la formation du composé **111** (Schéma 42).

#### IV-1-6-2-Synthèse des 2-(1-benzyl-5/6-méthyl-1*H* benzimidazol-2yl) acétonitriles **118** et 2-1-benzyl-5/6-chloro-1*H* benzimidazol-2yl) acétonitriles **119**

Les *N*-benzyl-4/5-méthyl orthophénylènediamine **114** et *N*-benzyl-4/5-chloro orthophénylènediamine **115** réagissent avec le 2-cyano acétate d'éthyle dans les mêmes conditions opératoires que précédemment. Les composés **118** et **119** sont isolés avec les rendements respectifs de 51% et 45% (Schéma 48). Les rendements de réaction sont légèrement influencés par la présence du chlore qui diminue la nucléophilie de l'orthophénylène diamine.



**Schéma 49** : Synthèse de dérivés 5/6-substitué *N*-benzylbenzimidazolyl acétonitrile **118-119**  
Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du composé **118** sont donnés à la figure 24



**Figure 26 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mélange de 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile et de 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile

### Caractérisations des composés obtenus

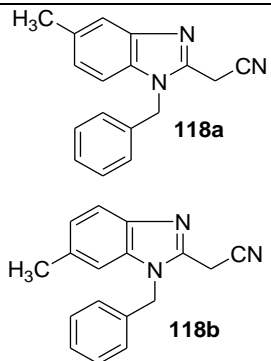
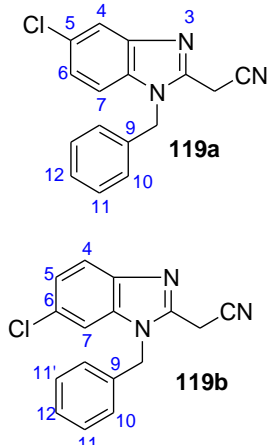
L'analyse du spectre en RMN  $^1\text{H}$  montre que le composé **118** est constitué de deux isomères dont 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118a** et 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118b**. Ces deux isomères n'ont pu être séparés après purification par chromatographie sur colonne d'où le dédoublement des signaux. Le déplacement chimique à  $\delta_{\text{H}} = 5,40$  ppm est assigné aux protons méthyléniques du groupement benzyle, deux signaux à  $\delta_{\text{H}} = 3,89$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,87$  ppm correspondent aux protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile. Les signaux du groupe méthyle sur le noyau du benzimidazole résonnent à  $\delta_{\text{H}} = 2,48$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 2,47$  ppm.

Le dédoublement des pics est également observé en RMN  $^{13}\text{C}$ . En effet, les groupements méthyle donne deux pics, l'un  $\delta_{\text{C}} = 21,96$  ppm et l'autre à  $\delta_{\text{C}} = 20,60$  ppm. Les carbones méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile donnent deux pics de déplacements chimiques  $\delta_{\text{C}} = 47,48$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 47,27$  ppm. Par contre, les carbones méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile et le carbone de la fonction nitrile donne chacun un pic respectivement à  $\delta_{\text{C}} = 18,34$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 114,35$  ppm. La formation des deux isomères est due à la formation des deux isomères du composé **114** (a et b) déjà expliquée précédemment. Le mécanisme de formation des composés **118** et **119** est similaire à celui de la formation des composés **117a-e**.

Les spectres en RMN  $^1\text{H}$  de **119**, on peut remarquer le dédoublement des signaux des protons méthyléniques. On a  $\delta_{\text{H}} = 5,42$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 5,39$  ppm pour les protons méthyléniques liés à l'atome d'azote. Ceux du méthylène en  $\alpha$  de la fonction nitrile résonnent à  $\delta_{\text{H}} = 3,91$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,89$  ppm.

Les résultats des analyses spectrales des coposés **118** et **119** sont consigné dans le tableau 20

Tableau 20 : Analyse spectrale des composés 118 et 119

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]
 <p>118a 118b</p>	<p>7,68 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,60 – 7,57 (m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 7,38 – 7,28 (m, 5H, 5H<sub>Ar</sub>) ; 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H, 1 H<sub>Ar</sub>), 7,17 – 7,10 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>) ; 7,09 – 7,02 (m, 4H, 4H<sub>Ar</sub>) ; 5,40 (s, 4H, 2NCH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN) ; 3,87 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN) ; 2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).</p>	<p>143,22 (NC=N) ; 142,83 (N-C=N) ; 142,55 (C<sub>Ar</sub>) ; 140,33 (C<sub>Ar</sub>) ; 136,22 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,94 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,93 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,09 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,06 (C<sub>Ar</sub>), 132,77 (C<sub>Ar</sub>) ; 129,38 (2CH<sub>Ar</sub>), 129,36 (2CH<sub>Ar</sub>), 128,51 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,38 (2CH<sub>Ar</sub>), 126,31 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 125,40 (CH<sub>Ar</sub>) ; 124,65 (CH<sub>Ar</sub>) ; 119,98 (CH<sub>Ar</sub>) ; 119,76 (CH<sub>Ar</sub>) ; 114,35 (CN) ; 109,68 (CH<sub>Ar</sub>) ; 109,42 (CH<sub>Ar</sub>) ; 47,48 (NCH<sub>2</sub>) ; 47,27 (NCH<sub>2</sub>) ; 21,95 (CH<sub>3</sub>) ; 21,60 (CH<sub>3</sub>) ; 18,34 (CH<sub>2</sub>-CN).</p>	262,1
 <p>119a 119b</p>	<p>7,80 – 7,76 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,71 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,38 – 7,32 (m, 7H, 7H<sub>Ar</sub>) ; 7,31 – 7,26 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 7,25 – 7,20 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,05 (m, 4H, 4H<sub>Ar</sub>) ; 5,42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 5,39 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN) ; 3,89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN).</p>		282,1

#### IV-1-6-3-Réaction de la 1-benzyl-4-nitro orthophénylènediamine avec le 2-cyano acétate d'éthyle

La procédure utilisée dans la réaction de cyclisation des dérivés N-benzyl orthophénylènediamine **114** et **115**, a été effectuée sur le dérivé porteur d'un groupement nitro en position 4, le 1-benzyl-4-nitro-orthophénylènediamine **116** (Schéma 47). Après un reflux de 72 heures dans le xylène, aucune évolution de la réaction n'a été observée par CCM. Après traitement de la réaction (filtration séchage), l'analyse spectroscopique en RMN du proton montre qu'on a bien le produit de départ inchangé. On en conclut que la présence du groupement nitro bloque la réaction de condensation (cyclisation). En effet, le groupement nitro (NO<sub>2</sub>), attracteur par effet mésomère, diminue considérablement la réactivité du groupement NH<sub>2</sub> du composé **116**, ce qui empêche ce dernier de réagir lors de la tentative de cyclisation.

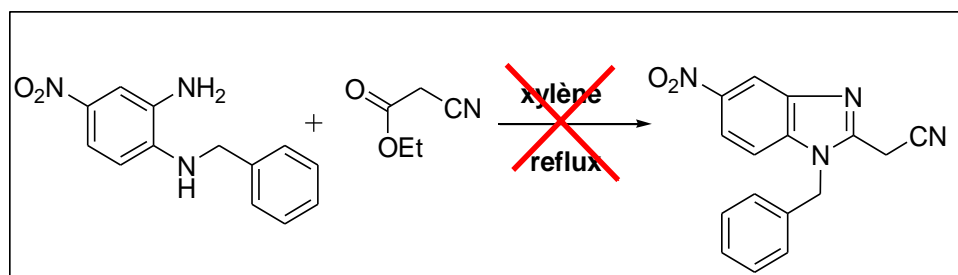


Schéma 50 : Synthèse du N-benzyl-5-nitro benzimidazolyl acétonitrile

#### IV-2-Synthèse des N-alkylbenzimidazolyl dimercapto acrylonitriles

##### IV-2-1 Réaction des N-alkylbenzimidazolyl acétonitriles avec l'iodure de méthyle

Les N-alkyl-1H benzimidazol-2-yl acétonitriles **112**, **117a-e** synthétisés sont engagés dans une réaction de condensation avec la sulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) et l'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMSO pour donner les dérivés N-alkyl-1H benzimidazolyl bis (méthylthio) acrylonitrile **120a-125a**.

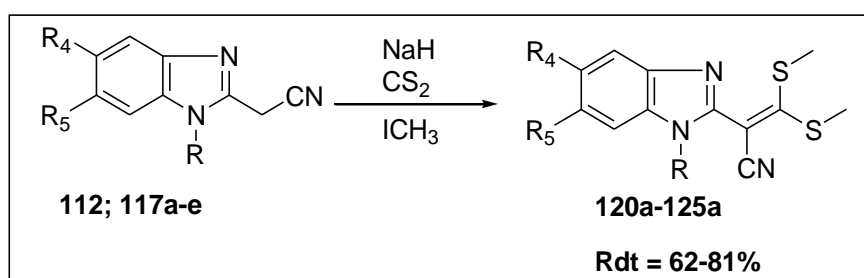


Schéma 51 : Synthèse des (N-alkyl-1H benzimidazol-2-yl)-3,3-bis (méthylthio)acrylonitriles

Les rendements des composés **120a-125a** sont consignés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Rendements des composés **120a-125a**

Composés	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	Caractéristiques	Rdt (%)
<b>120a</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	Solide marron ; Rf = 0,31 (Cyclohex/AcOEt 2/1) ; TF = 102	79
<b>121a</b>	H	H	CH <sub>2</sub> -Ph	Solide jaune ; Rf = 0,27 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ; TF = 98	79
<b>122a</b>	H	H	4-ClCH <sub>2</sub> Ph	Huile orange ; Rf = 0,23 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ;	81
<b>123a</b>	H	H	2,4-diClPh	Solide marron ; Rf = 0,31 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ; TF = 118-120	62
<b>124a</b>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Solide jaune ; Rf = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 7/3) ; TF = 98	68
<b>125a</b>	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> Ph	Solide jaune ; Rf = 0,20 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 126-128	76

Les rendements sont compris entre 62% et 81%. La présence d'un atome de chlore sur le benzène du groupement benzyle (Composé **122a**, 81%) améliore légèrement le rendement. Cependant, l'addition d'un deuxième chlore (Composé **123a**) est défavorable à la réaction et fait chuter le rendement à 62%. La présence de chlore sur le noyau benzimidazole (composé **125a**, 76%) diminue légèrement le rendement de la réaction. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données sur de telles influences des groupements liés aux benzènes.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du composé **120a** sont données dans la figure 25.

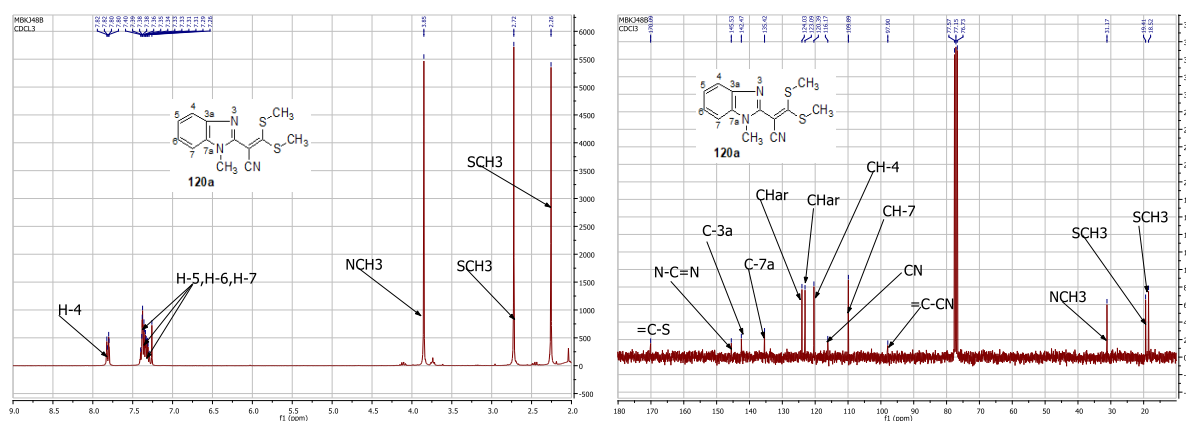


Figure 27 : Spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du 2-(N-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile

Les résultats des analyses spectrales des composés **120a-125a** sont consignés dans le tableau 22.

**Tableau 22** : Analyses spectrales des composés **120a-125a**

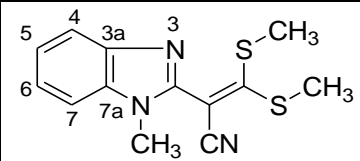
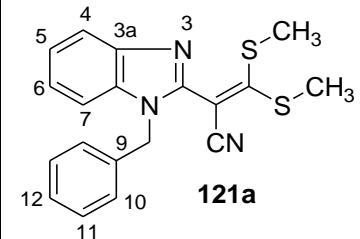
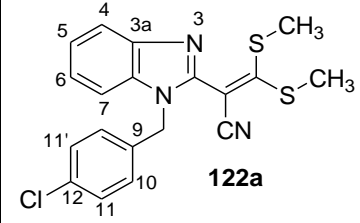
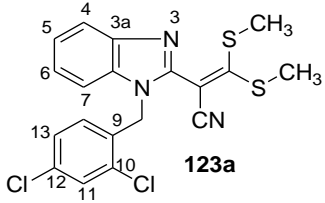
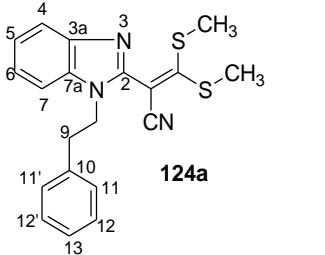
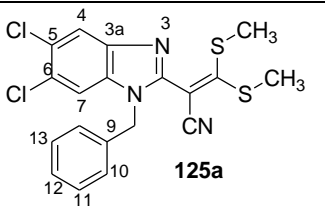
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>120a</b></p>	7,82-7,80 (dd, J = 6,7 Hz, 1,6 Hz, 1H, H-4); 7,37-7,26 (m, 3H, H-5, H-6, H-7); 3,84 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ); 2,71 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ); 2,24 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	170,09 (=C-S); 145,53 (N-C=N); 142,47 (C-3a); 135,42 (C-7a); 124,03 (CH <sub>Ar</sub> ); 123,09 (CH <sub>Ar</sub> ); 120,39 (CH-4), 116,17 (CN); 109,89 (CH-7); 97,90 (=C-CN); 31,17 (NCH <sub>3</sub> ); 19,41 (SCH <sub>3</sub> ), 18,52 (SCH <sub>3</sub> ).	304,0937	276,0625
 <p><b>121a</b></p>	7,81-7,78 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ); 7,29-7,22 (m, 6H <sub>Ar</sub> ); 7,11-7,09 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ); 5,41 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 2,54 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ); 2,04 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	160,96 (=C-s); 145,33 (N-C=N); 142,68 (C-3a); 135,52 (C <sub>Ar</sub> ); 135,09 (C <sub>Ar</sub> ); 128,96 (CH-11, CH-11'); 128,20 (CH-12), 127,05 (CH-10, CH-10'), 124,17 (CH <sub>Ar</sub> ); 123,06 (CH <sub>Ar</sub> ); 120,53 (CH <sub>Ar</sub> ); 116,04 (CN); 110,51 (CH <sub>Ar</sub> ), 98,76 (=C-CN); 48,21 (NCH <sub>2</sub> ); 19,15 (SCH <sub>3</sub> ); 18,28 (SCH <sub>3</sub> ).	352,0937	352,0933
 <p><b>122a</b></p>	7,86-7,81 (m, 1H, 1 O-H <sub>Ar</sub> ); 7,33-7,25 (m, 5H, 5H <sub>Ar</sub> ); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-10, H-10'); 5,42 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ); 2,61 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ); 2,16 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	170,29 (=C-S); 145,27 (N-C=N); 142,73 (C-3a); 134,91 (C <sub>Ar</sub> ); 134,12 (C <sub>Ar</sub> ); 134,00 (C-Cl); 129,16 (CH-11, CH-11'); 128,39 (CH-10, CH-10'), 124,33 (CH <sub>Ar</sub> ), 123,23 (CH <sub>Ar</sub> ), 120,66 (CH <sub>Ar</sub> ), 116,03 (CN), 110,38 (CH <sub>Ar</sub> ), 98,53 (=C-CN), 47,60 (NCH <sub>2</sub> ), 19,22 (SCH <sub>3</sub> ), 18,30 (SCH <sub>3</sub> ).	386,0547	386,0549



Tableau 22 (suite) : Analyses spectrales des composés 120a-125a

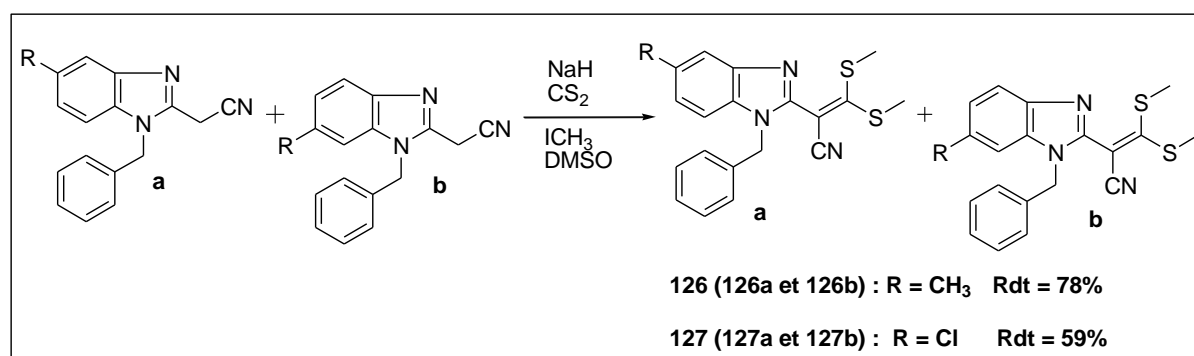
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SM (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>123a</b></p>	7,87 (dd, J = 6,7 Hz, 1,9 Hz, 1H, H-4) ; 7,46 (d, J = 2 Hz, 1H, H-11) ; 7,35-7,28 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,20 (dd, 1,6 ; 6,6 Hz, 1H, H-7) ; 7,11 (dd, J = 2 ; 8,4 Hz, 1H, H-13), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-14) ; 5,49 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 2,65 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,28 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	170,38 (=C-S) ; 145,47 (N-C=N) ; 142,71 (C-3a) ; 134,70 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,57 (C <sub>Ar</sub> ) ; 133,25 (C <sub>Ar</sub> ) ; 131,44 (C <sub>Ar</sub> ), 129,62 (CH-11) ; 128,85 (CH-14), 127,60 (CH-13) ; 124,42 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,33 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,68 (CH-4) ; 115,75 (CN), 110,34 (CH-7), 98,20 (=C-CN) ; 45,41 (NCH <sub>2</sub> ) ; 19,19 (SCH <sub>3</sub> ) ; 18,25 (SCH <sub>3</sub> ).	420,0157	420,0158
 <p><b>124a</b></p>	7,84-7,81 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,40-7,21 (m, 6H, 6H <sub>Ar</sub> ) ; 7,18-7,15 (m, 2H, H <sub>Ar</sub> ) ; 4,49 (t, J = 7.6 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,16 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph) ; 2,67 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,25 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> )	160,75 (=C-S) ; 144,98 (N=C-N) ; 142,65 (C-3a) ; 137,40 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,54 (C <sub>Ar</sub> ) ; 128,93 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 128,89 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 127,03 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,99 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 122,96 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,53 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,34 (CN) ; 110,34 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 98,43 (=C-CN) ; 46,47 (NCH <sub>2</sub> ) ; 35,87 (CH <sub>2</sub> -Ph) ; 19,46 (SCH <sub>3</sub> ) ; 18,36 (SCH <sub>3</sub> )	366,1093	366,1090
 <p><b>125a</b></p>	7,91 (s, 1H, H-4) ; 7,40 (s, 1H, H-7) ; 7,36 – 7,27 (m, 3H, 3H <sub>Ar</sub> ), 7,12 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ), 5,40 (s, 2H, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 2,60 (s, 3H, 3H, SCH <sub>3</sub> ) ; 2,13 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> ).	171,26 (=C-S) ; 147,39 (N-C=N) ; 141,91 (C-3a) ; 134,66 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,3 (C <sub>Ar</sub> ) ; 129,15 (CH-11, CH-11') ; 128,55 (CH-12) ; 128,32 (C-Cl) ; 127,34 (C-Cl), 126,95 (CH-10, CH-10') ; 121,64 (CH-4) ; 115,74 (CN) ; 111,92 (CH-7) ; 97,57 (=C-CN) ; 48,56 (NCH <sub>2</sub> ) ; 19,19 (SCH <sub>3</sub> ) ; 18,34 (SCH <sub>3</sub> ).	420,0157	420,0168

La formation des composés **120a-125a** est caractérisée par la présence du groupement  $\alpha$ -éthylénique  $\beta$ -dithiométhyle nitrile.

L'analyse en RMN  $^1\text{H}$  des composés **120a-125a** est caractérisé par la présence de deux singulets de déplacements chimiques compris entre  $\delta_{\text{H}} = 2,04$  et  $2,72$  ppm attribuables aux protons des méthyles des groupements  $\text{SCH}_3$ . On note également la disparition des protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile des composés **112** et **117a-e** de déplacements chimiques de  $\delta_{\text{H}} = 4,09$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,18-4,04$  ppm.

Les spectres en RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **120a-125a** montrent la disparition du signal des carbones méthyléniques proches de la fonction nitrile initialement à déplacements chimiques  $\delta_{\text{C}} = 17,35$  ppm à  $18,35$  ppm. On observe l'apparition d'un signal à champ magnétique faible variant de  $\delta_{\text{C}} = 169,75$  ppm à  $171,26$  ppm caractéristique du carbone quaternaire lié aux atomes de soufre ( $=\text{C-S}$ ). Les carbones de la fonction nitrile ( $\text{CN}$ ) apparaissent entre  $\delta_{\text{C}} = 115,74$  ppm et  $116,34$  ppm puis les carbones quaternaires en  $\alpha$  de la fonction nitrile ( $=\text{C-CN}$ ) se signalent à  $\delta_{\text{C}} = 97,57-98,76$  ppm. Quant aux carbones des deux méthyles, ils résonnent entre  $\delta_{\text{C}} = 18,25$  ppm et  $19,46$  ppm.

La même réaction a été effectuée sur les dérivés 5/6-substitué *N*-benzyl-1*H* benzimidazolyl acétonitriles **118** et **119** pour conduire aux dérivés **126** et **127** (Schéma 51).

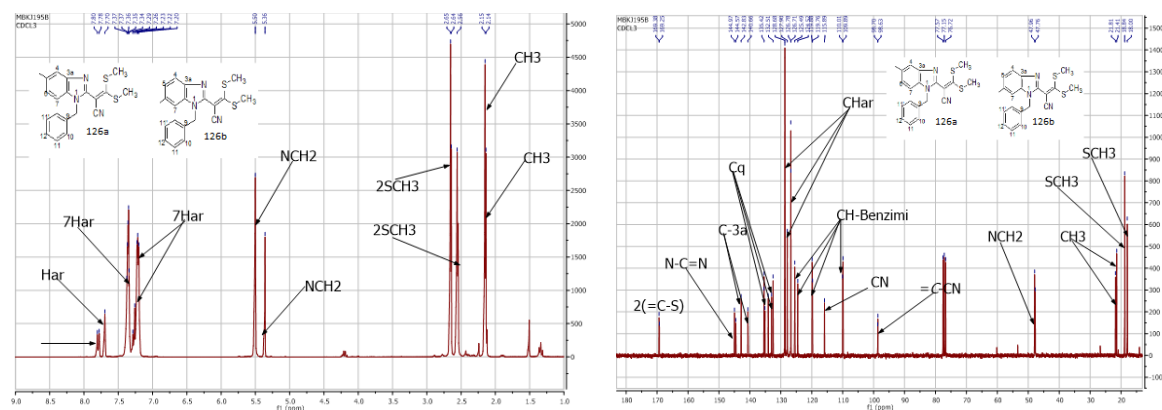


**Schéma 52** : Synthèse des dérivés 5/6-substitué du (*N*-benzyl-1*H* benzimidazol-2-yl)-3,3-(bis méthylthio)acrylonitriles **126-127**

Les rendements des composés **126** et **127** sont respectivement de 78% et 59%. Ils sont influencés par la nature du substituant en position 5 ou 6 du benzimidazole. En effet, la présence d'un chlore désactive le noyau benzimidazole et ralentit en conséquence la réaction.

Le mécanisme général de formation des composés **120a-125a** est similaire à celui donné dans le Schéma 36.

Les Spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du composé **126** sont donnés dans la figure 26.



**Figure 28 :** Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du mélange du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile

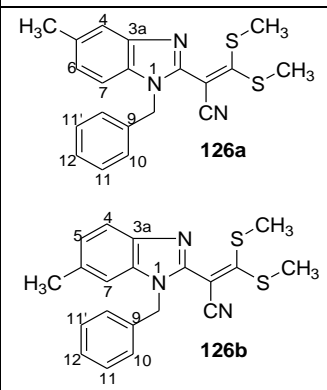
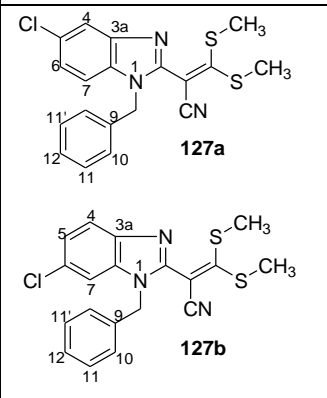
La coexistence de deux isomères est caractérisée en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  par le dédoublement des pics. En effet, sur le spectre en RMN  $^1\text{H}$  de **126**, on observe entre  $\delta_{\text{H}} = 2,54$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 2,65$  ppm le dédoublement de deux singulets dû aux 4 groupements méthyles liés aux atomes de soufres (**126a** et **126b**). Quant aux protons méthyle sur le noyau du benzimidazole de **126a** et **126b**, ils donnent deux singulets à  $\delta_{\text{H}} = 2,14$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 2,15$  ppm. On note également la disparition des protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile des composés **118a** et **118b** de déplacement de  $\delta_{\text{H}} = 3,87$  ppm.

Les spectres du carbone 13 confirment la coexistence des deux produits. On observe 2 pics à  $\delta_{\text{c}} = 169,38$  ppm et  $\delta_{\text{c}} = 169,25$  ppm correspondant aux 2 carbones liés aux atomes de soufre ( $=\text{C-S}$ ), les deux groupements méthyles du noyau du benzimidazole donnent deux pics à  $\delta_{\text{c}} = 21,81$  ppm et  $\delta_{\text{c}} = 21,41$  ppm. En outre, les deux carbones liés à la fonction nitrile donnent aussi deux pics ; l'un entre  $\delta_{\text{c}} = 98,70$  et l'autre  $\delta_{\text{c}} = 98,63$  ppm. Les carbones de la fonction nitrile apparaissent à  $\delta_{\text{c}} = 115,89$  ppm. Les pics des carbones des groupements méthyles résonnent entre  $\delta_{\text{c}} = 18,00$  ppm et  $\delta_{\text{c}} = 18,84$  ppm.

La purification par chromatographie sur gel de silice du composé **127** a permis la séparation des 2 isomères dont **127a** et **127b**. Le spectre en RMN  $^1\text{H}$  des composés **127a** et **127b** montre deux singulets à  $\delta_{\text{c}} = 2,58$  ppm et  $\delta_{\text{c}} = 2,10$  ppm caractéristiques des groupements méthyle liés aux atomes de soufre.

Les résultats des analyses spectrales sont donnés dans le tableau 23.

Tableau 23 : analyse spectrales des composés 126 et 127

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (300MHz, CDCl <sub>3</sub> )	SM (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p>126a</p> <p>126b</p>	<p>7,79 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,70 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,41 – 7,30 (m, 7H, 7H<sub>Ar</sub>) ; 7,30 – 7,14 (m, 7H, 7H<sub>Ar</sub>) ; 5,50 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 5,36 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,65 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,64 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,56 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,54 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).</p>	<p>169,38 (=C-S) ; 169,25 (=C-S) ; 144,97 (N-C=N), 144,57 (N-C=N) ; 142,83 (C-3a), 140,66 (C-3a) ; 135,46 (C<sub>Ar</sub>), 135,42 (C<sub>Ar</sub>), 135,14 (C<sub>Ar</sub>) ; 134,07 (C<sub>Ar</sub>) 132,99 (C<sub>Ar</sub>) ; 132,51 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,68 (4CH<sub>Ar</sub>) ; 127,90 (CH<sub>Ar</sub>), 127,89 (CH<sub>Ar</sub>), 126,78 (2CH<sub>Ar</sub>), 126,71 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 125,49 (CH<sub>Ar</sub>) ; 124,52 (CH<sub>Ar</sub>), 119,88 (C<sub>Ar</sub>), 119,76 (CH<sub>Ar</sub>) ; 115,89 (CN) ; 110,01 (CH<sub>Ar</sub>) ; 109,89 (CH<sub>Ar</sub>) ; 98,70 (C-CN) ; 98,63 (C-CN), 47,96 (NCH<sub>2</sub>) ; 47,76 (NCH<sub>2</sub>) ; 21,81 (CH<sub>3</sub>) ; 21,41 (CH<sub>3</sub>), 18,84 (SCH<sub>3</sub>) ; 18,00 (SCH<sub>3</sub>).</p>	366,1093	366,1062
 <p>127a</p> <p>127b</p>	<p><b>127a</b> ou <b>127b</b> 7,79-7,78 (m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 7,31 – 7,24 (m, 3H, 3H<sub>Ar</sub>), 7,22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 7,21-7,18 (m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>, H<sub>Ar</sub>) ; 7,13 – 7,06 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 5,40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,09 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>)</p> <p><b>127b</b> ou <b>127a</b> 7,75-7,13 (m, 1H, 1H<sub>Ar</sub>) ; 7,33 – 7,21 (m, 5H) ; 7,14 – 7,12 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>) ; 5,40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>) ; 2,10 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).</p>	<p><b>127a</b> ou <b>127b</b> 170,68 (=C-S) ; 146,55 (N-C=N) ; 143,33 (C-3a) ; 134,99 (C<sub>Ar</sub>) ; 133,61 (C<sub>Ar</sub>) ; 128,96 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 128,61 (C-Cl) ; 128,30 (CH<sub>Ar</sub>) ; 126,91 (2CH<sub>Ar</sub>) ; 124,55 (CH<sub>Ar</sub>), 120,09 (CH<sub>Ar</sub>) ; 115,8 (CN) ; 111,39 (CH<sub>Ar</sub>) ; 97,93 (C-CN) ; 48,36 (NCH<sub>2</sub>) ; 19,07 (SCH<sub>3</sub>) ; 18,23 (SCH<sub>3</sub>).</p>	386,0547	386,0546

#### IV-2-2-Réaction de dérivés *N*-alkylbenzimidazolyl acétonitriles avec le dibromoéthane

Comme précédemment, les dérivés *N*-alkyl-1*H* benzimidazol-2-yl acétonitriles **112** et **117a-e** réagissent avec le sulfure de carbone et le dibromoéthane en présence d'hydrure de sodium dans le DMSO pour donner les composés **120b-125b** (Schéma 52).

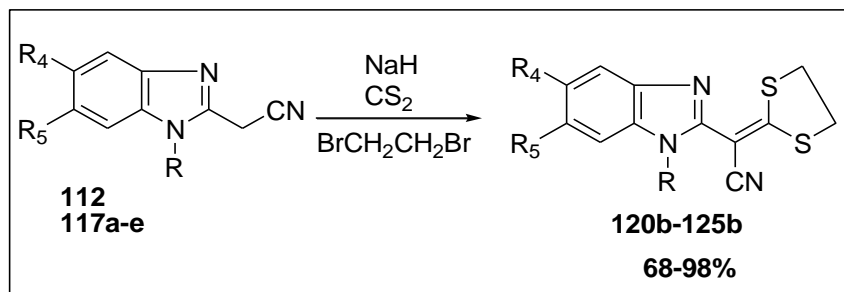


Schéma 53 : Synthèse des 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(*N*-alkyl-1*H* benzimidazol-2-yl) acétonitriles **120b-125b**

Le rendement des différents composés sont consignés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Rendement et caractéristiques des composés **120b-125b**

Composés	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	Caractéristiques	Rdt (%)
<b>120b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,25 (Cyclohex/AcOEt 2/1), TF =196	68
<b>121b</b>	H	H	CH <sub>2</sub> -Ph	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,27 (Cyclohex/AcOEt 4/1), TF =138-140	66
<b>122b</b>	H	H	4-ClCH <sub>2</sub> Ph	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,14 (Cyclohex/AcOEt 7/3), TF = 148	79
<b>123b</b>	H	H	2,4-diClPh	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,20 (Cyclohex/AcOEt 7/3), TF =254	98
<b>124b</b>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,19 (Cyclohex/AcOEt 2/1), TF =154	85
<b>125b</b>	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> Ph	Solide orange, R <sub>f</sub> = 0,23 (Cyclohex/AcOEt 7/3), TF =216	61

Dans cette réaction, le rendement le plus élevé (98%) est observé avec la présence de deux atomes de chlore sur le groupement benzyle (composé **123b**). Les rendements sont influencés par la présence de chlore sur le groupement benzyle et passe de 66% (composé **121b**) composé sans chlore à 79% (composé **122b**) avec un atome de chlore et à 98% avec deux atomes de

chlores (composé **123b**). La présence de deux atomes de chlore sur le noyau du benzimidazole est défavorable à la réaction (composé **125b**).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du composé **120b** sont donnés dans la figure 27.

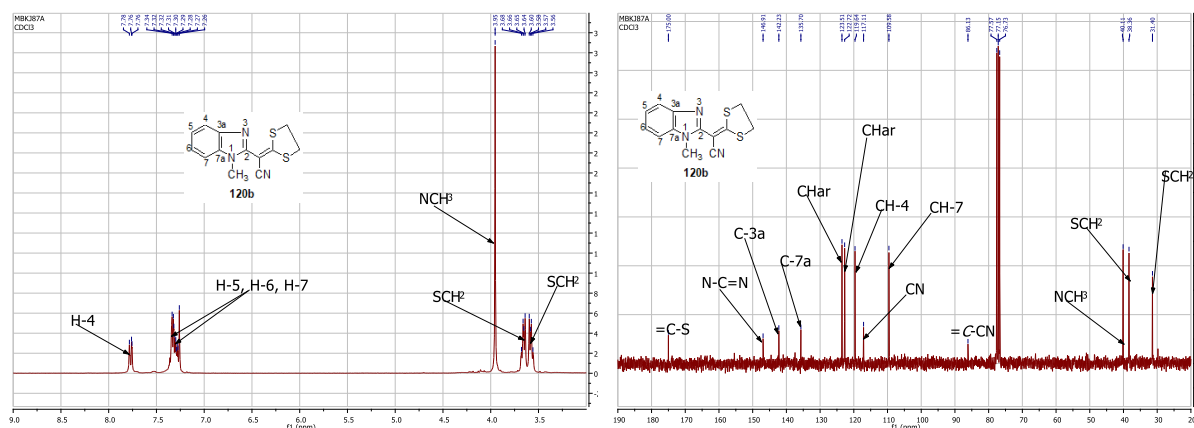


Figure 29 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile

L'analyse des différents spectres de proton des composés **120b-125b** montre la disparition du signal du méthylène en  $\alpha$  de la fonction nitrile initialement entre  $\delta_{\text{H}} = 3,87\text{-}4,01$  ppm et l'apparition de deux multiplets de déplacements chimiques autour de  $\delta_{\text{H}} = 3,36\text{-}3,60$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,54\text{-}3,67$  ppm caractéristiques de deux méthylènes liés aux atomes de soufre ( $\text{SCH}_2$ ).

Le spectre en RMN  $^{13}\text{C}$  montre les pics des carbones des méthylènes liés aux atomes de soufre ( $\text{SCH}_2$ ) à  $\delta_{\text{C}} = 40,02\text{-}40,38$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 38,26\text{-}38,5$  ppm. Les carbones quaternaires  $\text{C}_{\alpha}$  ( $=\text{C-CN}$ ) et  $\text{C}_{\beta}$  ( $=\text{C-S}$ ) sont observés respectivement à des déplacements chimiques  $\delta_{\text{C}} = 85,50\text{-}86,14$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 175,16\text{-}177,15$  ppm. Le signal du carbone de la fonction nitrile ( $\text{CN}$ ) apparaît entre  $116,53$  et  $117,22$  ppm.

Les résultats des analyses spectrales des composés **120b-125b** sont consignés dans le tableau 25.

**Tableau 25** : Analyse spectrale des 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(*N*-alkyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitriles **120b-125b**

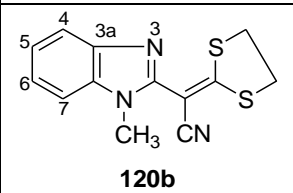
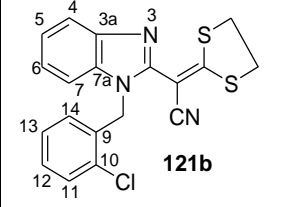
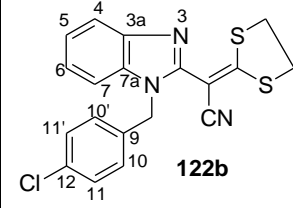
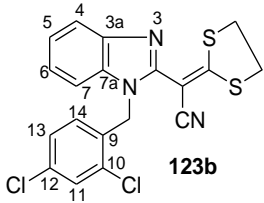
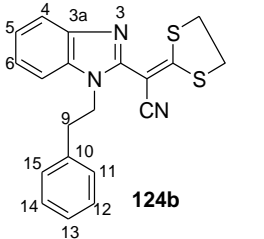
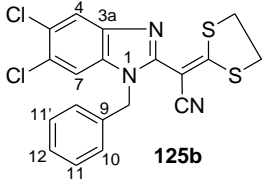
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>120b</b></p>	7,77 (dd, J = 6.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-4) ; 7,36-7,26 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 3,95 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,64-3,68 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,56-3,60 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	175,00 (=C-S) ; 146,91 (N-C=N) ; 142,23 (C-3a) ; 135,51 (C-7a) ; 123,51 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 122,72 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 119,64 (CH-4) ; 117,11 (CN) ; 109,58 (CH-7) ; 86,13 (=C-CN) ; 40,11 (SCH <sub>2</sub> ) ; 38,36 (SCH <sub>2</sub> ) ; 31,40 (NCH <sub>3</sub> ).	274,0467	274,0465
 <p><b>121b</b></p>	7,82-7,79 (m, 1H, O-H <sub>Ar</sub> ) ; 7,40-7,22 (m, 6H, 6H <sub>Ar</sub> ) ; 7,10-7,07 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ) ; 5,63 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,65-3,60 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,55-3,50 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	175,48 (=C-S), 146,83 (N-C=N) ; 142,52 (C-3a) ; 135,8 (C <sub>Ar</sub> ) ; 135,35 (C <sub>Ar</sub> ) ; 128,90 (CH-11, CH-11') ; 127,90 (CH-12) ; 126,61 (CH-10, CH-10') ; 123,74 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 122,90 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 119,85 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,91 (CN) ; 110,42 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 86,14 (=C-CN) ; 48,02 (NCH <sub>2</sub> ) ; 40,04 (SCH <sub>2</sub> ) ; 38,42(CH <sub>2</sub> ).	350,0780	350,0774
 <p><b>122b</b></p>	7,84-7,80 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,35-7,21 (m, 5H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 2H, H-10, H-10') ; 5,60 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,63 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 3,54 (m, 2H, SCH <sub>2</sub> ).	175,81 (=C-S) ; 146,71 (N-C=N), 142,47 (C-3a) ; 135,19 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,35 (C <sub>Ar</sub> ) ; 133,75 (C-Cl) ; 129,09 (CH-11, CH-11') ; 127,96 (CH-10, CH-10') ; 123,06 (CH), 119,91 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,89 (CN) ; 110,16 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 85,81 (=C-CN) ; 47,36 (N-CH <sub>2</sub> ) ; 40,07 (SCH <sub>2</sub> ), 39,41 (SCH <sub>2</sub> ).	384,0490	384,0393

Tableau 25 (suite) : Analyse spectrale des 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(*N*-alkyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitriles

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p>123b</p>	<p>7,83 (dd, J = 1,1 Hz, 7,2 Hz, 1H, H-4), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-11), 7,34-7,23 (m, 2H, H-5, H-6), 7,14 (dd, 1, 7 Hz, 1H, H-7), 7,09 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H, H-13), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-14), 5,64 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,65-3,60 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3,59-3,56 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>).</p>	<p>176,02 (=C-S); 147,01 (N-C=N), 142,34 (C<sub>Ar</sub>); 133,06 (C<sub>Ar</sub>); 132,03 (C<sub>Ar</sub>); 129,69 (CH-11); 128,02 (CH-14); 127,67 (CH-13); 124,10 (CH<sub>Ar</sub>); 123,33 (CH<sub>Ar</sub>); 120,02 (CH-4); 116,53 (CN); 110,06 (CH-7); 85,58 (=C-CN); 45,65 (NCH<sub>2</sub>); 40,19 (SCH<sub>2</sub>); 38,44 (SCH<sub>2</sub>).</p>	418,0001	417,9995
 <p>124b</p>	<p>7,81-7,75 (m, 1H, O-H<sub>Ar</sub>); 7,36-7,21 (m, 6H, 6H<sub>Ar</sub>); 7,20-7,16 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>); 4,63 (t, J= 7,6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,65-3,60 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,54-3,49 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,15 (t, J = 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph).</p>	<p>175,16 (=C-S); 146,46 (N=C-N); 142,32 (C-3a); 137,41 (C<sub>Ar</sub>); 134,73 (C<sub>Ar</sub>); 128,95 (2CH<sub>Ar</sub>); 128,76 (2CH<sub>Ar</sub>); 126,76 (CH<sub>Ar</sub>); 123,42 (CH<sub>Ar</sub>); 122,65 (CH<sub>Ar</sub>); 119,68 (CH<sub>Ar</sub>); 117,22 (CN); 109,00 (CH<sub>Ar</sub>); 86,03 (=C-CN); 46,07 (NCH<sub>2</sub>); 39,90 (SCH<sub>2</sub>); 38,26 (SCH<sub>2</sub>); 36,01 (CH<sub>2</sub>-Ph).</p>	364,0937	364,0935
 <p>125b</p>	<p>7,88 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,35 – 7,27 (m, 4H, 4H<sub>Ar</sub>), 7,05 (m, 2H, 2H<sub>Ar</sub>), 5,59 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,67 – 3,60 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3,59 – 3,52 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>).</p>	<p>177,14 (=C-S); 148,80 (N-C=N); 141,75 (C-3a); 135,02 (C<sub>Ar</sub>); 134,72 (C<sub>Ar</sub>); 129,15 (CH-11, CH-11'); 128,29 (CH-12); 127,74 (C-Cl); 127,16 (C-Cl); 126,51 (CH-10, CH-10'); 120,92 (CH-4); 116,64 (CN), 111,76 (CH-7); 85,50 (C-CN); 48,38 (NCH<sub>2</sub>); 40,29 (SCH<sub>2</sub>); 38,45 (SCH<sub>2</sub>).</p>	418,000	417,999



#### IV-2-3-Réaction des *N*-alkyl-1*H* benzimidazolyl acétonitriles avec l'iodure d'éthyle

Les dérivés bis(éthylthio)-*N*-alkylbenzimidazolyl acrylonitriles **120c-125c** sont obtenus par réaction de condensation des *N*-alkyl-1*H* benzimidazol-2yl **112** et **117a-e** avec l'iodure d'éthyle dans le DMSO avec des rendements de 75% à 89% (Schéma 51).

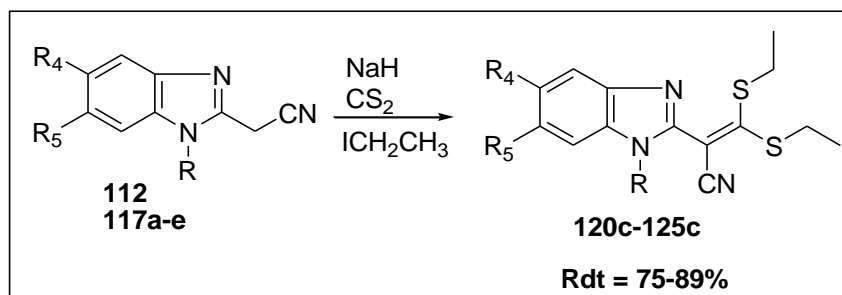


Schéma 54 : Synthèse des *N*-alkyl-1*H* benzimidazol-2yl-3,3-bis(éthylthio) acrylonitriles **120c-125c**

Les rendements et les caractéristiques des composés **120c-125c** sont consignés dans le tableau 26.

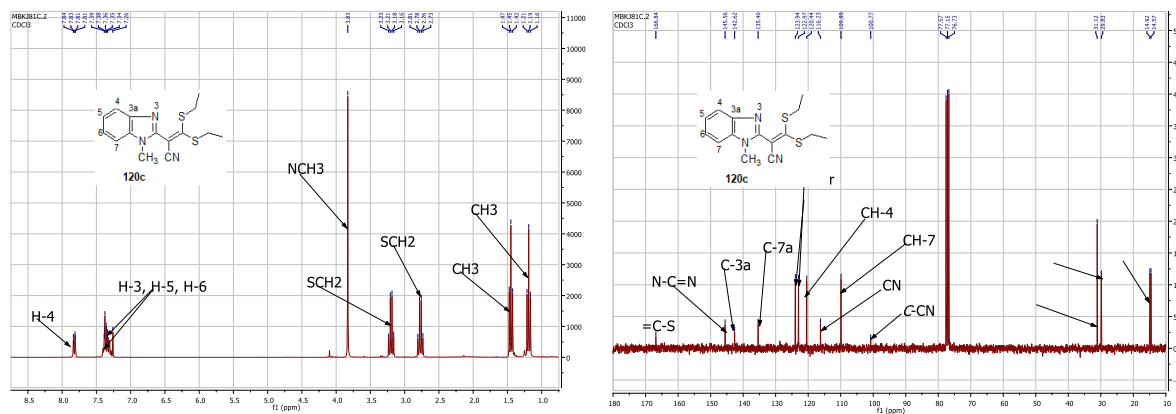
Tableau 26 : Rendements et caractéristiques des composés **120c-125c**

Composés	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	Caractéristiques	Rdt (%)
<b>120c</b>	H	H	CH	Solide orange, R <sub>f</sub> = 0,25 (Cyclohex/AcOEt 2/1) ; TF = 62	75
<b>121c</b>	H	H	CH <sub>2</sub> -Ph	Huile orange, R <sub>f</sub> = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1)	89
<b>122c</b>	H	H	4-ClCH <sub>2</sub> Ph	Huile jaune, R <sub>f</sub> = 0,26 (Cyclohex/AcOEt 4/1)	83
<b>123c</b>	H	H	2,4-diClPh	Solide marron, R <sub>f</sub> = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF = 104	79
<b>124c</b>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Solide jaune, R <sub>f</sub> = 0,29 (Cyclohex/AcOEt 4/1) ; TF <50	80
<b>125c</b>	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> Ph	Huile jaune, R <sub>f</sub> = 0,40 (Cyclohex/AcOEt 4/1)	84

Le meilleur rendement 89% est obtenu avec la présence du groupement benzyle sur l'azote pyrrolique du benzimidazole (composé **121c**). L'addition d'un atome de chlore sur ce groupement diminue légèrement le rendement à 83% (composé **122c**). Une seconde addition d'un chlore diminue d'avantage le rendement à 79% (composé **123c**). Cette influence de la

présence de chlore sur le groupement benzyle a été précédemment expliquée. Toute fois un effet contraire de l'influence du nombre d'atome de chlore sur le groupement benzyle a été observé lors de la synthèse des composés **120b-125b**.

Les spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du composé **120c** sont présentés dans la figure 28.



**Figure 30** : Spectres en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 3,3-bis(éthylthio)-2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acrylonitrile **120c**

En RMN  $^1\text{H}$ , on observe un triplet entre  $\delta_{\text{H}} = 1,04$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 1,45$  ppm suivi d'un quadruplet entre  $\delta_{\text{H}} = 2,63$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,20$  ppm correspondant respectivement aux groupements méthyle (CH<sub>3</sub>) et méthylène (CH<sub>2</sub>) qui montrent la présence du groupement S-éthyle. On note également la disparition des protons méthyléniques en  $\alpha$  de la fonction nitrile des composés **112** et **117a-e** de déplacements chimiques de  $\delta_{\text{H}} = 4,09$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 3,18-4,01$  ppm.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , les carbones du groupement S-éthyle résonnent entre  $\delta_{\text{C}} = 14,54$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 14,96$  ppm pour les méthyles (CH<sub>3</sub>) puis entre  $\delta_{\text{C}} = 29,75$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 31,22$  ppm pour les carbones méthyléniques (SCH<sub>2</sub>). Les déplacements chimiques entre  $\delta_{\text{C}} = 100,21$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 101,49$  ppm sont assignés aux carbones quaternaires C $_{\alpha}$  lié à la fonction nitrile (=C-CN), ceux entre  $\delta_{\text{C}} = 115,92$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 116,39$  ppm sont attribuables aux carbones de la fonction nitrile (CN). Quant aux carbones quaternaires C $_{\beta}$  (=C-S), ils apparaissent entre  $\delta_{\text{C}} = 166,79$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 168,84$  ppm.

Les analyses spectroscopiques en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont en accord avec la structure proposée.

Les résultats des analyses spectrales des composés **120c-125c** sont donnés dans le tableau 27 ci-dessous.

Tableau 27 : Données des analyses spectrales des composés 120c-125c.

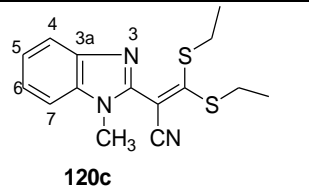
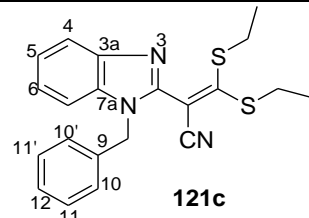
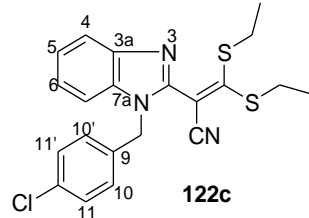
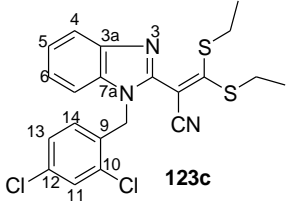
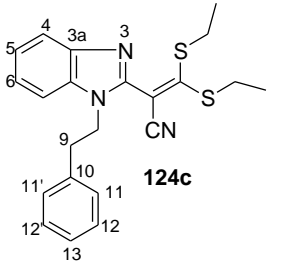
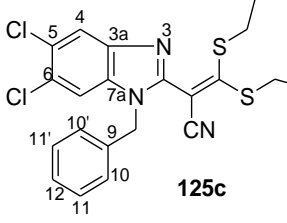
Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>120c</b></p>	7,82 (dd, J = 6,8 Hz, 1,5 Hz, 1H, H-4) ; 7,40-7,26 (m, 3H, H-5, H-6, H-7) ; 3,84 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) ; 3,20 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 2,77 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,45 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	166,84 (=C-S) ; 145,56 (N-C=N) ; 142,62 (C-3a) ; 135,40 (C-7a) ; 123,94 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 122,97 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,44 (CH-4) ; 116,23 (CN) ; 109,89 (CH-7) ; 100,77 (=C-CN) ; 31,12 (NCH <sub>3</sub> ) ; 31,12 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,83 (SCH <sub>2</sub> ) ; 14,92 (CH <sub>3</sub> ) ; 14,57 (CH <sub>3</sub> ).	304,0937	304,0937
 <p><b>121c</b></p>	7,84-7,80 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,29-7,22 (m, 6H, 6H <sub>Ar</sub> ) ; 7,11-7,08 (m, 2H, H <sub>Ar</sub> ) ; 5,42 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,05 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 2,63 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,34 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	167,10 (C=S) ; 145,38 (N-C=N) ; 142,85 (C-3a) ; 135,54 (C <sub>Ar</sub> ) ; 135,0 (C <sub>Ar</sub> ) ; 128,97 (CH-11, CH-11') ; 128,19 (CH-12) ; 126,99 (CH-10, CH-10') ; 124,13 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,00 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,60 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,21 (CN) ; 110,58 (CH) ; 101,49 (=C-CN) ; 48,22 (NCH <sub>2</sub> ) ; 31,09 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,76 (SCH <sub>2</sub> ) ; 14,91 (CH <sub>2</sub> ) ; 14,54 (CH <sub>3</sub> ).	380,1250,	380,1244
 <p><b>122c</b></p>	7,88-7,85 (m, 1H, H <sub>Ar</sub> ) ; 7,37-7,24 (m, 5H, 5H <sub>Ar</sub> ) ; 7,07 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-10, H-10') ; 5,42 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,10 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 2,73 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	167,46 (=C-S) ; 145,29 (N-C=N) ; 142,83 (C-3a) ; 134,88 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,15 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,05 (C-Cl) ; 129,19 (CH-11, CH-11') ; 128,37 (CH-10, CH-10') ; 124,33 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,21 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,73 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,19 (CN) ; 110,42 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 101,25 (=C-CN) ; 47,61 (NCH <sub>2</sub> ) ; 31,24 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,82 (SCH <sub>2</sub> ) ; 14,92 (CH <sub>3</sub> ) ; 14,60 (CH <sub>3</sub> ).	414,0860	384,0862

Tableau 27 (suite) : Données des analyses spectrales des composés 120c-125c.

Composés	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	RMN <sup>13</sup> C (75MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	SMHR (ESI) m/z [M+H]	
			Calculé	Mesuré
 <p><b>123c</b></p>	7,90-7,87 (m, 1H, H-4) ; 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-11) ; 7,36-7,27 (m, 2H, H-5, H-6) ; 7,19 (dd, 1,6, 6,4 Hz, 1H, H-7) ; 7,09 (dd, J = 2,1 ; 8,4 Hz, 1H, H-13 <sub>Ar</sub> ) ; 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-14) ; 5,48 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,13 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 2,82 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	167,60 (=C-S) ; 145,54 (N-C=N) ; 142,85 (C-3a) ; 134,71 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,65 (C <sub>Ar</sub> ) ; 133,28 (C <sub>Ar</sub> ) ; 131,54 (C <sub>Ar</sub> ) ; 129,69 (CH-11) ; 128,86 (CH-14) ; 127,69 (CH-13) ; 124,47 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,37 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,87 (CH-4) ; 115,97 (CN) ; 110,42 (CH-7) ; 100,91 (=C-CN) ; 45,45 (NCH <sub>2</sub> ) ; 31,24 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,83 (SCH <sub>2</sub> ) ; 14,84 (CH <sub>3</sub> ) ; 14,72 (CH <sub>3</sub> ).	448,0473	448,0473
 <p><b>124c</b></p>	7,85-7,82 (m, 1H, O- H <sub>Ar</sub> ) ; 7,35-7,24 (m, 6H, 6H <sub>Ar</sub> ) ; 7,20-7,17 (m, 2H, 2H <sub>Ar</sub> ) ; 4,45 (t, J= 7,8 Hz, 2H, NCH <sub>2</sub> ) ; 3,17 (q, 4H, SCH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -Ph) ; 2,79 (q, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,45 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	166,79 (=C-S), 144,98 (N=C-N) ; 142,80 (C-3a) ; 137,40 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,60 (C <sub>Ar</sub> ) ; 128,94 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 128,86 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 127,09 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 123,92 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 122,85 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 120,61 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 116,39 (CN) ; 110,15 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 101,21 (=C-CN) ; 46,49 (NCH <sub>2</sub> ) ; 36,03 (CH <sub>2</sub> -Ph) ; 31,26 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,75 (CH <sub>2</sub> ) ; 14,96 (CH <sub>3</sub> ) ; 14,55 (CH <sub>3</sub> ).	394,1406	394,1404
 <p><b>125c</b></p>	7,93 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,36 – 7,25 (m, 5H) ; 7,16 – 7,05 (m, 2H), 5,39 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ) ; 3,10 (q, J = 7,4 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 2,69 (q, J = 7,4 Hz, 2H, SCH <sub>2</sub> ) ; 1,37 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) ; 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).	168,53 (=C-S) ; 147,43 (N-C=N) ; 142,06 (C-3a) ; 134,69 (C <sub>Ar</sub> ) ; 134,28 (C <sub>Ar</sub> ) ; 129,20 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 128,58 (CH <sub>Ar</sub> ) ; 128,34 (C-Cl) ; 127,36 (C-Cl) ; 126,92 (2CH <sub>Ar</sub> ) ; 121,75 (C <sub>Ar</sub> ) ; 115,92 (CN) ; 111,99 (C <sub>Ar</sub> ) ; 100,21 (C-CN) ; 48,59 (NCH <sub>2</sub> ) ; 31,22 (SCH <sub>2</sub> ) ; 29,98 (SCH <sub>2</sub> ) ; 14,89 (CH <sub>3</sub> ) ; 14,57 (CH <sub>3</sub> ).	448,0470	448,0463

## V-SYNTHESE DU 2-(N-BENZYL-1H-BENZIMIDAZOL-2-YLTHIO)-3,3-BIS (MÉTHYLTHIO) ACRYLONITRILE

En vue d'exalter l'activité anti-infectieux in vitro de nos molécules, nous avons entrepris une modification en position 2 du noyau du benzimidazole. Cette modification a consisté à introduire un atome de soufre comme *linker* entre le noyau du benzimidazole et l'enchaînement dithiol acrylonitrile. Cette modification est inspirée des nombreuses activités biologiques des molécules comportant l'atome de soufre dans leurs structures<sup>[81,120,121]</sup>.

### V-1-Synthèse 2-mercapto-1H-benzimidazole

La méthode que nous avons adopté pour la synthèse de ce composé est celle de Van Allan améliorée par Sorba<sup>[122]</sup>. L'orthophénylènediamine **4** réagit avec le sulfure de carbone dans le DMF à la température ambiante. Le 2-mercapto-1H-benzimidazole **8** est obtenu avec un rendement 92% (Schéma 54).

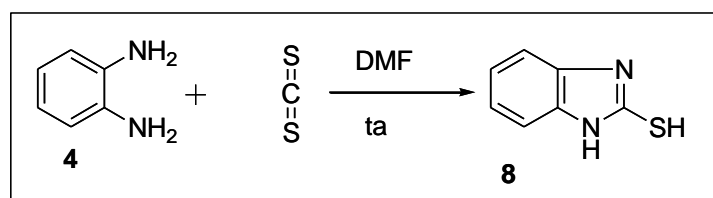
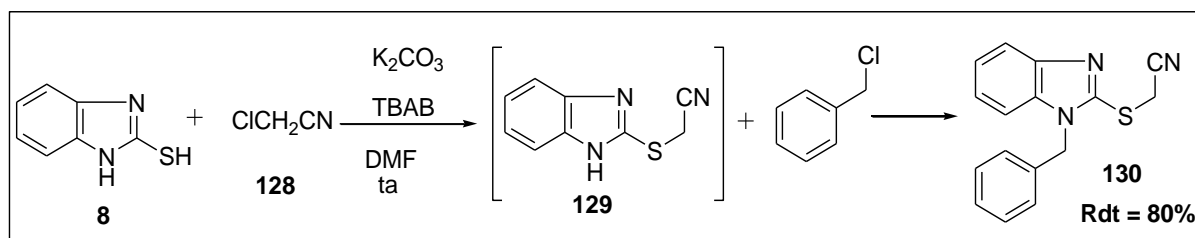


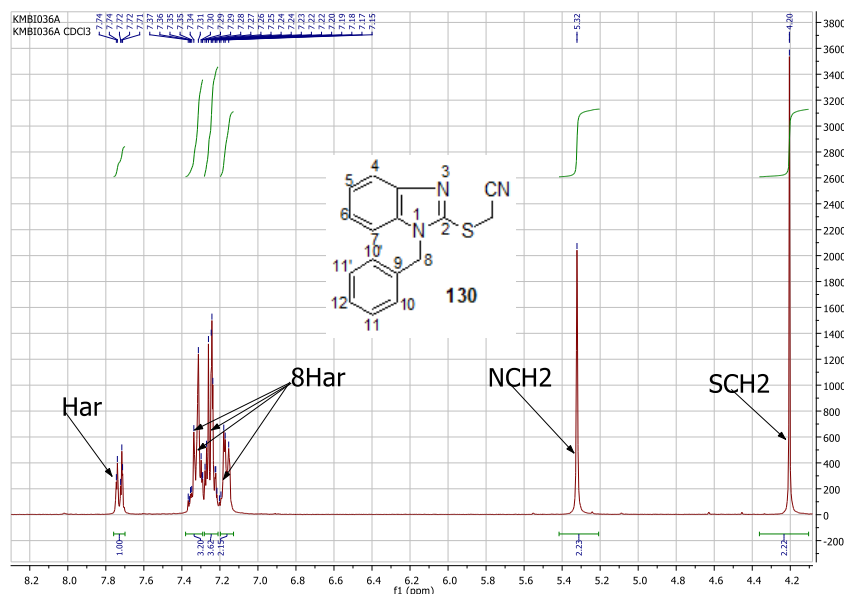
Schéma 55 : Synthèse du 2-mercapto-1H benzimidazole **8**

### V-2-Synthèse 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile

L'obtention de 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile a été réalisée selon la méthode décrite par Srinivas et Coll<sup>[123]</sup>. Le 2-mercaptobenzimidazole **8** réagit avec le chloroacétonitrile **128** en présence de 2 moles de carbonate de potassium en utilisant le TBAB comme catalyseur dans le DMF à température ambiante pour former l'intermédiaire non isolé 2-(1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile **129**. Ce dernier est mis en réaction avec le chlorure de benzyle à température ambiante pendant 3 heures pour donner le 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile **130** avec un rendement de 80% (Schéma 55). Ce composé se présente sous forme de solide blanc.



Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **130** est donné dans la figure 29.

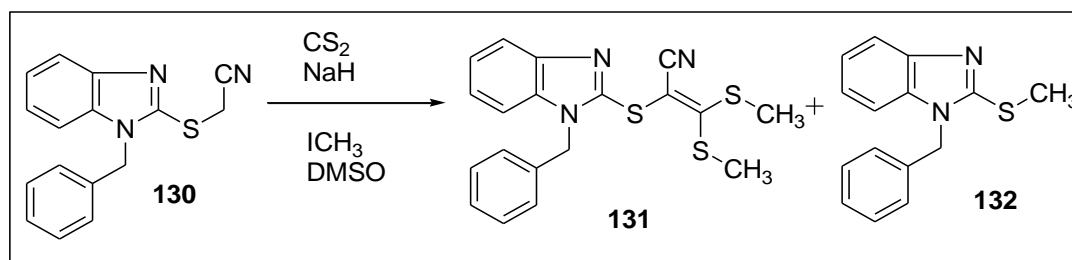


**Figure 31** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile

Le spectre en RMN  $^1\text{H}$  révèle la présence de deux singulets d'intégration deux protons chacun à  $\delta_{\text{H}} = 5,32$  ppm et  $\delta_{\text{H}} = 4,20$  ppm correspondant respectivement aux protons méthyléniques liés à l'atome d'azote (NCH<sub>2</sub>) et aux protons méthyléniques entre l'atome de soufre et la fonction nitrile (S-CH<sub>2</sub>-CN). On observe un enrichissement en protons de la zone aromatique par la présence de quatre multiplets à  $\delta_{\text{H}} = 7,79-7,67$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 7,38-7,29$  ppm,  $7,28-7,21$  ppm et  $7,20-7,11$  ppm caractérisant les neuf protons aromatiques du composé **130**.

### V-3-Synthèse de 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio)-3,3-(bisméthylthio)acrylonitrile

Le 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile **130** est engagé dans une réaction de condensation avec le sulfure de carbone et l'iodure de méthyle en présence de d'hydrure de sodium (Schéma 54). On obtient un mélange de composé **131** et **132** qui n'ont pu être séparés par colonne sur gel de silice.



**Schéma 57** : Synthèse du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile **131** et du 1-benzyl-2-(méthylthio)-1*H*-benzimidazole **132**

La spectrométrie de masse à haute résolution a permis l'identification des composés formés. Le composé **130** est caractérisé par une masse moléculaire exacte calculée [M+H] de 384,0657 contre une masse mesurée de 384,0657 qui correspond à une masse moléculaire de 383 qui est la masse molaire du composé **131**. Pour le composé **132**, la masse exacte calculée [M+H] est de 255,0950 contre celle mesurée de 255,0949 correspondant à une masse molaire de 254 qui correspond à celle du composé **132** (Spectre de masse en annexes).

## VI-ÉVALUATION DES ACTIVITÉS ANTIFONGIQUES DE QUELQUES COMPOSÉS DES SÉRIES DIMERCAPTO-PROPÉNONES ET DIMERCAPTO-ACRYLOSUNITRILE

L'activité antifongique des composés purifiés a été évaluée par l'inhibition de la croissance mycélienne d'*Aspergillus* spp et observée sous forme de zone d'inhibition près des puits. Les zones des puits équidistants (6 mm) contenant des concentrations décroissantes allant de 100 µg / mL à 20 µg / mL (dilution double) diminuaient au fur et à mesure que la concentration diminuait.

### VI-1-Évaluation des molécules de la série des *N*-alkyl-1*H*-benzimidazolyl dimercapto-propénones

Douze molécules de cette série ont été évaluées pour leurs activités antifongiques vis à vis de quatre espèces d'*Aspergillus*. L'activité de chaque dérivé est donnée par son Diamètre d'Inhibition (DI) exprimé en mm. Les valeurs des diamètres d'inhibition sont obtenues pour une différence d'activité significative pour les composés et concentrations variables à  $p \leq 0,05$ .

Après l'évaluation des activités antifongiques des dérivés de la *N*-benzyl-1*H*-benzimidazolyl dimercapto-propénone vis-à-vis des quatre espèces d'*Aspergillus* à savoir *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus terreus*, nous nous sommes limités à la seule discussion de type corrélation structure-activité. Celle-ci a pour

objectif de déterminer les éléments structuraux qui concourent à l'induction, voire à l'exaltation des activités attendues. La discussion se fera en fonction de l'espèce d'*Aspergillus* considéré et nous utiliserons le Diamètre d'Inhibition (DI) pour quantifier l'efficacité antifongique de chaque composé.

L'*Itraconazole*, la molécule de référence a induit une activité sur les quatre espèces d'*Aspergillus* avec des diamètres d'inhibition allant de 24 à 7 mm suivant les concentrations de 100 µg / mL à 20 µg / mL.



### VI-1-1-Évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus flavus*

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus flavus* sont consignés dans le tableau 28

**Tableau 28** : Diamètre d'Inhibition des dimercapto-propénones et l'Itraconazole sur *Aspergillus flavus*

Composés	Concentrations en composés				
	100 µg/ mL	80 µg/ mL	60 µg/ mL	40 µg/ mL	20 µg/ mL
	Diamètres d'inhibition en mm				
<b>95a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>95b</b>	<b>12,00 ± 5,29</b>	9 ± 3,06	8 ± 2,00	5 ± 0,18	5 ± 0,18
<b>95c</b>	<b>19,00±1,16</b>	15,00±1,16	11,00±1,20	10,00±0,00	5,00 ±1,20
<b>96b</b>	<b>6,00 ±0,00</b>	3,00 ±1,16	2,00 ±0,12	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>96c</b>	<b>16,00±3,01</b>	11,0 ±1,16	8,00±0,00	5,00±1,16	3,00 ±0,16
<b>97a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>97b</b>	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
<b>97c</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>98a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>98b</b>	<b>25,00±1,16</b>	17,00±1,15	14,00±0,00	10,00±0,20	4,00 ±2,90
<b>99a</b>	<b>23,00±3,06</b>	17,00±1,15	13,00±0,16	8,00 ± 0,00	5,00±1,16
<b>99c</b>	<b>14,00±1,15</b>	13,00±2,31	10,00±0,00	7,00 ±0,81	2,00±0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>24,00±2,25</b>	22,00±1,87	19,00±9,61	15,00±7,07	12,00±0,98

Différence d'activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Sur *Aspergillus flavus*, les composés **95b**, **95c**, **96b**, **96c**, **98b**, **99a**, **99c** ont présenté chacun à la concentration 100 µg / mL une sensibilité avec des diamètres d'inhibition respectifs de (12,00±5,29) ; (19,00±1,16) ; (6,00±0,00) ; (16,00±3,01) ; (25,00±1,16) ; (23,00±3,06) et (14,00±2,25) contre (24,00±2,25) pour l'Itraconazole. Les composés **97a**, **97b**, et **97c** avec le chlore en position para du benzyle (4-chlorobenzyle) en position 1 du benzimidazole n'induit pas d'activité, il s'avère alors que la présence du chlore en position 4 soit défavorable à l'induction de l'activité sur *Aspergillus flavus*. Toutefois, l'ajout d'un autre chlore (composé

**98b**) induit une activité. Les composés **95a** et **98a** dérivés dithiométhyle (SCH<sub>3</sub>) ne présentent aucune sensibilité alors que leurs dérivés dithioéthyle (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **95c** et dithiolane **98b** ont montré des activités. Il ressort donc que le groupement SCH<sub>3</sub> est défavorable à l'induction de l'activité ou conduit à une annihilation de l'activité.

Les composés **98b** et **99a** ont présenté une efficacité antifongique approximativement identique à celle de l'Itraconazole, la substance de référence (DI = 24,00±2,25) avec des DI respectifs de (25,00±1,16) et (23,00±3,06).

### V-1-2-Evaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus*

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus* sont consignés dans le tableau 29.

**Tableau 29** : Diamètre d'Inhibition des dimercapto-propénones et l'Itraconazole sur *Aspergillus fumigatus*

Composés	Concentrations en composés				
	100µg/MI	80µg/mL	60µg/mL	40µg/mL	20µg/mL
	Diamètres d'inhibition en mm				
<b>95a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>95b</b>	<b>14,00±0,00</b>	10,00±0,00	7,00 ±1,16	3,00 ±1,16	2,00±10,00
<b>95c</b>	<b>18,00±2,00</b>	14,00±3,47	10,00±3,06	5,00±0,06	2,00 ±0,00
<b>96b</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>96c</b>	<b>22,00±2,00</b>	16,00±1,16	15,00±1,16	11,00±1,16	7,00 ±1,16
<b>97a</b>	<b>13,00±1,16</b>	11,00±1,16	9,00 ±1,16	6,00 ±0,00	3,00 ±1,16
<b>97b</b>	<b>23,00±3,06</b>	15,00±0,16	13,00±0,81	7,00±1,16	4,00±0,00
<b>97c</b>	<b>9,00 ±1,16</b>	8,00±0,00	5,00±1,16	5,00±1,16	4,00 ±0,00
<b>98a</b>	<b>20,00±0,00</b>	17,00±4,16	15,00±5,03	11,0±1,16	7,00 ±1,15
<b>98b</b>	<b>0,00±0,00</b>	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
<b>99a</b>	<b>23,00±3,06</b>	17,00±1,15	13,00±0,16	8,00 ±0,00	5,00±1,16
<b>99c</b>	<b>20,00±1,16</b>	15,00±1,16	12,00±0,00	9,00± 0,16	6,00±0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>24,00±2,01</b>	21,00±1,42	17,00±2,50	13,00±0,18	10,00±1,67

Différence d'activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value ≤0,05.

Sur *Aspergillus fumigatus*, les composés **95b** (14,00±0,00), **95c** (18,00±2,00), **96c** (22,00±2,00), **97a** (13,00±1,16), **97b** (23,00±3,06), **97c** (9,00±1,16), **98a** (20,00±0,00), **99a** (23,00±3,06), **99c** (20,00±1,16) ont montré chacune une activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus*.

Les composés **95a**, **96b** et **98b** n'ont présenté aucune activité sur l'espèce considérée. Il ressort que les groupements dithiométhyle (SCH<sub>3</sub>) et dithiolane (SCH<sub>2</sub>) sont défavorables à l'induction de l'activité pour le benzimidazole ayant pour substituant en position 1 le méthyle (**95a**), le benzyle (**96b**) et le 2,4-dichlorobenzyle (**98b**).

La présence de l'atome de chlore en para du benzyle et le groupement éthylbenzène en position 1 du benzimidazole se sont avérés favorables à l'apparition de l'activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus*.

Les composés **98a** (20,00±0,00) et **99c** (20,00±1,16) ont présenté la même activité. Quant aux composés **96c** (22,00±2,00), **97b** (23,00±3,06) et **99a** (23,00±3,06), ils présentent la même efficacité antifongique sur *Aspergillus fumigatus* et comparable à celle de l'Itraconazole (24,00±2,01).

### **VI-1-3-Evaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus niger***

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus niger* sont consignés dans le tableau 30.

**Tableau 30** : Diamètre d’Inhibition des dimercapto-propénones et l’Itraconazole sur *Aspergillus niger*

Composés	Concentrations en composés				
	100µg/mL	80µg/mL	60µg/mL	40µg/mL	20µg/mL
	Diamètres d’inhibition en mm				
<b>95a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>95b</b>	<b>15,00±1,16</b>	12,00±0,00	8,00±0,12	5,00±2,31	3,00±1,16
<b>95c</b>	<b>25,00±1,16</b>	<b>20,00±0,17</b>	<b>17,00±1,16</b>	<b>13,00±1,16</b>	<b>7,00±1,16</b>
<b>96b</b>	0,00±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>96c</b>	<b>25,00±3,06</b>	<b>20,00±0,17</b>	<b>18,00±0,00</b>	<b>15,00±1,16</b>	<b>9,00±2,31</b>
<b>97a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>97b</b>	<b>31,00±3,06</b>	<b>26,00±0,00</b>	<b>21,00±3,06</b>	<b>13,00±3,01</b>	<b>10,00±1,16</b>
<b>97c</b>	<b>24,00±2,00</b>	<b>21,00±2,31</b>	<b>17,00±1,12</b>	<b>13,00±1,16</b>	<b>9,00±2,31</b>
<b>98a</b>	<b>25,00±1,16</b>	<b>22,00±0,00</b>	<b>19,00±0,81</b>	<b>15,00±1,16</b>	<b>11,00±1,16</b>
<b>98b</b>	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
<b>99a</b>	<b>19,00±0,17</b>	17,00±0,81	14,00±0,00	10,00±0,00	7,00±3,06
<b>99c</b>	<b>18,00±2,00</b>	13,00±1,16	10,00±0,00	5,00±1,16	2,00±0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>23,00±1,15</b>	22,00±1,09	18,00±7,20	10,00±2,65	8,00±0,18

Différence ds’activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Sur *Aspergillus niger*, ont montré une activité les composés **95b** (15,00±1,16), **95c** (25,00±1,16), **96c** (25,00±3,06), **97b** (31,00±3,06), **97c** (24,00±2,00), **98a** (25,00±1,16), **99a** (19,00±0,17), **99c** (18,00±2,00) contre (23,00±1,15) pour l’Itraconazole. Le groupement dithioéthyle favorise l’apparition d’activité sur *Aspergillus niger* quelques soit l’agent alkylant en position 1 du benzimidazole.

Les composés **95a**, **96b**, **97a** et **98b** sont inactif sur *Aspergillus niger*, les groupements dithiométhyle (SCH<sub>3</sub>) et dithiolane (SCH<sub>2</sub>) apparaissent comme étant les groupements d’anihilation des activités pour les molécules ayant pour substituant en position 1 du benzimidazole, le méthyle (**95a**), le benzyle (**96b**), le parachlorobenzyle (**97a**) et le 2,4-dichlorobenzyle (**98b**).

Les composés **95c**, **96c**, **97c** et **98a** ont présenté presque les mêmes efficacités et légèrement supérieures à celle de l'Itraconazole. Le composé **97b** a montré la meilleure activité antifongique sur *Aspergillus niger* avec son diamètre d'inhibition 1,35 fois supérieure à celui de l'Itraconazole, la substance médicamenteuse de référence. La présence d'un atome de chlore en para du groupement *N*-benzyle a totalement exalté l'activité antifongique de **97b**.

#### **VI-1-4-Evaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus terreus***

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus terreus* sont consignés dans le tableau 31.

**Tableau 31** : Diamètre d’Inhibition des dimercapto-propénones et l’Itraconazole sur *Aspergillus Terreus*

Composés	Concentrations en composés				
	100µg/mL	80µg/mL	60µg/mL	40µg/mL	20µg/mL
	Diamètres d’inhibition en mm				
<b>95a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>95b</b>	<b>13,00±1,16</b>	9,00±1,16	6,00±1,16	5,00 ±0,17	2,00±0,00
<b>95c</b>	<b>15,00±1,16</b>	11,00±0,16	8,00±0,00	5,00±1,16	3,00±1,17
<b>96b</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>96c</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>97a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>97b</b>	<b>31,00±4,16</b>	<b>28,00±2,00</b>	<b>22,00±3,46</b>	<b>15,00±1,16</b>	<b>12,00±0,00</b>
<b>97c</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>98a</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>98b</b>	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
<b>99a</b>	<b>21,00±3,06</b>	16,00±0,00	11,00±1,16	7,00 ±3,06	3,00±0,17
<b>99c</b>	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>22,00±2,25</b>	20,00±2,08	16,0±7,01	11,00±7,98	7,00±0,65

Différence d’activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Seulement quatre composés **95b** (13,00±1,16), **95c** (15,00±1,6), **97b** (31,00±4,16) et **99a** (21,00±3,06) sur les douze molécules testées ont présenté une activité sur *Aspergillus terreus*. Le groupement *N*-benzyle et la duplication de l’atome de chlore sur le groupement *N*-benzyle sont défavorable à l’induction de l’activité antifongique sur l’espèce d’*Aspergillus* considéré (composés **96b**, **96c**, **98a** et **98b**). les composés **95a**, **97a**, **97c**, et **99c** sont inactifs. Cela s’explique par le fait que les groupements dithiométhyle et dithioéthyle s’avèrent nuisibles à l’apparition d’activité sur des molécules *N*-méthyle (**95a**), *N*-parachlorobenzyle (**97a**, **97c**) et *N*-éthylphényle substitué (**99c**). Le composé **99a** (21,00±3,06) et l’Itraconazole (22,00±2,25) ont montré la même efficacité antifongique. La meilleure activité a été obtenue avec le composé

**97b** dont le diamètre d'inhibition est 1,4 fois supérieure à celui de la substance de référence l'Itraconazole.

Il ressort des résultats de l'évaluation des activités antifongiques des composés de la série des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptopropénones testés sur l'ensemble des germes fongiques que *Aspergillus fumigatus* est le germe le plus sensible aux composés testés alors que *Aspergillus terreus* est le moins sensible. Les composés **95c** et **99a** sont les plus actifs sur l'ensemble des germes fongiques de l'étude. De façon générale, les composés testés sont moins actifs que l'Itraconazole pris comme référence à l'exception du composé **97b**, plus actif sur *Aspergillus terreus*, le moins sensible des germes.

Les résultats des tableaux 28-31 obtenus montrent l'influence du groupement R lié à l'azote du cycle du benzimidazole. En effet, le composé **95a** (R = CH<sub>3</sub>) est inactif sur tous les germes alors que l'introduction d'un groupement 2,4-dichlorobenzyl (composé **98a**) ou d'un groupement phényléthyl (composé **99a**) permet d'accroître l'activité antifongique avec des valeurs légèrement inférieures à celles de l'Itraconazole. Une telle influence du groupement lié à l'azote du cycle du benzimidazole a été déjà observée lors de l'évaluation de l'activité antibactérienne de 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acy/aroyl-1-*H*-benzimidazoles sur *Salmonella typhimurium* et *Staphylococcus aureus*<sup>[124]</sup>. Les résultats des tableaux 28-31 montrent également l'influence des groupements R<sub>1</sub> liés aux atomes de soufre. En effet, le composé **95a** (R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>) est inactif sur tous les germes alors que l'introduction d'un groupement éthyl (composé **95c**) permet d'accroître l'activité antifongique. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des travaux sur l'influence de tels groupements sur les activités biologiques.

## **VI-2-Évaluation des molécules de la série des *N*-Alkyl-1*H*-benzimidazol-2-yl dimercapto-acrylonitriles**

Six molécules de cette série ont été évaluées pour l'évaluation de leurs activités antifongiques *vis à vis* des quatre espèces d'*Aspergillus*. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux 32 à 35. L'activité de chaque dérivé est donnée par son diamètre d'inhibition. L'Itraconazole, la molécule de référence a induit une activité sur les quatre espèces d'*Aspergillus* avec des diamètres d'inhibition allant de 24 à 7 mm suivant les concentrations de 100 µg / mL à 20 µg / mL.

### VI-2-1- Évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus flavus*

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus flavus* sont consignés dans le tableau 32.

**Tableau 32** : Diamètre d'Inhibition des dimercapto-acrylonitriles et l'Itraconazole sur *Aspergillus flavus*

Composés	Concentration en composés				
	100 µg/ mL	80 µg/ mL	60 µg/ mL	40 µg/ mL	20 µg/ mL
	Diamètres d'inhibition en mm				
<b>120b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>121b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>122b</b>	<b>10,00 ± 1,15</b>	8,00 ± 0,00	5,00 ± 0,20	3,00 ± 0,17	2,00 ± 0,00
<b>123a</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>123b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>124b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>24,00 ± 2,25</b>	22,00 ± 1,87	19,00 ± 9,61	15,00 ± 7,07	12,00 ± 0,98

Différence d'activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Sur *Aspergillus flavus*, seul le composé **122b** s'est montré actif avec un diamètre d'inhibition de (10,00±1,15) environ 2,5 fois moins efficace que l'Itraconazole. Cette activité est favorisée par la présence de l'atome de chlore en position para du groupement *N*-benzyle.

### VI-2-2-Évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus*

Les résultats de l'évaluation de l'activité antifongique sur *Aspergillus fumigatus* sont consignés dans le tableau 33.



**Tableau 33** : Diamètre d’Inhibition des dimercapto-acrylonitriles et l’Itraconazole sur *Aspergillus fumigatus*

Composés	Concentrations en composés				
	100 µg/ mL	80 µg/ mL	60 µg/ mL	40 µg/ mL	20 µg/ mL
	<b>Diamètres d’inhibition en mm</b>				
<b>120b</b>	<b>9,00 ± 0,16</b>	5,00 ± 0,20	4,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>121b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>122b</b>	<b>8,00 ± 0,16</b>	7,00 ± 0,20	5,00 ± 0,71	4,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
<b>123a</b>	<b>16,00 ± 0,00</b>	13,00 ± 0,16	11,00 ± 1,16	8,00 ± 0,00	5,00 ± 1,16
<b>123b</b>	<b>15,00 ± 2,31</b>	12,00 ± 3,10	10,00 ± 0,00	7,00 ± 0,55	4,00 ± 0,00
<b>124b</b>	<b>12,00 ± 2,00</b>	7,00 ± 1,16	6,00 ± 0,00	5,00 ± 0,10	2,00 ± 0,00
<b>Itraconazole</b>	<b>24,00 ± 2,01</b>	21,00 ± 1,42	17,00 ± 2,50	13,00 ± 0,18	10,00 ± 1,67

Différence d’activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Les composé **120b** (9,00 ± 0,16), **122b** (8,00 ± 0,16), **123a** (16,00 ± 0,00), **123b** (15,00 ± 2,31) et **124b** (12,00 ± 2,00) ont induit une activité sur *Aspergillus fumigatus* mais inférieure à celle de l’Itraconazole (24,00 ± 2,01), la substance de référence. Les composés **120b** et **122b** ont présenté presque la même efficacité. Les composés **123a** et **123b** qui sont des dérivés dithiométhyl et dithioéthane présentent la même efficacité antifongique. On pourrait dire que l’activité des composés sur *Aspergillus fumigatus* dépend de la nature des substituants en position 1 du benzimidazole.

### VI-2-3-Évaluation de l’activité antifongique sur *Aspergillus niger*

Les résultats de l’évaluation de l’activité antifongique sur *Aspergillus niger* sont consignés dans le tableau 34.

**Tableau 34** : Diamètre d’Inhibition sur des dimercapto-acrylonitriles et l’Itraconazole sur *Aspergillus niger*

Composés	Concentrations en composés				
	100 µg/ mL	80 µg/ mL	60 µg/ mL	40 µg/ mL	20 µg/ mL
	<b>Diamètres d’inhibition en mm</b>				
<b>120b</b>	<b>13,00 ± 1,16</b>	10,00 ± 0,00	5,00 ± 0,17	3,00 ± 1,16	2,00 ± 0,00
<b>121b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>122b</b>	<b>11,00 ± 3,06</b>	9,00±0,86	5,00 ± 1,16	4,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
<b>123a</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ±0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>123b</b>	<b>15,00 ± 1,16</b>	11,00 ±3,10	7,00 ± 0,16	6,00 ± 0,00	3,00 ± 1,16
<b>124b</b>	<b>18,00 ± 2,00</b>	13,00 ± 1,16	11,00 ± 0,16	8,00 ± 0,10	5,00 ± 1,16
<b>Itraconazole</b>	<b>23,00 ± 1,15</b>	22,00 ± 1,09	18,00 ± 7,20	10,00 ± 2,65	8,00 ± 0,18

Différence d’activité significative pour les composés et les concentrations variables à  $p$ -value  $\leq 0,05$ .

Sur l’espèce *Aspergillus niger*, les composés **120b** (13,00±1,16), **122b** (11,00± 3,06), **123b** (15,00 ±1,16) et **124b** (18,00 ±2,00) sont actifs avec des diamètres d’inhibition inférieur à celui de l’Itraconazole (23,00±1,15). Les composés **121b** et **123a** n’induisent pas d’activité. La présence de groupement S-CH<sub>3</sub> s’est avéré inactif à l’induction de l’activité sur *Aspergillus niger*. Cette modulation a conduit à une annihilation de l’activité antifongique sur *Aspergillus niger*.

#### VI-2-4-Évaluation de l’activité antifongique sur *Aspergillus terreus*

Les résultats de l’évaluation de l’activité antifongique sur *Aspergillus terreus* sont consignés dans le tableau 35.

**Tableau 35** : Diamètre d’Inhibition des dimercapto-acrylonitriles et l’Itraconazole sur *Aspergillus terreus*

Composés	Concentrations en composés				
	100 µg/ mL	80 µg/ mL	60 µg/ mL	40 µg/ mL	20 µg/ mL
	Diamètres d’inhibition en mm				
<b>120b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>121b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>122b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>123a</b>	8,00 ± 0,00	5,00 ± 1,16	4,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>123b</b>	17,00 ± 0,16	11,00 ± 2,31	8,00 ± 0,00	5,00 ± 0,17	3,00 ± 0,05
<b>124b</b>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
<b>Itraconazole</b>	22,00 ± 2,25	20,00 ± 2,08	16,00 ± 7,01	11,00 ± 7,98	7,00 ± 0,65

Différence d’activité significative pour les composés et les concentrations variables à p-value  $\leq 0,05$ .

Seuls les composés **123a** (8,00±0,00) et **123b** (17,00±0,16) ont induit une activité sur l’espèce *Aspergillus terreus*. L’introduction de deux atomes de chlore sur le groupement *N*-benzyle s’est avérée active à l’induction de l’activité sur cette espèce.

Il ressort des résultats de l’évaluation des activités antifongiques des composés de la série des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto-acrylonitriles testés sur l’ensemble des germes que seul le composé **121b** n’a montré aucune activité sur les quatre souches d’*Aspergillus*, le groupe *N*-benzyle est donc défavorable à l’induction d’une activité contre les espèces d’*Aspergillus* considérées. Seul le composé *p*-chlorobenzyle **122b** a montré une faible activité sur *Aspergillus flavus* avec un diamètre d’inhibition compris entre 5 et 10 mm. La présence de l’atome de chlore en position para du groupe *N*-benzyle favorise donc l’activité chez cette espèce, mais pas la présence de deux atomes de chlore. Les composés **120b**, **122b**, **123a**, **123b** et **124b** portant des groupes *N*-méthyle, 4-chlorobenzyle, 2,4-dichlorobenzyle et phényléthyle ont tous montré une activité contre *Aspergillus fumigatus*, qui est la plus sensible des souches fongiques étudiées. *Aspergillus niger* est également sensible à la plupart des composés, car seuls les composés **121b** et **123a** n’ont pas montré d’activité. La présence du groupe S-CH<sub>3</sub> est donc moins favorable que

les groupes S-éthylé ou dithiolane plus hydrophobes. Seuls les composés 2,4-dichlorobenzyle **123a** et **123b** ont montré une activité contre *Aspergillus terreus*. L'introduction de deux atomes de chlore sur le groupe N-benzyle a été favorable à l'induction d'une activité sur cette souche fongique.

Selon les souches fongiques considérées, les composés testés ont été en général moins actifs que l'Itraconazole. De plus, l'efficacité des composés **120-124** est variable d'une souche à l'autre en fonction du groupe N-alkyle ou de la présence ou de l'absence d'atomes de chlore sur le groupe N-benzyle. Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun travail décrivant l'influence de tels groupes sur les activités antifongiques. Cependant, l'influence des substituants sur le cycle aromatique a été rapportée par Zon et al <sup>[5]</sup> lors de l'évaluation de l'activité antifongique des 2-arylacrylonitrile benzimidazoles ou 2-cyanoarylpropénone benzimidazoles sur *Candida albicans*.

## CHAPITRE III : PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

### I-CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

La nomenclature des composés synthétisés est donnée selon les conventions internationales de l'IUPAC. Toutefois, une numérotation arbitraire (sans rapport avec la numérotation officielle) a été utilisée sur la représentation des molécules afin de faciliter l'interprétation des spectres en RMN.

#### I-1-Chromatographie sur Couche Mince

L'avancement de la réaction et la pureté des composés ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (Kieselgel 60 F254, MERCK). Après élution dans le solvant ou mélange de solvant adéquat (éluant), les plaques ont été révélées à la lampe ultraviolette (UV) à 254 nm et 366 nm puis chauffées. Les références frontales ou rapports frontaux des différents composés sont déterminés en faisant le rapport de la distance parcourue par le front de l'éluant.

#### I-2-Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres en RMN ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AV 300 (300 MHz pour le  $^1\text{H}$  et 75 MHz pour  $^{13}\text{C}$ ) et BRUKER AVL 300 (300 MHz pour  $^1\text{H}$  et 75 MHz pour  $^{13}\text{C}$ ) à température ambiante dans des solvants appropriés. Les spectres ont été référencés au solvant dans lequel ils ont été réalisés (RMN- $^1\text{H}$  :  $\text{CDCl}_3 = 7,26$  ppm ;  $\text{DMSO-d}_6 = 2,50$  ppm et RMN- $^{13}\text{C}$  :  $\text{CDCl}_3 = 77,15$  ppm ;  $\text{DMSO-d}_6 = 39,5$  ppm). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) tandis que les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est représentée avec les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet).

#### I-3-Spectroscopie de Masse (SM)

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un spectromètre AmaZon SL avec ionisation par électrospray (ESI). La spectroscopie de masse haute résolution a été effectuée par le spectromètre de masse Q-TOF Impact II. Les spectres de masses ont été obtenus par ionisation par électrospray (ESI).

Les analyses ont été réalisées au laboratoire de Chimie organique 2-glycosciences de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (France).

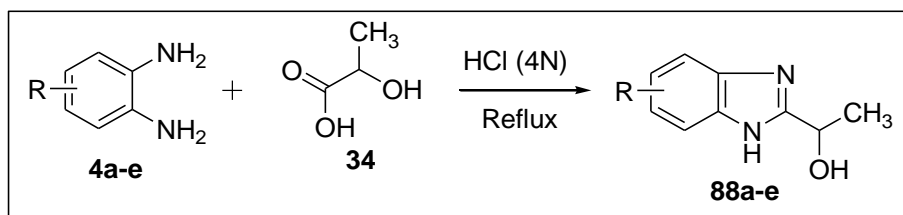
#### I-4-Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Büchi Point de fusion B545 en utilisant des tubes capillaires (vitesse de température 2 ° C / min) et n'ont pas été corrigés.

## II- PROCÉDURE DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS

### II-1- Procédure générale de synthèse de dérivés 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol **88a-e**

Le schéma de synthèse des composés **88a-e** est donné ci-après.



A une solution de dérivés d'orthophénylènediamine **4a-e** (5g, 1 éq) dans 50 mL d'acide chlorhydrique (4N), est ajouté l'acide lactique **34** (1,5 éq). Le mélange est porté à reflux pendant 1h. Après refroidissement à T = 0°C, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution d'ammoniac à 25%. Le produit est collecté par filtration et séché pour donner les dérivés 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol **88a-e**. Les rendements et caractéristiques des composés **88b-e** sont donnés dans le tableau 2.

#### II-1-1- Synthèse du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol **88a**

Le composé **88a** est obtenu à partir de l'orthophénylènediamine. Il a été purifié par trituration dans le cyclohexane à chaud.

#### II-1-2- Synthèse du 1-(5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)éthanol **88b**

Le composé **88b** est obtenu à partir du 4-méthyl orthophénylène diamine. Il est purifié par trituration dans le cyclohexane à chaud.

#### II-1-3- Synthèse du 1-(5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol **88c**

Le composé **88c** est obtenu à partir du 4-chloro orthophénylène diamine. Il est purifié par trituration dans le cyclohexane à chaud.

#### II-1-4- Synthèse du 1-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanol **88d**

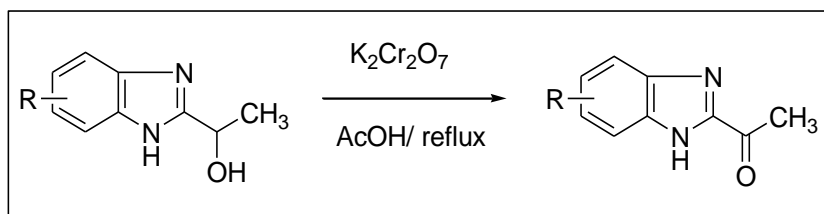
Le composé **88d** est obtenu à partir du 4-nitro orthophénylènediamine (2,5 g, 16,325 mmol, 1 éq). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice élution DCM/AcOEt (1/1) suivie de AcOEt 100%.

### II-1-5- Synthèse du 1-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanol **88e**

Le produit **88e** est obtenu à partir de 4,5-dichloro OPDA (2,5 g, 140,122 mmol, 1 éq). La purification a été réalisée par lavage dans le cyclohexane à chaud

### II-2-Procédure générale de synthèse des dérivés 1-(1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a-e**

Le schéma de synthèse des composés **89a-e** est donné ci-après.



0,5 éq de dichromate de potassium dissouts dans 35 mL d'eau, sont ajoutés à un mélange de dérivés 1-(1H-benzimidazol-2-yl) éthanol (1 éq) et 30 mL d'acide acétique. Le mélange est porté à reflux pendant 1h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur le sulfate de sodium puis le solvant est réduit sur pression réduite.

#### II-2-1-Synthèse du 1-(1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a**

Le composé **89a** est obtenu à partir du 1-(1H-benzimidazol-2-yl) éthanol **88a** (10 g, 61,656 mmol, 1 éq). Il a été purifié par recristallisation dans l'éthanol. Les données RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) et SM sont consignées dans le tableau 1.

#### II-2-2-Synthèse du 1-(5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89b**

Le composé **89b** est obtenu à partir du 1-(5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanol **88b** (4,299 g, 24,396 mmol, 1 éq). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice DCM/AcOEt (4/1 v/v). Les caractéristiques RMN <sup>1</sup>H et SM sont donnés dans le tableau 3.

#### II-2-3-Synthèse du 1-(5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89c**

Le composé **89c** est obtenu à partir du 1-(5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanol **88c** (6,200 g, 31,531 mmol, 1 éq). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v) suivie de DCM/AcOEt (1/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 3.

#### II-2-4- Synthèse du 1-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89d**

Le composé **89d** est obtenu à partir du 1-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanol **88d** (2,286 g, 11,033 mmol, 1 éq). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice

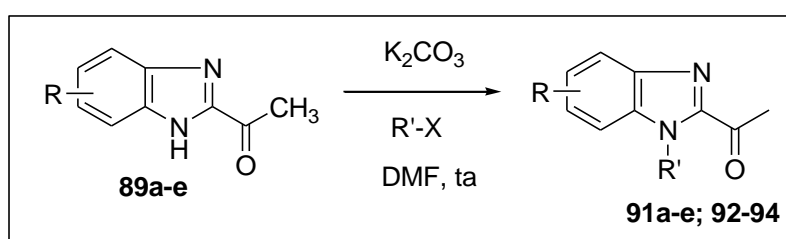
cyclohex/AcOEt (6/4 v/v) suivie de DCM/AcOEt (1/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 3.

### II-2-5- Synthèse du 1-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89e**

Le composé **89e** est obtenu à partir du 1-(5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **88e** (2,841 g, 12,294 mmol, 1 éq). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 3.

### II-3-Procédure générale de synthèse de dérivés 1-(*N*-alkyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91a-e** et **92-94**

Le schéma de synthèse des composés **91a-e**, **92-94** est donné ci-après.



A une solution de dérivés 2-acétylbenzimidazole (1 g, 1 éq) dans 10 mL de diméthylformamide (DMF), sont ajoutés 1,1 éq de carbonate de potassium et 1,1 éq des agents d'alkylation goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4-6h. Après quoi la solution est versée dans l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, séché puis purifié pour donner les dérivés *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazole correspondants.

#### II-3-1-Synthèse du *N*-méthyl-2-acétylbenzimidazole **91a**

Le composé **91a** est obtenu à partir du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a** (1 g, 0,625 mmol, 1 éq) et de l'iodure de méthyle (0,688 mmol, 1,1 éq, 0,043 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM du composé sont données dans le tableau 5.

#### II-3-2-Synthèse du *N*-benzyl-2-acétylbenzimidazole **91b**

Le composé **91b** est obtenu à partir du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a** (1 g, 0,625 mmol, 1 éq) et du chlorure de benzyle (0,688 mmol, 1,1 éq, 0,079 mL). Il a été purifié par recristallisation dans le mélange eau/éthanol (3/2 v/v). Les caractéristiques RMN et SM sont donnés dans le tableau 5.



### II-3-3-Synthèse du 1-(4-chlorobenzyl)-2-acétylbenzimidazole 91c

Le composé **91c** est obtenu à partir du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a** (1 g, 0,625 mmol, 1 éq) et le chlorure 4-chloro benzyle (0,688 mmol, 1,1 éq, 0,111 g). Il a été purifié sur une colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 5.

### II-3-4-Synthèse du 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-acétylbenzimidazole 91d

Le composé **91d** est obtenu à partir du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a** (1 g, 0,625 mmol, 1 éq) et le chlorure 2,4-dichlorobenzyle (0,688 mmol, 1,1 éq, 0,096 mL). Il a été purifié par recristallisation dans l'éthanol. Les données RMN et SM sont données dans le tableau 5.

### II-3-5-Synthèse du 1-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 91e

Le composé **91d** est obtenu à partir du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89a** (1g, 0,625 mmol, 1 éq) et le 1-(2-chloroéthyl)benzène (0,688 mmol, 1,1 éq, 0,090 mL). Il a été purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice cyclohex/ AcOEt. (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 5.

### II-3-6-Synthèse du 1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 91f

Le composé **91f** est obtenu à partir du 1-(5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89e** (1 g, 4,366 mmol, 1 éq) et le bromure de benzyle (4,803 mmol, 1,1 éq, 0,570 mL). La purification a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont données dans le tableau 5.

### II-3-7-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 92a et du 1-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 92b

Les composés **92a** et **92b** sont obtenus à partir du 1-(5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89b** (1 g, 5,741 mmol, 1 éq), le carbonate de potassium (6,315 mmol, 1,1 éq, 0,873 g) et le bromure de benzyle (6,315 mmol, 1,1 éq, 0,750 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les caractéristiques RMN et SM des composés sont donnés dans le tableau 6.

### II-3-8-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 93a et du 1-(1-benzyl-6-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone 93b

Les composés **93a** et **93b** sont obtenus à partir du 1-(5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **89c** (1 g, 5,138 mmol, 1 éq), le carbonate de potassium (5,652 mmol, 1,1 éq, 0,781 g)

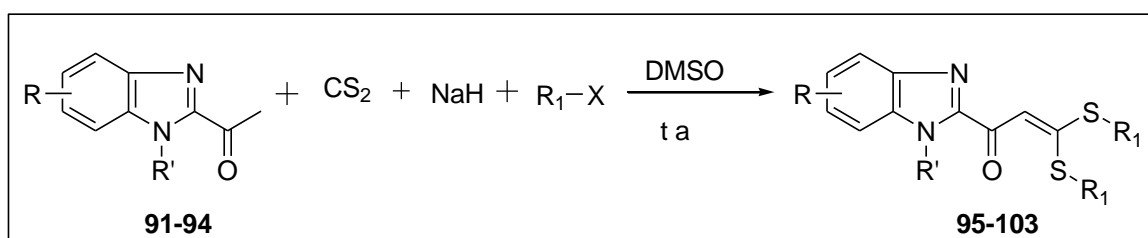
et le bromure de benzyle (5,652 mmol, 1,1 éq, 0,671 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 6.

### II-3-9-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **94a** et du 1-(1-benzyl-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **94b**

Les composés **94a** et **94b** sont obtenus à partir du 1-(5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **89d** (1 g, 4,874 mmol, 1 éq), le carbonate de potassium (5,361 mmol, 1,1 éq, 0,741 g) et le bromure de benzyle (5,361 mmol, 1,1 éq, 0,637 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 6.

### II-4-Procédure générale de synthèse des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercapto-propénones et dérivés **95-103**

Le schéma de synthèse des composés **95-103** est donné ci-après.



A une solution des *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazole (1 éq) dans 5 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) refroidie à T= 0°C, sont ajoutés une solution de sulfure de carbone (1,1 éq) et l'hydrure de sodium (60%, 2,1 éq) par petites portions. Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 4h. Les agents d'alkylations (2,1 éq) pour l'iodure de méthyle et l'iodure d'ethyle puis (1,1 éq) pour le dibromoéthane sont additionnés au mélange à T= 0°C. la solution finale est ensuite agitée à température ambiante toute la nuit. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. Le produit brut est purifié pour donner les benzimidazole dimercapto-propénones désirés.

#### II-4-1-Synthèse du 1-(1-méthyl-1H-benzimidazolyl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-én-1-one **95a**

Le composé **95a** est obtenu à partir du 1-(1-méthyl-1H-benzimidazolyl) éthanone **91a** (0,501 g, 2,876 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (3,164 mmol, 1,1 éq, 0,191 mL), l'hydrure de carbone (0,242 g, 6,040 mmol, 2,1 éq) et l'iodure de méthyle (6,040 mmol, 2,1 éq, 0,376

mL). La purification a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant cyclohex/AcOEt (7/3). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-2-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)éthanone 95b**

Le composé **95b** est obtenu à partir du 1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazolyl) éthanone **91a** (0,350 g, 2,010 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,211 mmol, 1,1 éq, 0,133 mL), l'hydrure de carbone (0,169 g, 4,221 mmol, 2,1 éq) et le dibromoéthane (2,211 mmol, 1,1 éq, 0,191 mL). La purification a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant Cyclohex/AcOEt (7/3). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-3-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) prop-2-én-1-one 95c**

Le composé **95c** est obtenu à partir du 1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazolyl) éthanone **91a** (0,420 g, 2,411 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,652 mmol, 1,1 éq, 0,159 mL), l'hydrure de sodium (0,203 g, 5,063 mmol, 2,1 éq) et l'iodoéthane (5,063 mmol, 2,1 éq, 0,407 mL). La purification a été effectuée par trituration dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-4-Synthèse du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-én-1-one 96a**

Le composé **96a** est obtenu à partir du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazolyl) éthanone **91b** (0,5 g, 1,998 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,198 mmol, 1,1 éq, 0,132 mL), l'hydrure de carbone (0,168 g, 4,196 mmol, 2,1 éq) et l'iodométhane (4,196 mmol, 2,1 éq, 0,261 mL). La purification a été effectuée par trituration dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-5-Synthèse du 1-(1-benzyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) éthanone 96b**

Le composé **96c** est obtenu à partir du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazolyl) éthanone **91b** (0,5 g, 1,998 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,198 mmol, 1,1 éq, 0,132 mL), l'hydrure de carbone (0,168 g, 4,196 mmol, 2,1 éq) et le dibromoéthane (2,198 mmol, 1,1 éq, 0,189 mL). La purification a été effectuée par trituration dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-6-Synthèse du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-én-1-one 96c**

Le composé **96c** est obtenu à partir du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazolyl) éthanone **91b** (0,5g, 1,998 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,198 mmol, 1,1 éq, 0,132 mL), l'hydrure de carbone (0,168 g, 4,196 mmol, 2,1 éq) et l'iodoéthane (4,196 mmol, 2,1 éq, 0,337 mL). La purification a été effectuée par chromatographie sur une colonne de gel de silice cyclohexane /acétate d'éthyle (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-7-Synthèse du (1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one 97a**

Le composé **97a** est obtenu à partir du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91c** (0,5 g, 1,756 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,932 mmol, 1,1 éq, 0,116 mL), l'hydrure de carbone (0,148 g, 3,688 mmol, 2,1 éq) et l'iodométhane (4,196 mmol, 2,1 éq, 0,230 mL). La purification a été effectuée par lavage à chaud dans l'hexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-8-Synthèse du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)éthanone 97b**

Le composé **97b** est obtenu à partir du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91c** (0,5 g, 1,756 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,932 mmol, 1,1 éq, 0,116 mL), l'hydrure de carbone (0,148 g, 3,688 mmol, 2,1 éq) et le dibromoéthane (1,932 mmol, 1,1 éq, 0,166 mL). Il a été purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

#### **II-4-9-Synthèse du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) prop-2-én-1-one 97c**

Le composé **97c** est obtenu à partir du 1-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91c** (0,5 g, 1,756 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,932 mmol, 1,1 éq, 0,116 mL), l'hydrure de carbone (0,148 g, 3,688 mmol, 2,1 éq) et l'iodoéthane (3,688 mmol, 2,1 éq, 0,297 mL). Il a été purifié par trituration dans le cyclohexane à chaud. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-10-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one 98a**

Le composé **98a** est obtenu à partir du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91d** (0,5 g, 1,566 mmol, 1 équ), le sulfure de carbone (1,723 mmol, 1,1 équ, 0,104 mL), l'hydruure de carbone (0,132 g, 3,289 mmol, 2,1 équ) et l'iodométhane (3,289 mmol, 2,1 équ, 0,205 mL). Il a été purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohexane/ acétate d'éthyle (4:1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-11-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) éthanone 98b**

Le composé **98a** est obtenu à partir du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91d** (0,5 g, 1,566 mmol, 1 équ), le sulfure de carbone (1,723 mmol, 1,1 équ, 0,104 mL), l'hydruure de carbone (0,132 g, 3,289 mmol, 2,1 équ) et le dibromoéthane (1,723 mmol, 1,1 équ, 0,148 mL). Il a été purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohexane/ acétate d'éthyle (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-12-Synthèse du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one 98c**

Le composé **98c** est obtenu à partir du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91d** (0,5 g, 1,566 mmol, 1 équ), le sulfure de carbone (1,723 mmol, 1,1 équ, 0,104 mL), l'hydruure de carbone (0,132 g, 3,289 mmol, 2,1 équ) et d'iodoéthane (3,289 mmol, 2,1 équ, 0,513 mL). Il a été purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohexane/ acétate d'éthyle (2/1 v/v) suivie du lavage à reflux dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-13-Synthèse du 3,3-bis(méthylthio)-1-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)prop-2-èn-1-one 99a**

Le produit **99a** a été synthétisé à partir du 1-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) éthanone **91e** (0,5 g, 1,892 mmol, 1 équ), le sulfure de carbone (2,081 mmol, 1,1 équ, 0,125 mL), l'hydruure de sodium (0,159 g, 3,973 mmol, 2,1 équ) et l'iodure de méthyle (3,973 mmol, 2,1 équ, 0,247 mL). Il a été purifié par trituration à chaud dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-14-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-phénéthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone 99b**

Le produit **99b** a été synthétisé à partir du 1-(1-phénéthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **91e** (0,5 g, 1,892 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,081 mmol, 1,1 éq, 0,125 mL), l'hydrure de sodium (0,159 g, 3,973 mmol, 2,1 éq) et le dibromoéthane (2,081 mmol, 1,1 éq, 0,179 mL). Il a été purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-15-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-1-(1-phénéthyl-1H-benzimidazol-2-yl) prop-2-èn-1-one 99c**

Le composé **99c** a été obtenu à partir du 1-(1-phénéthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **91e** (0,4 g, 1,513 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,664 mmol, 1,1 éq, 0,100 mL), l'hydrure de sodium (0,127 g, 3,177 mmol, 2,1 éq) et l'iodure d'éthyle (2,081 mmol, 2,1 éq, 0,255 mL). Il a été purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-16-Synthèse du 1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-èn-1-one 100**

La synthèse du composé **100** a été effectuée à partir du 1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **91f** (0,5 g, 1,566 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,723 mmol, 1,1 éq, 0,104 mL), l'hydrure de sodium (0,132 g, 3,189 mmol, 2,1 éq) et l'iodure de méthyle (3,189 mmol, 2,1 éq, 0,199 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice Cyclohex/AcOEt (4/1 v/v) suivie DCM/AcOEt (1/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-17-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-èn-1-one 101a et 1-(1-benzyl-6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) prop-2-èn-1-one 101b**

Les composés **101a** et **101b** sont obtenus à partir du mélange 1-(1-benzyl-5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **92a** et 1-(1-benzyl-6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **92b** (0,5 g, 1,892 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (2,081 mmol, 1,1 éq, 0,126 mL), l'hydrure de sodium (0,159 g, 3,973 mmol, 2,1 éq) et l'iodure de méthyle (3,973 mmol, 2,1 éq, 0,247 mL). Il a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-18-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one 102a et 1-(1-benzyl-6-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one 102b**

La réaction est effectuée à partir de (0,5 g, 1,756 mmol, 1 éq) du mélange de 1-(5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **93a** et de 1-(6-chloro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **93b**, d'une solution de sulfure de carbone (1,932 mmol, 1,1 éq, 0,116 mL), d'hydrure de sodium (3,688 mmol, 2,1 éq, 0,148 g) et l'iodure de méthyle (0,230 g, 3,688 mmol, 2,1 éq). Le brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-4-19-Synthèse du 1-(1-benzyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one 103**

Le composé **103** a été obtenu à partir du mélange de 1-(1-benzyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **94a** et du 1-(1-benzyl-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl) éthanone **94b** (0,5 g, 1,693 mmol, 1 éq), le sulfure de carbone (1,862 mmol, 1,1 éq, 0,112 mL), l'hydrure de sodium (3,555 mmol, 2,1 éq, 0,142 g) et l'iodure de méthyle (0,221 g, 3,555 mmol, 2,1 021 éq). La purification a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice élution Cyclohex/AcOEt (7/3 v/v), puis lavage à chaud dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 8.

**II-5-Procédure générale de synthèse du 1-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one avec les dérivés azolés**

A une suspension de **96c** (100 mg, 0,261 mmol, 1 éq) dans l'éthanol anhydre a été ajoutée les dérivés azolés (0,261 mmol, 1 éq), puis le mélange est porté à reflux pendant 7 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante, le solvant est réduit sous pression. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner les composés désirés.

**II-5-1-Synthèse du 1-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one 105**

Le composé **105** est obtenu à partir de **96c** (100 mg, 0,261 mmol, 1 éq) et la morpholine (0,261 mmol, 1 éq, 22,51 µl). Il est purifié par chromatographie sur colonne Cyclohex/ AcOEt (4/1 v/v) suivie de l'acétone 100%. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 9.

### **II-5-2-Synthèse du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis-(4-méthylpipérazin-1-yl) prop-2-èn-1-one 107**

Le composé **107** est obtenu à partir du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) prop-2-èn-1-one **96c** (100 mg, 0,261 mmol, 1 éq) et de la 1-méthylpipérazine (0,261 mmol, 1 éq, 28,95  $\mu$ l) Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v) suivie de MeOH/ Et<sub>3</sub>N (99/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 10.

### **II-5-3-Synthèse du 1-benzyl-2-éthoxy-1*H*-benzimidazole 109**

Le composé **109** est obtenu à partir du 1-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) prop-2-èn-1-one **96c** (100 mg, 0,261 mmol, 1 éq) et de la pyrrolidine (0,261 mmol, 1 éq, 21,84  $\mu$ L). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 11.

### **II-6- Procédure de synthèse du 2-cyanométhylbenzimidazole 111**

A une suspension d'orthophénylènediamine (5 g, 46,236 mmol, 1 éq) dans 100 ml de xylène sont ajoutés (115,59 mmol, 2,5 éq, 12,30 mL) de cyanoacétate d'éthyle. Le mélange est porté à reflux dans un bain d'huile à 150°C pendant 24h. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, séché et trituré dans l'acétate d'éthyle à chaud pour donner 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 12.

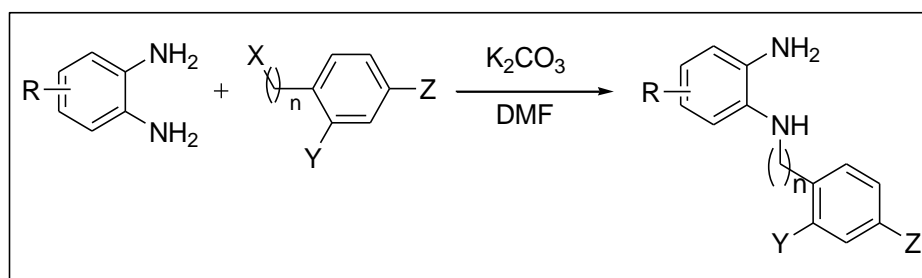
### **II-7-Procédure de synthèse du 2-(*N*-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile 112**

A une solution de 2-cyanométhylbenzimidazole acétonitrile **111** (0,595 g, 1 éq, 3,786 mmol) dans le diméthylformamide anhydre 5 mL, sont ajoutés à T = 0°C, le carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,046 g, 7,572 mmol, 2 éq) et l'iodure de méthyle (0,260 mL, 1,1 éq, 4,165 mmol) goutte à goutte. Le mélange est agité à T = 0°C pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur du sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et le solvant évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne (DCM/MeOH 99/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 13.



**II-8-Procédure générale de synthèse des *N*-benzyl-orthophénylène diamines 113-116**

Le schéma de synthèse des composés **113-116** est donné ci-après.



A une suspension d'orthophénylènediamine (1,5 g, 13,871 mmol, 1,5 éq) dans le DMF (15 mL) sous agitation à température ambiante sont ajoutés le carbonate de potassium (3,834g, 27,742 mmol, 3 éq) et de dérivés de bromure de benzyle gouttes à gouttes (9,247 mmol, 1 éq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau puis extrait avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavés avec les solutions saturées de carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), de chlorure de sodium (NaCl), séchées sur du sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur chromatographie sur gel de silice.

**II-8-1-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-benzylbenzène-1,2-diamine 113a**

Le composé **113a** est obtenu à partir de l'orthophénylènediamine **4a** (1,5g, 1,5 éq, 13,871 mmol), du carbonate de potassium (3,834 g, 3éq, 27,742 mmol) et du bromure de benzyle (9,247 mmol, 1éq, 1,098 mL). La purification du brut a été effectuée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 15.

**II-8-2-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-(4-chlorobenzyl) benzène-1,2-diamine 113b**

Le composé **113b** est obtenu à partir de l'orthophénylènediamine **4a** (1,5g, 1,5 éq, 13,871 mmol), du carbonate de potassium (3,834 g, 3éq, 27,742 mmol) et du 1-chloro-4-(chlorométhyl)benzène (1,490 g, 1 éq, 9,247 mmol). La purification est réalisée par chromatographie sur gel de silice (cyclohex/AcOEt 7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 15.

**II-8-3-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-(2,4-dichlorobenzyl)benzène-1,2-diamine 113c**

Le composé est obtenu à partir de l'orthophénylènediamine **4a** (1,5g, 1,5 éq, 13,871 mmol), du carbonate de potassium (3,834 g, 3éq, 27,742 mmol) et du 2,4-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène (1,3 mL, 1 éq, 9,247 mmol). Il est purifié par chromatographie sur

colonne de gel de silice Cyclohex/EtAcO (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 15.

#### **II-8-4-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-phénéthylbenzène-1,2-diamine 113d**

Le composé **113d** est synthétisé à partir de l'orthophénylènediamine **4a** (1,5 g, 1,5 éq, 13,871 mmol), du carbonate de potassium (3,834 g, 3 éq, 27,742 mmol) et du 1-(2-chloroéthyl) benzène (9,247 mmol, 1 éq, 1,24 mL). La purification est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/EtOAc (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 15.

#### **II-8-5-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-benzyl-4,5-dichlorobenzène-1,2-diamine 113e**

Le composé **113e** est obtenu à partir de la 4,5-dichloro orthophénylènediamine **4e** (1,5 g, 8,473 mmol, 1 éq), du carbonate de potassium (16,946 mmol, 3 éq, 2,342 g) et du bromure de benzyle (5,649 mmol, 1 éq, 0,670 mL). La purification du brut est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 15.

#### **II-8-6-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-benzyl-4-méthylbenzène-1,2-diamine 114a et de la *N*<sup>1</sup>-benzyl-5-méthylbenzène-1,2-diamine 114b**

Le mélange des composés **114a** et **114b** sont obtenus à partir de la 4-méthylbenzène-1,2-diamine (1,5 g, 12,278 mmol, 1,5 éq), du carbonate de potassium (24,556 mmol, 3 éq, 2,980 g) et du bromure de benzyle (8,185 mmol, 1 éq, 0,972 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 16.

#### **II-8-7-Synthèse de la *N*<sup>1</sup>-benzyl-4-chlorobenzène-1,2-diamine 115a et du *N*<sup>1</sup>-benzyl-5-chlorobenzène 115b**

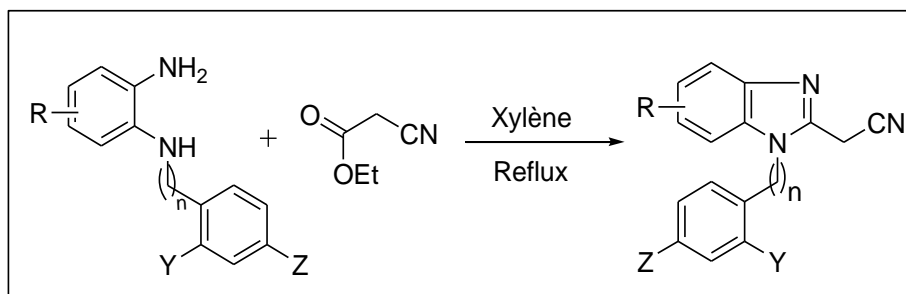
Les composés **115a** et **115b** sont obtenus à partir de la 4-chloro orthophénylène diamine (1,5 g, 10,520 mmol, 1,5 éq), du carbonate de potassium (21,04 mmol, 3 éq, 2,908 g) et du bromure de benzyle (7,013 mmol, 1 éq, 0,833 mL). La purification est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignés dans le tableau 16.

### II-8-8-Synthèse de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-4-nitrobenzène-1,2-diamine **116**

Le composé **116** est obtenu à partir de la 4-nitro-orthophénylène diamine **4d** (1,5 g, 9,795 mmol, 1,5 éq), du carbonate de potassium (19,590 mmol, 3 éq, 2,708 g) et du bromure de benzyle (6,530 mmol, 1 éq, 0,776 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne élution cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 17.

### II-9-Procédure générale de synthèse des 2-(*N*-benzylbenzimidazol-2-yl) acétonitriles **117**

Le schéma de synthèse des composés **117a-d** est donné ci-après.



A une suspension d'orthophénylènediamine (1,5g, 13,871mmol, 1,5éq) dans le DMF (15 mL) sous agitation à température ambiante sont ajoutés le carbonate de potassium  $K_2CO_3$  (3,834 g, 27,742 mmol, 3 éq) et de dérivés de bromure de benzyle gouttes à gouttes (9,247 mmol, 1éq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau puis extrait avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavés avec les solutions saturées de carbonate de sodium ( $Na_2CO_3$ ), chlorure de sodium (NaCl), puis séchées sur du sulfate de sodium ( $Na_2SO_4$ ). Le solvant est filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur chromatographie sur gel de silice.

#### II-9-1-Synthèse du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117a**

Le composé **117a** est obtenu à partir de la *N*<sup>l</sup>-benzylbenzène-1,2-diamine **113a** (0,869g, 4,383 mmol, 1 éq) et du cyano acétate d'éthyle (17,532 mmol, 4 éq, 1,86 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 19.

#### II-9-2-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117b**

Le composé **117b** est synthétisé à partir de la *N*<sup>l</sup>-(4-chlorobenzyl)benzène-1,2-diamine **113b** (0,940 g, 1 éq, 4,039 mmol) et du cyano acétate d'éthyle (1,72 mL, 4 éq, 16,156 mmol). La purification est réalisée par chromatographie sur colonne DCM/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 19.

### II-9-3-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117c**

Le composé **117c** est obtenu à partir de la *N*<sup>l</sup>-(2,4-dichlorobenzyl)benzène-1,2-diamine **113c** (1,820 g, 1 éq, 6,813 mmol) et du cyano acétate d'éthyle (2,90 mL, 4 éq, 27,252 mmol). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 19.

#### II-9-4-Synthèse du 2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117d**

Le composé **117d** est obtenu à partir de la *N*<sup>l</sup>-phénéthylbenzène-1,2-diamine **113d** (0,893g, 1 éq, 4,206 mmol) et du cyano acétate d'éthyle (1,787 mL, 4 éq, 16,824 mmol). Il est purifié par chromatographie sur colonne DCM/EtOAc (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 19.

#### II-9-5-Synthèse du -(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117e**

Le composé **117e** est obtenu à partir de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-4,5-dichlorobenzène-1,2-diamine **113e** (0,958g, 3,586 mmol, 1 éq) et du cyano acétate d'éthyle (14,344 mmol, 4 éq, 1,526 mL). La purification du résidu a été réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 19.

#### II-9-6-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118a** et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118b**

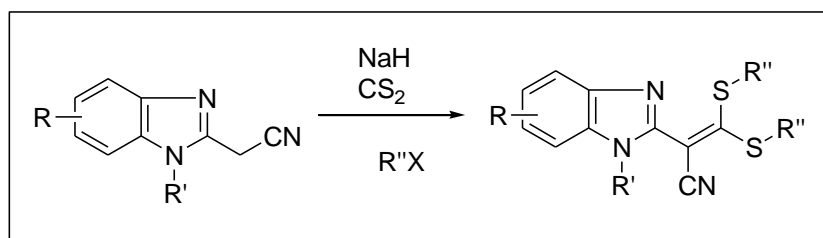
Les composés **118a** et **118b** sont obtenus à partir du mélange de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-4-méthylbenzène-1,2-diamine **114a** et de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-5-méthylbenzène-1,2-diamine **114b** (1,118 g, 1 éq, 5,266 mmol) et du cyano acétate d'éthyle (21,064 mmol, 4 éq, 2,02 mL). Le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne élution DCM/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 20.

#### II-9-7-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **119a** et du 2-(1-benzyl-6-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **119b**

La réaction est réalisée à partir du mélange de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-4-chloro-benzène-1,2-diamine **115a** et de la *N*<sup>l</sup>-benzyl-5-chloro-benzène-1,2-diamine **115b** (0,894 g, 1 éq, 3,842 mmol) et du cyano acétate d'éthyle (15,368 mmol, 4 éq, 1,635 mL) selon la procédure générale de synthèse décrite. Le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/acétate d'éthyle (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 20.

#### II-10-Procédure générale de synthèse des dérivés *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptoacrylonitriles **120-127**

Le schéma de synthèse des composés **120-127** est donné ci-après.



A une solution de dérivés *N*-alkylbenzimidazolyl acétonitrile (1 éq) dans le DMSO (3 mL) sont ajoutés à  $T = 0^{\circ}\text{C}$ , le sulfure de carbone (1,1 éq) et 2,1 éq d'hydruure de sodium par petites portions puis agité à température ambiante pendant 4h. La réaction est ensuite refroidie à  $T = 0^{\circ}\text{C}$ , les dérivés agents d'alkylations (1 éq ou 2,1 éq) sont ajoutés gouttes à gouttes. La solution finale est laissée sous agitation à température ambiante pendant 2h, puis versée dans de l'eau. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées séchées sur le sulfate de sodium  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne pour donner les différents composés désirés.

### II-10-1-Synthèse du 2-(*N*-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile **120a**

Le composé **120a** est obtenu à partir du 2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112** (134 mg, 1 éq, 0,783 mmol), le sulfure de carbone (0,052 mL, 1,1 éq, 0,861 mmol), l'hydruure de sodium (65,760 mg, 2,1 éq, 1,644 mmol) et l'iodure de méthyle (1,644 mmol, 2,1 éq, 0,102 mL). La purification est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (2/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

### II-10-2-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(*N*-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **120b**

Le composé **120b** est obtenu à partir du 2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112** (116 mg, 1 éq, 0,678 mmol), du sulfure de carbone (0,045 mL, 1,1 éq, 0,746 mmol), de l'hydruure de sodium (88,650 mmol, 2,1 éq, 1,424 mmol) et du dibromoéthane (0,746 mmol, 1,1 éq, 0,064 mL). Il est obtenu après précipitation du milieu réactionnel dans l'eau et purification par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (2/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

### II-10-3-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-2-(*N*-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acrylonitrile **120c**

La synthèse du composé **120c** a été réalisée à partir du 2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **112** (225 mg, 1éq, 1,314 mmol), du sulfure de carbone (0,087 mL, 1,1 éq,

2,760 mmol), de l'hydrure de sodium (110,4 mg, 2,1 éq, 2,760 mmol) et de l'iodure d'éthane (2,760 mmol, 2,1 éq, 0,222 mL). La purification a été réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

#### **II-10-4-Synthèse du 2-(*N*-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 121a**

La synthèse du composé **121a** a été réalisée à partir du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117a** (300 mg, 1 éq, 1,213 mmol), du sulfure de carbone (0,081 mL, 1,1 éq, 1,334 mmol), de l'hydrure de sodium (101,88 mg, 2,1 éq, 2,547 mmol) et de l'iodure de méthyle (2,547 mmol, 2,1 éq, 0,160 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

#### **II-10-5-Synthèse du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile 121b**

La synthèse du composé **121b** a été réalisée à partir du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117a** (300 mg, 1 éq, 1,213 mmol), du sulfure de carbone (0,081 mL, 1,1 éq, 1,334 mmol), de l'hydrure de sodium (101,88 mg, 2,1 éq, 2,547 mmol) et du dibromoéthane (1,334 mmol, 1,1 éq, 0,115 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne DCM/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

#### **II-10-6-Synthèse du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile 121c**

Le composé **121c** est synthétisé à partir du 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117a** (300 mg, 1 éq, 1,213 mmol), du sulfure de carbone (0,081 mL, 1,1 éq, 1,334 mmol), de l'hydrure de sodium (101,88 mg, 2,1 éq, 2,547 mmol) et de l'iodure d'éthyle (2,547 mmol, 2,1 éq, 0,205 mL). La purification du brut est réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

#### **II-10-7-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 122a**

Le composé **122a** est obtenu à partir du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)acétonitrile **117b** (200 mg, 1 éq, 0,710 mmol), du sulfure de carbone (0,047 mL, 1,1 éq, 0,781 mmol), de l'hydrure de sodium (59,64 mg, 2,1 éq, 1,491 mmol) et de l'iodure de méthyle (1,491 mmol, 2,1 éq, 0,093 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

**II-10-8-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile 122b**

Le composé **122b** est obtenu à partir du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117b** (200 mg, 1 éq, 0,710 mmol), du sulfure de carbone (0,047mL, 1,1éq, 0,781mmol), de l'hydrure de sodium (59,64 mg, 2,1 éq, 1,491 mmol) et du dibromoéthane (0,781 mmol, 1,1 éq, 0,067 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

**II-10-9-Synthèse du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile 122c**

La synthèse du composé **122c** est réalisée à partir du 2-(1-(4-chlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile (200 mg, 1 éq, 0,710 mmol), du sulfure de carbone (0,047 mL, 1,1 éq, 0,781 mmol), de l'hydrure de sodium ( 59,64 mg, 2,1 éq, 1,491 mmol) et de l'iodure d'éthane (1,491 mmol, 2,1 éq, 0,093 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

**II-10-10-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 123a**

Le composé **123a** est obtenu à partir du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117c** (300 mg, 1 éq, 0,949 mmol), du sulfure de carbone (0,063 mL, 1,1 éq, 1,044 mmol), de l'hydrure de sodium (79,72 mg, 2,1 éq, 1,993 mmol) et de l'iodure de méthyle (1,993 mmol, 2,1 éq, 0,124 mL). Il est purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

**II-10-11-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile 123b**

Le composé **123b** est obtenu à partir du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117c** (300 mg, 1 éq, 0,949 mmol), du sulfure de carbone (0,063 mL, 1,1 éq, 1,044 mmol), de l'hydrure de sodium (79,72 mg, 2,1 éq, 1,993 mmol) et du dibromoéthane (1,044 mmol, 1,1 éq, 0,90 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

**II-10-12-Synthèse du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile 123c**

La synthèse du composé **123c** est réalisé à partir du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile **117c** (300 mg, 1 éq, 0,949 mmol), du sulfure de carbone (0,063



mL, 1,1 éq, 1,044 mmol), de l'hydrure de sodium (79,72 mg, 2,1 éq, 1,993 mmol) et de l'iodoéthane (1,993 mmol, 2,1 éq, 0,160 mL). Le brut est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcoEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

#### **II-10-13-Synthèse du 3,3-bis(méthylthio)-2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)**

##### **acrylonitrile 124a**

La synthèse du composé **124a** est réalisée à partir du 2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117d** (250 mg, 1 éq, 0,957 mmol), du sulfure de carbone (1,053 mmol, 1,1 éq, 0,064 mL), de l'hydrure de sodium (1,010 mmol, 2,1 éq, 0,40 mg) et de l'iodométhane (2,010 mmol, 2,1 éq, 0,125 mL). Le brut est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

#### **II-10-14-Synthèse du 2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)**

##### **acétonitrile 124b**

Le composé **124b** est obtenu à partir du 2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117d** (250 mg, 1 éq, 0,957 mmol), du sulfure de carbone (0,064 mL, 1,1 éq, 1,053 mmol), de l'hydrure de sodium (80,40 mg, 2,1 éq, 2,010 mmol) et du dibromoéthane (0,091 mL, 1,1 éq, 1,053 mmol). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

#### **II-10-15-Synthèse du 3,3-bis(éthylthio)-2-(*N*-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)**

##### **acrylonitrile 124c**

La synthèse du composé **124c** est effectuée à partir du 2-(1-phénéthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile (250 mg, 1 éq, 0,957 mmol), du sulfure de carbone (1,053 mmol, 1,1 éq, 0,064 mL), de l'hydrure de sodium (80,40 mg, 2,1 éq, 2,010 mmol) et de l'iodoéthane (2,010 mmol, 2,1 éq, 0,162 mL). La purification est réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

#### **II-10-16-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)**

##### **acrylonitrile 125a**

Le composé **125a** est obtenu à partir du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117e** (150 mg, 1 éq, 0,474 mmol), du sulfure de carbone (0,521 mmol, 1,1 éq, 0,031 mL), de l'hydrure de sodium (0,995 mmol, 2,1 éq, 39,80 mg) et de l'iodure de méthyle (0,995 mmol, 2,1 éq, 0,062 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 21.

**II-10-17-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène) acétonitrile 125b**

Le composé **125b** est obtenu à partir du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117e** (150 mg, 1 éq, 0,474 mmol), du sulfure de carbone (0,521 mmol, 1,1 éq, 0,031 mL), de l'hydrure de sodium (0,995 mmol, 2,1 éq, 39,80 mg) et du dibromoéthane (0,521 mmol, 1,1 éq, 0,045 mL). Il est purifié par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v) suivie du lavage à chaud dans le cyclohexane. Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 24.

**II-10-18-Synthèse du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio) acrylonitrile 125c**

L'obtention du composé **125c** est réalisée à partir du 2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **117e** (150 mg, 1 éq, 0,474 mmol), du sulfure de carbone (0,521 mmol, 1,1 éq, 0,031 mL), de l'hydrure de sodium (0,995 mmol, 2,1 éq, 39,80 mg) et de l'iodoéthane (0,995 mmol, 2,1 éq, 0,080 mL). La purification du brut est effectuée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (4/1 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 26.

**II-10-19-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 126a et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 126b**

Les composés **126a** et **126b** sont obtenus à partir du mélange du 2-(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118a** et du 2-(1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile **118b** (250 mg, 1 éq, 0,957 mmol), du sulfure de carbone (1,053 mmol, 1,1 éq, 0,064 mL), de l'hydrure de sodium (2,010 mmol, 2,1 éq, 0,125 mL) et l'iodure de méthyle (2,010 mmol, 2,1 éq, 0,125 mL). La purification du brut est réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (6/4 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 22.

**II-10-20-Synthèse du 2-(1-benzyl-5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 127a et du 2-(1-benzyl-6-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio) acrylonitrile 127b**

Les composés **127a** et **127b** sont obtenus à partir du mélange du 2-(1-benzyl-5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acétonitrile et du 2-(1-benzyl-6-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl) acéto-

nitrile (200 mg, 1 éq, 0,710 mmol), du sulfure de carbone (0,781 mmol, 1,1 éq, 0,047 mL), de l'hydrure de carbone (1,491 mmol, 2,1 éq, 0,060 g) et de l'iodure de méthyle (1,491 mmol, 2,1 éq, 0,093 mL). La purification du brut est réalisée par chromatographie sur colonne cyclohex/AcOEt (7/3 v/v). Les données RMN et SM sont consignées dans le tableau 22.

### **II-11-Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole**

A une solution d'OPDA (10 g, 1 éq, 92,473 mmol) dans 100 ml de DMF est ajoutée le sulfure de carbone (138,709 mmol, 1,5 éq, 8,40 mL) puis le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau. Les précipités formés sont filtrés puis le brut est recristallisé dans le mélange eau-éthanol pour donner le 2-mercapto benzimidazole.

### **II-12-Synthèse du 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile**

A une solution de 2-mercaptobenzimidazole (1,5 g, 1 éq, 10 mmol) dans 40 mL de DMF sous agitation sont ajoutés le 2-chloroacétonitrile (10 mmol, 1 éq, 0,629 mL), le carbonates de potassium (5,528 g, 4 éq, 40 mmol) et le bromure de tétrabutyl ammonium (TBAB) (0,04 g, 0,01 éq, 0,124 mmol). Après trois heures d'agitation du mélange réactionnel à température ambiante, le chlorure de benzyle (10 mmol, 1 éq, 1,148 mL) est ajouté puis le mélange final est agité à température ambiante pendant trois heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau, les précipités formés sont filtrés, séchés puis le résidu est purifié par trituration à chaud dans l'hexane pour donner le produit désiré.

### **II-13-Synthèse du 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio)-3,3bis(méthylthio)acrylonitrile et du 1-benzyl-2-(méthylthio)-1H-benzimidazole**

A une solution de 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile (0,5 g, 1 éq, 1,790 mmol) dans le DMSO sont ajoutés à T = 0°C, le sulfure de carbone (1,969 mmol, 1,1 éq, 0,119 mL) et l'hydrure de sodium (0,150 g, 2,1 éq, 3,759 mmol) par petites portions puis agité à température ambiante pendant 4h. La réaction est ensuite refroidie à T = 0°C puis l'iodure de méthyle (3,759 mmol, 2,1 éq, 0,234 mL) est ajouté goutte à goutte. La solution finale est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis versé dans l'eau. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant est réduit sous pression. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice DCM/ cyclohex (4/1 v/v) suivie de l'acétate d'éthyle 100%. Une deuxième purification a été effectuée par chromatographie sur plaque en verre.

### III-TESTS ANTIFONGIQUES DES BENZYMIDAZOLY DIMERCATO-PROPÉNONES ET DIMERCAPTO-ACRYLONITRILES

L'évaluation antifongique des composés a été réalisée sous la supervision du Professeur Ponchong Apollos de l'Université Jos (Nigéria). Certains composés ont été évalués et leurs activités ont été comparées à celle de l'Itraconazole utilisé comme référence (Figure 30).

L'Itraconazole a été le premier azolé actif contre les dermatophytes, les levures, les champignons filamenteux ainsi que les champignons dimorphiques<sup>[125]</sup>. Il est efficace contre l'aspergillose, les candidoses et les mycoses endémiques<sup>[126]</sup>.

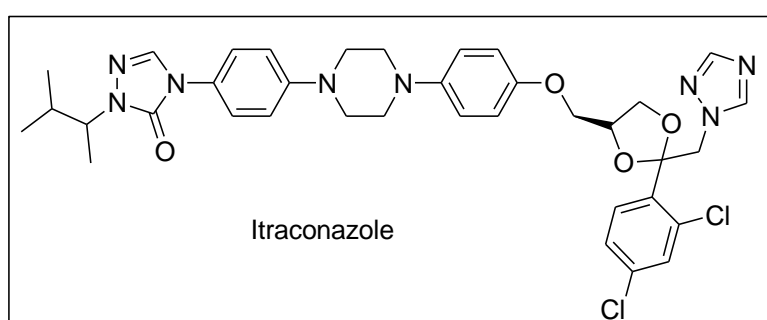


Figure 32 : Référence médicamenteuse antifongique

#### III-1-Micro-organismes

L'activité antifongique a été réalisée sur quatre espèces du genre *Aspergillus* (*Aspergillus niger*, *Apergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus terreus*). Ces espèces ont été fournies par l'Institut National de Recherche Vétérinaire de l'Etat du Nigéria. L'innoculum des sources fongiques a été maintenu sur Sabouraud Dextrose Agar (SDA) à 37°C.

#### III-2- Préparation de l'innoculum Fongique

Les spores de la surface des géloses ont été recueillies à l'aide d'une aiguille d'inoculation et mises en suspension dans 3-4 mL d'eau distillée stérile. Le mélange a été homogénéisé et les particules lourdes ont pu se déposer. La suspension homogène a été ajustée à 0,5 McFarland équivalant à la turbidité de la suspension ajustée avec un spectrophotomètre à 530 nm pour obtenir une concentration finale correspondant à celle d'un étalon de 0,5 McFarland pour les moisissures ( $0,4-5 \times 10^6$  UFC/mL<sup>[127]</sup>).

### III-3- Reconstitution des composés

Les composés purifiés ont été reconstitués dans 10 % de tween 80. Une masse de 0,002 g est dissoute dans 4 mL de tween 80 à 10 % pour obtenir une solution mère de 500 µg/mL. Une dilution en série a été effectuée pour préparer des concentrations de 100 µg/mL, 80 µg/mL, 60 µg/mL, 40 µg/mL et 20 µg/mL.

### III-4-Préparation de solutions antifongiques

Une masse de 0,002 g d'Itraconazole (antifongique de référence d'une pureté de 100 %) dans 4 ml d'eau distillée stérile à 50 % d'acétone pour obtenir une concentration de 100 µg/mL. Une double dilution a été effectuée et les concentrations suivantes ont été utilisées : 100 µg/ml, 80 µg/mL, 60 µg/mL, 40 µg/mL, et 20 µg/mL<sup>[128]</sup>.

### III-5-Evaluation de l'activité antifongique *in vitro* des composés sur les espèces d'*aspergillus*

Après solidification du milieu, un foreur de liège stérile de 6 mm est utilisé pour creuser neuf puits équidistants de 2,5 mm de profondeur sur les plaques d'agar. Les puits sont forés loin l'un de l'autre pour éviter le chevauchement des zones d'inhibition, à une distance d'au moins 24 mm l'un de l'autre. Ce qui permet une distance d'environ 10 mm au bord de la plaque<sup>[129,130]</sup>. Les composés (50 µL) sont ensuite placés dans des puits. Les plaques sont laissées au repos sur un banc de laboratoire de niveau pendant une heure pour permettre une migration adéquate de la solution du composé dans le milieu dans des conditions aseptiques strictes<sup>[131]</sup>. La culture a été incubée pendant 48 à 96 heures à 37°C. L'évaluation de l'activité antifongique ou de la sensibilité des espèces fongiques aux composés est déterminée en mesurant la taille moyenne des zones d'inhibition (y compris le diamètre des puits) sur la surface de la gélose autour des puits à l'aide d'un micromètre à vis. Pour tenir compte de l'effet inhibiteur du solvant, des témoins négatifs et positifs ont été inclus pour toutes les espèces fongiques, 50 % d'acétone dans de l'eau distillée stérile servant de témoin négatif tandis que l'Itraconazole, l'antifongique de référence servait de témoin positif<sup>[132]</sup>.

## CONCLUSION GENERALE

L'objectif général de notre travail de thèse est de synthétiser de nouvelles molécules dérivées du benzimidazole par pharmacomodulation.

Le premier volet a consisté à la conception de nouveaux profils chimiques du benzimidazole substitué en position 1 par les groupements alkyles et en position 2 par les groupes fonctionnels dimercaptoacrylonitriles ou dimercaptopropénones. La juxtaposition du groupement 1-(4-chlorobenzyl) benzimidazole du chlormidazole à l'enchaînement dimercaptoacrylonitrile du luliconazole a permis d'établir le profil chimique des benzimidazolyl dimercaptoacrylonitriles. Ce profil subit trois variations structurales. La première variation a consisté au remplacement de la fonction acrylonitrile des dimercaptoacrylonitriles à son analogue fonctionnel de type propénone pour aboutir au groupement dimercapto-propénone en position 2 du benzimidazole. La deuxième variation a consisté soit au maintien du groupement parachloro benzyle en position 1 du benzimidazole, à la duplication de l'atome de chlore sur le groupement benzyle à l'instar du dichloro phényle de Luliconazole ou à la suppression de l'atome de chlore sur le groupement benzyle, soit par le remplacement du groupement parachloro benzyle en position 1 du benzimidazole par le groupement méthyle. La dernière variation a consisté à la substitution du noyau benzimidazole en position 5 par des groupements halogénés tels que le chlore, le nitro ou par le groupement méthyle.

Le deuxième volet a consisté à synthétiser de nouveaux dérivés de la dimercaptopropénone et du dimercaptoacrylonitrile à support benzimidazolique avec des rendements respectifs de 21-80 % et 59-98 % à partir de dérivés de 2-acétylbenzimidazoles *N*-alkylés et de 2-benzimidazolylacétonitrile *N*-alkylés. Les rendements de ces composés sont influencés par les groupements en positions 1, 2, 5 et/ou 6 du benzimidazole. Les dérivés intermédiaires 2-acétylbenzimidazoles *N*-alkylés et 2-benzimidazolylacétonitriles *N*-alkylés ont respectivement été préparés avec des rendements de la dernière étape de 47-92 % et 45-83 %.

En vue d'exalter l'activité anti-infectieuse des dérivés de la dimercaptopropénone synthétisés, les groupements S-éthyle d'un des dérivés de la dimercaptopropénone ont été remplacés par une amine cyclique provenant de la morpholine, de la 1-méthylpipérazine et de la pyrrolidine. Ces réactions ont permis d'obtenir les *N*-benzylbenzimidazolyl dimorpholino propénone, *N*-benzylbenzimidazolyl-bis(4-méthylpipérazinyl)propénone et *N*-benzylbenzimidazolylcarboxylate d'éthyle résultants avec des rendements respectifs de 47%, 48% et 53%. En vue d'exalter l'activité anti-infectieuse des dérivés du dimercaptoacrylonitrile, un atome de soufre a été introduit comme *linker* entre le noyau du benzimidazole et l'enchaînement dithiol

acrylonitrile. Le 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio) acétonitrile résultant a été obtenu avec un rendement de 80% à partir du 2-mercaptobenzimidazole. Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ainsi que par spectrométrie de masse.

Le troisième volet de ce travail a consisté à évaluer l'activité antifongique *in vitro* de douze (12) nouveaux dérivés de la série de la dimercaptopropénone et de six (6) nouveaux dérivés de la série du dimercaptoacrylonitrile à support benzimidazolique vis-à-vis de quatre espèces du genre *Aspergillus* que sont *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus terreus*. Ces nouvelles molécules, dont le profil chimique combine des groupes pharmacophores, possèdent des activités antifongiques sur les quatre souches fongiques évaluées. Ces activités dépendent des souches utilisées et des modulations effectuées. Elles sont particulièrement influencées par les groupements en positions 1, 2, 5 et/ou 6 du benzimidazole. Les profils chimiques des *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptopropénones et *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptoacrylonitriles apparaissent comme des profils à forte potentialité antifongique. Ce travail de recherche constitue une contribution à la recherche de nouvelles molécules permettant de lutter efficacement contre les maladies fongiques.

## PERSPECTIVES

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives. Il s'agit :

- de poursuivre les modulations sur les composés avec le soufre comme *linker* et d'introduire de nouveaux *linkers* tels les atomes d'oxygène et d'azote ;
- d'évaluer l'activité antifongique des autres composés synthétisés ;
- de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des composés testés;
- d'évaluer la toxicité des composés actifs ;
- de vérifier l'impact de la suppression du groupement benzyle sur les activités.
- d'évaluer l'activité antifongique des molécules sur d'autres germes tel que *Candida*.
- d'étendre les tests biologiques à d'autres activités notamment les activités anthelminthiques et antiplasmodiales.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. S. Selvakumar, I. Sudeer Babu, N. Chidambaranatha. Pharmacological evaluation of some potent 2substituted benzimidazolyl chalcones for analgesic, anti-inflammatory, anthelmintic and central nervous system activities. *International Journal of Phytopharmacology*, **2012**, 163-172.
2. Ouattara Mahama, Sissouma Drissa, Yavo William, Kone W. Mamidou. Synthèse et criblage antiplasmodial de quelques benzimidazolyl-chalcones. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **2015**, 9(3), 1697- 1710.
3. Baviskar B.A, Baviskar B, Shiradkar M.R, Deokate UA, Khadabadi S.S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Benzimidazolyl Chalcones. *E-Journal of Chemistry*, **2009**, 6(1), 196-200.
4. Coulibaly Songuigama, N'guessan D. Jean-Paul, Koné W Mamidou, Sissouma Drissa, Ouattara Mahama. Anticandidotic Activities of New Chalcones Vectorised By Benzimidazole against a Strain of Candida Albicans Pharmacoresistance to Azoles. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **2018**, 11-16.
5. Zon Doumadé, Koné Aboudramane, Ouattara Mahama, Kone W. Mamidou, Sissouma Drissa. Synthèse et activités antifongiques de nouveaux benzimidazoles à fonction 2-arylacrylonitrile ou 2-cyanoarylpropénone. *Rev Ivoir Sci Technol*. **2014**, 41-53.
6. Pan Thian, He Xin, Chen Bing, Chen Hui, Geng Guannan, Luo Haihua, Zhang Hui, Bai Chuan. D-evelopment of benzimidazole derivatives to inhibit HIV-1 replication through protecting APOBEC3G protein. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 95, 500-513.
7. Cheng-Ying Hsieh, Pi-Wen Ko, Yu-Jui Chang, Mohit Kapoor, Yu-Chuan Liang, Hsueh-Liang Chu, Hui-Hsien Lin, Jia-Cherng Horng, Ming-Hua Hsu. Design and Synthesis of Benzimidazole-Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules*. **2019**, 24 (18), 3259-3276.
8. Fatmah A. S. Alasmay, Anna M. Snelling, Mohammed E. Zain, Ahmed M. Alafeefy, Amani S. Awaad, Nazira Karodia. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules*. **2015**, 20 (8), 15206-15223.
9. Bipin Gadhiya, Mahesh Rajput, A.H. Bapodra, K.D. Ladva. Design, synthesis and evaluation of antimicrobial activities of some novel 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl derivatives clubbed with 1benzimidazole. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. **2016**, 25-33.
10. Sarika Saini, Dhiman Neerupma, Aman Mittal, Gaurav Kumar. Synthesis and antioxidant activity of the 2-methyl benzimidazole. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. **2016**, 6(3), 100-102.



11. Surineni G, Gao Y, Hussain M, Liu Z, Lu Z, Chhotaray C, Islam M.M, Hameed H.M.A, Zhang T. Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of novel benzimidazole tethered allylidenehydrazinylmethylthiazole derivatives as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Medchemcomm*. **2019**, 49–60.
12. Zhang H.Z, Damu G.L, Cai G.X, Zhou C.H. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole. *Eur J Med Chem*. **2013**, 329–344.
13. Kotaiah Y, Nagaraju K, Harikrishna N, Venkata Rao C, Yamini L, Vijjulatha M. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)selenopheno[2,3-d]pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 75, 195-202.
14. Garnica Marcia, Nucci Marcio. Infections fongiques émergentes. *Ann Nestlé [Fra]*. **2009**,67(3), 135-142.
15. Carle Sylvie, B.Pharm. Les antifongiques dans le traitement des infections invasives. *Pharmactuel*. **2003**, 25-41.
16. Morgan Juliette, Meltzer Martin I, Plikaytis Brian D, Sofair Andre N, Huie-White Sharon, Wilcox Steven, Harrison Lee H, Seaberg Eric C, Hajjeh Rana A, Teutsch Steven M. Excess Mortality, Hospital Stay, and Cost Due to Candidemia: A Case-Control Study Using Data From Population-Based Candidemia Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2005**, 26 (6), 540-547.
17. Guillot Jacques, Dannaoui Eric. La résistance aux antifongiques : importance en médecine humaine et vétérinaire. *Bul Acad. Vét. France*. **2016** (4), 314-319.
18. World Health Organization. Soil-Transmitted Helminth Infections. **2017**.
19. Etter E, Chartier C, Hoste H, Pors I, Lefrileux Y, Broqua, C.; Vallade, S.; Goudeau, C Parasitisme Par Les Nematodes Du Tube Digestif et Utilisation Du Pâturage : Epidemiologie de l'infestation Dans Les Troupeaux Caprins Laitiers En France. *Epidémiol Santé Anim*. **2000**, 37, 75–86.
20. Achi Y. L, Zinsstag Jakob, Yeo N, Dea V, Dorchie Philippe. Les Nématodes GastroIntestinaux des Bovins de La Région Des Savanes de La Côte-d'Ivoire : Enquête d'abattoir. *Rev. Médecine Vét*. **2003**, 154 (2), 105–112
21. Hobrecker F. Ueber Reductions produkte der Nitracetamidverbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1872**, 5(2), 920-924.
22. Phillips Montague Alexandra. CCCXVII.—The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*. **1928**, 2393-2399.
23. Van Allan J. A; Deagon B. D. *Org Synth Collect Wiley N Y*. **1963**.

24. Todor G. Deligeorgiev, Stefka S. Kaloyanova, Lesev Y. Nedyalko, Vaquero J. Juan. An environmentally benign procedure for the synthesis of substituted 2-thiobenzothiazoles, 2-thiobenzoxazoles, 2-thiobenzimidazoles, and 1,3-oxazolopyridine-2-thiols. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2011**, 142 (9), 895-899.
25. Leonard Nelson J, Curtin David Y, Beck Karl M. Sulfonate Salts of Substituted Benzimidazoles. *Journal of the American Chemical Society*. **1947**, 69 (10), 2459-2461.
26. Babu Sridhar Gummadi, Rajani Nanam, Malathy S. Puttireddy, Srinivas Bethi, Kulandaivelu Umasankar, Rao Jupally Venkateshwar. Synthesis, characterization and evaluation of novel N-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-isatinyldene-hydrazinecarboxamide derivatives as anti-inflammatory agents. *Der Pharma Chemica*. **2010**, 196-204.
27. Mohanazadeh Farajollah, Nami Navabe, Hosseini Samine Sadat. Efficient Synthesis of 2-Arylamino-2-imidazolines and 2-Amino-benzimidazoles with Aminoiminomethanesulfonic Acid Derivatives. *Chinese Journal of Chemistry*. **2011**, 29 (5), 1055-1058.
28. Kasthuri Mahesh, Babu Sharath H, Kumar Shiva K, Sudhakar Ch, Kumar Nagendra P.V. A Facile Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles and 2-Aminobenzimidazoles Using N-Cyano-N-phenyl-p-toluenesulfonamide (NCTS) as an Efficient Electrophilic Cyanating Agent. *Synlett*. **2015**, 26 (07), 897-900.
29. Zhen Wang, Qiongli Zhao, Jiao Hou, Wenquan Yu, Junbiao Chang. Iodine-mediated direct synthesis of multifunctional 2-aminobenzimidazoles from N-substituted diaminoarenes and isothiocyanates. *Tetrahedron*. **2018**, 2324-2329.
30. Sugumaran M, Kumar Yokesh M. Synthesis and Biological Activity of Novel 2, 5-Disubstituted Benzimidazole Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. **2012**, 4(1), 80-83.
31. Hosamani K.M., Hiremath V.B, Harisha R.S, Halligudi S.B. Synthesis of novel 2-alkyl substituted oleobenzimidazole derivatives using ethylene glycol as solvent. *Can J Chem*. **2008**, 1030-1033.
32. Srinivas K, Dubey P. K. A facile and "Green" synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Der Chemica Sinica*. **2014**, 5 (2), 114-117
33. Ramanatham Vinodkumar, Sanjay Dashrath Vaidya, Bobba Venkata Siva Kumar, Umesh Nanasahab Bhise, Shekar Bhaskar Bhirud, Uday Chandrakant Mashelkar. Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel N-substituted 2-(4-styrylphenyl)-1H-benzimidazole and N-substituted-3[4-(1H-benzimidazole-2-yl)-phenyl]-acrylic acid tert-butyl ester. *Arkivoc*. **2008**, 14, 37-49.
34. Mochona Bereket, Lea Laine, Gangapuram Madhavi, Mateeva Nelly, Ardley Tiffany, Redda K. Kinf. Synthesis of 2-(N-benzylpyrrolyl)-benzimidazoles using polyphosphoric

- acid prompted cyclocondensation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2010**, 47 (6), 1367-1371.
35. Harkala Ji Karna, Eppakayala Laxmimanarayanga, Maringanti Thirumala Chary. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-linked 1,2,3-triazole congeners as agents. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*. **2014**, 4(1),
36. Dipankar Chakraborty, K. Govinda Rao. Synthesis and analgesic activity evaluation of some novel benzimidazole derivatives. *International Journal of Inventions in Pharmaceutical Sciences*. **2014**, 588-592.
37. Mohan Babu Maradolla, Sunil Kumar Allam, Amaravathi Mandha, G. V. P. Chandramouli. One pot synthesis of benzoxazoles, benzthiazoles and benzimidazoles from carboxylic acids using ionic liquid. *Arkivoc*. **2008**, (15), 42-46.
38. Bhagat B, Saket, Sutar B Yogesh, Manohar Yodesh, Telvekar N. Vikar. Diphosphorus Tetraiodide (P<sub>2</sub>I<sub>4</sub>): An Efficient Catalyst for Synthesis of 2-Aryl-1,3-benzazoles via Cyclocondensation of o-Amino/Mercaptan/Hydroxy Anilines with Aryl Acids. *Asian J Chem*. **2018**, 30 (2), 376-380.
39. Alaqeel Shatha Ibrahim. Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*. **2017**, 21 (2), 229-237.
40. Sachin kumar, K.K. Jha, Anuj Mittal, Shekhar singh. Benzimidazole : An Overview. *International Journal Of Pharma Professional's Research*. **2014**, 1090-1096.
41. Chandrashekar G. Devkate, Khandu D. Warad, Mahendra B. Bhalerao, Digambar D Gaikwad, Mohammad Idrees M Siddique. Environmentally Benign Synthesis of 2-aryl Benzimidazoles and their Antibacterial Screening. *Der Pharma Chemica*. **2017**, 9 (14), 115-118.
42. Akbar Mobinikhaledia, Ahmad Hamtab, Mehdi Kalhorc, Mehdi Shariatzadeh. Simple Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazoles Using Sodium Hexafluoroaluminate, Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>, as an Efficient Catalyst. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. **2014**, 13 (1), 95-101
43. Poor Heravi Mohammad Reza, Ashori Marjan. Boric Acid Catalyzed Convenient Synthesis of Benzimidazoles in Aqueous Media. *Journal of Chemistry*. **2013**, 1-5.
44. Zahed Karimi-Jaberi, Mohammad Amiri. An Efficient and Inexpensive Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles in Water Using Boric Acid at Room Temperature. *E-Journal of Chemistry*. **2012**, 9 (1), 167-170.
45. Satish S. Birajdar, Girish D. Hatnapure, Ashish P. Keche, Vandana M. Kamble. Synthesis of 2-Substituted-1 H-Benzo[d]imidazoles through Oxidative Cyclization of O-

- Phenylenediamine and Substituted Aldehydes using Dioxane Dibromide. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. **2014**, 487-493.
46. Sandeep D. Pardeshi, Shivaji Nivrutti Thore. Mild and Efficient Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles in Water Using SDS. *International Journal of Chemical and Physical Sciences*. **2015**, 300-307.
47. Jawad Kadhim Abdullah, Chazi Kazim Ali. Synthesis and Characterization of Benzimidazole by Using o-Phenylenediamine with Different Aldehydes and Carboxylic Acids in the Presence of  $\rho$ -TSOH as a Catalyst. *Orient J. Chem.* **2018**, 34 (4), 2131-2136.
48. Aniket P. Sarkate, Shantanu D. Shinde, Anagha O. Barde, Adjinkya P. Sarkate. Iodine catalyzed convenient synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1 H-benzimidazole in aqueous media. *Int J Chem Res* **2015**, 496-500.
49. Bratulescu George. Direct conversion of alkyl halides into benzimidazoles using pyridine-N-oxide and 1,2-diaminobenzenes. *Arkivoc*. **2017**, 4, 95-103.
50. De Luca Lidia, Porcheddu Andrea. Microwave-Assisted Synthesis of Polysubstituted Benzimidazoles by Heterogeneous Pd-Catalyzed Oxidative C-H Activation of Tertiary Amines. *Eur J Org Chem*. **2011**, 29, 5791-5795.
51. Selvam K, Swaminathan M. An easy one-step photocatalytic synthesis of 1-aryl-2-alkylbenzimidazoles by platinum loaded TiO<sub>2</sub> nanoparticles under UV and solar light. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52 (26), 3386-3392.
52. Oh Sangmi, Kim Sungbum, Kong Sunju, Yang Gyongseon, Lee Nakung, Han Dawoon, Goo Junghyum, Siqueira-Neta Jair L, Freita-Junior Lucio H, Song Rita. Synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 84, 395-403.
53. Huang Xiang-Rong, Liu Qi, Wang Jing, Xiao Jun-An, Yang Hua. Solvent-effects tuning the catalytic reactivity of prolinamides in asymmetric aldol reactions. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, 25 (24), 1590-1598.
54. Tian Junjun, Vandermosten Leen, Peigneur Steve, Moreels Lien, Rozenski Jef, Tytgat Jan, Herdewijn Piet, Van Den Steen Phillipe. Astemizole analogues with reduced hERG inhibition as potent antimalarial compounds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2017**, 25 (24), 6332-6344.
55. Sluiter Jonas, Christoffers Jens. Synthesis of 1-Methylbenzimidazoles from Carbonitriles. *Synlett*. **2009**, 1, 63-66.
56. Valdez-Padilla David, Rodríguez-Morales Sergio, Hernández-Campos Alicia, Hernández-Luis Francisco, Yépez-Mulia Lilian, Tapia-Contreras Amparo, Rafael Castillo. Synthesis

- and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2009**, 17 (4), 1724-1730.
57. Demirayak Şeref, Yurttaş Leyla. Synthesis and anticancer activity of some 1,2,3-trisubstituted pyrazinobenzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. **2014**, 29(6), 811-822.
58. Zhou Zhixu, Zhang Yalu, Yan Ning, Wang Yude, Sun Tiemin. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,3,5-triazines Derivatives as Potent Antitumor Agents. *Medicinal Chemistry*. **2015**, 5 (8), 345-350
59. Ashisk Kumar Tewari, Anil Mishra. synthesis and antiviral activities of N-substitued-2-substitued -benzimidazole derivatives. *India Journal of Chemistry*. **2006**, 489-493.
60. S. Chandhrasekar, Shameela Rajam, Christina Ruby Stella, Maruthamuthu. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of N-substitued 2substitued-benzimidazole derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **2012**, 4934-4940.
61. Gund Dnyandev Radhu, Dashrath Vaidya Sanjay. synthesis, anti bacterial, and anti fungal activities of some novel N-substitued 2-(4-styrylphenyl)-1h-benzimidazoles. *Int Res J Pharm*. **2014**, 5 (2),75-79.
62. Uday Kalidhar, Rajinder Kumar, Amandeep Kaur. Synthesis, Spectral Studies and Biological Evaluation of Some Benzimidazole Derivatives containing Sulfonamide. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. **2012**, 1072-1083.
63. Sethi Ritchu, Arora Sandeep, Jain Neelam, Jain Sandeep. Mannich Bases of 2-Substitued Benzimidazoles - A Review. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*. **2015**, 3 (2), 97-111.
64. Misbah ur Rehman, Muhammad Imran, Muhammad Arif, Muhammad Farooq. Mannich Base derivatives of Benzimidazole: Synthesis and Antimicrobial properties – A Short Review. *World Applied Programming*. **2013**, 3 (12), 558-564.
65. Roman Gheorghe. N-Alkylation of benzimidazoles with ketonic Mannich bases and the reduction of the resulting 1-(3-oxopropyl)benzimidazoles. *Central European Journal of Chemistry*. **2012**, 10 (5), 1516-1526
66. Shieh Wen-Chung, Lozanov Mario, Repič Oljan. Accelerated benzylation reaction utilizing dibenzyl carbonate as an alkylating reagent. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44 (36), 6943-6945.
67. Zhang-Gao Le, Zhen-Chu Chen, Yi Hu, Qin-Guo Zhengd. Organic Reactions in Ionic liquids: N-Alkylation of Phthalimide and Several Nitrogen Heterocycles. *Synthesis*. **2004**, 208-212.

68. Mariappan Gurusamy, Hazarika R,ajib Alam Faruk, Karki Rashmi, Patangia Uddhav, Nath Shyamalendu. Synthesis and biological evaluation of 2-substituted benzimidazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **2015**, 8 (5), 715-719.
69. Ahamed Mohammed R, Narren Shetha F, Sadiq Amal S. Synthesis of 2-Mercaptobenzimidazole and Some of its Derivatives. *Journal of Al-Nahrain University*. **2013**, 16 (2),77-83.
70. Cruz Alejandro, Padilla-Martínez Itzia I, García-Báez Efrén V, Guerrero-Muñoz Gerardo. Synthesis and Structure of Sulfur Derivatives from 2-Aminobenzimidazole. *Molecules*. **2014**, 19 (9), 13878-1393.
71. Shaimaa Adnan, Kasim Hassan, Hassan Thamer. Synthesis and Identification some of heterocyclic compounds from 2-Aminobenzimidazole. *Iraqi National Journal of Chemistry*. **2014**, 66-75.
72. Akbar Mobinikhaledi, Naser Forughifar, Mehdi Kalhor. An efficient synthesis of Schiff bases containingbenzimidazole moiety catalyzed by transition metal nitrates. *Turk J Chem*. **2010**, 367-373.
73. Herdewijn Yun, Wu Bagen, Yang Jun, Robinson Dale, Risen Lisa, Ranken Ray, Blyn Lawrence, Sheng Suzie, Swayze Eric E. 2-Piperidin-4-yl-benzimidazoles with broad spectrum antibacterial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2003**, 13 (19), 3253-3256.
74. Güven Özden Özel, Erdoğan Taner, Göker Hakan, Yıldız Sulhiye. Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2007**, 17 (8), 2233-2236.
75. Chaudhari B. Raju, Rindhe S. Sahebrao. Synthesis and antimicrobial activities of novel substituted 8-(1-alkyl/alkylsulphonyl/alkoxycarbonyl-benzimidazol-2-ylmethoxy)-5-chloroquinolines. *J Serb Chem Soc*. **2011**, 76 (9), 1199-1206.
76. Karataş Hacer, Alp Mehmet, Yıldız Sulhiye, Göker Hakan. Synthesis and Potent In vitro Activity of Novel 1H-Benzimidazoles as Anti-MRSA Agents. *Chemical Biology and Drug Design*. **2012**, 80 (2), 237-244.
77. Padalkar S. Vikas, Borse N. Bhushan, Gupta D. Vinod, Phatangare R. Kiran, Patil S. Vikas, Umape G. Prashant, Sekar N. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **2016**, 9, S1125-S1130.
78. Naaz Farha, Srivastava Ritika, Singh Anuradha, Singh Nidhi, Verma Rajesh, Singh K. Vishal, Singh K. Ramendra. Molecular modeling, synthesis, antibacterial and cytotoxicity evaluation of sulfonamide derivatives of benzimidazole, indazole, benzothiazole and thiazole. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2018**, 26 (12), 3414-3428.

79. Parmender Singh Rathee, Ritu Dhankar, Sunny Bhardwaj, Monika Gupta, Rakesh Kumar. Synthesis and Antimicrobial studies of novel Benzimidazole derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. **2011**, 127-130.
80. Sissouma Drissa, Ouattara Mahama, Kone W, Mamidou. Synthesis and antifungal activities of some benzimidazolyl-chalcones, analogues of chlormidazole. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2015**, 9 (12), 418-423.
81. Si Weijie, Zhang Tao, Li Yaofa, She Dongmei, Pan Wenliang, Gao Zhanlin, Ning Jun, Mei Xiangdong. Synthesis and biological activity of novel benzimidazole derivatives as potential antifungal agents. *Journal of Pesticide Science*. **2015**, 41 (1), 15-19.
82. Hamdan S. Al-Ebaisat. Synthesis and Biological Activities of Some Benzimidazoles Derivatives. *J Appl Sci Environ Manage*. **2011**, 15 (3), 451-454.
83. Woolley D. W. Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *J Biol Chem*. **1944**, 225–232.
84. Snehlata Yadav, Balasubramanian Narasimhan, Siong Meng Lim, Kalavathy Ramasamy, Mani Vasudevan, Syed Adnan Ali Shah, Abhishek Mathur. Synthesis and evaluation of antimicrobial, antitubercular and anticancer activities of benzimidazole derivatives. *egyptian Journal of basic and applied*. **2018**, 100-109.
85. Valdez Juan, Cedillo Roberto, Hernández-Campos Alicia, Yépez Lilián, Hernández-Luis Francisco, Navarrete-Vázquez Gabri. Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. **2002**, 12 (16), 2221-2224.
86. Ouattara Mahama, Sissouma Drissa, Koné W. Mamidou, Menan E. Herve, Touré Sekou, Ouattara Lassina. Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid Benzimidazolyl-chalcone derivatives. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. **2011**, 10 (6), 767-775.
87. Townsend L.B, Wise D.S. The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. *Parasitology Today*. **1990**, 6 (4), 107-112.
88. Sreena K, Ratheesh R, Rachana M, Poornima M, Shyni C. Synthesis and Anthelmintic Activity of Benzimidazole Derivatives. *Hygeia*. **2009**, 21-22.
89. Babu I. Sudheer, Selvakumar S. An Antibacterial, Antifungal and Anthelmintic Evaluations of Some Synthesized Chalcone Derived Benzimidazoles. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. **2013**, 10 (2), 891-896.
90. Kapoor Archana, Dhiman Naiya. Anticancer evaluation of 2-aryl substituted benzimidazole derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole nucleus. *Der Pharmacia Lettre*. **2016**, 149-56.
91. Kone Aboudramane, Ouattara Mahama, Zon Doumande, Chany Anne-Caroline, Collet Sylvain, Sissouma Drissa, Adjou Ane. Synthesis and cytotoxic activities of 3-

- benzimidazolyl-chalcones derivatives. *World Journal of Pharmaceutical Research*. **2018**, 1589-1601.
92. Cheng Jun, Xie Jiangtao, Luo Xianjin. Synthesis and antiviral activity against Coxsackie virus B3 of some novel benzimidazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2005**, 15 (2), 267-269.
93. Budow Simone, Kozłowska Mariola, Gorska Agata, Kazimierczuk Zygmunt, Eickmeier Henning, La Colla Paolo, Gosselin Gilles, Seela Frank. Substituted benzimidazoles: antiviral activity and synthesis of nucleosides. *Arkivoc*. **2009**, 225-250.
94. Zhao Yanfang, Liu Yajing, Chen Dong, Wei Zengquan, Liu Wenzhao, Gong Ping. Synthesis and biological evaluation of 1H-benzimidazol-5-ols as potent HBV inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, 20 (24), 7230-7233.
95. Li Yun-Fei, Wang Gui-Feng, Luo Yu, Huang Wei-Gang, Tang Wei, Feng Chun-Lan, Shi Li-ping, Ren Yu-Dan, Zuo Jian-Ping, Lu Wei. Identification of 1-isopropylsulfonyl-2-amine benzimidazoles as a new class of inhibitors of hepatitis B virus. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**, 42 (11-12), 1358-1364.
96. Mariappan Gurusamy, Hazarika Rajib, Alam Faruk, Karki Rashmi, Patangia Uddhav, Nath Shyamalendu. Synthesis and biological evaluation of 2-substituted benzimidazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **2015**, 8 (5), 715-719.
97. Indira M. Madawali, Kusal K. Das, Gaviraj. E. N, Navanath. V. Kalyane, Shivakumar. B. Synthesis And Anti-Inflammatory Activity of Some New 2- Chloro-3-[3-(6-Nitro-1H-Benzimidazol-2-Yl)-1H-Pyrazol-5- Yl]Quinolines. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. **2018**, 83-88.
98. Siddiqui Nadeem, Alam M. Shamsheer, Sahu Meeta, Yar M. Shahar, Alam Ozair, Siddiqui Ahmad Jamshed Mohammad. Antidepressant, Analgesic Activity and SAR Studies of Substituted Benzimidazoles. *Asian Jour Pharmac Rese*. **2016**, 6 (3), 170.
99. Mohanty Kumar Sujit, Khuntia Anuradha, Yellasubbaiah N, Ayyanna C, Naga Sudha B, Harika Sai M. Design, synthesis of novel azo derivatives of benzimidazole as potent antibacterial and anti tubercular agents. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. **2018**, 7 (4), 646-651.
100. Keng Yoon Yeong, Ashraf Ali Mohamed, Choon SooTan, Ismail Rusli, Chee Wei Ang, Suresh Kumar Raju, Osman Hasnah, Beevi Farzana. Antituberculosis: Synthesis and Antimycobacterial Activity of Novel Benzimidazole Derivatives. *BioMed Research International*. **2013**, 1-6.
101. Shimomura I, Yokoi A, Kohama I, Kumazaki M, Tada Y, Tatsumi K, . Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Lett*. **2019**, 451, 11-22.

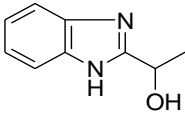
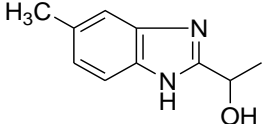
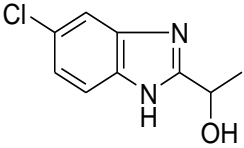
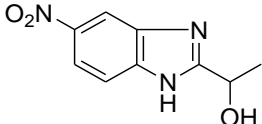
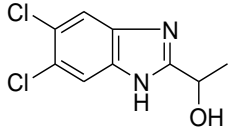
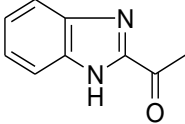
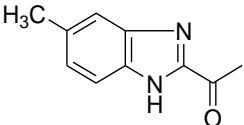
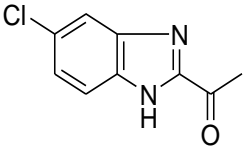
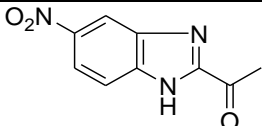
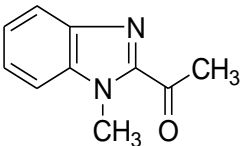


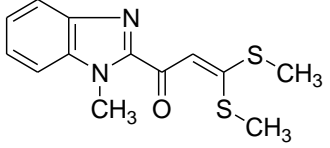
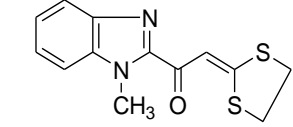
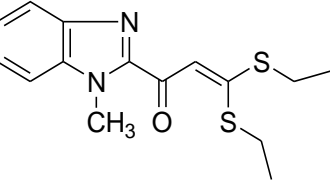
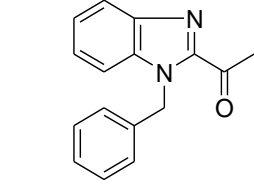
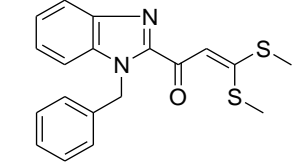
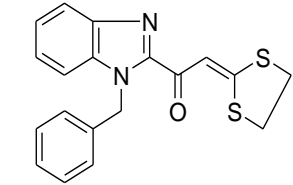
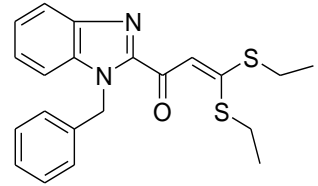
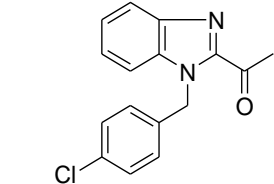
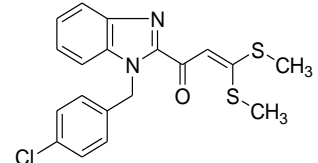
102. Fang Y, Zhou H, Gu Q, Xu J. Synthesis and evaluation of tetrahydroisoquinoline-benzimidazole hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* **2019**, 167, 133–145.
103. Bryskier André. Antibiotiques : agent antibactériens et antifongiques. *Edition ellipses Paris.* **1999**, 1216p
104. Niwano Y, Koga H, kodama H, Kanai K, Miyazaki T, Yamaguchi H. Inhibition of sterol 14 ademethylation of candida albican with NND-502, a novel optically active imidazole antimycotic agent. *Medical mycology*, **1999**, 37 (5), 351-355
105. Luzu Prescribing Information. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204153s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204153s000lbl.pdf). Accessed January 11, **2014**
106. Uchida Katsuhisa, Nishiyama Yayoi, Yamaguchi Hideyo. In vitro antifungal activity of luliconazole (NND-502), a novel imidazole antifungal agent. *J Infect Chemother.***2004**,10,216-219.
107. Ouattara Mahama, AD Yapi AD, Kassi AG, Deblock S, Ouattara Lassina. Synthèse d'une 1,2-dithiole-3-thione à vecteur benzimidazolique et évaluation de son activité schistosomicide in vivo. *Science et Technique, Sciences de la Santé.* **2007**, 30 (1-2), 9-18.
108. Bouadou N'da Allamy Papuce. Conceptualisation et criblage anticandidosique de quatre analogues structuraux du Chlormidazole et du Luliconazole. Thèse N° 1774/16 du 23 septembre **2016**, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université FHB
109. Wu Lin-tao, Jiang Zhi, Shen Jia-jia, Yi Hong, Zhan Yue-chen, Sha Ming-quan, Wang Zhen, Xue Si-tu, Li Zhuo-rong. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole-2-substituted phenyl or pyridine propyl ketene derivatives as antitumour agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2016**, 114, 328-336.
110. Ravinder Reddy Kunduru, Malla Reddy Vanga, Srinivas Boche. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation Of Some Novel 2-[(5-Aryl)-4,5-Dihydro-1H-Pyrazole-3-Yl]-1HBenzimidazoles As Potential Antimicrobial Agents. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention.* **2014**, 27-31.
111. Coustard Jeana-Mrie, Soro Yaya, Sorho Siaka, Bamba Fante, Cousson Alain. Synthesis of 6- to 10-membered ring (E)-hydroxyiminohydroazaazoniabenzocycloalkenes derivative from cyclization of 2-nitromethylene-1-( $\omega$ -phenylalkyl)imidazolidine or 2-nitromethylene-1-( $\omega$ -phenylalkyl)hexahydropyrimidine in trifluoromethanesulfonic acid. *Tetrahedron.* **2006**, 62 (14), 3320-3328.
112. Abdelhalim M. Mervat, El-Saidi T. M. Manal, RabieT. Samira, Elmegeed A. Gamal. Synthesis of novel steroidal heterocyclic derivatives as antibacterial agents. *Steroids.* **2007**, 72 (5), 459-465.

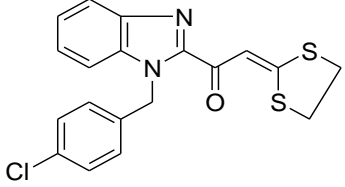
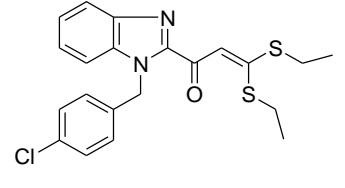
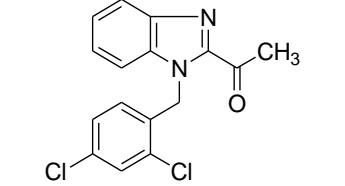
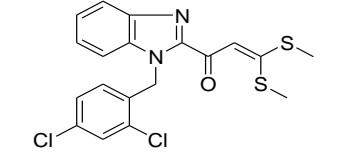
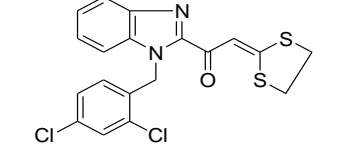
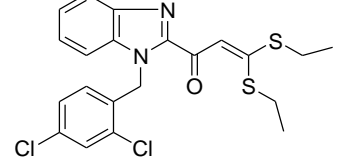
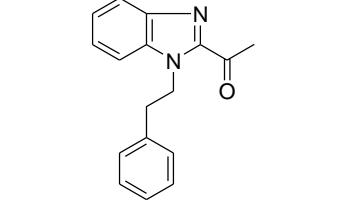
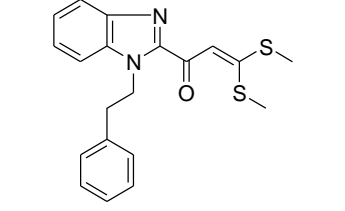
113. Gupta S. K, Kumar N, Pathak D. synthesis and biological evaluation of 2-substituted phenyl-1(substituted piperazin-1-yl) methyl)-1h-benzo[d]imidazoles. *Indian Drugs*. **2013**, 50-58.
114. Mavrova Anelia Ts, Anichina Kamelya K, Vuchev Dimitar I, Tsenov Jordan A, Denkova Pavletta S, Kondeva Magdalena S, Micheva Mitka K. Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1H-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2006**, 41 (12), 1412-1420.
115. Karaali Nesrin. Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives Containing Chlorine and Investigation of Their Antioxidant and Anti-urease Activities. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*. **2018**, 965-974.
116. Sadia A. Hessein, Sawsan A Fouad, Reham R. Raslan, Nadia A. Shemiss. Synthesis of some novel pyrrolidine, thiomorpholine, pyrimidine and pyridine derivatives containing benzimidazole moiety of expected antiviral and antimicrobial activity. *Der Pharma Chemica*. **2016**, 8 (8), 170-181.
117. Bokanov A. I, Turchin K. F, Sedov A. L, Granik V. G. Cyanoethylation of 2-cyanomethylbenzimidazole. *Pharm Chem J*. **1999**, 33 (2), 94-97.
118. Li Peng-Hui, Zeng Ping, Chen Shuo-Bin, Yao Pei-Fen, Mai Yan-Wen, Tan Jia-Heng, Ou Tian-miao, Huang Shi-Liang, Li Ding, Gu Lian-Quan, Huang Zhi-Shu. Synthesis and Mechanism Studies of 1,3-Benzoazolyl Substituted Pyrrolo[2,3-*b*]pyrazine Derivatives as Nonintercalative Topoisomerase II Catalytic Inhibitors. *J Med Chem*. **2016**, 59 (1), 238-252.
119. Xue Ding, Long Ya-Qiu. Metal-Free TEMPO-Promoted C(sp<sup>3</sup>)-H Amination To Afford Multisubstituted Benzimidazoles. *J Org Chem*. **2014**, 79 (10), 4727-4734.
120. Al-Rashood A. Khalid, Abdel-Aziz A. Hattem. Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles: Synthetic Strategies, Chemical Transformations and Biological Activities. *Molecules*. **2010**, 15 (6), 3775-3815.
121. Salahuddin, Shaharyar Mohammad, Mazumder Avijit. Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. **2017**, 10, S157-S173.
122. Sorba G, Garronne A, Gasco A, Orsetti M. *Eur J Med Chem Chim Teur*. **1986**, 21, N° 5, 391-395.
123. S. Srinivas Rao, Ch Venkata Ramana Reddy, P. K Dubey. Highly efficient tandem syntheses of Unsymmetrically Substitued isomeric S,N-disubstituted-2-mercaptobenzimidazoles. *Indian Journal of Chemistry*. **2015**, 829-832.
124. Kumar Siva Venkata Bobba, Vaidya Dashrath Sanjay, Kumar Vinod Ramanatham, Bhirud Bhaskar Shekar, Mane Bhirmrao Ramchandra. Synthesis and anti-bacterial activity

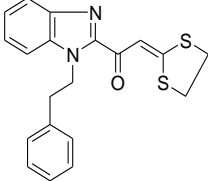
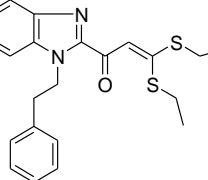
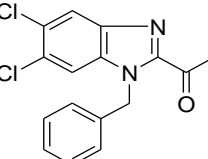
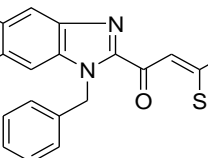
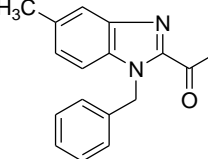
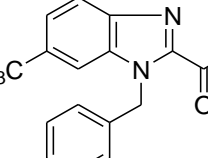
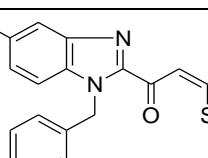
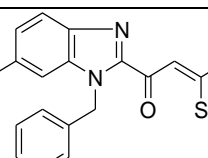
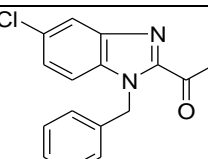
- of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acyl/aroyl-1H-benzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 599.
125. Shalini Kumar N, Drabu S, Sharma P.K. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2011**, 7, 668–677.
126. Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **2005**, 56, i39-i48.
127. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Nondermatophyte Filamentous Fungi, Approved Guideline. CLSI Document M51-A Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA. **2010**.
128. Eloff J. N, Picard J, Masoko P. Resistance of Animal Fungal Pathogens to Solvents Used in Bioassays. *South Africa Journal of Botany*. **2007**, 73 (4), 667-669.
129. Emeruwa A. C. Antibacterial substance from *Carica papaya*. *Journal of Natural Products*. **1982**, 45 (2), 123-127.
130. Elumalai E. K, Sivamani P, Thirumalai T, Vinothkumar P, Sivaraj A, David E. In vitro Antifungal Activities of the Aqueous and Methanol Extract of *Abrus precatorius* Linn (Fabaceae) Seeds. *Pharmacology Online*. **2009**, 2, 536-543.
131. Hawaze S, Deti H, Suleman S. In vitro Antimicrobial activity and Phytochemical screening of *Clematis* species indigenous to Ethiopia. *Indian J PharmSci*. **2012**, 74 (1), 29-35.
132. Tashiro Takayoshi, Izumikawa Koichi, Tashiro Masato, Takazono Takahiro, Morinaga Yoshitomo, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Seki Masafumi, Kakeya Hiroshi, Yamamoto Yoshihiro, Yanagihara Katsunori, Yasuoka Akira, Kohno Shigeru Diagnostic Significance of *Aspergillus* Species Isolated From Respiratory Samples in an Adult Pneumology Ward. *Medical Mycology*. **2011**, 49 (6), 581–587.

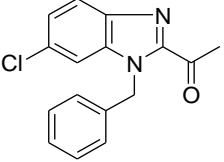
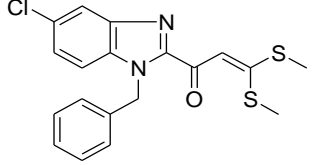
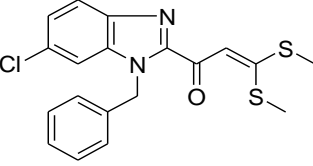
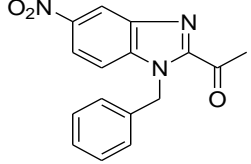
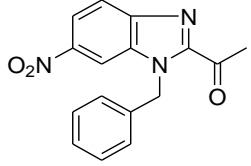
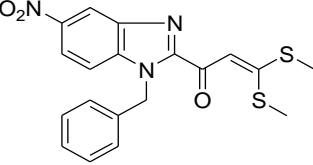
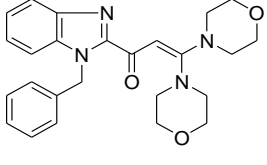
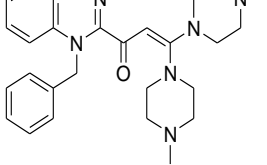
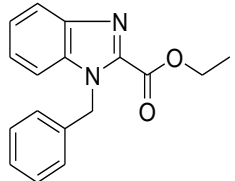
## ANNEXE 1 : LISTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES

Composés	Structures	Nomenclatures
88a		1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol
88b		1-(5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol
88c		1-(5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol
88d		1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol
88e		1-(5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanol
89a		1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
89b		1-(5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
89c		1-(5-chloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
89d		1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
91a		1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone

<b>95a</b>		1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one
<b>95b</b>		2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
<b>95c</b>		3,3-bis(éthylthio)-1-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) prop-2-èn-1-one
<b>91b</b>		1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)ethanone
<b>96a</b>		1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-en-1-one
<b>96b</b>		1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)éthanone
<b>96c</b>		1-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one
<b>91c</b>		1-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)éthanone
<b>97a</b>		1-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one

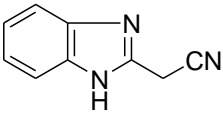
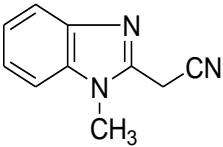
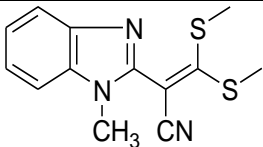
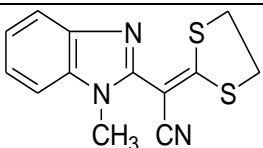
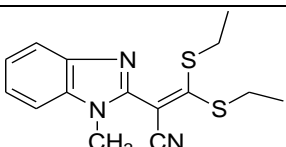
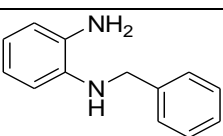
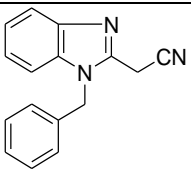
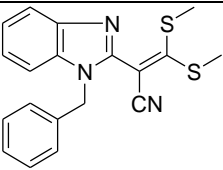
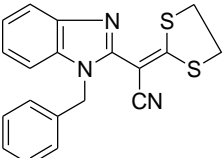
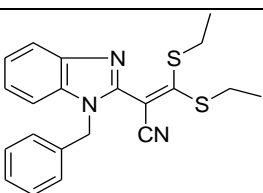
<p><b>97b</b></p>		<p>1-(1-(4-chlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)éthanone</p>
<p><b>97c</b></p>		<p>1-(1-(4-chlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>91d</b></p>		<p>1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>98a</b></p>		<p>1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>98b</b></p>		<p>1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)éthanone</p>
<p><b>98c</b></p>		<p>1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>91e</b></p>		<p>1-(1-phénéthyl-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>99a</b></p>		<p>3,3-bis(méthylthio)-1-(1-phénéthyl-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)prop-2-èn-1-one</p>

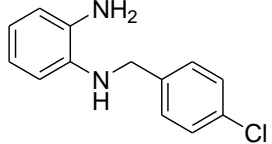
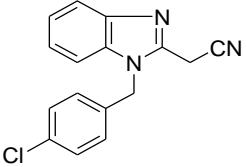
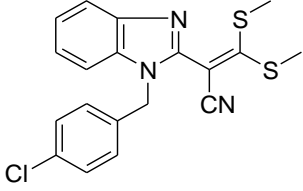
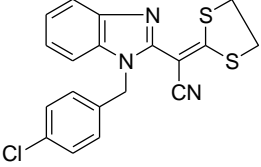
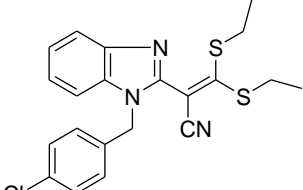
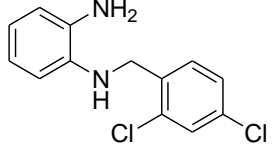
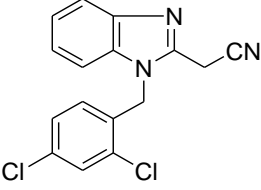
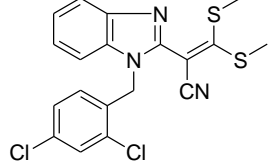
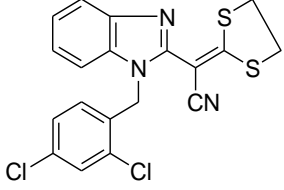
<p><b>99b</b></p>		<p>2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-1-(1-phényléthyl-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>99c</b></p>		<p>3,3-bis(éthylthio)-1-(1-phényléthyl-1H-benzimidazol-2-yl)prop-2-ène-1-one</p>
<p><b>91f</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>100</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-ène-1-one</p>
<p><b>92a</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>92b</b></p>		<p>1-(1-benzyl-6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>101a</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-ène-1-one</p>
<p><b>101b</b></p>		<p>1-(1-benzyl-6-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-ène-1-one</p>
<p><b>93a</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>

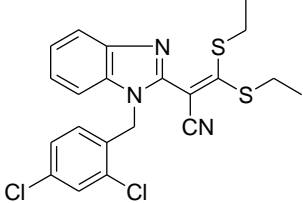
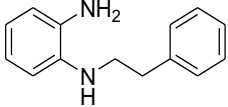
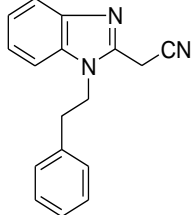
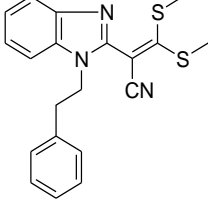
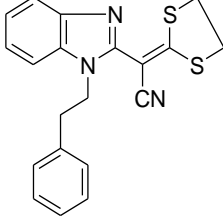
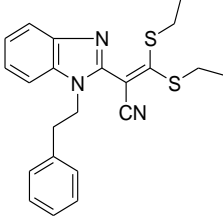
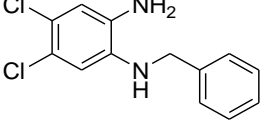
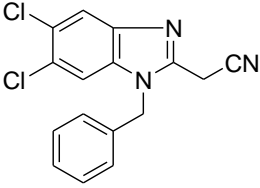
<p><b>93b</b></p>		<p>1-(1-benzyl-6-chloro-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>102a</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-chloro-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>102b</b></p>		<p>1-(1-benzyl-6-chloro-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>94a</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-nitro-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>94b</b></p>		<p>1-(1-benzyl-6-nitro-1<i>H</i>-benzoimidazol-2-yl)éthanone</p>
<p><b>103</b></p>		<p>1-(1-benzyl-5-nitro-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>105</b></p>		<p>1-(1-benzyl-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-dimorpholinoprop-2-èn-1-one</p>
<p><b>107</b></p>		<p>1-(1-benzyl-1<i>H</i>-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-2-èn-1-one</p>
<p><b>109</b></p>		<p>1-benzyl-1<i>H</i>-benzimidazole-2-carboxylate d'éthyl</p>

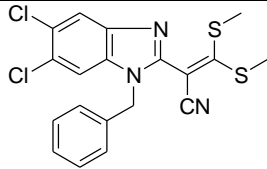
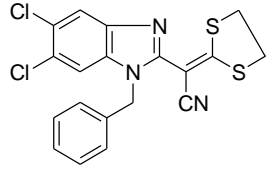
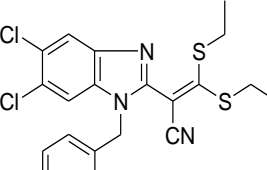
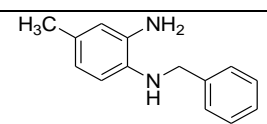
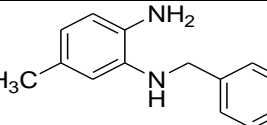
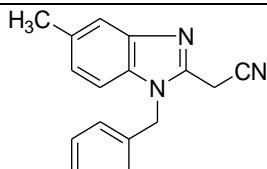
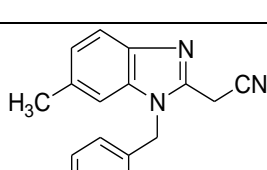
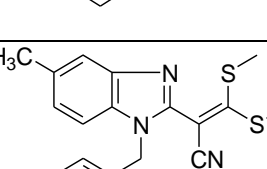
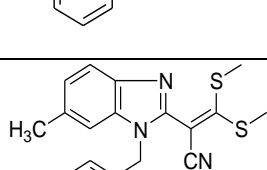


Annexe 1 : Liste des molécules synthétisées

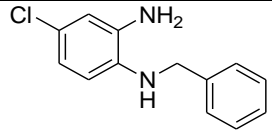
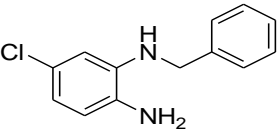
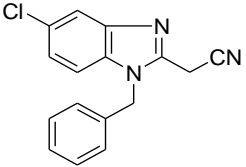
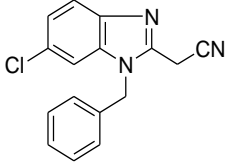
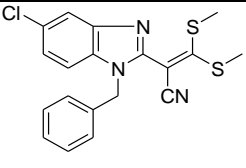
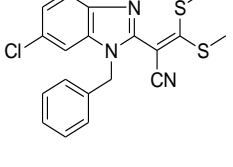
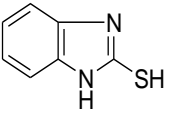
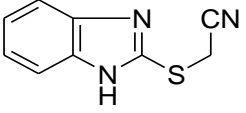
111		2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
112		2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
120a		2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
120b		2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
120c		3,3-bis(éthylthio)-2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acrylonitrile
113a		N <sup>1</sup> -benzylbenzène-1,2-diamine
117a		2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
121a		2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
121b		2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile
121c		2-(1-benzyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)acrylonitrile

113b		N <sup>1</sup> -(4-chlorobenzyl)benzène-1,2-diamine
117b		2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
122a		2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
122b		2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile
122c		2-(1-(4-chlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)acrylonitrile
113c		N <sup>1</sup> -(2,4-dichlorobenzyl)benzène-1,2-diamine
117c		2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
123a		2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
123b		2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile

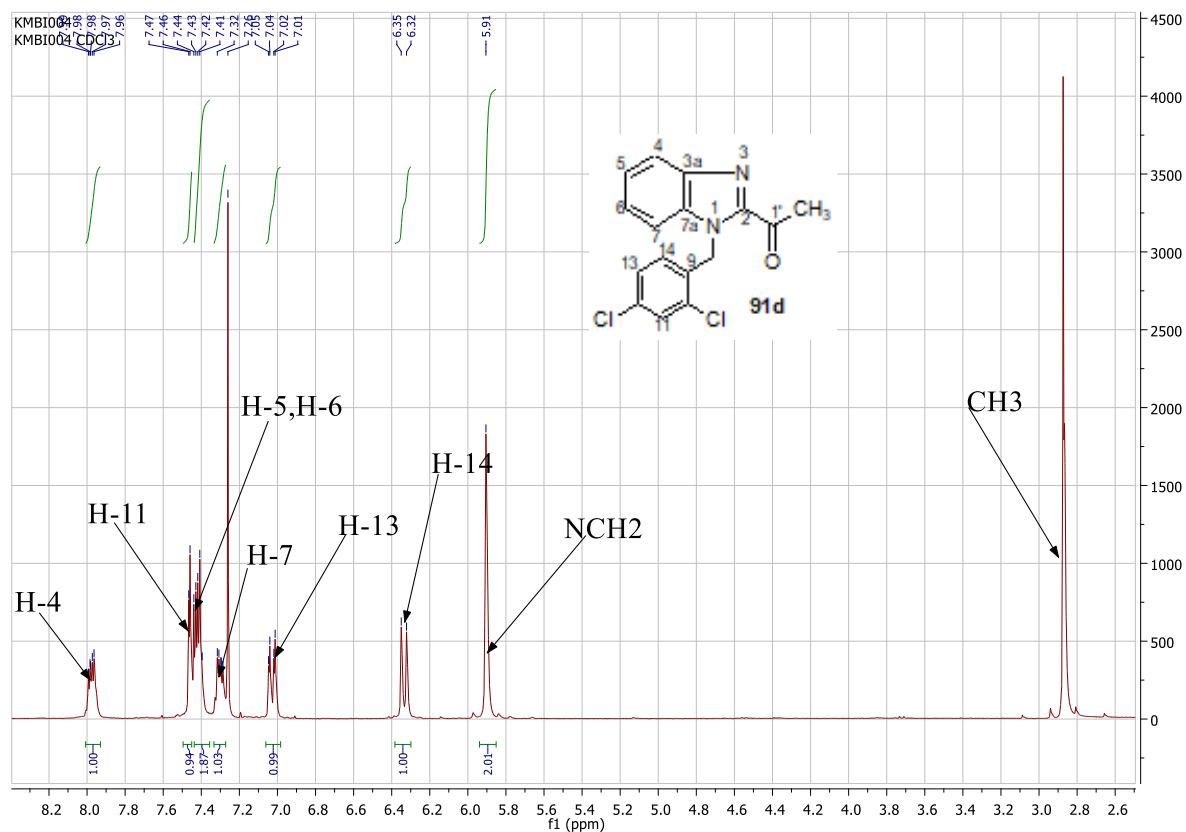
123c		2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)acrylonitrile
113d		N <sup>1</sup> -phénéthylbenzène-1,2-diamine
117d		2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
124a		3,3-bis(méthylthio)-2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acrylonitrile
124b		2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
124c		3,3-bis(éthylthio)-2-(1-phénéthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acrylonitrile
113e		N <sup>1</sup> -benzyl-4,5-dichlorobenzène-1,2-diamine
117e		2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile

<b>125a</b>		2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
<b>125b</b>		2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile
<b>125c</b>		2-(1-benzyl-5,6-dichloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(éthylthio)acrylonitrile
<b>114a</b>		N <sup>1</sup> -benzyl-4-méthylbenzène-1,2-diamine
<b>114b</b>		N <sup>1</sup> -benzyl-5-méthylbenzène-1,2-diamine
<b>118a</b>		2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
<b>118b</b>		2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)acétonitrile
<b>126a</b>		2-(1-benzyl-5-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
<b>126b</b>		2-(1-benzyl-6-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile

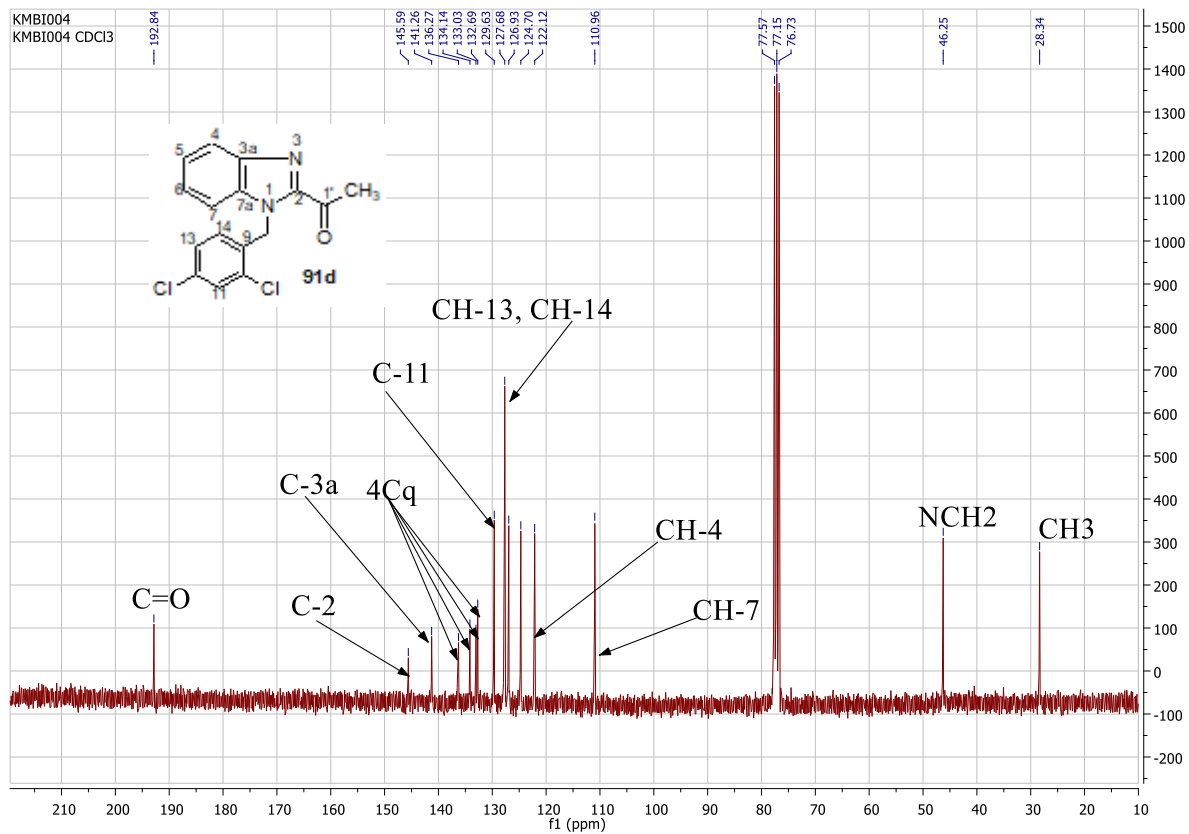
Annexe 1 : Liste des molécules synthétisées

<b>115a</b>		N <sup>1</sup> -benzyl-4-chlorobenzène-1,2-diamine
<b>115b</b>		N <sup>1</sup> -benzyl-5-chlorobenzène-1,2-diamine
<b>119a</b>		2-(1-benzyl-5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile
<b>119b</b>		2-(1-benzyl-6-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile
<b>127a</b>		2-(1-benzyl-5-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile
<b>127b</b>		2-(1-benzyl-6-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile
<b>8</b>		1H-benzimidazole-2-thiol
<b>130</b>		2-(1H-benzimidazol-2-ylthio)acétonitrile

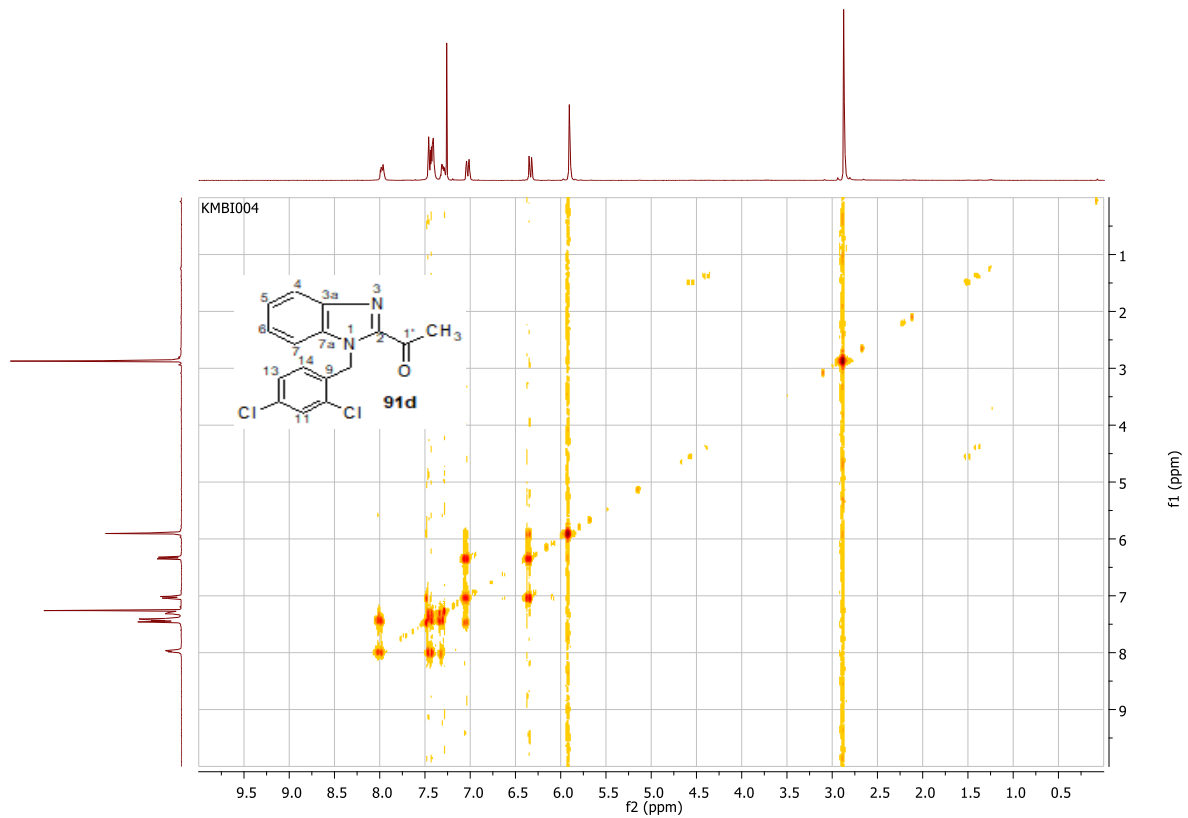
ANNEXE 2 : SPECTRES RMN DE QUELQUES MOLECULES SYNTHETISEES



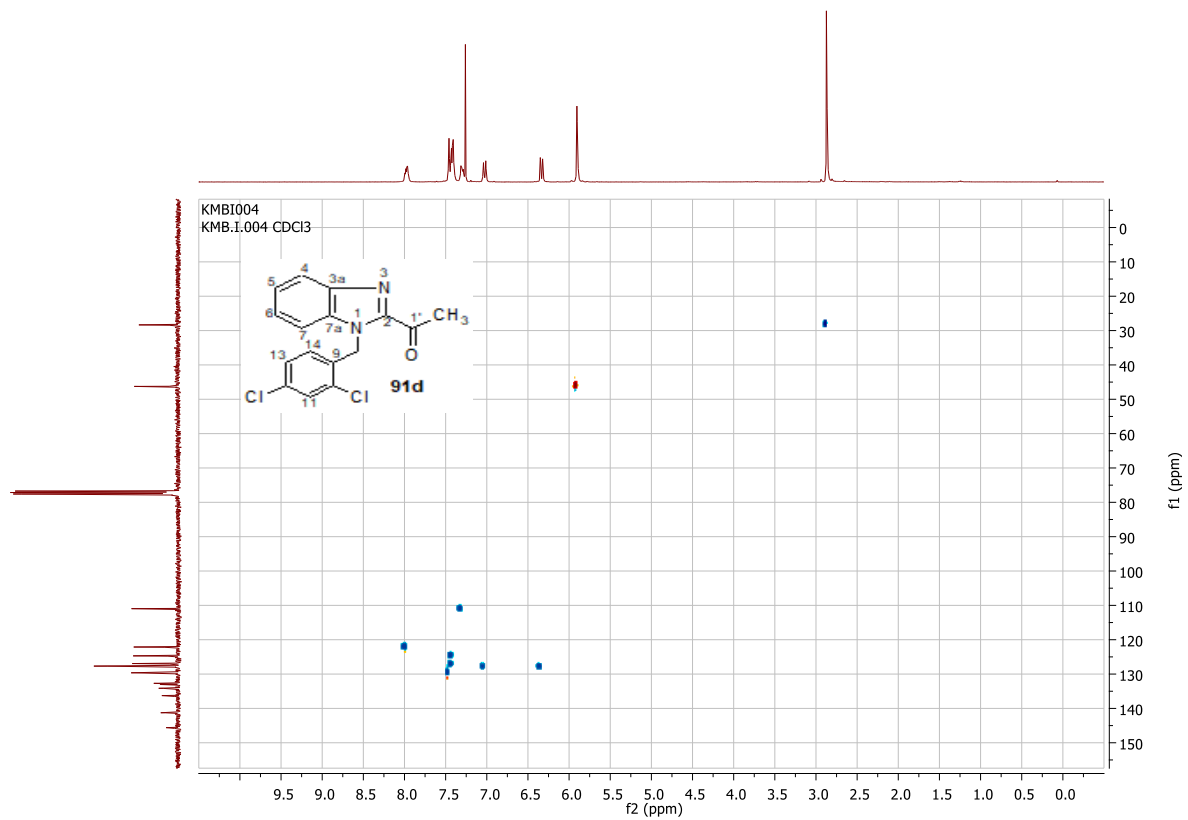
Spectre RMN <sup>1</sup>H du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone **91b**



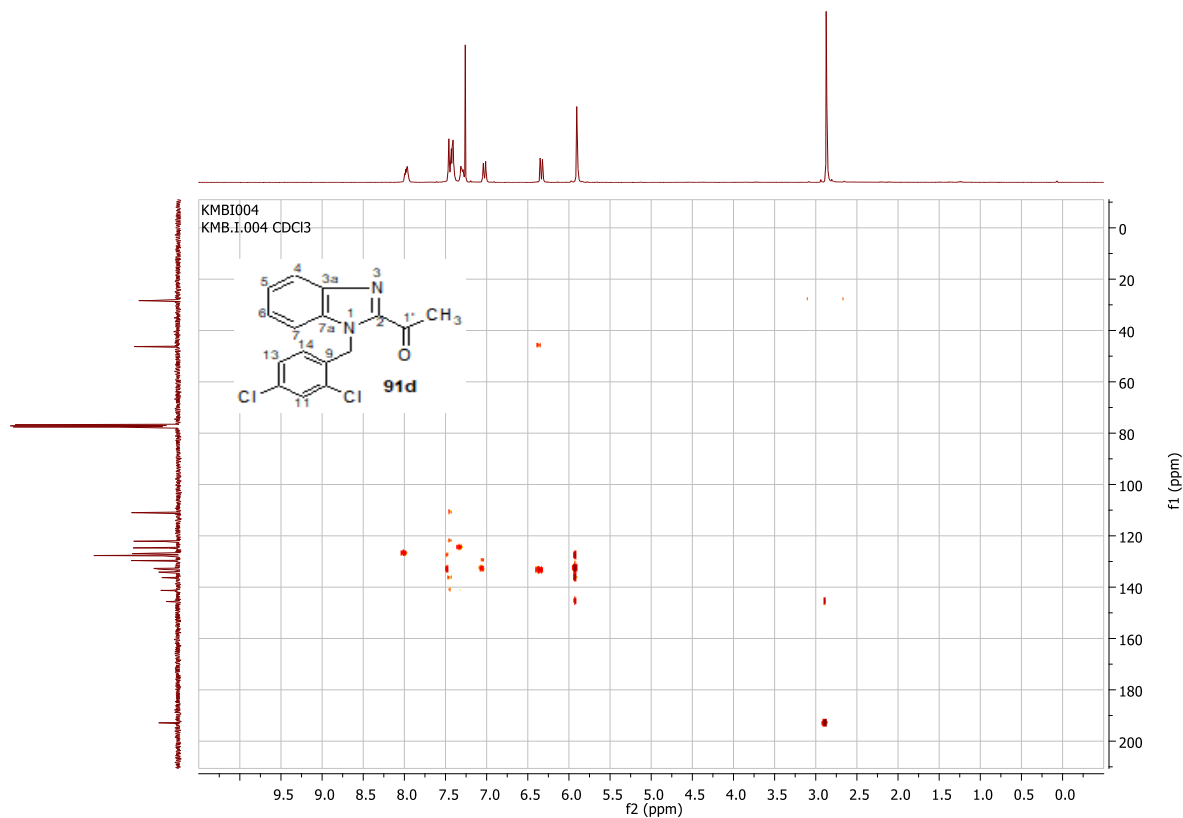
Spectre RMN <sup>13</sup>C du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone **91b**



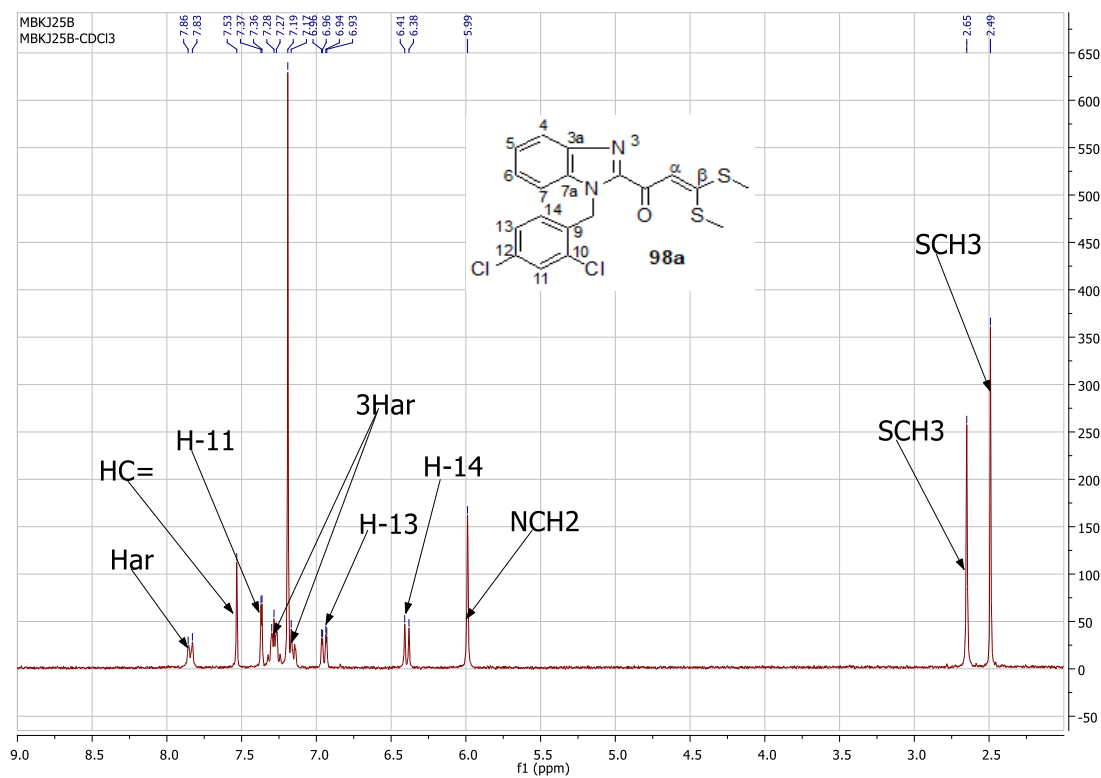
Spectre COSY du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone **91b**



Spectre HSQC du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone **91b**

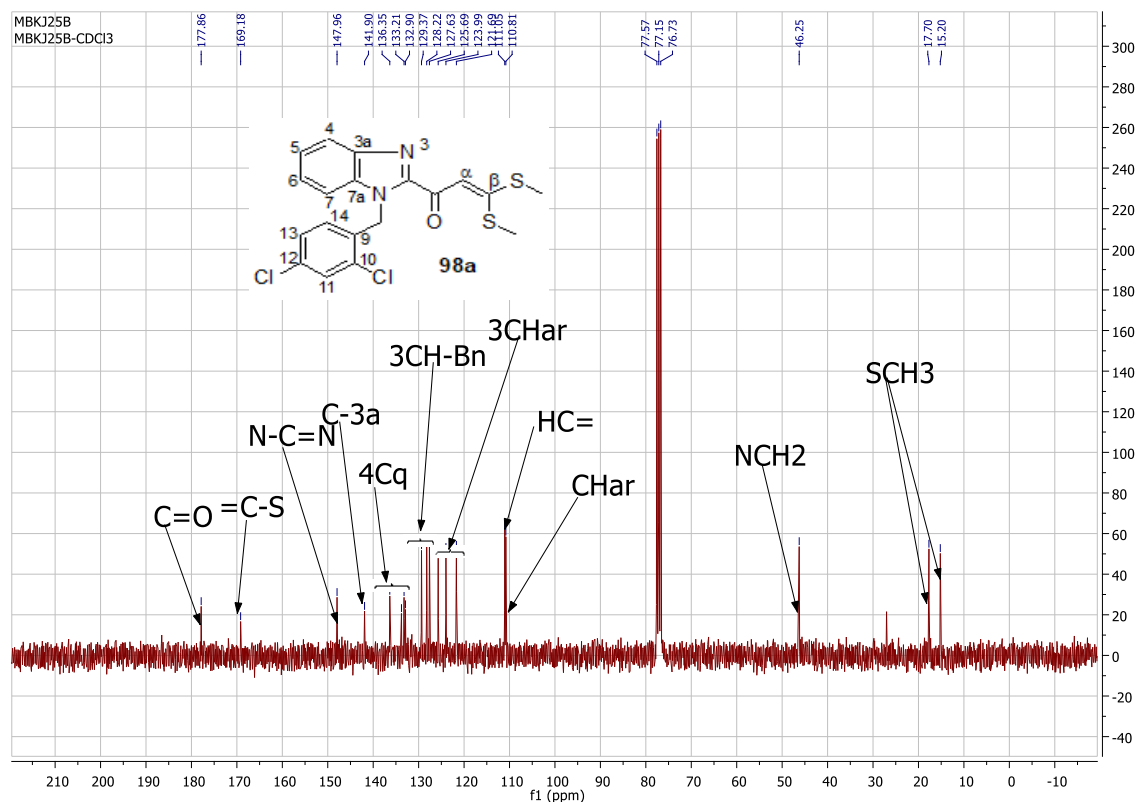


Spectre HMBC du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)éthanone **91b**

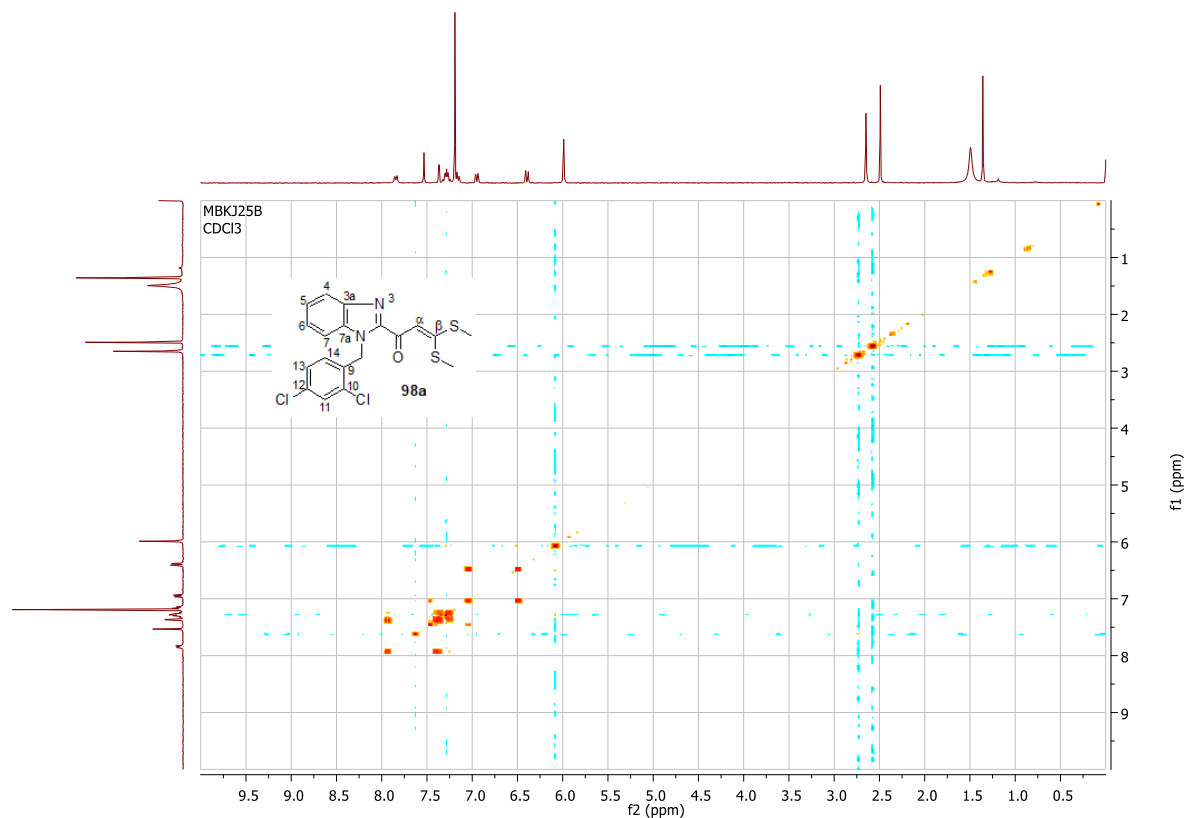


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one **98a**

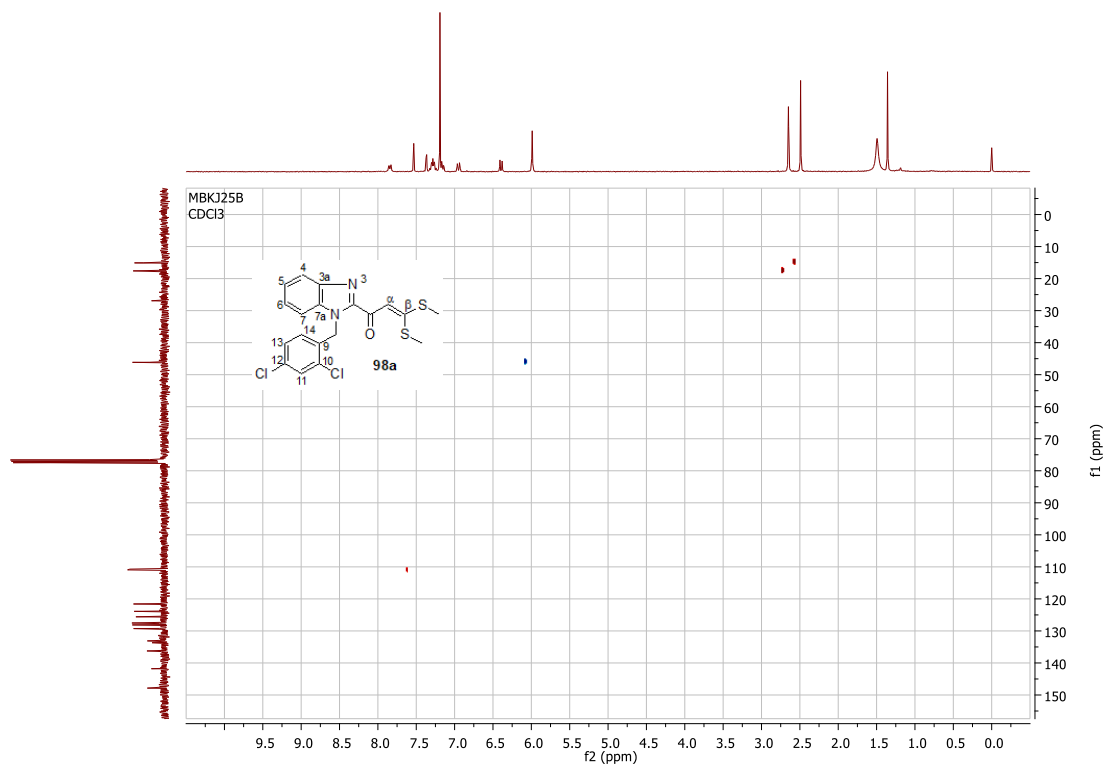




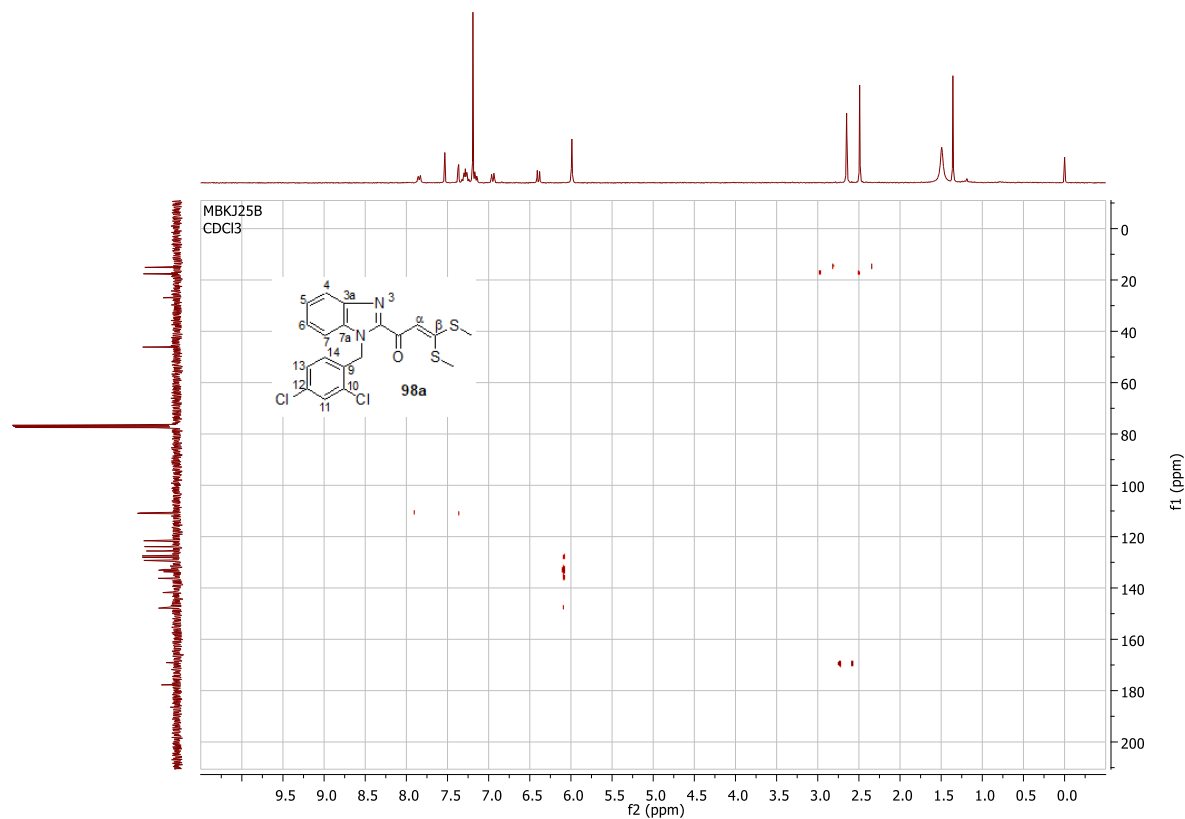
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one **98a**



Spectre COSY du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one **98a**

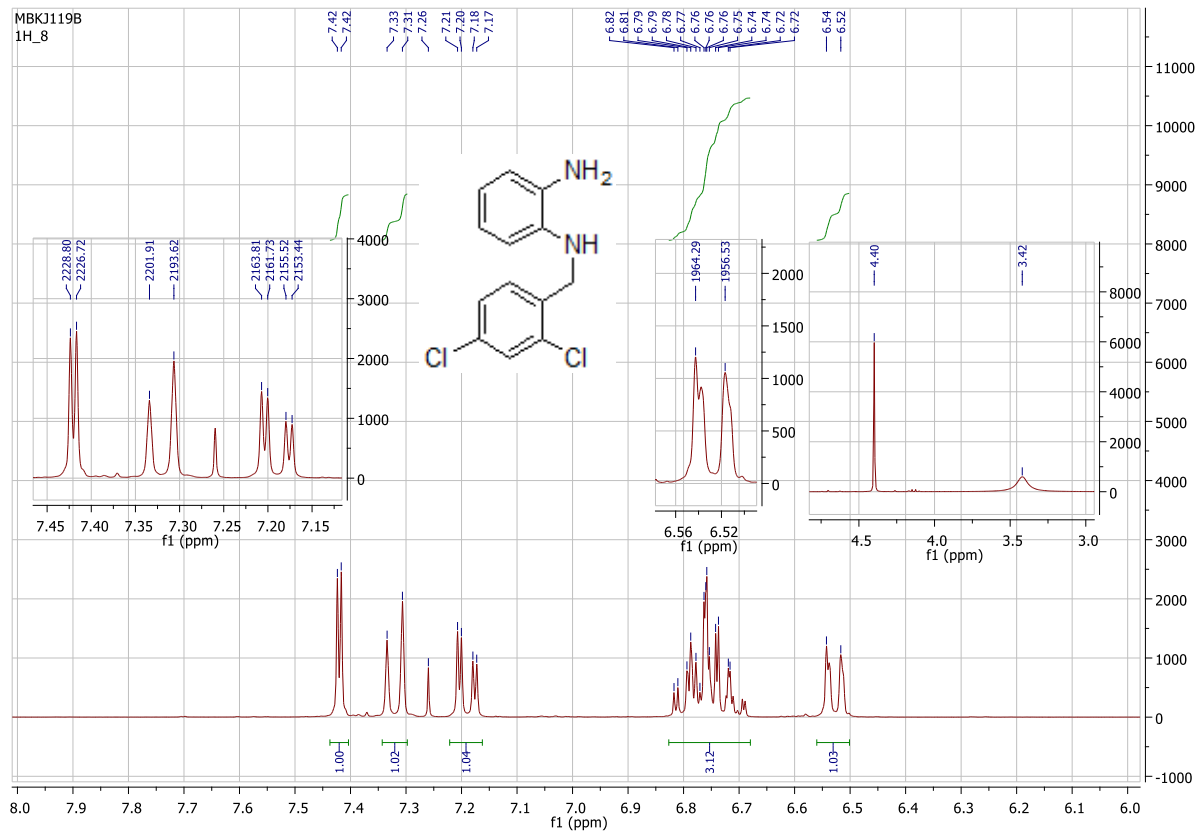


Spectre HSQC du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one

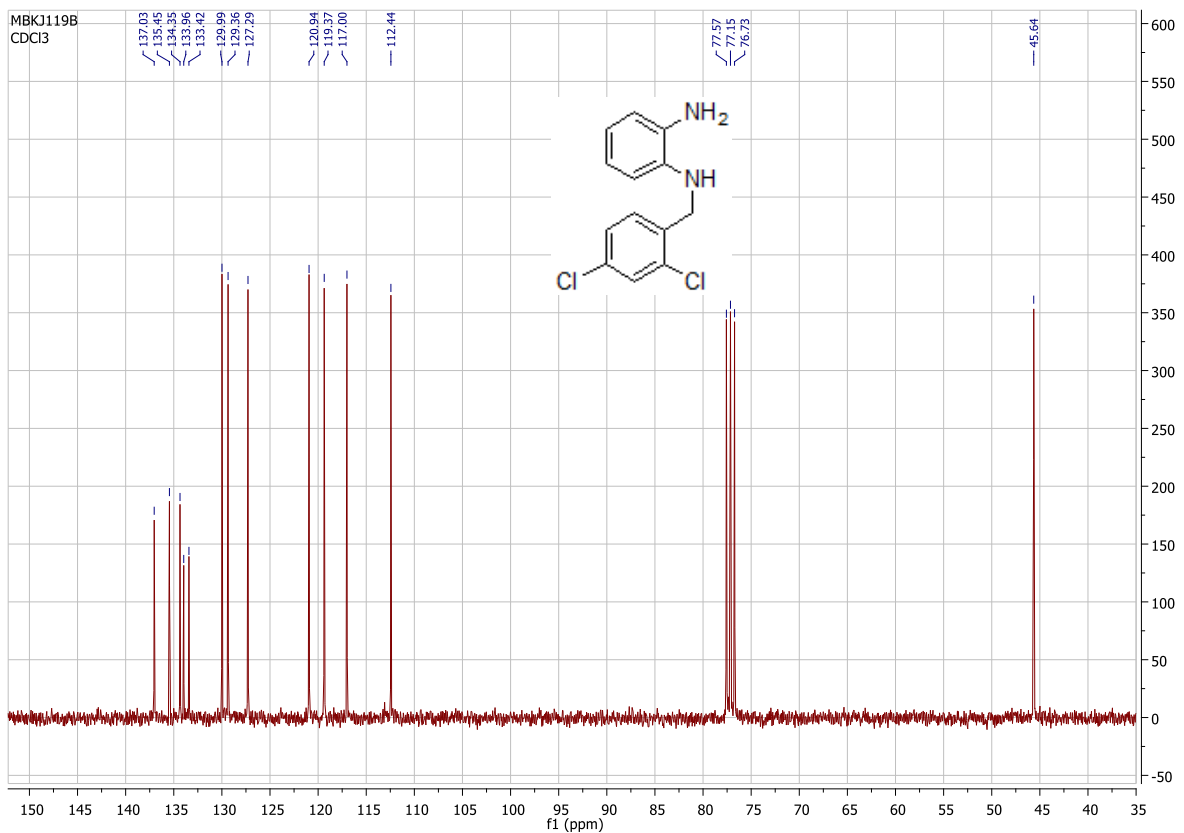


Spectre HMBC du 1-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one **98a**

Annexe 2 : Spectres RMN de quelques molécules synthétisées

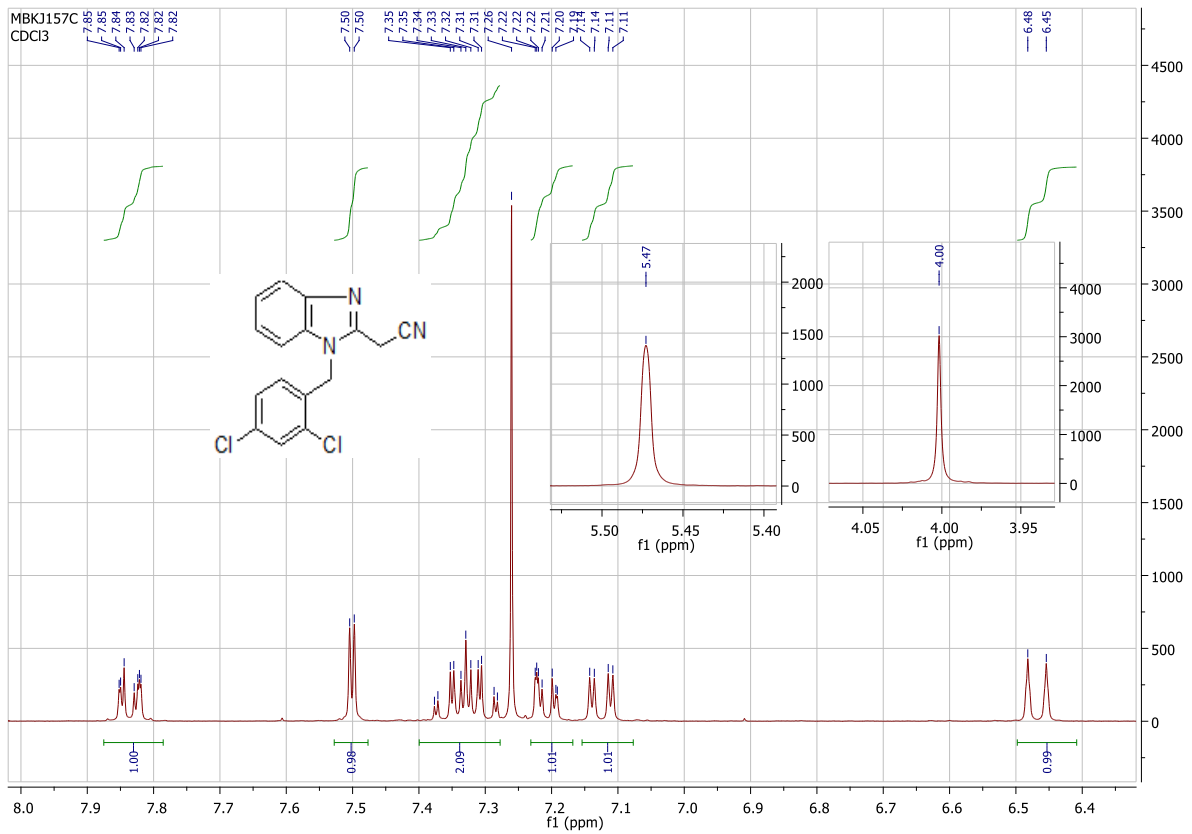


Spectre RMN <sup>1</sup>H du N<sup>1</sup>-benzylbenzene-1,2-diamine **113c**

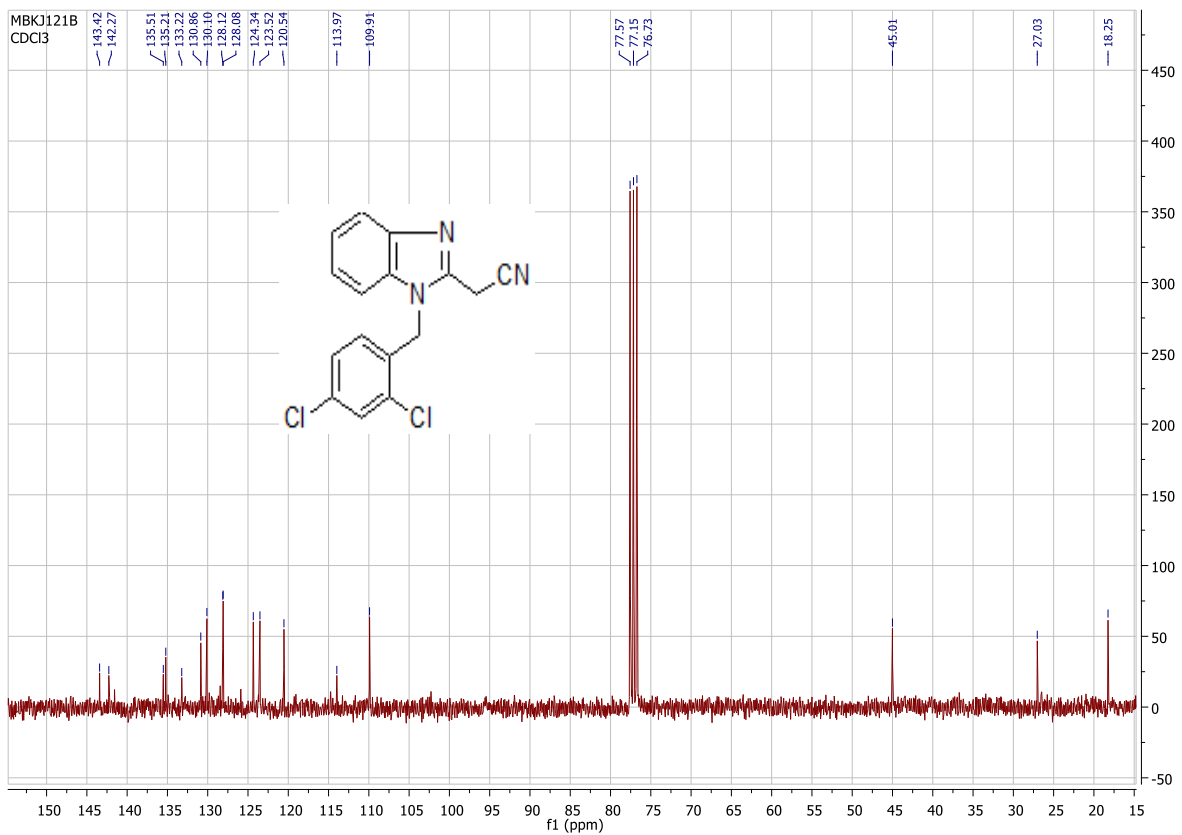


Spectre RMN <sup>13</sup>C du N<sup>1</sup>-benzylbenzene-1,2-diamine **113c**

Annexe 2 : Spectres RMN de quelques molécules synthétisées

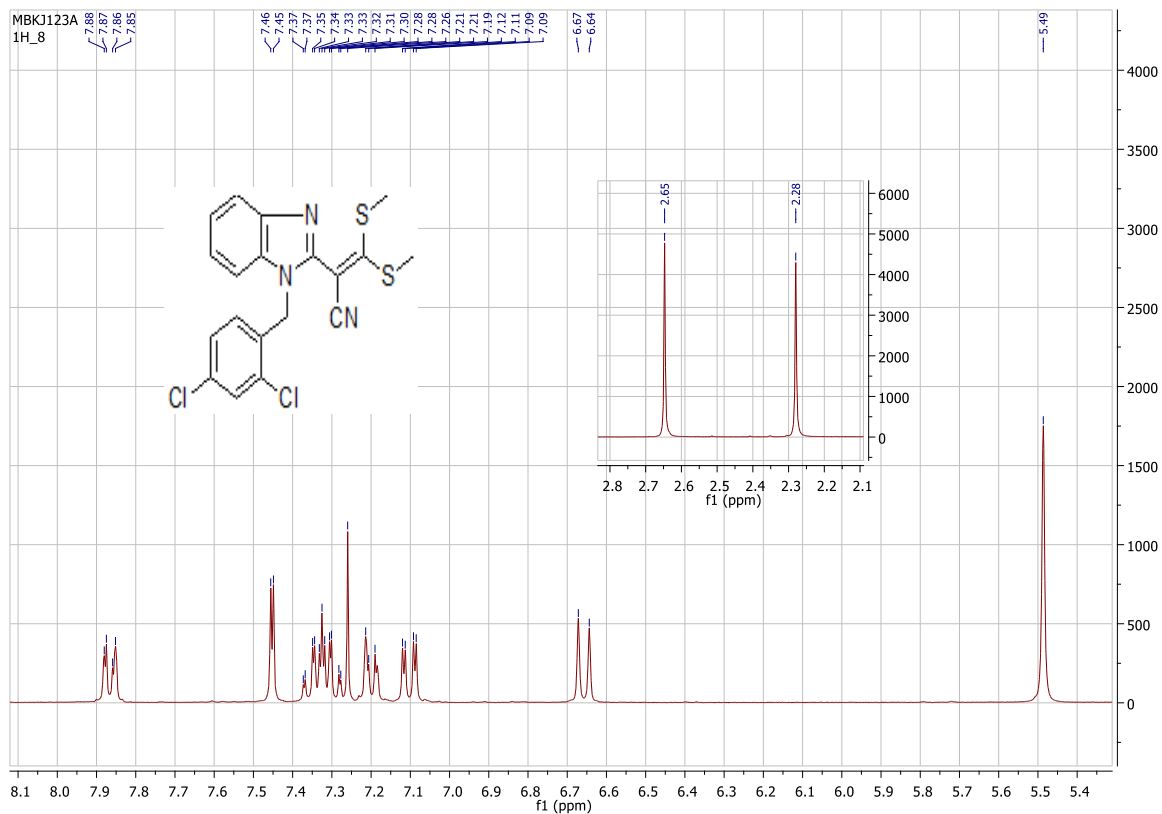


Spectre du  $^1\text{H}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile

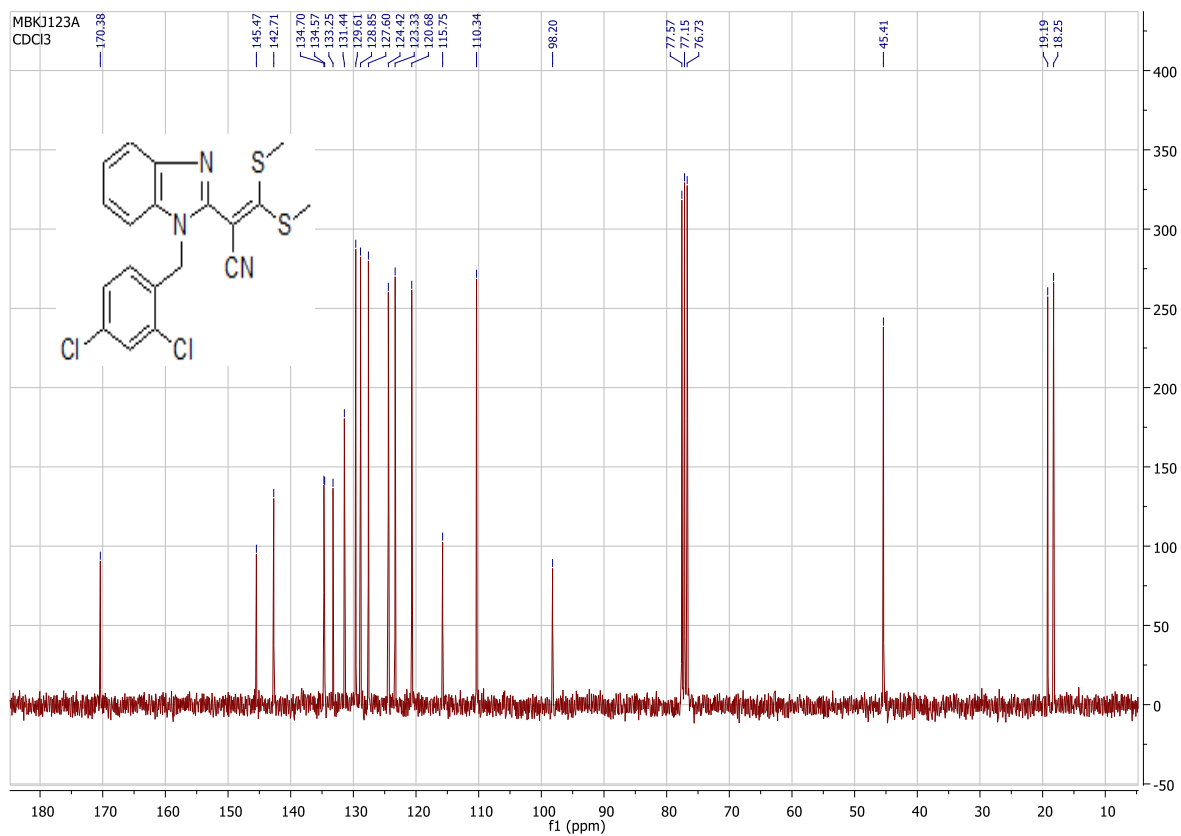


Spectre du  $^{13}\text{C}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)acétonitrile

Annexe 2 : Spectres RMN de quelques molécules synthétisées

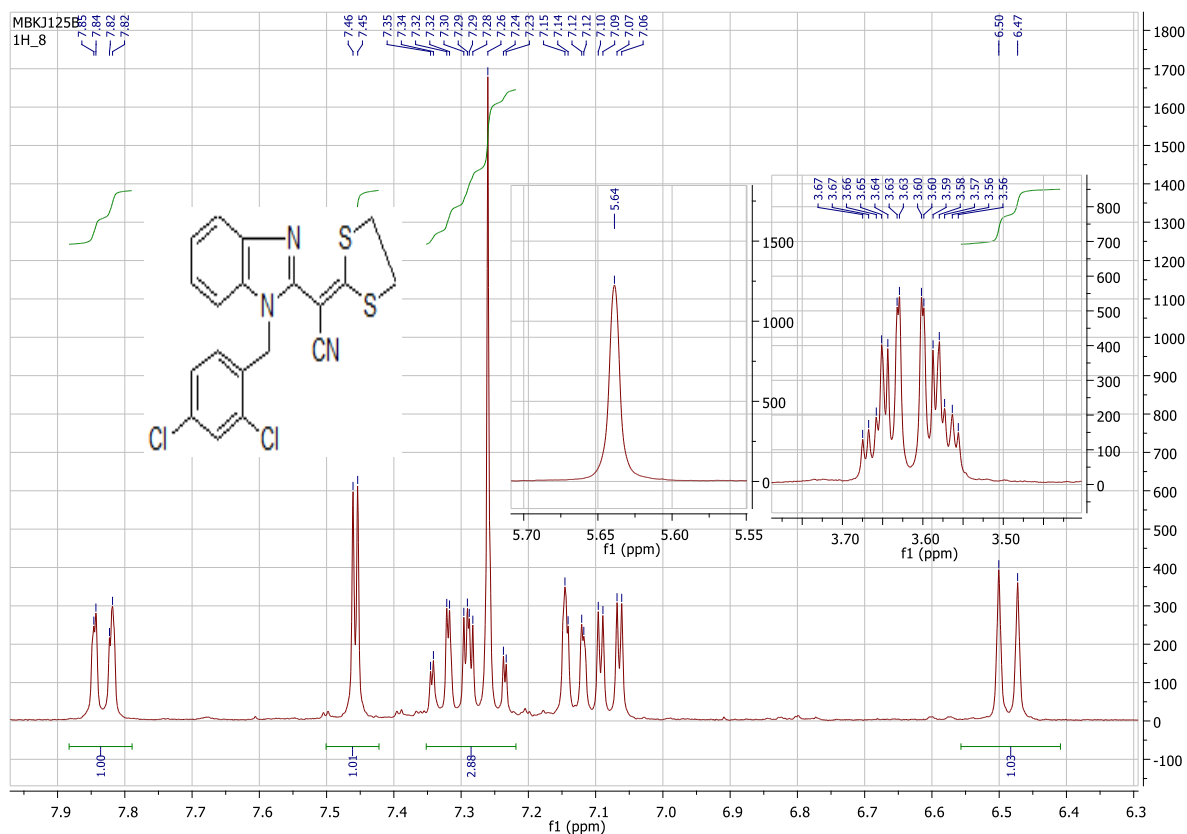


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile

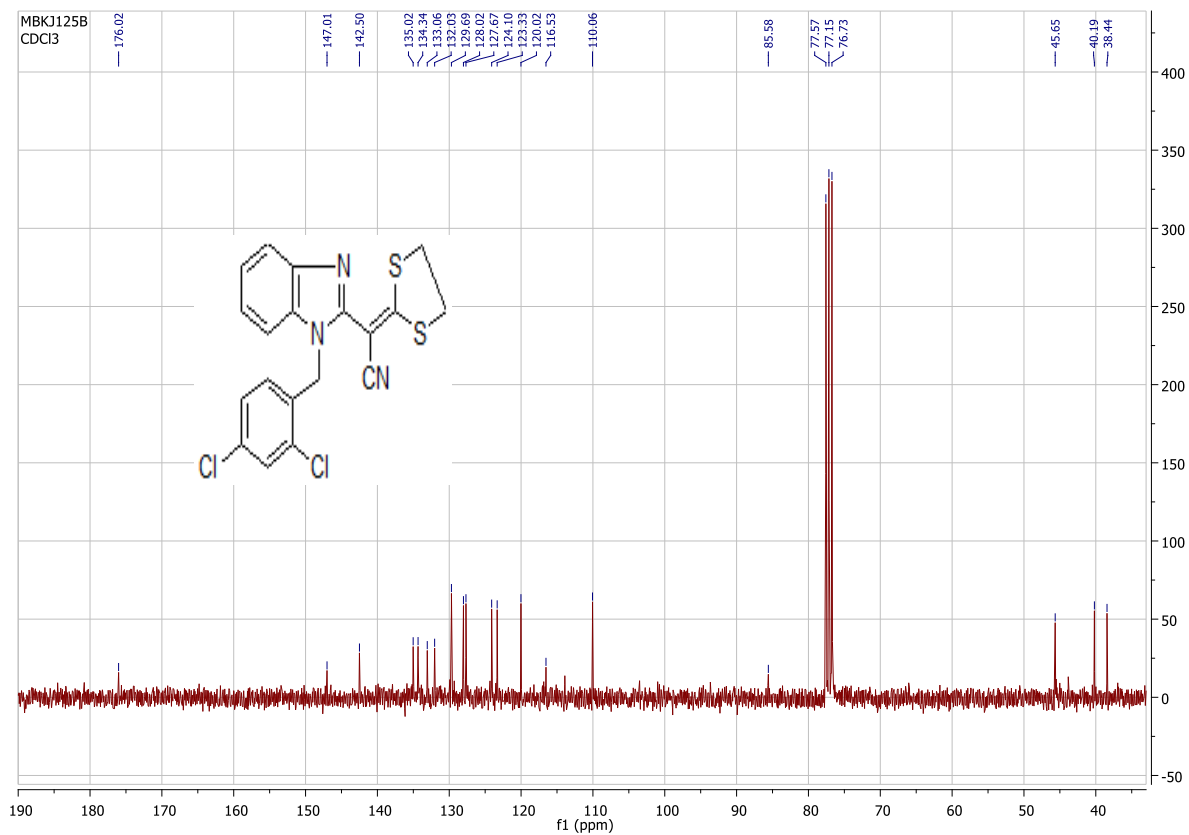


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3,3-bis(méthylthio)acrylonitrile

Annexe 2 : Spectres RMN de quelques molécules synthétisées



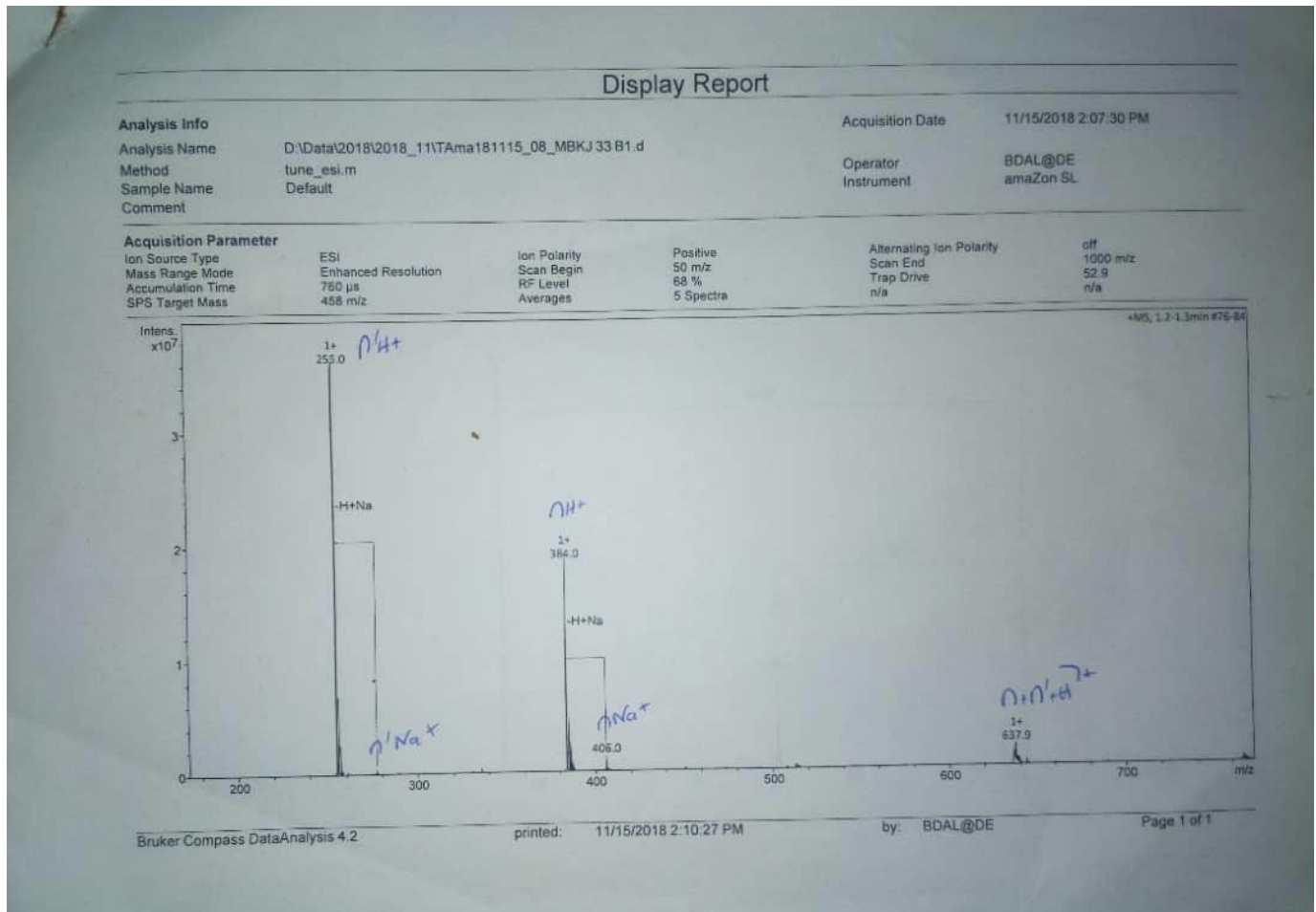
Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 2-(1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-(1,3-dithiolan-2-ylidène)acétonitrile.

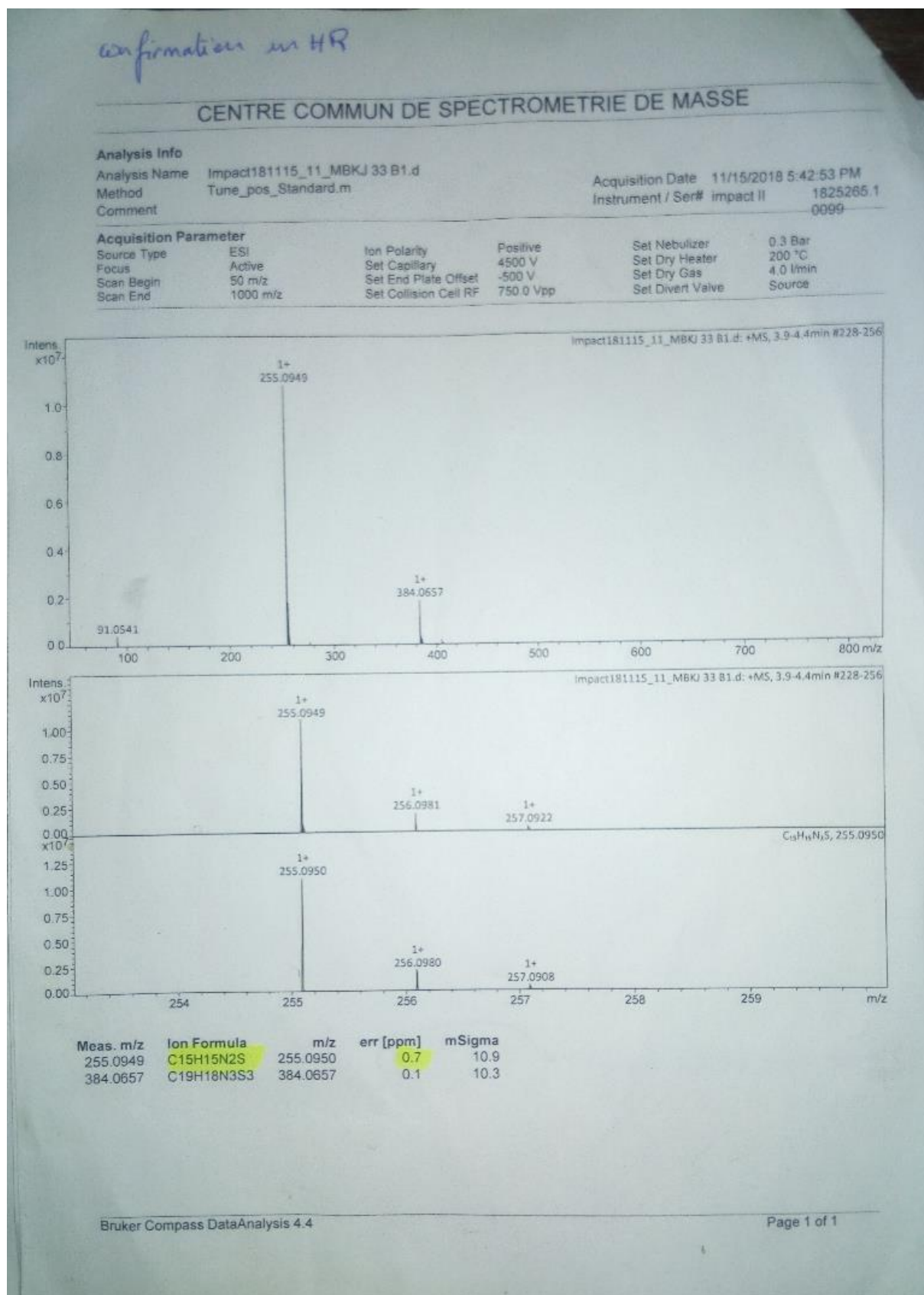
Annexe 3 : Spectre de masses des composés 131 et 132

Spectres de masse basse résolution des composés 2-(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-ylthio)-3,3bis(méthylthio)acrylonitrile **131** et du 1-benzyl-2-(méthylthio)-1H-benzimidazole **132**



Annexe 3 : Spectre de masses des composés 131 et 132

Spectres de masse haute résolution des composés 2-(1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylthio)-3,3bis(méthylthio)acrylonitrile **131** et du 1-benzyl-2-(méthylthio)-1*H*-benzimidazole **132**





## Résumé

De nouveaux *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptopropénones et 2-(*N*-alkylbenzimidazolyl)-3,3-dimercaptoacrylonitriles ont été synthétisés respectivement par: (i) condensation de divers *N*-alkyl-2-acétylbenzimidazoles avec du sulfure de carbone et des agents alkylants halogénés dans le diméthylsulfoxyde en présence d'hydrure de sodium avec des rendements variant de 21 à 80% et (ii) la condensation de 2-(*N*-alkylbenzimidazolyl) acétonitriles avec du disulfure de carbone et divers agents alkylants en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde avec des rendements variant de 59% à 98%. Les structures des composés obtenus ont été confirmées par Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone 13 ainsi que par spectrométrie de masse à haute résolution. L'évaluation des activités antifongiques *in vitro* de ces composés sur quatre souches fongiques (*Aspergillus niger*, *Apergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus terreus*) a montré des activités modérées à bonnes par rapport à celle de l'Itraconazole, la molécule de référence.

**Mots-clés** : Dimercaptopropénone, 3,3-dimercaptoacrylonitrile, Anti-infectieux,  
benzimidazole, Dithiols, Activité antifongique, *Aspergillus*

## Abstract

New *N*-alkylbenzimidazolyl dimercaptopropenones and 2-(*N*-alkylbenzimidazolyl)-3,3-dimercaptoacrylonitriles were synthesized respectively by: (i) condensation of various *N*-alkyl-2-acetylbenzimidazoles with carbon disulfide and halogenated alkylating agents in dimethylsulfoxide in the presence of sodium hydride with yields varying from 21 to 80 % and (ii) condensation of 2-(*N*-alkylbenzimidazolyl)acetonitriles with carbon disulfide and various alkylating agents in the presence of sodium hydride in dimethylsulfoxide with yields varying from 59% to 98%. The structures of the obtained compounds were confirmed by Nuclear Magnetic Resonance of proton and carbon 13 as well as by High Resolution Mass Spectrometry. The evaluation of the *in vitro* antifungal activities of these compounds on four fungal strains (*Aspergillus niger*, *Apergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus*) showed moderate to good activities compared to that of Itraconazole, the reference molecule.

**Key words** : Dimercaptopropenone, 3,3-Dimercaptoacrylonitrile, Anti-infectives,  
Benzimidazole, Dithiols, Antifungal activity, *Aspergillus*