

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHES  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

N°d'ordre:34/DS/2023.

N°Série: 07/CH/2023.

## **THÈSE**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences  
Spécialité : Chimie Organique  
Option : Synthèse Organique**

**Par  
Linda BOUARATA**

Sous le thème :

***Utilisation de l'indium métallique et des sels d'indium dans  
la synthèse des systèmes hétérocycliques : Préparation des  
benzimidazoles et tétrahydropyranes***

Devant le jury :

Pr. Naïma KHIRI-MERIBOUT	Université Frères Mentouri Constantine 1	Présidente
Pr. Raouf BOULCINA	Université Mostefa Benboulaïd-Batna 2	Directeur de thèse
Dr. Sonia CHABANI	ENSEREDD de Batna.	Examinatrice
Dr. Saida BENZERKA	Université Frères Mentouri Constantine 1	Examinatrice

Soutenu le: 18 / 06 /2023

## *Dédicace*

*Grâce à Dieu le Tout puissant, qui m'a donné le courage, la volonté et la force pour réaliser  
cette thèse, que nul ne peut se faire sans son désir.*

*Je dédie ce modeste travail que j'espère utile :*

*À mes très chers parents qui ont tout sacrifié pour moi :*

*Mon agréable père et ma tendre et géniale mère,*

*Et j'espère qu'ils seront toujours fiers de moi,*

*À mon mari,*

*À mes enfants : Yasmine, Kawther, Houdaifa, Mousaabe.*

*À mes frères*

*À mes sœurs*

*À mes amies,*

*À tous ceux qui me sont chers.*

## *REMERCIEMENTS*

Ce travail a été réalisé au Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique (PHYSYNOR) du Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université des frères Mentouri - Constantine 1, sous la direction du professeur feu Dahmane TEBBANI, avant d'être achevé au Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques du Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université frères Mentouri-Constantine 1, sous la direction du professeur **Raouf BOULCINA**.

Je dédie ce travail au regretté professeur **Dahmane TEBBANI**. Permettez-moi de le remercier très sincèrement et de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'aide, les conseils et les innombrables conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse le professeur **Raouf BOULCINA**, qui m'a aimablement accueilli dans son laboratoire de synthèse de molécules d'intérêt biologique. Je lui suis très reconnaissante pour son aide, sa disponibilité, sa confiance et ses précieux conseils qui m'ont beaucoup aidée dans ce travail. Qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.

Je tiens également remercier le professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre son groupe de recherche.

Je tiens à remercier Mme **Naïma KHIRI-MERIBOUT**, professeure à l'université frères Mentouri-Constantine 1, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Je tiens à remercier Melle **Sonia CHABANI**, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Supérieure des Energies Renouvelables, Environnement & Développement Durable, Batna, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Mme **Saida BENZERKA**, Docteure à l'université frères Mentouri-Constantine 1, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens également à remercier sincèrement Mr **Paul MOSSET**, Docteur à l'Institut National de Chimie de Rennes pour les analyses physico-chimiques.

Je tiens à remercier du fond du cœur, Mme **Rachida KERKOUR**, Docteure au Centre Universitaire de Mila pour l'aide qu'elle m'a apportée, pour ses conseils et ses encouragements.

Un grand merci à tous mes collègues du laboratoire PHYSYNOR en particulier Samia, Aoutef, Zineb, Sofiane, Sara. Enfin, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à rendre ce travail possible.

# SOMMAIRE

Liste des Abréviations.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des tableaux.....	III
Notestechniques.....	IV
Introduction générale.....	01

## *Chapitre I*

### *Synthèse des dérivés de la tétrahydropyrane à partir des alcools homoallyliques*

#### *Partie 1*

##### *Utilisation de l'indium en synthèse organique*

I.1. 1. Introduction.....	07
I.1. 2. Généralités sur l'indium.....	07
I.1. 2. 1. Sa découverte.....	07
I.1. 2. 2. Propriétés de l'indium.....	07
I.1. 2. 3. Particularités de l'indium.....	08
I.1. 3. Utilisations de l'indium en synthèse organique.....	08
I.1. 3. 1. Réactions de réduction.....	08
I. 1. 3. 2. Synthèse des $\beta$ -hydroxyesters et $\beta$ -hydroxycétones:.....	10
I.1. 3. 3. Réaction de déprotection.....	12
I.1. 3. 4. Synthèse des allènes et des alcools allényliques:.....	13
I.1.3.5. Synthèse des alcools et des cétones propargyliques :.....	13
I.1.3.6. Réactions d'allylation: .....	15
I.1.3.7. Synthèse des amines allyliques chirales:.....	19
I.1.3.8. Synthèse des esters ( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-alléniques:.....	19
I.1. 4. Utilisation des sels d'indium en synthèse organique.....	20

#### *Partie 2*

### *Synthèse des alcools homoallyliques catalysé par l'indium métallique et leur cyclisation en dérivés tétrahydropyranes*

I.2. 1. Introduction.....	24
---------------------------	----

I.2. 2. Méthodes de synthèse des tétrahydrofuranes, les tétrahydropyranes.....	25
I.2. 2. 1. A partir des 1,4- ou 1,5-diols.....	25
I.2. 2. 2. A partir des hydroxyalcène.....	25
I.2. 2. 3. A partir des alcènes terminaux non activés.....	25
I.2. 2. 4. A partir 2-(Arylméthylène)cyclopropylcarbinols.....	26
I.2. 2. 5. A partir des alcools homoallyliques.....	26
I.2. 3.Travaux réalisés.....	29
I.2.3.1.Déprotection des alcools homoallyliques.....	29
I.2.3.2.Synthèse des tetrahydropyranes à partir des dioles synthétisés .....	33
I.2.4. Mécanisme réactionnel proposé.....	35
I.2. 5. Conclusion.....	36
Partie expérimentale.....	37

## *Chapitre II*

### *Utilisation du Camphosulfonate d'indium dans la synthèse des benzimidazoles*

#### *Partie 1*

#### *Généralités sur les benzimidazoles*

II.1.1. Introduction .....	47
II.1.2. Tautomerisation et isomérisation.....	48
II.1.3. Propriétés physiques des benzimidazoles.....	48
II.1.4. Intérêt biologique des benzimidazoles.....	49
II.1.4.1. Activité antidiabétique.....	50
II.1.4.2. Activité antibactérienne.....	50
II.1.4.3. Activité antiépileptique.....	51
II.1.4.4. Activité anti hypertensive.....	52
II.1.4.5. Activité anti oxydante.....	52
II.1.4.6. Activité antituberculeuse.....	53
II.1.4.7. Activité analgésique et anti-inflammatoire.....	54
II.1.4.8. Activité antiasthmatique.....	54
II.1.4.9. Activité antifongique.....	55

II.1.4.10. Activité anti cancéreuse.....	55
II.1.4.11. Activité antivirale.....	56
II.1.5. La réactivité des benzimidazoles.....	56
II.5.1. Les réactions sur les atomes d'azote du noyau benzimidazole.....	56
a. Alkylation.....	56
b. Acylation.....	57
c. Réaction de Mannich.....	58
d. Métallation.....	58
e. Action des réactifs de Grignard.....	59
II.1.5.2. Les réactions sur les carbones du noyau benzimidazole.....	60
a. La nitration.....	60
b. La réaction de Chichibabine.....	60
c. L'halogénéation.....	60
d. La sulfonation.....	61
II. 1.5.3. Les réactions sur les substituant du noyau benzimidazole.....	61
II. 1.5.4. Oxydation et réduction du noyau benzimidazole.....	62
II. 1.6. Méthodes de synthèses.....	63
II. 1.6.1. Utilisation du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN).....	64
II. 1.6.2. Utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .....	64
II. 1.6.3. Utilisation de $\text{FeCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ .....	64
II.1.6.4. Utilisation de l'acide <i>p</i> -toluène sulfonique ( <i>p</i> -TsOH).....	65
II.1.6. 5. Utilisation du triflate d'indium $\text{In}(\text{OTf})_3$ .....	65
II.1.6. 6. Utilisation du chlorure de Lanthane.....	66
II.1.6. 7. Utilisation de l'acétate de zinc $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ .....	66
II.1.6. 8. Utilisation de chlorure d'ammonium $\text{NH}_4\text{Cl}$ .....	66
II.1.6. 9. Utilisation du fluorure tétrabutylammmonium TBAF à 5 mol% .....	67
II.1.6. 10. Utilisation de tris(pentafluorophényl)borane.....	67
II.1.6. 11. Utilisation d'acétate d'ammonium $\text{NH}_4\text{OAc}$ .....	67

## *Partie 2*

### *Synthèse des benzimidazoles catalysé par le camphosulfonate d'indium*

II.2. 1.Introduction.....	70
II.2. 2. Le choix du solvant.....	70
II.2. 3. La Quantité optimale du catalyseur.....	71
II.2. 4. Généralisation de la réaction.....	71
II.2. 5. Discussion sur les résultats obtenus.....	74
II.2. 6. Caractéristiques spectroscopique des composés synthétisés.....	74

II.2. 6.1. Spectroscopie infrarouge .....	74
II.2. 6.2. Résonance magnétique nucléaire du proton .....	75
II. 2. 6.3. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.....	79
II.2. 7. Mécanisme réactionnel proposé.....	79
II.2. 8. Conclusion.....	80
Partie expérimentale.....	81
Conclusion générale.....	94
Annexe.....	96

### Liste des abréviations

<b>Ac</b>	Acétyle [-C(O)CH <sub>3</sub> ].
<b>AcOH</b>	Acide acétique.
<b>ter-Bu</b>	<i>ter</i> -Butyl.
<b>Bmim</b>	1-Butyl-3-méthylimidazolium.
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince.
<b>°C</b>	Degré centigrade.
<b>C<sub>qu</sub></b>	Carbone quaternaire.
<b>C<sub>arom</sub></b>	Carbone aromatique
<b>CAN</b>	Nitrate de cérium et d'ammonium
<b>DIBAL-H</b>	Hydruure de diisobutylaluminium
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Diméthylformamide.
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>Coll.</b>	Collaborateurs
<b>éq.</b>	Equivalent
<b>Et</b>	Ethyl
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>G</b>	Gramme
<b>h</b>	Heure
<b>In</b>	Indium
<b><i>i</i>-pr</b>	<i>iso</i> -Propyl
<b>IR</b>	Infrarouge.
<b>KDN</b>	Acide (+)-3-Déoxy-D-glycero-β-D-galacto-nonulosonique
<b>KDO</b>	3-Déoxy-D-manno-octulonate
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Millilitre
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
<b>Me</b>	Méthyl
<b>NCS</b>	N-Chlorosuccinimide
<b>T. a</b>	Température ambiante
<b>T<sub>fus</sub></b>	Température de fusion
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TBAF</b>	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Ph</b>	Phényl
<b>PMP</b>	<i>p</i> -Méthoxyphényl
<b>PEG</b>	polyéthylène glycol
<b>PPTS</b>	pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>R<sub>f</sub></b>	Facteur de rétention
<b>(((</b>	Irradiations ultrasoniques
<b>GEA</b>	Groupelement électroattracteur

## Liste des figures

<b>Figure I.1:</b> Les structures des monensines, lasalocide A et milbemycine, avermectines.....	24
<b>Figure I.2:</b> Les dérivés du 5-hydroxyméthyl-2,3-diaryl-tetrahydrofuran-3-ols.....	26
<b>Figure II.1:</b> Des médicaments contiennent des cycles benzimidazoles.....	49
<b>Figure II.2:</b> Des benzimidazoles ont une activité antidiabétique.....	50
<b>Figure II.3:</b> Des dérivés des benzimidazoliques ont une activité antidiabétique.....	50
<b>Figure II.4:</b> Les dérivés de 2-phénoxy-méthylbenzimidazoles.....	51
<b>Figure II.5:</b> Des benzimidazoles ont une activité anti bactérienne.....	51
<b>Figure II.6:</b> Des benzimidazoles ont une activité antiépileptique.....	52
<b>Figure II.7:</b> Des dérivés acides carboxyliques des benzimidazoles.....	52
<b>Figure II.8:</b> Des benzimidazoles substitués ont activité anti oxydante.....	53
<b>Figure II.9:</b> Des benzimidazoles ont une activité antituberculeuse.....	53
<b>Figure II.10:</b> Des benzimidazoles ont une activité analgésique et anti-inflammatoire.....	54
<b>Figure II.11:</b> Des dérivés 2-aryl-benzimidazoles ont une activité anti-inflammatoire.....	54
<b>Figure II.12:</b> Des benzimidazoles ont une activité antiasthmatique.....	55
<b>Figure II.13:</b> Des dérivés de benzimidazoles ont activité antifongique.....	55
<b>Figure II.14:</b> Dérivés de benzimidazoles hétérocycliques ont activité anti cancéreuse.....	56
<b>Figure II.15:</b> Dérivés de 2-arylbenzimidazoles ont une activité antivirale.....	56
<b>Figure II.16:</b> Le 2-amoinométhylbenzimidazole forme un complexe avec le cuivre.....	58
<b>Figure II.17:</b> ORTEP du 2-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-1H-benzimidazole <b>3i</b> .....	77

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1:</b> Propriétés physiques des diols préparés.....	31
<b>Tableau I.2:</b> RMN <sup>1</sup> H des diols préparés.....	32
<b>Tableau I.3:</b> RMN <sup>13</sup> C des diols préparés.....	33
<b>Tableau II.1:</b> Synthèse des benzimidazoles: Influence du solvant.....	71
<b>Tableau II.2:</b> Synthèse des benzimidazoles: Quantité du catalyseur.....	71
<b>Tableau II.3:</b> Synthèse des monoarylbenzimidazoles.....	72
<b>Tableau II.4:</b> Synthèse des benzimidazoles nitrés.....	73
<b>Tableau II.5:</b> Synthèse des benzimidazoles.....	73
<b>Tableau II.6:</b> RMN <sup>1</sup> H des benzimidazoles obtenus.....	75
<b>Tableau II.7:</b> RMN <sup>1</sup> H des benzimidazoles <b>3p</b> et <b>3q</b> .....	76

## *Notes techniques*

Au cours de notre travail, nous avons utilisé l'appareillage suivant :

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):**

L'appareil utilisé est un appareil à transformée de Fourier (400 et 300 MHz pour la RMN  $^1\text{H}$  et 100 et 75 MHz pour la RMN  $^{13}\text{C}$ ) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (France). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux: s (singulet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet dédoublé), ddd (doublet dédoublé dédoublé), tt (triplet de triplet),  $s_{\text{large}}$  (singulet large), m (multiplet), q (quadruplet), td (triplet dédoublé).

### **Spectroscopie Infra Rouge :**

Spectromètre Shimadzu FIR-8201 PC de l'Université frères Mentouri-Constantine 1. Les composés liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Chromatographie :**

- Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice 60 Merck (0.063-0.2 mm, 70-230 mesh).
- Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur 0,2 mm).

Les agents de révélation sont : la lampe UV à 250 nm, vapeur d'iode et une solution éthanolique de *p*-anisaldéhyde.

### **Solvants et réactifs :**

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur  $\text{CaCl}_2$ , puis distillée et conservé sur tamis moléculaire (4Å).
- Le dichlorométhane est distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  (pentoxyde de phosphore).
- Le tétrahydrofurane (THF), est conservé une nuit sur  $\text{CaCl}_2$ , puis distillée sur le sodium en présence de benzophénone.

Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

- Le N-chlorosuccinimide (NCS) est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

# *Introduction générale*

Pour répondre à la demande croissante en médicaments avec de nouveaux principes actifs, l'industrie chimique doit trouver des méthodes de synthèse rapides et efficaces pour créer une série de composés à fort potentiel thérapeutique. En tant que telle, la chimie combinatoire est devenue un outil majeur dans l'industrie, permettant la génération de diverses bibliothèques de molécules avec des structures apparentées.

Ces dernières années, la synthèse organique a prospéré grâce à l'amélioration des méthodes de synthèse traditionnelles et à l'utilisation de nouveaux milieux réactionnels, de nouveaux catalyseurs et d'autres solvants, et surtout, ces réactions sont devenues plus efficaces et moins coûteuses. Dans ce contexte, le développement des procédés simples, efficaces, et faciles à mettre en œuvre pour la préparation de composés bioactifs représente un grand challenge pour la chimie moderne<sup>1</sup>.

Les hétérocycles sont des molécules cycliques, qui comportent au moins un hétéroatome intra cyclique. Ils peuvent être divisés en deux grandes catégories: les hétérocycles saturés et les hétérocycles insaturés. Les hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on retrouve dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules bioactives (médicaments ou agrochimie).<sup>2</sup> De nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs, et biomolécules contiennent un squelette hétérocyclique.<sup>1</sup> Depuis de nombreuses années, la synthèse d'hétérocycles est l'une des préoccupations des chimistes organiciens à la recherche de molécules ayant des applications potentielles dans divers domaines tels que pharmaceutique, biologique et/ou industriel. Les hétérocycles les plus stables ont 5 ou 6 atomes,<sup>3</sup> le plus souvent de l'azote ou de l'oxygène,<sup>4</sup> ces derniers ont montré des activités pharmacologiques remarquables, tel que le pyrazole, l'oxazole, la coumarine, le pyrrole, le noyau benzimidazole, etc....

Les hétérocycles azotés constituent une classe importante des hétérocycles. Ces derniers composés montrent une grande variété d'activités biologiques et pharmacologiques. On les retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives, telles que les benzimidazoles, qui sont incorporés dans des agents pharmaceutiques et vétérinaires.<sup>5</sup> Bien que relativement rare à l'état naturel, le motif benzimidazole est toujours présent au sein de

<sup>1</sup> D. Castagnolo, F. Manetti, M. Radi, B. Bechi, M. Pagano, A. De Logu, R. Meleddu, M. Saggi, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem*, **2009**, *17*, 5716.

<sup>2</sup> E. Gayon. «Stratégies pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés à partir d'alcools propargyliques». Thèse de doctorat. École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, **2012**.

<sup>3</sup> J.P. Courtin. *L'homme et les lois de la nature 1*. Précis de culture générale scientifique, **2012**.

<sup>4</sup> D. Davies. *Chimie des hétérocycles aromatiques*. Boeck Université, Paris, **1997**.

<sup>5</sup> H. Bartikova, V. Kří-ová, M. Štipnièková, J. Lamka, V. Kubíèek, L. Skálová, B. Szotáková, *Pharmacol. Res.*, **2010**, *62*.

notre organisme en tant que ligand de cobalt de la vitamine B12.<sup>6</sup> Il est également présent dans certains alcaloïdes, comme le Granulatimide, qui a été isolé de l'organisme marin *Ascidian brasiliensis Didemnum granulatum*.<sup>7</sup> IL existe de nombreux médicament à base de benzimidazole tels que l'oméprazole bien connu comme inhibiteur de la pompe à protons.<sup>8</sup> Le candésartan, le telmisartan, l'azilsartan, le médoxomil et le mibéfradil sont utilisés comme antihypertenseurs.<sup>9</sup> Alors que l'astémizole et l'émédastine sont des antihistaminiques. La bendamustine est utilisée comme un agent alkylant pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.<sup>10</sup> Le dabigatranexilatémésylate est utilisé pour prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral.

Compte tenu de l'importance des benzimidazoles dans l'activité biologique et la synthèse organique, beaucoup de travaux sur la synthèse de ces molécules ont été décrits dans la littérature et nombreuses méthodes pour atteindre cet objectif ont été rapportées.<sup>11</sup> La méthode de synthèse la plus couramment utilisée pour obtenir des dérivés de benzimidazole comprennent la condensation de 1,2-phénylènediamine avec des acides carboxyliques ou leurs dérivés.<sup>12</sup> Cependant, des rapports récents se sont concentrés sur la déshydrogénation oxydative des bases de Schiff, qui sont généralement générées à partir de 1,2diaminobenzène et d'aldéhydes.<sup>13</sup> Cependant, bon nombre de ces méthodes présentent certains inconvénients, nécessitant des réactifs toxiques ou coûteux, tandis que d'autres ont des limitations différentes, telles que la nécessité d'agents oxydants.<sup>14</sup>

Les hétérocycles contenant de l'oxygène sont largement répandus dans les composés naturels et synthétiques<sup>15</sup>. Les tétrahydrofuranes, les tétrahydropyranes et les spiroacétals sont parmi les hétérocycles les plus connus qui possèdent un atome d'oxygène dans leurs cycles. Ils sont des sous-unités importantes de quantité de produits naturels biologiquement actifs. Un bon nombre possède des structures très complexes comme des antibiotiques polyéthers et des agents antiparasitaires.<sup>16</sup>

<sup>6</sup> H. Barker, A. Smyth, R. D. Weissbach H, J. I. Toohey, N. Ladd J, B. Volcani, *J. Biol. Chem.*, **1960**, 235.

<sup>7</sup> R. Britton, J. H. H. L. Andersen, R. J. Berlinck. *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 254.

<sup>8</sup> A. O. H. El-Nezhawy, A. R. Biuomy, F. S. Hassan, A. K. Ismaiel, H. A. Omar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21(7), 1661.

<sup>9</sup> S. Huber, J. P. Huettner, K. Hacker, G. Bernhardt, J. König, A. Buschauer, *PLoS One*, **2015**, 10(7), 0133743.

<sup>10</sup> G. Navarrete-Vázquez, L. Yépez, A. Hernández-Campos, A. Tapia, F. Hernández-Luis, R. Cedillo, J. González, A. Martínez-Fernández, M. Martínez-Grueiro, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(21), 4615.

<sup>11</sup> K. Barot, S. Nikolova, I. Ivanov, M. Ghate, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, 13 (10), 1421.

<sup>12</sup> L. C. R. Carvalho, E. Fernandes, M. M. B. Marques, *Chem. Europ. J.*, **2011**, 17 (45), 12544.

<sup>13</sup> R. Katla, R. Chowrasia, P. S. Manjari, N. L. C. Domingues, *RSC Adv.*, **2015**, 5 (52), 41716.

<sup>14</sup> H. Naeimi, Z. Babaei, *J. Chin. Chem. So.c.*, **2015**, 62(1), 41.

<sup>15</sup> S. HALIT, *thèse de doctorat 3ème cycle LMD*, **2022**, 1.

<sup>16</sup> E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chabouna, E. Alvarez, E. Cabrera, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. M. Ramos, *Synlett*, **2006**, 1829.

Ces dernières années, l'indium et ses sels ont attirés l'attention de nombreux chimistes organiciens<sup>17</sup> du fait de leurs propriétés chimiques intéressantes, ils sont stables au contact de l'air et de l'oxygène à température ambiante,<sup>18</sup> insensibles à l'ébullition de l'eau et aux milieux alcalins, et dépourvus de toxicité significative<sup>19</sup> de sélectivité et de réactivité;<sup>20</sup> pour cette raison, ce métal est utilisé dans diverses transformations organiques telles que la réaction de cyclopropanation,<sup>21</sup> la réduction,<sup>22</sup> la réaction de Reformatsky,<sup>23</sup> l'allenylation,<sup>24</sup> la propargylation<sup>25</sup>, les réactions d'alkynylation<sup>26</sup> etc..., et est largement utilisé dans les réactions d'allylation<sup>27</sup> de différentes fonctions. L'application de ces réactions facilite la synthèse de nombreux produits biologiquement actifs.<sup>28</sup>

Dans le cadre du développement de l'utilisation de l'indium et ses sels comme axe de recherche dans notre laboratoire, nous proposons la synthèse de deux systèmes hétérocycliques différents en utilisant l'indium métallique et le camphosulfate d'indium.

Cette étude est divisée en deux chapitres principaux:

Dans la première partie nous présentons des études bibliographiques sur l'indium et ses sels, nous décrivons également les méthodes de synthèse des tétrahydropyranes; comme travaux personnel nous essayons la synthèse des tétrahydropyranes à partir d'une cyclisation intramoléculaire d'alcools homoallyliques; ces derniers ont été synthétisés par une réaction d'allylation en présence d'indium entre différents groupements carbonyles et le butyl (3-(iodométhyl)but-3-ényloxy)diméthylsilane comme halogénure d'allyle. Cette partie rassemble également les protocoles expérimentaux précisant les différents modes opératoires ainsi que les caractéristiques spectroscopiques des composés obtenus.

Le deuxième chapitre est consacré aux benzimidazoles, nous donnerons un aperçu bibliographique sur l'importance biologique des benzimidazoles et des différentes méthodes de synthèse les plus significatives rapportées dans la littérature. Dans cette section, nous

<sup>17</sup> Y. Yamamoto, N. Asao. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2207.

<sup>18</sup> C. J. Li, T. H. Chan. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11150.

<sup>19</sup> C. J. Li, T. H. Chan. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7017.

<sup>20</sup> A. Miller, *J. In Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium, and Thallium*. Blackie Academic: Glasgow, **1993**, 408.

<sup>21</sup> S. Araki, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1286.

<sup>22</sup> C. J. Moody, M. P. Pitts. *Synlett*, **1998**, 1028.

<sup>23</sup> S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *Synth. Commun.*, **1998**, *18*, 453.

<sup>24</sup> M. B. Issac, T. H. Chan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1003.

<sup>25</sup> J. Auge, N. Lubin-Germain, L. Seghrouchni, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5255.

<sup>26</sup> J. Auge, N. Lubin-Germain, L. Seghrouchni, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 820.

<sup>27</sup> S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1831.

<sup>28</sup> T. P. Loh, P. L. Lye, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *45*, 3511.

*Introduction générale* ◆

---

préparons du camphosulfonate d'indium à partir d'indium métallique et d'acide camphosulfonique; nous allons utiliser ensuite le sel résultant (camphosulfonate d'indium) comme un nouveau catalyseur pour la synthèse des benzimidazoles à partir d'une réaction de condensation entre le 1,2-diaminobenzène et divers aldéhydes.

## *Chapitre I*

# *Synthèse des dérivés de la tétrahydropyrane à partir des alcools homoallyliques*

## *Partie 1*

# *Utilisation de l'indium en synthèse organique*

### I.1.1. Introduction :

Les composés organométalliques représentent une classe importante et variée de substances chimiques avec des implications significatives en chimie synthétique et industrielle. L'utilisation des organométalliques comme réactifs dans la synthèse organique a été décrite pour la première fois par Grignard à la fin du siècle passé. Plus tard, l'utilisation de ces réactifs dans les différentes transformations organiques est devenue indispensable. Ainsi, de nombreux métaux du tableau périodique ont été employés, tels que l'aluminium, le bore, le zinc, le magnésium, etc. Cependant, certains métaux ont présenté des désavantages tels que la toxicité et la sensibilité au milieu réactionnel, ce qui entraîne des résultats médiocres dans les milieux aqueux.<sup>29</sup> Au cours des dernières années, de nombreux chimistes se sont penchés sur l'indium et ses sels en raison de leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels organiques et de leur stabilité dans les milieux aquatiques.<sup>30</sup>

### I.1.2. Définition d'indium:

#### I.1.2. 1. Sa découverte :

En 1863, les métallurgistes allemands Ferdinand Reich (1799-1882) et Richter (1824-1898) ont fait la découverte de l'indium à l'aide de la spectroscopie d'absorption atomique. Une raie indigo est observée dans le spectre d'absorption atomique de ce métal, d'où son nom d'indium.<sup>31</sup>

#### I.1.2.2. Propriétés de l'indium:

L'indium est un métal gris brillant malléable qui possède un point de fusion assez bas, c'est-à-dire qu'il fond à faible température (156,60°C). Chimiquement proche de l'aluminium et du gallium, il est très rare. Son isotope le plus courant est très légèrement radioactif (période  $4,41 \cdot 10^{14}$  années) et le produit final est l'étain.<sup>32</sup> Il a été utilisé pour la réalisation de roulements à billes en aéronautique à partir de la seconde guerre mondiale. Il a ensuite servi en électronique pour la réalisation de transistor. Étant transparent en couche mince, depuis les années 1990, sa principale application, sous forme d'oxyde à l'étain

---

<sup>29</sup> A. J. Miller, *In Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium, and Thallium*, Blackie Academic: Glasgow, **1993**, 408.

<sup>30</sup> C. J. Li, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5643.

<sup>31</sup> J. C. Bailar, H. J. Emelèus, R. S. Trotman, F. A. Dickenson, *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Pergamon: New York, **1973**, 1, 1056.

<sup>32</sup> P. Cintas, *Synlett*, **1995**, 1087.

(ITO, *Indium Tin Oxyde*), concerne les écrans plats à cristaux liquides (écrans LCD, *Liquid Crystal Display*), où il constitue les électrodes transparentes.<sup>33</sup>

### I.1.2.3. Caractéristiques de l'indium:

Les principales propriétés chimiques de l'indium sont assez proches de celle du cadmium, à l'exception notable de l'oxyde d'indium, insoluble dans l'ammoniaque, mais l'indium possède une réactivité plus intéressante en raison de:

- ❖ Sa stabilité au contact de l'air et de l'oxygène à température ambiante, cette particularité lui confère un grand avantage par rapport aux autres métaux.<sup>34</sup>
- ❖ Son insensibilité à l'eau bouillante, et les milieux basiques contrairement à d'autres métaux comme c'est le cas pour Li et Na.<sup>35</sup>
- ❖ Son potentiel de première ionisation particulièrement bas (5,8 eV), plus bas que celui de l'étain (7,3 eV), magnésium (7,6 eV) et zinc (9,4 eV), ce qui permet de réagir suivant la méthode de transfert monoélectronique (SET : Single Electron Transfer).<sup>35</sup>
- ❖ L'absence de toxicité significative.<sup>35</sup>
- ❖ Sa haute sélectivité et réactivité, il réagit dans des conditions opérationnelles douces, contrairement à l'étain et le zinc qui nécessitent de la chaleur ou autre additif comme le chlorure d'ammonium.<sup>34</sup>

### I.1.3. Utilisation de l'indium en synthèse organique:

L'indium et ses composés peuvent agir comme des catalyseurs dans diverses réactions organiques, permettant des transformations chimiques plus efficaces, ce qui explique le nombre important de travaux réalisés ces dernières années où il a été largement utilisé sous forme de métal ou de sels. Il est employé dans différentes réactions de synthèse organique, ce qui permet de réaliser diverses modifications.<sup>36</sup>

#### I.1.3.1. Réaction de réduction:

Des études ont démontré que l'indium sous forme métal peut être le médiateur d'une série de réductions sélectives utiles sur le plan synthétique, dans des systèmes aqueux et non aqueux. Les réactions de réduction au moyen d'indium ont généralement un rendement élevé,

<sup>33</sup> A. J. Miller, *In Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium, and Thallium*. Blackie Academic: Glasgow, **1993**, 403.

<sup>34</sup> C. J. Li, T. H. Chan, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11150.

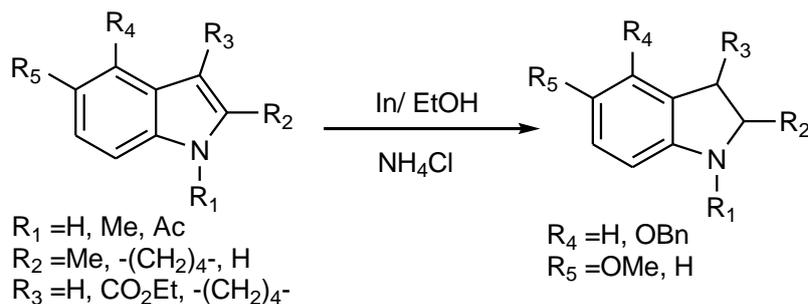
<sup>35</sup> C. J. Li, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7017.

<sup>36</sup> U. Schneider, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 1331.

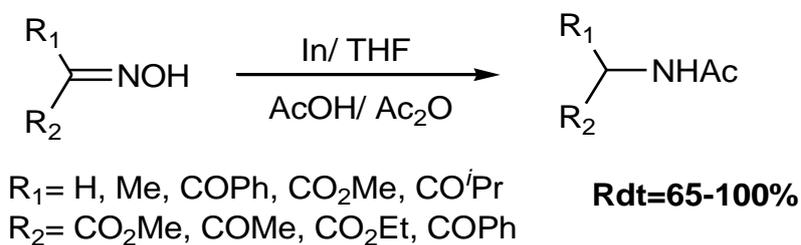
elles sont faciles à réaliser et ne nécessitent pas l'exclusion de l'air ou de l'humidité ou d'autres précautions spéciales, et impliquent une préparation simple et l'isolement du produit.<sup>37</sup>

En 2001 M- R. Pitts et Coll.<sup>38</sup> ont utilisé l'indium métallique pour effectuer la réduction des indoles en indolines (**réaction 1**) et des oximes en N-acétylamines (**réaction 2**) (**Schéma I.1**).

**Réaction 1: Réduction des indols en indolines**



**Réaction 2: Réduction des oximes en N-acétylamines**



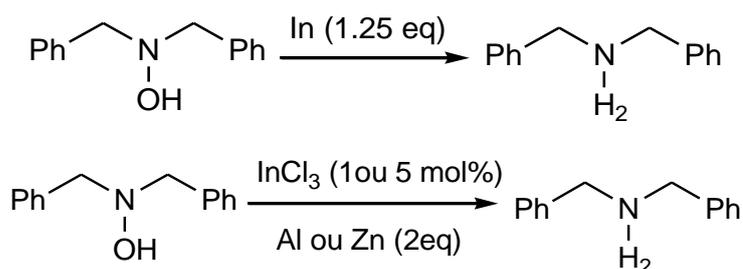
**Schéma I.1**

C. Matassini et Coll.<sup>38</sup> ont utilisé l'indium métallique pour réaliser la réduction de différents hydroxyl amines en amines correspondantes. La même réaction peut être réalisée en présence d' $\text{InCl}_3$  avec le zinc ou l'aluminium (**Schéma I.2**).<sup>39</sup>

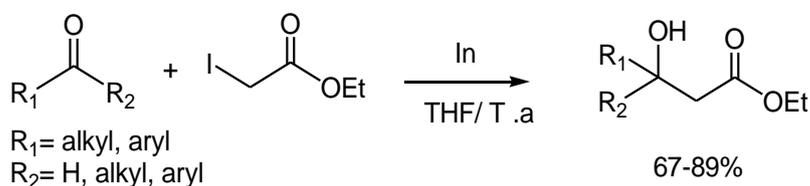
<sup>37</sup> R. Michael, J. Pitts, R. Harrison, J. M. Christopher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2001**, 955.

<sup>38</sup> C. Matassini, M. Bonanni, M. Marradi, S. Cicchi, A. Goti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 1106.

<sup>39</sup> *Ibid*, 1108.

**Schéma I.2****I.1.3.2. Synthèse des  $\beta$ -hydroxyesters et  $\beta$ -hydroxycétones:**

La réaction de Réformatsky est une réaction entre un dérivé carbonylé et un  $\alpha$ -halogénoester en présence de zinc,<sup>40</sup> ce qui produit des  $\beta$ -hydroxyesters, qui jouent un rôle important dans la synthèse organique.<sup>41</sup> Plus tard plusieurs modifications ont été apportées dans ce genre de réaction, la première, a été réalisée par Araki et Coll.<sup>42</sup> en 1998, dans laquelle ils ont utilisé différents carbonyles avec un  $\alpha$ -iodoester en présence d'indium métallique dans le THF à température ambiante pour fournir les  $\beta$ -hydroxyesters correspondants avec des rendements convenables (**Schéma I.3**).

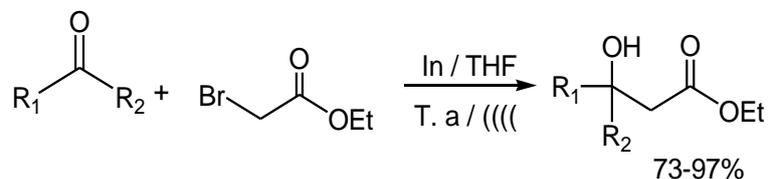
**Schéma I.3**

<sup>40</sup> R. L. Shriner, *Org. React.*, **1946**, 1, 1.

<sup>41</sup> D. Becker, N. Brodsky, I. Kalo, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2557.

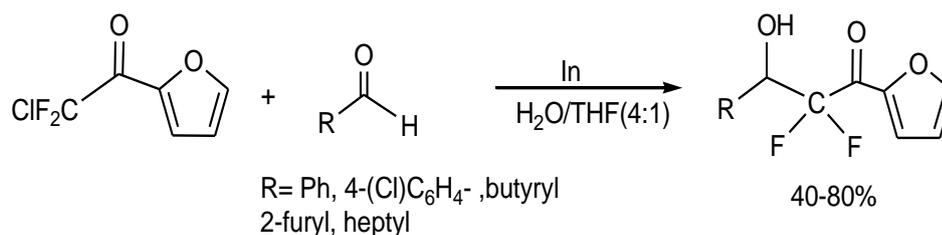
<sup>42</sup> S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *Synth. Commun.*, **1998**, 18, 453.

P. H. Lee et Coll.<sup>43</sup> ont amélioré les conditions de ce type de réactions par l'emploi de différents dérivés carbonylés avec l' $\alpha$ -bromoacétate d'éthyle en présence d'indium dans le THF sous irradiations ultrasoniques à température ambiante (**Schéma I.4**).



#### Schéma I.4

Les  $\alpha$ - $\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones peuvent être préparés avec de bons rendements à partir d'une réaction de type Réformatsky entre le 2,2-difluoro-2-chloro-1-furan-2-yl-éthanone et différents aldéhydes en présence d'indium dans un mélange  $H_2O/THF$  (**Schéma I.5**).<sup>44</sup>



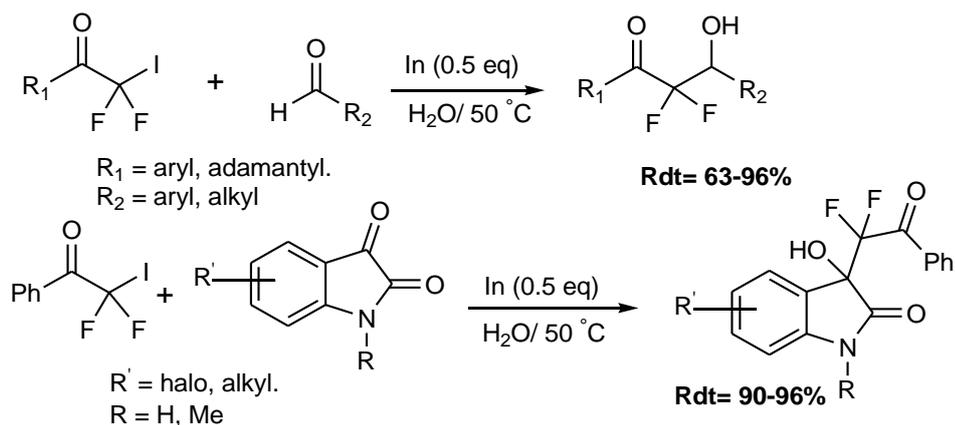
#### Schéma I.5

Z. Li et Coll.<sup>45</sup> ont préparé  $\alpha$ , $\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones avec un bon rendement à partir,  $\alpha$ -iodo- $\alpha$ , $\alpha$ -difluorocétones et différents aldéhydes dans le  $H_2O$  pur (**Schéma I.6**).

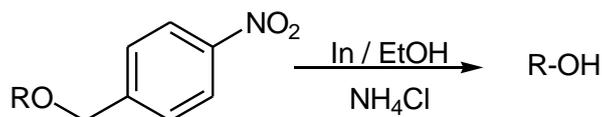
<sup>43</sup> K. Bang, K. Lee, Y. K. Park, P. H. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2002**, 23, 1272.

<sup>44</sup> F. Zhou, Ch-J. Li, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 34

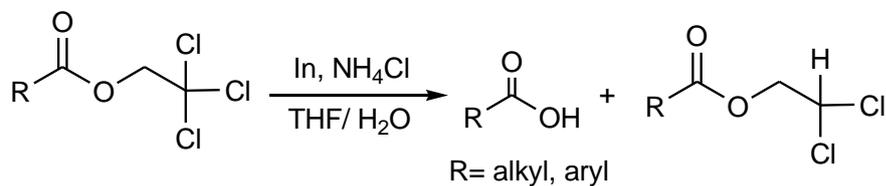
<sup>45</sup> Z. Li, J. Huang, Z. Ni, R. Sun, H. Nie, H. Tang, L. Song, F. Wu, *SynOpen.*, **2022**, 6, 19.

**Schéma I.6****I.1.3.3. Réactions de déprotection :**

La déprotection d'éther et d'ester 4-nitrobenzile a été effectuée en présence d'indium en milieu aqueux. Le produit résultant a été extrait aisément par un lavage acido-basique (**Schéma I.7**).<sup>46</sup>

**Schéma I.7**

T. Mineno et Coll.<sup>47</sup> ont réalisé une réaction de déprotection d'ester trichloroéthyle en présence d'indium en poudre et de  $NH_4Cl$  dans le mélange THF/ $H_2O$  (**Schéma I.8**).

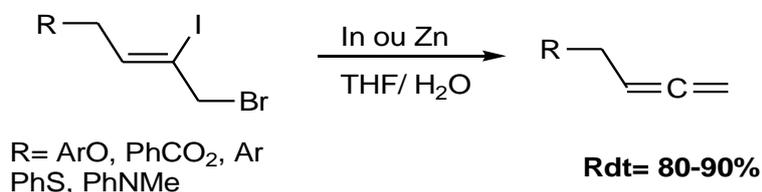
**Schéma I.8**

<sup>46</sup> R. Michael, J. Pitts, R. Harrison, J. M. Christopher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2001**, 955.

<sup>47</sup> T. Mineno, H. Kansui, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5027.

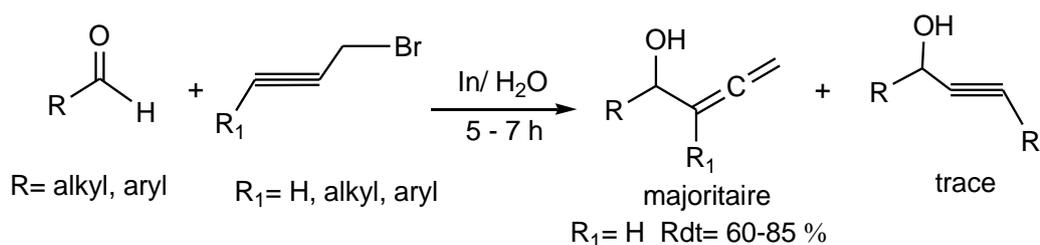
### I.1.3.4. Synthèse des allènes et des alcools allényliques :

En 2011, M-H Lin et Coll.<sup>48</sup> ont synthétisé les allènes à partir d'une réaction déhalogénéation des dihalides voisins en présence d'indium dans un mélange H<sub>2</sub>O/THF (Schéma I.9).



**Schéma I.9**

Les alcools allényliques ont été majoritairement produits par la réaction entre les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques et le bromure de propargyle substitué en position  $\gamma$ , en présence d'indium dans un milieu aqueux. (Schéma I.10).<sup>49</sup>



**Schéma I.10**

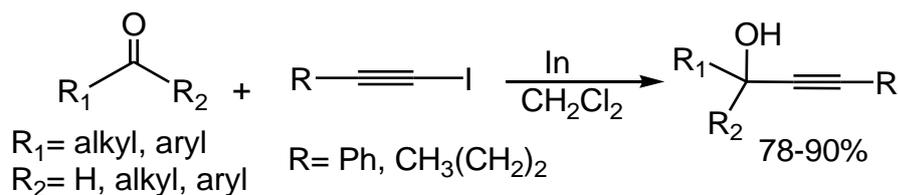
### I.1.3.5. Synthèse des alcools et des cétones propargyliques :

J. Augé et Coll.<sup>50</sup> ont obtenu des alcools propargyliques avec des rendements très bons en mélangeant des dérivés carbonylés avec de l'iodure d'alkynyle en présence d'indium dans le dichlorométhane à reflux (Schéma I.11).

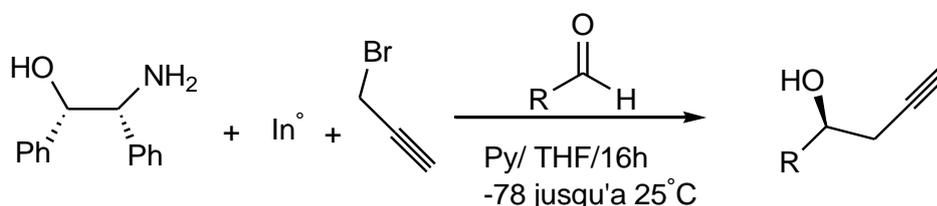
<sup>48</sup> M-H. Lin, W-S. Tsai, L-Z. Lin, S-F. Hung, T-H. Chuang, Y-J. Su, *J. Org. Chem.*; **2011**, 76, 8518.

<sup>49</sup> M. B. Issac, T. H. Chan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1003.

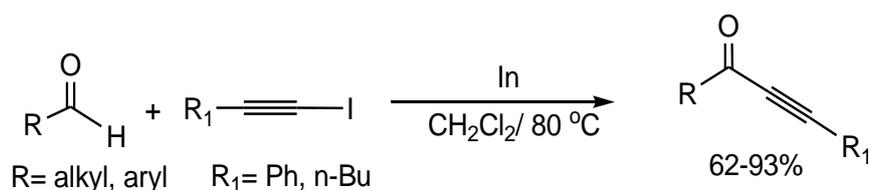
<sup>50</sup> J. Auge, N. Lubin-Germain, L. Seghrouchni, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5255.

**Schéma I.11**

En 2012, T-D. Haddad et Coll.<sup>51</sup> Ont synthétisé des alcools propargyliques chiral avec des rendements élevés (supérieurs à 90%) et avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%. Ils ont utilisé des aldéhydes aromatiques et aliphatiques et (1S,2R)-(+)-2-amino-1,2-diphényléthanol comme auxiliaire chiral (**Schéma I.12**).

**Schéma I.12**

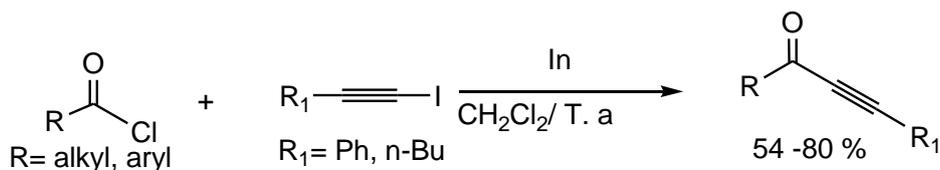
Les cétones propargyliques ont été préparées à partir d'une réaction entre l'aldéhyde et l'iodure d'alkynyle en présence d'indium dans le dichlorométhane à 80 °C (**Schéma I.13**).<sup>52</sup>

**Schéma I.13**

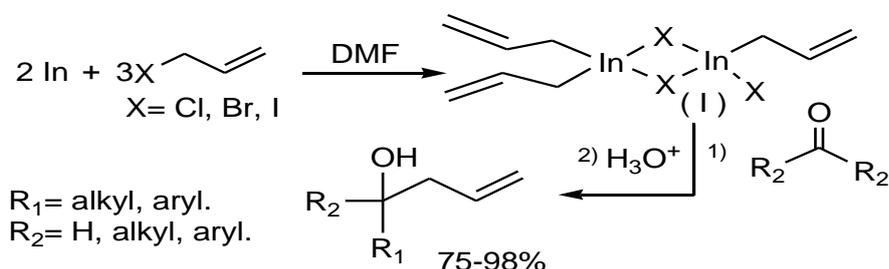
Par ailleurs, avec les chlorures d'acyles et l'iodure d'alkynyle, les cétones propargyliques peuvent être obtenues seulement à température ambiante dans le même solvant (**Schéma I.14**).<sup>52</sup>

<sup>51</sup> T-D. Haddad, L-C. Hirayama, J-J. Buckley, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 889.

<sup>52</sup> J. Auge, N. Lubin-Germain, L. Seghrouchni, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 820.

**Schéma I.14****I.1.3.6. Réactions d'allylation :**

Le réactif d'allylindium a été introduit pour la première fois en 1988 par Araki et Coll.<sup>53</sup> pour l'allylation de composés carbonylés dans le DMF. Ils ont effectué l'allylation de divers aldéhydes et cétones avec le bromure ou l'iodure d'allyle dans le DMF, cette réaction passe par le sesquihalogénure d'indium  $\text{Ally}_3\text{In}_2\text{X}_3$  (I) (**Schéma I.15**), qui est facilement isolé par un traitement avec KI ou KBr. Le sesquihalogénure d'indium réagit avec divers carbonyles pour se transformer en alcools homoallyliques correspondants avec de bons rendements.

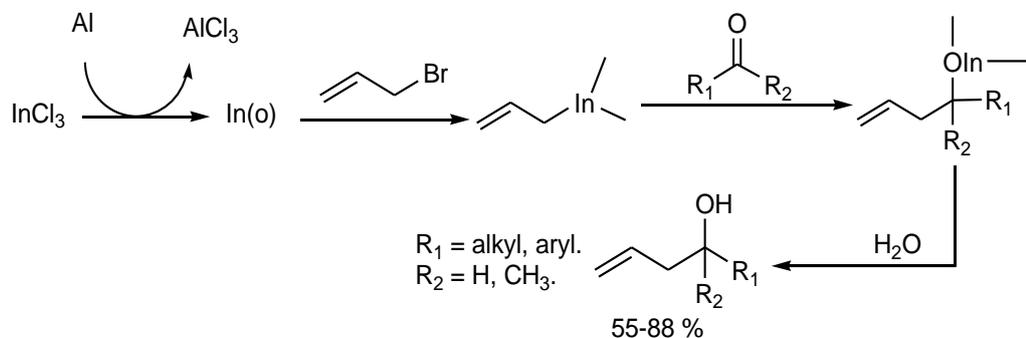
**Schéma I.15**

Trois ans plus tard, l'importance du réactif d'allylindium a été démontrée par Li et Chan.<sup>54</sup> ils ont observé que la réaction d'allylation au moyen d'indium peut également être réalisée dans l'eau, montrant dans la plupart des cas une performance encore meilleure que la même réaction réalisée dans des solvants organiques. Ceci a permis la généralisation de l'utilisation de l'indium dans la synthèse organique.

<sup>53</sup> S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *J. Organo. met. Chem.*, **1988**, 2, 475.

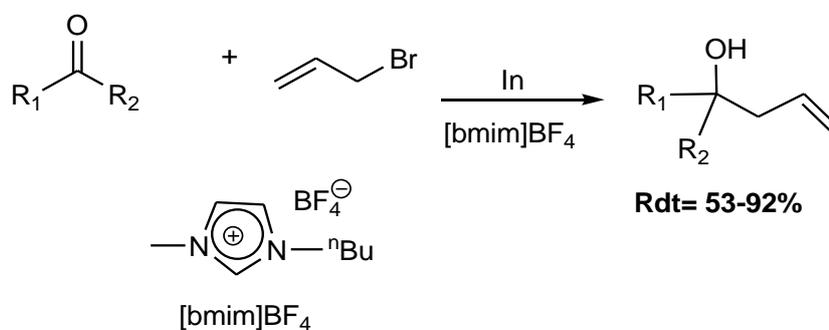
<sup>54</sup> T. H. Chan, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7017.

Plus tard, en 1992 Butsugan et Coll.<sup>55</sup> ont préparés différents alcools homoallyliques à partir d'une réaction d'allylation de différents dérivés carbonylés avec le bromure d'allyle en présence de trichlorure d'indium ( $\text{InCl}_3$ ) et d'aluminium ou de zinc dans un mélange THF /  $\text{H}_2\text{O}$  dans le rapport (5 / 2) à température ambiante (**Schéma I.16**).



**Schéma I.16**

La réaction d'allylation utilisant le réactif d'allylindium peut également être réalisée dans un liquide ionique, comme l'ont décrit Gordon et Ritchie.<sup>56</sup> L'utilisation du solvant ionique,  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ , comme milieu réactionnel a donné des résultats équivalents à ceux de la même réaction réalisée dans un solvant organique (**Schéma I.17**).



**Schéma I.17**

L'allylation en présence d'indium a été réalisée non seulement avec des aldéhydes et des cétones, mais aussi avec d'autres électrophiles.

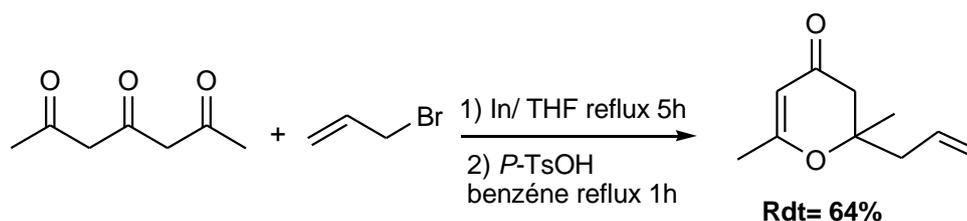
La nucléophilicité du réactif allylindium relativement faible, ainsi que sa compatibilité avec divers groupes fonctionnels, lui confèrent une réactivité unique vis-à-vis de divers

<sup>55</sup> S. Araki, S. J. Jin, Y. Idou, Y. Butsugan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 1736.

<sup>56</sup> C. M. Gordon, C. Ritchie, *Green Chem.*, **2002**, 4, 124.

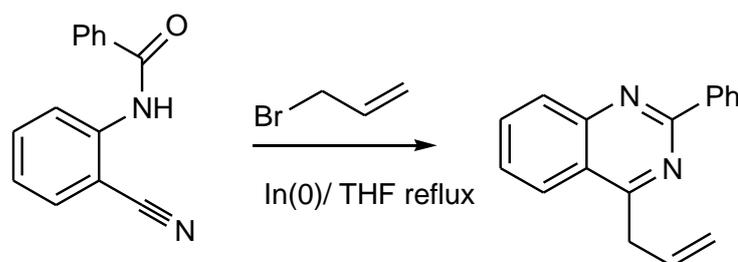
composés et qu'il est quelque peu difficile d'obtenir avec d'autres réactifs organométalliques plus réactifs.<sup>57</sup>

Kim et Coll.<sup>58</sup> ont réalisé la monoallylation régiosélective de composés 1,5-dicarbonylés en utilisant de l'indium métallique et le bromure d'allyle. Ils ont montré que divers 2,3-dihydro-4H-pyran-4-ones, 3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazines et 3,4-dihydro-2H pyranes peuvent être synthétisés avec une sélectivité syn:anti de 2:1 par des allylations successives en présence d'indium, suivies d'une cyclisation déshydratante catalysée par un acide (Schéma I.18).



**Schéma I.18**

L'ortho-cyanobenzamide peut subir une allylation du groupe nitrile.<sup>59</sup> Le groupe cyano est facilement attaqué par le réactif d'allylindium pour former un intermédiaire d'imine. L'intermédiaire d'imine agit ensuite avec le groupe amide produisant les dérivés substitués de la quinazoline (Schéma I.19).



**Schéma I.19**

Ma et Coll.<sup>60</sup> ont effectué une allylation de 2,3-allenal en présence d'indium. Des résultats optimaux ont été obtenus lorsque les réactions ont été effectuées dans un milieu mixte de THF avec NH<sub>4</sub>Cl aqueux saturé plutôt que dans de l'eau pure, fournissant de manière

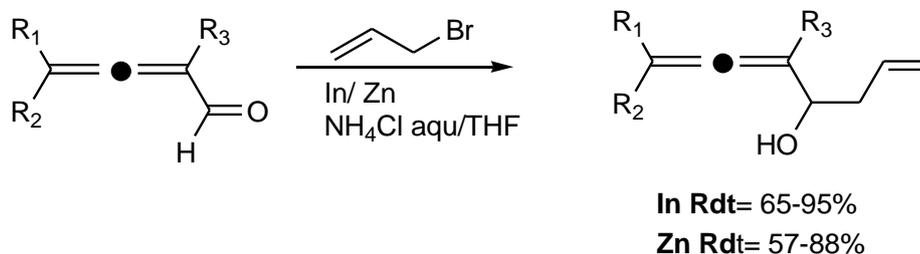
<sup>57</sup> Z-L. Shen, Sh-Yi. Wang, Y-K. Chok, Y-H. Xu, T-P. Loh, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 271.

<sup>58</sup> S. H. Kim, S. Lee, S. H. Kim, J. W. Lim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4979.

<sup>59</sup> S. H. Kim, S. H. Kim, T.H. Kim, J.N. kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2744.

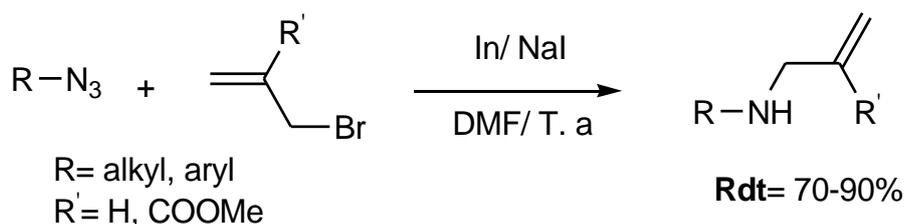
<sup>60</sup> W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4587.

chimiosélective des rendements modérés à bons de 1,5,6-alkatrien-4ols utiles sur le plan synthétique (**Schéma I.20**). Aucune addition à la double liaison C-C de l'allénal n'a été observée dans les conditions de réaction douces.



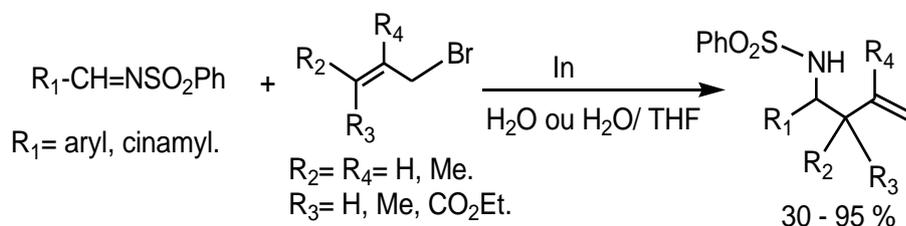
**Schéma I.20**

Yadav et Coll.<sup>61</sup> ont montré que l'azide pouvait également être allylé. Les réactions du bromure d'allyle et des azides se déroulent efficacement en présence d'In/NaI dans le DMF, conduisant sélectivement à des N-allylaminés monoallylés avec des rendements de 70-90% (**Schéma I.21**).



**Schéma I.21**

Le bromure d'allyle et ses dérivés peuvent s'additionner à une variété de sulfonimines en présence d'indium métallique en milieu aqueux ou dans le mélange eau/THF, pour donner les sulfonamides homoallyliques correspondantes (**Schéma I.22**).<sup>62</sup>

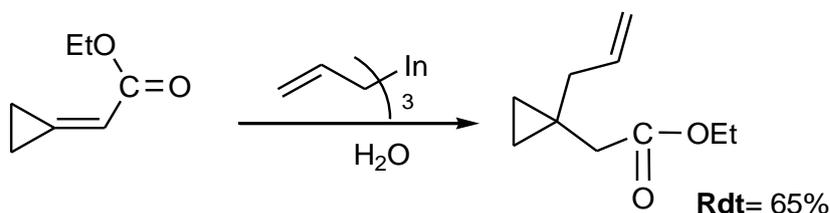


**Schéma I.22**

<sup>61</sup> J. S. Yadav, Ch. Madhuri, B. V. S. Reddy, G. S. K.K. Reddy, G. Sabitha, G. *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 2771.

<sup>62</sup> T. H. Chan, W. Lu, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8605.

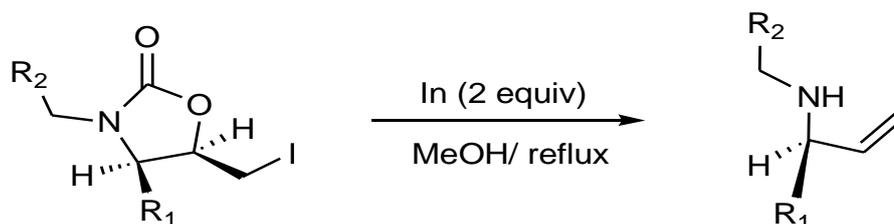
La réaction d'allylation d'un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé porteur d'un groupement cyclopropanique s'est déroulée proprement dans l'eau pour donner un produit d'addition conjuguée avec un rendement de 65% (**Schéma I.23**).<sup>63</sup>



**Schéma I.23**

### I.1.3.7. Synthèse des amines allyliques chirales :

En présence d'indium métallique les dérivés de 5-iodométhyl-2-oxazolidones peuvent convertir en amines allyliques chirales. Dans ces conditions de réaction, il n'y a pas de décomposition ou de racémisation du produit (**Schéma I.24**).<sup>64</sup>



**Schéma I.24**

### I.1.3.8. Synthèse des esters ( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-alléniques:

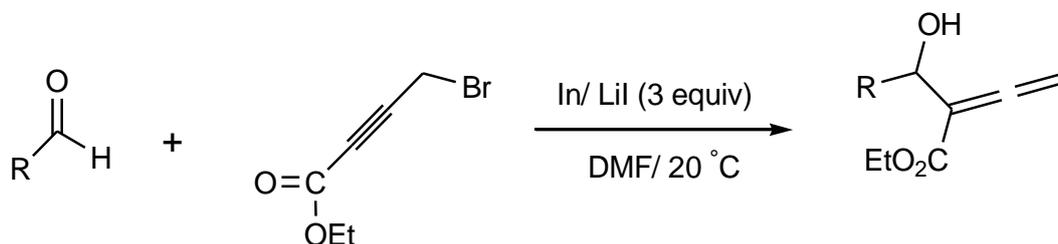
Les esters ( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-alléniques fonctionnalisés sont des intermédiaires de nombreux produits naturels et pharmaceutiques importants.<sup>65</sup> Plusieurs méthodes de synthèse ont été rapportées avec les acides de Lewis, mais elles sont toutes insatisfaisantes, en raison de la toxicité des réactifs ou de la faiblesse des rendements.

<sup>63</sup> T. Hirashita, Y. Daikoku, H. Osaki, M. Ogura, S. Araki, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5411.

<sup>64</sup> J. S. Yadav, A. Bandyopadhyay, B. V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6385.

<sup>65</sup> a) J. D. Winkler, K. J. Quinn, C. H. MacKinnon, S. D. His cock, E. C. McLaughlin, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1805;  
b) Y. Deng, X. Jin, S. Ma, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5901.

P.H. Lee et Coll. ont réussi à synthétiser les esters ( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-alléniques en faisant réagir différents aldéhydes avec 4-bromobutynoate d'éthyle en présence d'indium dans le DMF (Schéma I.25).<sup>66</sup>

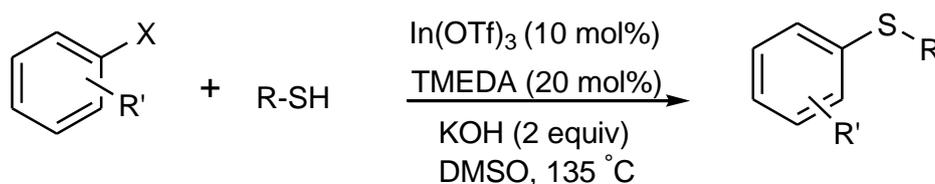


**Schéma I.25**

#### I.1.4. Utilisation des sels d'indium en synthèse organique:

L'utilisation des sels d'indium en synthèse organique est variée et se concentre principalement autour de leurs propriétés catalytiques et réductrices. Ils ont été utilisés dans diverses transformations de groupes fonctionnels et autres réactions organiques telles que les ouvertures de cycles d'époxydes et d'aziridines,<sup>67</sup> les réactions de type Mukaiyama,<sup>68</sup> les cyclisations intramoléculaires de type Prins,<sup>69</sup> les cycloadditions de Diels-Alder,<sup>70</sup> les alkylations et acylations réductrices de Friedel-Crafts.<sup>71</sup>

Le triflate d'indium est un catalyseur très efficace dans le couplage hybride d'halogénures d'aryle et des thiols (Schéma I.26).<sup>72</sup>



**Schéma I.26**

<sup>66</sup> C.Park, P.H.Lee, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3359.

<sup>67</sup> **a)** L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, *New J. Chem.*, **2001**, *25*, 221; **b)** J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Kumar, Ch.V.S.R.Murthy, *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 179.

<sup>68</sup> S. Chancharunee, P. Perlmutter, M. Statton, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5683.

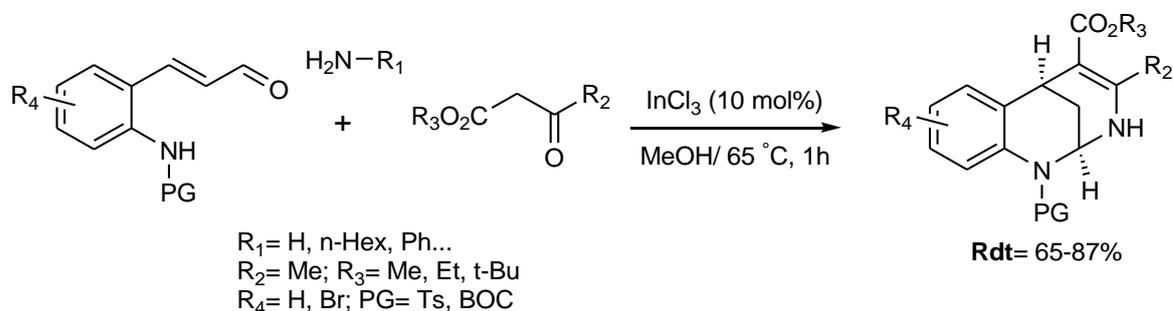
<sup>69</sup> K.-P. Chan, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8387.

<sup>70</sup> B. G. Reddy, R. Kumareswaran, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10333

<sup>71</sup> **a)** T. Miyai, Y. Onishi, A. Baba, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6291; **b)** C. J. Li, D. L. Chen, Y. Q. Lu, J. X. Daberman, J. T. Mague, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 4216; **c)** L. A. Paquette, T. M. Mitzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1931.

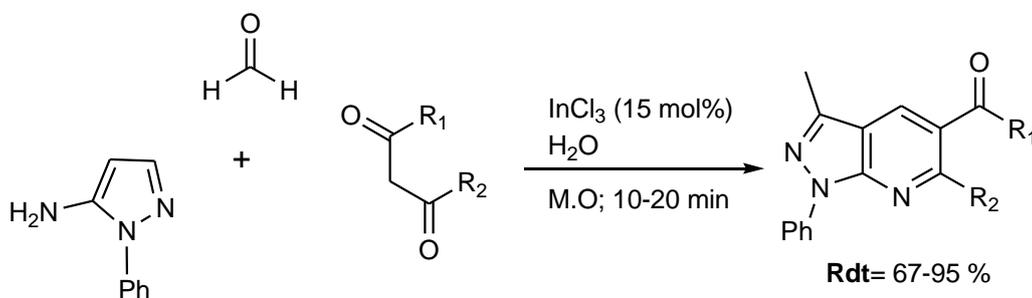
<sup>72</sup> V. P. Reddy, K. Swapna, A. V. Kumar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3189.

En 2020, Sridharan et Coll.<sup>73</sup> ont développé une méthode pour synthétiser des composés bicycliques contenant un atome d'azote, en présence de 10 mol % d' $\text{InCl}_3$  dans le méthanol à 65 °C avec un rendement de 65-87 % (**Schéma I.27**).



**Schéma I.27**

En 2017, Gutiérrez et Coll. ont utilisé le trichlorure d'indium pour synthétiser des dérivés de pyrazolo[3,4-b]pyridine via une réaction en trois composantes 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazolo-5-amine, formaldéhyde et des β-dicétones dans de l'eau et sous microonde (**Schéma I.28**).<sup>74</sup>



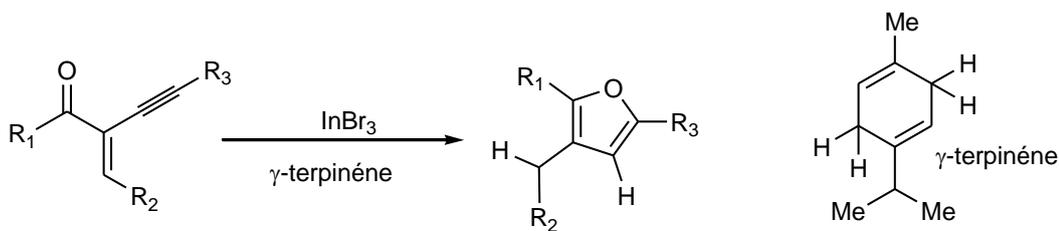
**Schéma I.28**

En 2021 L. Li et Coll.<sup>75</sup> ont utilisé le tribromure d'indium  $\text{InBr}_3$  pour réaliser une cyclisation des énones alkyles en présence de  $\gamma$ -terpinène (**Schéma I.29**).

<sup>73</sup> B. S. Vachan, M. Karuppasamy, G. Jan, N. Bhuvanesh, C. U. Maheswari, V. Sridharan, *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 8062.

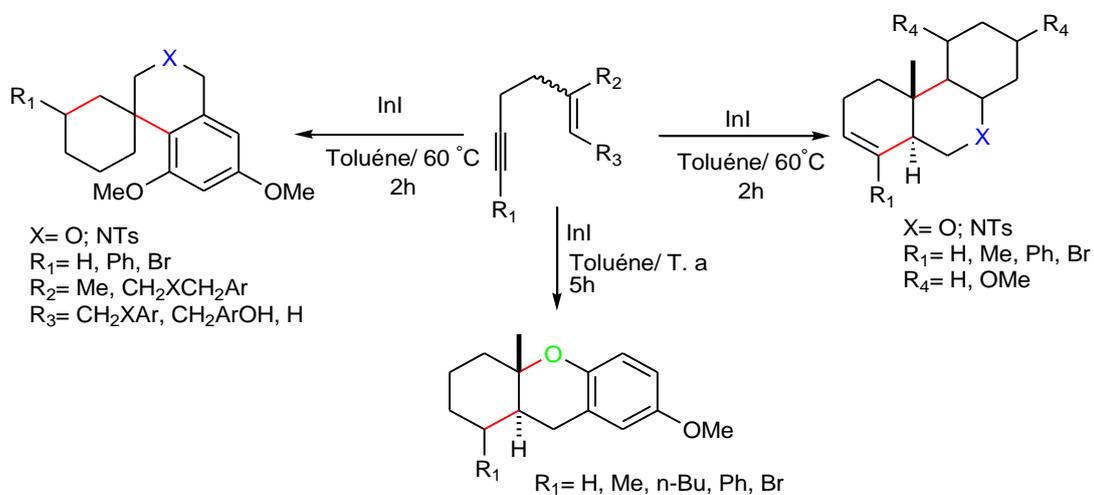
<sup>74</sup> E. Polo, K. Ferrer-Pertuz, J. Trilleras, J. Q. M. Gutiérrez, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 50044.

<sup>75</sup> L. Li, S. Kail, S. M. Weber, G. Hilt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 23661



**Schéma I.29**

R. E. Millan et Coll.<sup>76</sup> ont montré que l'iodure d'indium(III) est un catalyseur efficace pour effectuer une réaction de double cycloisomérisation de 1,5-éynes, en utilisant 5 mol % de catalyseur (**Schéma I.30**).



**Schéma I.30**

<sup>76</sup> R. E. Millán, J. Rodríguez, L. A. Sarandeses, E. Gómez-Bengoa, J. P. Sestelo, *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 9515.

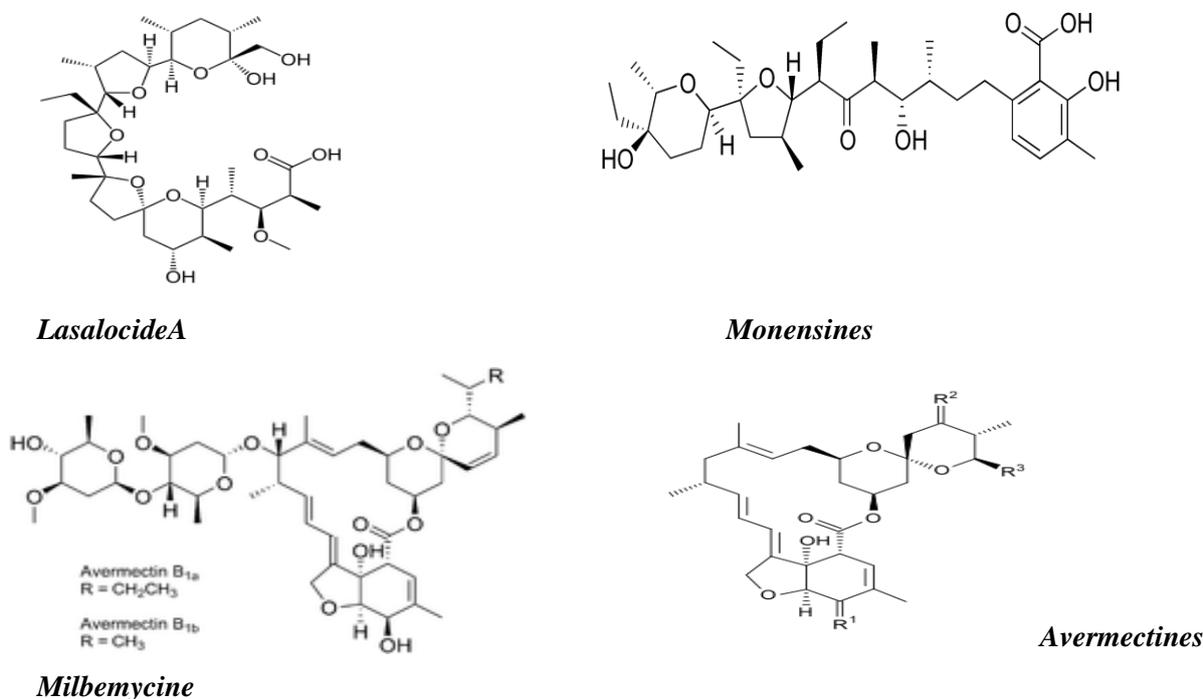
## *Partie 2*

*Synthèse des alcools homoallyliques et leur  
cyclisation en dérivés tétrahydropyranes*

### I.2.1. Introduction

L'apport de la chimie hétérocyclique dans de multiples domaines est incontestable. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes, les flavonoïdes. L'industrie chimique a également puisé dans la chimie hétérocyclique, les hétérocycles sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, pesticides ou colorants. La chimie des médicaments représente une très large part des hétérocycles de synthèse dans les médicaments (antibiotiques, antiviraux, antidépresseurs anti-hyper tenseurs, anticancéreux etc...) ou au niveau de l'imagerie médicale, dans l'utilisation des hétérocycles possédant un atome radioactif.<sup>77</sup>

Les tétrahydrofuranes, les tétrahydropyranes et les spiroacétals sont des sous-unités importantes de quantité de produits naturels biologiquement actifs. Un bon nombre possède des structures très complexes comme des antibiotiques polyéthers (monensines, lasalocide A) et des agents antiparasitaires (milbémicine, avermectines) (**Figure I.1**). Par ailleurs, il a été trouvé que beaucoup d'insectes volants produisent des spiroacétals de structure simple, au plus disubstitués, à activité phéromonale.



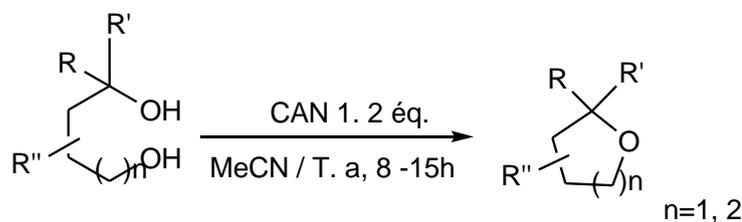
**Figure I.1**

<sup>77</sup> E. Banaszak. «Synthèse Organométallique de Composés Bicycliques Aza- $\pi$ -déficients d'Intérêt Biologique Potentiel», Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I, 2007.

## I.2.2. Méthodes de synthèse des tétrahydrofuranes, les tétrahydropyranes:

### I.2.2.1. A partir des 1,4- ou 1,5-diols:

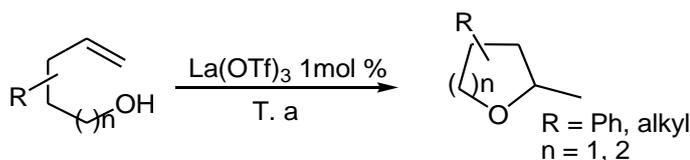
La réaction des 1,4 ou 1,5 diols avec le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) à température ambiante a donné les tétrahydrofuranes, les tétrahydropyranes correspondants avec un excellent rendement (**Schéma I.31**).<sup>78</sup>



**Schéma I.31**

### I.2.2.2. A partir des hydroxycène:

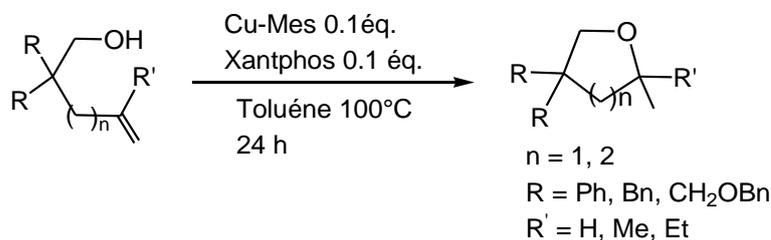
Le triflate de l'anthanide est catalyseur très efficace pour la synthèse des tétrahydropyranes et des tétrahydrofuranes à partir d'une cyclisation intramoléculaire des hydroxycènes primaire et secondaire à température ambiante (**Schéma I.32**).<sup>79</sup>



**Schéma I.32**

### I.2.2.3. A partir des alcènes terminaux non activés:

Les alcènes terminaux non activés subissent une cyclisation intramoléculaire en présence d'un mélange de Cu(I)-Xantphos pour donner l'hétérocycle oxygéné correspondant (**Schéma I.33**).<sup>80</sup>



**Schéma I.33**

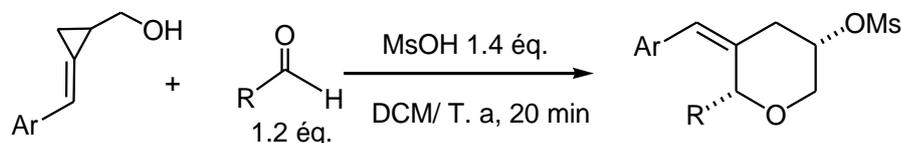
<sup>78</sup> E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chabouna, E. Alvarez, E. Cabrera, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. M. Ramos, *Synlett*, **2006**, 1829.

<sup>79</sup> A. Dzudza, T. J. Marks, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1523.

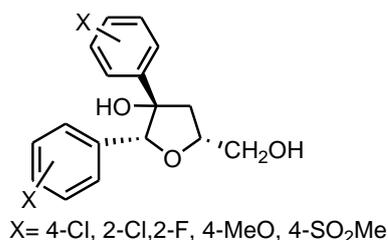
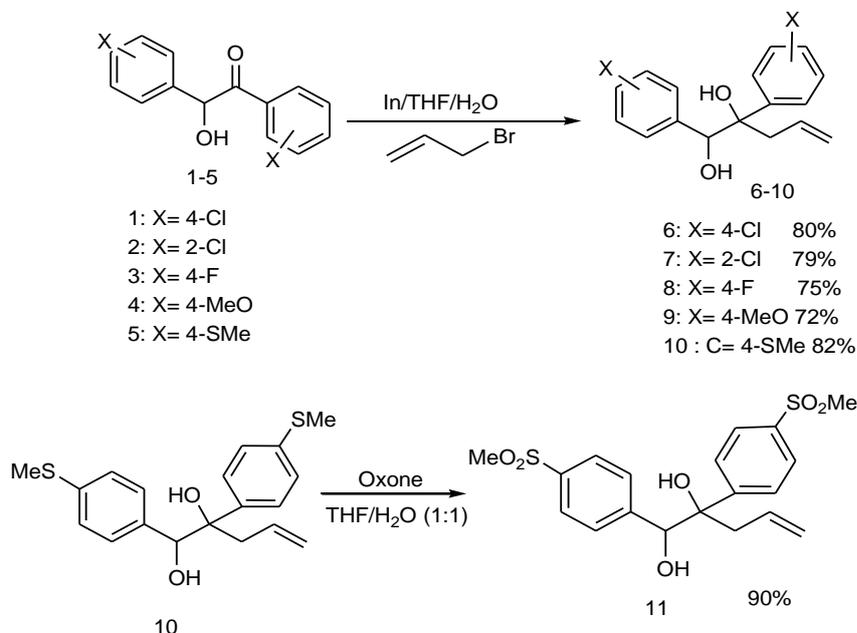
<sup>80</sup> H. Murayama, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2039.

**I.2.2.4. A partir 2-(Arylméthylène)cyclopropylcarbinols:**

Dans un milieu acide les 2-(arylméthylène)cyclopropylcarbinols réagissent avec différents aldéhydes pour conduire aux tétrahydropyranes.<sup>81</sup>

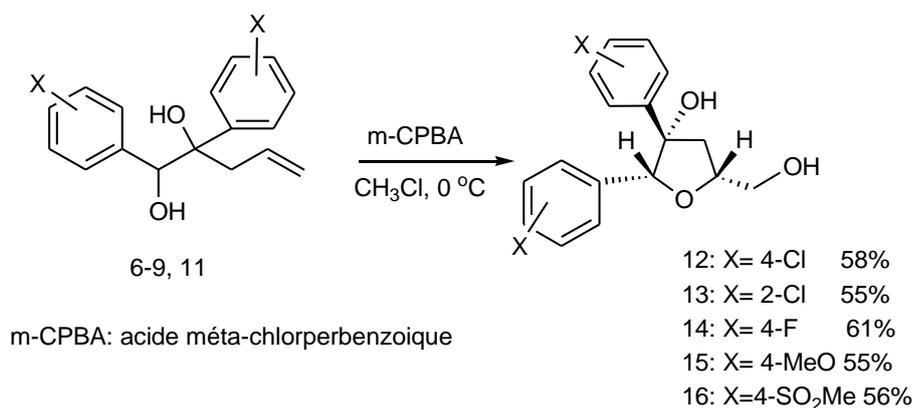
**Schéma I.34****I.2.2.5. A partir des alcools homoallyliques:**

Les dérivés du 5-hydroxyméthyl-2,3-diaryl-tetrahydrofuran-3-ols (**Figure I.2**) ont montré une activité anticancéreuse ils ont été préparés à partir d'une réaction d'allylation avec le bromure d'allyle en présence d'indium comme première étape (**Schéma I.35**), plus une autre étape<sup>82</sup> (**Schéma I.36**).

**Figure I.2****Schéma I.35**

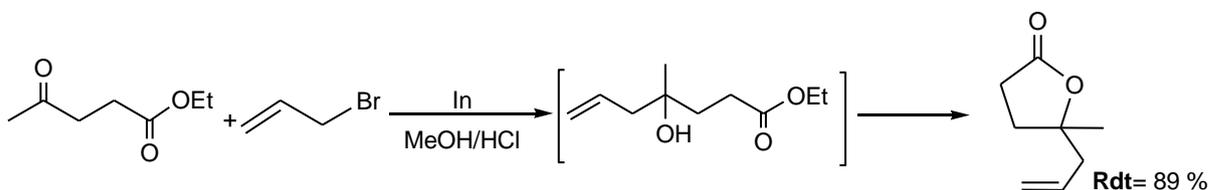
<sup>81</sup> P. Singh, A. Mittal, S. Kaur, S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 7910.

<sup>82</sup> P. Singh, A. Mittal, S. Kaur, S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3390.



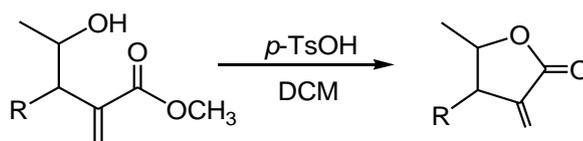
**Schéma I.36**

Le  $\gamma$ -butyrolactone a été synthétisé après estérification d'alcool homoallylique résultant de la réaction entre le levulinate d'éthyle et le bromure d'allyle en présence d'indium (**Schéma I.37**).<sup>83</sup>



**Schéma I.37**

Les  $\alpha$ -méthylène- $\gamma$ -butyrolactones qui ont montré une activité antifongique sont synthétisés facilement à partir d'un l'actonisation des alcools homoallyliques en présences d'une petite quantité d'acide *p*-toluène sulfonique dans le dichlorométhane pendant une nuit (**Schéma I.38**).<sup>84</sup>



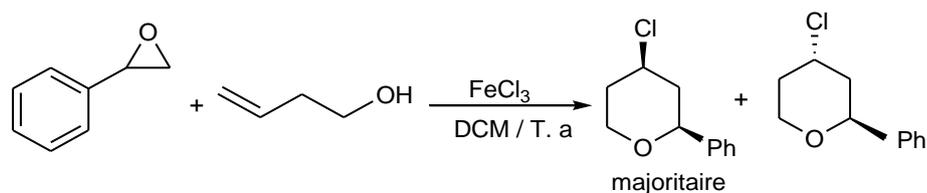
**Schéma I.38**

En présence d'acide de Lewis trichlorure de fer (FeCl<sub>3</sub>) et à température ambiante la réaction entre les alcools homoallyliques et les époxydes a donnée des 4- chlor-tétrahydropyranes avec un bon rendement (**Schéma I.39**).<sup>85</sup>

<sup>83</sup> Ph. H. Lee, D Seomoon, K. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2001**, 22, 1831.

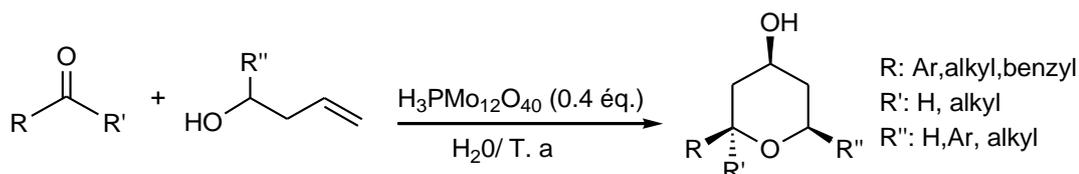
<sup>84</sup> F. Jun-Tau, W. De-Long, W. Yong-Lign, Y. He, Z. Xing. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 4393.

<sup>85</sup> N. Sunkaraneni, C. M. R. Jillepalli, M. Jeripothula. *Inter. J. Indu. Chem.*, **2013**, 4, 30.



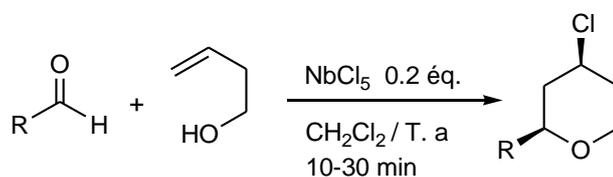
**Schéma I.39**

Les tétrahydropyran-4-ol sont synthétisés facilement et avec un excellent rendement à partir d'une réaction entre différents alcools homoallyliques et dérivés carbonyle en présence d'acide phosphomolibdique à température ambiante (**Schéma I.40**).<sup>86</sup>



**Schéma I.40**

J. S. Yadav et Coll.<sup>87</sup> ont utilisé le chlorure de nobélium dans une réaction entre le 3-butén-1-ol et différents aldéhydes, ils ont obtenu des dérivés du 4-halogénotétrahydropyran avec un excellent rendement (**Schéma I.41**).



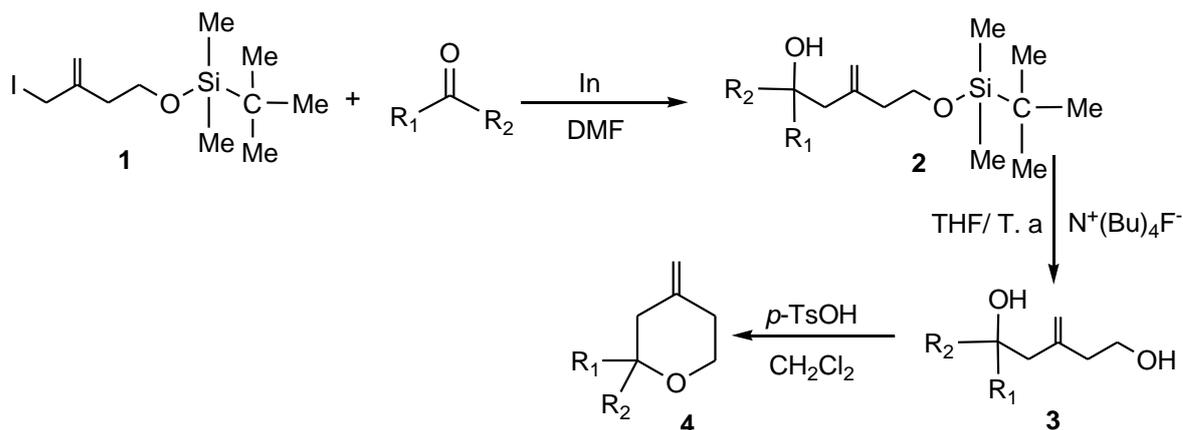
**Schéma I.41**

<sup>86</sup> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. G. K. S. N. Kumar, S. Aravind, *Synthesis*, **2008**, 395.

<sup>87</sup> J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, M. K. Gupta, S. K. Biswas, *Synthesis*, **2004**, 2711.

### I.2.3. Travaux réalisés :

Dans le but de développer une nouvelle voie d'accès aux dérivés tétrahydropyranes, nous avons procédé à une synthèse en deux étapes. Nous avons synthétisé précédemment une série d'alcools homoallyliques silylés originaux **2**<sup>88</sup> à partir d'une réaction d'allylation des dérivés carbonylés au moyen d'indium métallique avec le *ter*-butyl(3-(iodométhyl)but-3-énoxy)diméthylsilane **1** (Schéma I.42) comme un halogénure d'allyle. L'étape suivante consiste en la cyclisation des alcools homoallyliques **3** ainsi formés en tétrahydropyranes désirées **4**.



**Schéma I.42**

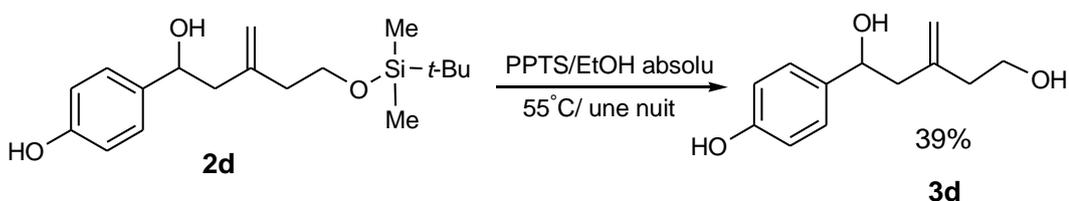
#### I.2.3.1. Déprotection des alcools homoallyliques silylés **2**:

Dans ce travail nous avons essayé de cycliser les alcools homoallyliques synthétisés pour aboutir aux tétrahydropyranes cibles **4**. Avant de procéder à la cyclisation on doit tout d'abord déprotéger la fonction hydroxyle des alcools homoallyliques silylés **2**. Pour la déprotection des alcools homoallyliques silylés nous avons essayé deux méthodes :

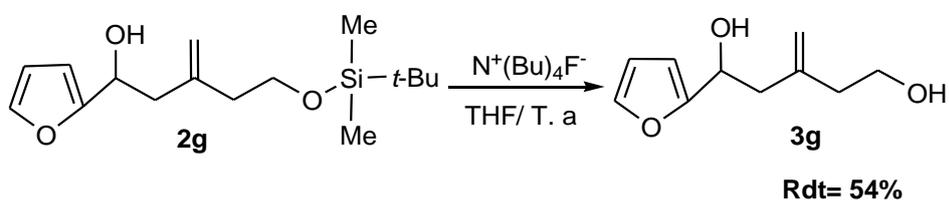
Dans la première méthode nous avons utilisé le pyridinium *p*-toluène sulfonate (PPTS) comme un agent de déprotection<sup>89</sup> et nous avons fait le test sur l'alcool homoallylique silylé **2d** dans l'éthanol absolu (Schéma I.43). La réaction est chauffée à 55 °C pendant une nuit. Après purification sur une colonne chromatographique (éluant : AcOEt / Hexane : 6/4) le diol correspondant **3d** est obtenu avec un rendement faible de 39 %.

<sup>88</sup> L. Bouarata, mémoire de Magister, Université Mentouri – Constantine, **2008**.

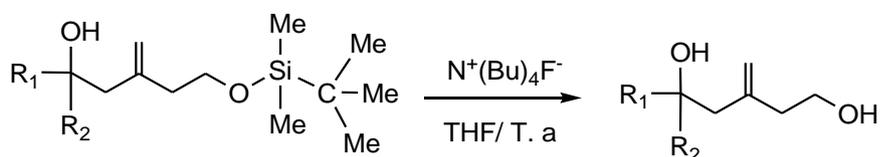
<sup>89</sup> Ch. Prakash, S. Salch. I. A. Blair, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 19.



Pour améliorer le rendement et optimiser la durée de la réaction et de rendement nous avons utilisé une seconde méthode en changeant l'agent de déprotection PPTS par le fluorure de n-tétrabutylammonium (TBAF).<sup>90</sup> Le test a été appliqué sur le composé **2g** ; la réaction est effectuée dans le THF à température ambiante. Nous avons obtenu le diol correspondant **3g** avec un rendement acceptable de 54 % mais après 14 heures (**Schéma I.44**).



Cette méthode nous a permis la synthèse de toute une série de diols similaires avec des rendements raisonnables. La réaction est illustrée dans le (**Schéma I.45**).



Les rendements et les caractéristiques physiques des diols homoallyliques 3a-j obtenus sont rassemblés dans le **Tableau I.1**.

<sup>90</sup> (a) E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6192. (b) Li, J., Ph.D, *Thèse*, Total Synthesis of Myxovirescin A and Approaches Toward the Synthesis of the A/B Ring System of Zoanthamine. Indiana University: Bloomington, Indiana, **1996**, 174.

**Tableau I.1:** Propriétés physiques des diols préparés.

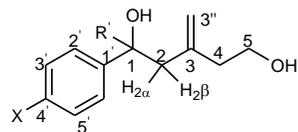
Diol	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Aspect	Rdt* (%)	R <sub>f</sub>	Éluant
<b>3a</b>	Phényl	H	Huile jaune	45	0.20	AcOEt/n-hexane:1/1
<b>3b</b>	4-méthoxyphényl	H	Huile jaune	52	0.39	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3c</b>	4 –méthylphényl	H	Huile jaune	48	0.50	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3d</b>	4 –hydroxyphényl	H	Huile jaune	39	0.19	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3e</b>	4 –chlorophényl	H	Huile jaune	34	0.55	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3f</b>	Phényl	Me	Huile jaune	43	0.30	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3g</b>	Furyl-2	H	Huile jaune	54	0.72	AcOEt /n-hexane:1/1
<b>3h</b>	chloroquinolyl-3	H	Huile jaune	33	0.29	AcOEt/n-hexane:1/1
<b>3i</b>	2-chloro-5,8-diméthoxyquinolyl-3	H	Huile jaune	40	0.35	AcOEt/n-hexane:1/1
<b>3j</b>	Acétyl	Me	Huile jaune	50	0.56	AcOEt/n-hexane:1/1

\* Rendements après purification.

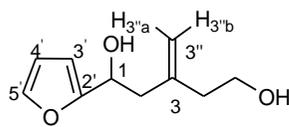
Les diols obtenus ont été identifiés par les deux méthodes spectroscopiques la RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C.

**Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H:** l'analyse du spectre RMN du proton des diols obtenus montre la disparition des pics caractéristique du groupe Si(Me)<sub>2</sub>t-Bu et l'apparition d'un nouveau pic correspondant au proton caractéristique de la fonction hydroxyle dans l'intervale de 2.00 et 2.33 ppm sous forme d'un singulet large. Les valeurs des déplacements chimiques des autres protons sont réunies dans le **Tableau I.2**

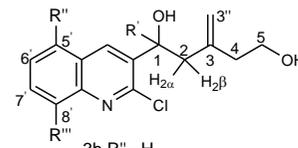
**Tableau I.2:** RMN <sup>1</sup>H des diols préparés ( $\delta$  ppm, *J* Hz).



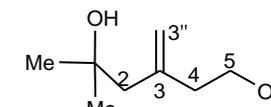
3a x = H R'=H  
 3b x = OMe R'=H  
 3c x = Me R'=H  
 3d x = OH R'=H  
 3e x = Cl R'=H  
 3f x = H R'=Me



3g



3h R''=H  
 3i R''=R'''=OMe

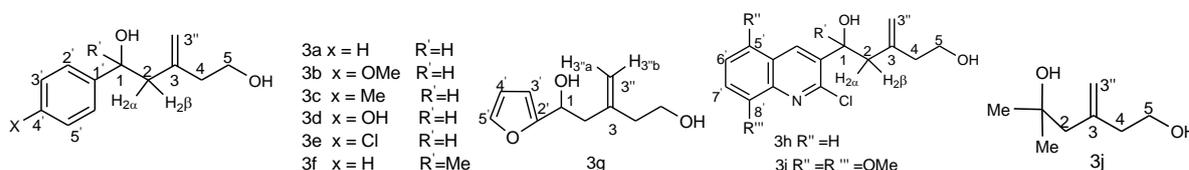


3j

Diol	H <sub>3''a</sub>	H <sub>3''b</sub>	H <sub>1=R'</sub>	H <sub>5</sub>	OH	H <sub>2β</sub>	H <sub>2α</sub>	H <sub>4</sub>	OH	Ar (parties aromatiques)				
<b>3a</b>	4.90- 5.00, m, 2H		4.80, dd, 1H <i>J</i> = 9.6, 3.7 Hz	3.70, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	2.62, sl, 1H	2.57, ddd, 1H <i>J</i> =14, 3.7, 1.2 Hz	2.32, dd, 1H <i>J</i> =14, 9.6 Hz	2.15, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	2.28, sl, 1H	H <sub>2', H<sub>6', H<sub>3', H<sub>5'</sub></sub></sub></sub>		H <sub>4'</sub>		
										7.31- 7.41, m, 4H		7.26, tt, 1H <i>J</i> =7.9, 1.6 Hz		
<b>3b</b>	4.94- 5.03, m, 2H		4.78, dd, 1H <i>J</i> = 9.2, 4.1 Hz	3.76, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	2.50, sl, 1H	2.46, ddd, 1H <i>J</i> =14,4.1, 1.2 Hz	2.40, dd, 1H, <i>J</i> = 14,9.2 Hz	2.18, t, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz	2.25, sl, 1H	OMe	H <sub>2', H<sub>6'</sub></sub>		H <sub>3', H<sub>5'</sub></sub>	
										3.73, s, 3H	7.08, d, 2H <i>J</i> = 8.8 Hz		6.70, d, 2H <i>J</i> = 8.8 Hz	
<b>3c</b>	4.93- 5.00, m, 2H		4.79, dd, 1H <i>J</i> = 9.4, 3.9 Hz	3.77, t, 2H <i>J</i> = 6.7 Hz	2.62, sl, 1H	2.56, dd, 1H <i>J</i> = 14, 3.9 Hz	2.40, dd, 1H, <i>J</i> = 1 4, 9.4 Hz	2.22, t, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz	2.28, sl, 1H	Me	H <sub>2', H<sub>6'</sub></sub>		H <sub>3', H<sub>5'</sub></sub>	
										2.35, s, 3H	7.07, d, 2H <i>J</i> = 7.7 Hz		7.90, d, 2H <i>J</i> = 7.7 Hz	
<b>3d</b>	4.93- 5.00, m, 2H		4.76, dd, 1H <i>J</i> = 8.8, 4.6 Hz	3.57, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	2.51, sl, 1H	2.50, ddd, 1H <i>J</i> =1 4, 3.7, 1.2 Hz	2.40, dd, 1H, <i>J</i> = 14, 9.6 Hz	2.20, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	2.26, sl, 1H	OH	H <sub>2', H<sub>6'</sub></sub>		H <sub>3', H<sub>5'</sub></sub>	
										5.00, sl, 1H	7.02, d, 2H <i>J</i> = 8.1 Hz		6.66, d, 2H <i>J</i> = 8.1Hz	
<b>3e</b>	4.94- 5.02, m, 2H		4.80, dd, 1H <i>J</i> = 9.7, 3.6 Hz	3.78, t, 2H <i>J</i> = 6.5 Hz	2.53, sl, 1H	2.47, ddd, 1H <i>J</i> =13.9, 3.6, 1.2 Hz	2.36, dd, 1H <i>J</i> = 13.9, 9.7 Hz	2.21, t, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz	2.28, sl, 1H	H <sub>3', H<sub>5', H<sub>2', H<sub>6'</sub></sub></sub></sub>				
										7.27-7.34, m, 4H				
<b>3f</b>	4.92- 5.00, m, 2H		Me	3.68, t, 2H <i>J</i> = 6.6 Hz	3.07, sl, 1H	2.60, d, 1H, <i>J</i> = 14 Hz	2.56, d, 1H, <i>J</i> = 14 Hz	2.21, t, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz	2.28, sl, 1H	H <sub>2', H<sub>6'</sub></sub>		H <sub>3', H<sub>5'</sub></sub>		
			1.54, s, 3H							7.42- 7.47, m, 2H		7.29- 7.35, m, 2H		
												H <sub>4'</sub>		
												7.21, tt, 1H, <i>J</i> =7.9, 1.3 Hz		
<b>3g</b>	4.95-5.0, m, 2H		4.89, dd, <i>J</i> = 9, 4.6 Hz, 1H	3.77, t, 2H, <i>J</i> = 6.08 Hz,		2.54-2.67, m, 3H)		2.62, tt, <i>J</i> = 6.6, 2H	2.33, t, <i>J</i> =6.8, 1H	H <sub>5'</sub>		H <sub>4'</sub>		
										7.40, dd, 1H <i>J</i> =1.8, 0.8 Hz		6.35, dd, 1H <i>J</i> =3.2, 1.8 Hz		
												6.28, dd, 1H <i>J</i> =3.2, 0.8 Hz		
<b>3h</b>	5.05- 5.12, m, 2H		5.26, ddd, 1H <i>J</i> =9.9, 2.4, 2.3 Hz	3.83-3.92, m, 2H	2.60, sl, 1H	2.86, ddd, 1H <i>J</i> =14,2.3, 1.3 Hz	2.20, dd, 1H <i>J</i> =14,9.9 Hz	2.41, t, 2H <i>J</i> = 6.2 Hz	2.32, sl, 1H	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>6'</sub>	H <sub>7'</sub>	H <sub>8'</sub>
										8.44, sl, 1H	7.85, dd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz	7.55, ddd, 1H, <i>J</i> = 8.1, 6.9, 1.2 Hz	7.71, ddd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.4 Hz	8.01, dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz
<b>3i</b>	5.08- 5.10, m, 2H		5.27, ddd, 1H <i>J</i> = 9.9, 2.4, 2.3 Hz	3.83-3.94, m, 2H	2.61, sl, 1H	2.86, ddd, 1H <i>J</i> =14.0, 2.4, 1.4 Hz	2.22, dd, 1H <i>J</i> =14.0, 9.9 Hz	2.44, tt, 2H <i>J</i> = 6.4 Hz	2.33, sl, 1H	OMe	OMe	H <sub>4'</sub>	H <sub>7'</sub>	H <sub>6'</sub>
										4.03, s, 3H	3.97, s, 3H	8.90, s, 1H	7.04, d, 1H <i>J</i> = 8.6 Hz	6.83, d, 1H <i>J</i> = 8.6 Hz
<b>3j</b>	4.92- 5.03, m, 2H		2Me	3.77, t, 2H <i>J</i> = 6.4 Hz	2.57, sl, 1H	2.26, d, 2H <i>J</i> =0.6 Hz		2.39, t, 2H <i>J</i> = 6.4 Hz	2.0, sl, 1H	-				
			1.22, s, 6H											

**Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$ :** sur le spectre RMN du carbone 13, on distingue la disparition des pics caractéristique du même groupe (Si(Me) $_2$ -Bu).

**Tableau I.3:** RMN  $^{13}\text{C}$  des diols préparés ( $\delta$  ppm)



Diol	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>3''</sub>	C <sub>aroma</sub>	Me	MeO
<b>3a</b>	73.6	46.1	148.7	41.8	60.2	110.5	127.2-140.7	-	-
<b>3b</b>	73.5	46.2	148.8	41.5	60.0	110.5	114.5-133.0	-	55.9
<b>3c</b>	75.0	46.0	148.7	41.8	61.0	110.6	127.1-137.7	21.1	-
<b>3d</b>	73.6	46.1	148.5	42.0	60.2	110.5	116.1-157.4	-	-
<b>3e</b>	73.4	46.0	148.7	41.8	60.2	110.5	128.6-138.8	-	-
<b>3f</b>	77.4	50.1	149.5	42.1	60.1	109.9	150.0-126.2	30.4	-
<b>3g</b>	65.9	42.9	143.0	38.8	62.3	115.1	105.8-127.3	-	-
<b>3h</b>	64.9	45.6	148.7	41.8	60.2	110.5	126.5-152.0	-	-
<b>3i</b>	64.7	45.5	148.6	42.0	60.0	110.3	104.1-151.4		56.2   55.9
<b>3j</b>	71.0	54.1	150.4	42.1	60.2	110.0	-	29.7	-

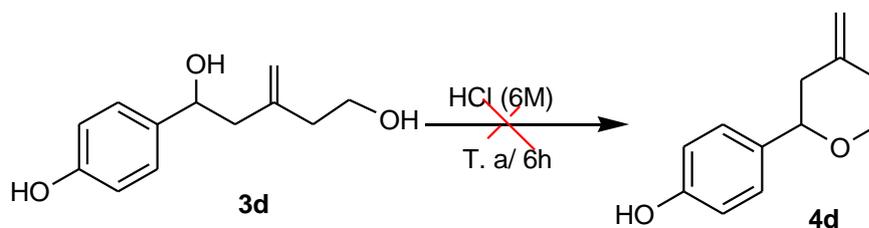
### I.2.3.2. Synthèse des tétrahydropyranes à partir des diols synthétisés:

Diverses tentatives de cyclisation ont été testées sur le 4-(1,5-dihydroxy-3-méthylène-pentyl)phénol **3d** et le 1-(furan-2-yl)-3-méthylène-pentane-1,5-diol **3g**. Nous d'écrivons dans ce qui suit les principales tentatives pour la préparation des tétrahydropyranes :

#### ❖ Utilisation de l'acide chloridrique (6 M):

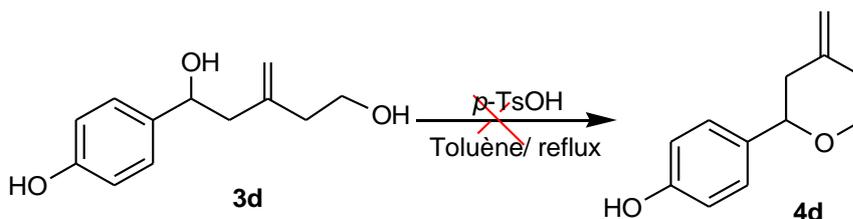
En se basant sur les résultats obtenus par François Lambert et Coll.<sup>91</sup> Pour cycliser les  $\gamma$ -hydroxy  $\alpha$ -méthylène ester dans un milieu d'acide chloridrique à 6 M, nous avons soumis le diol **3d** à l'action des mêmes conditions réactionnelles durant 6 heures (suivi par CCM), cependant la réaction n'a donné aucun résultat et le produit départ a été récupéré inchangé (Schéma I.46).

<sup>91</sup> F.Lambert, B. Kirschleger, J. Villieras, *J. Organo. met. Chem.*, **1991**, 406, 71.

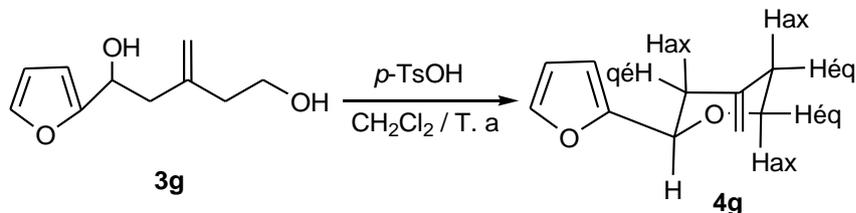

**Schéma I.46**

❖ **Utilisation de l'acide *p*-toluène sulfonique (*p*-TsOH):**

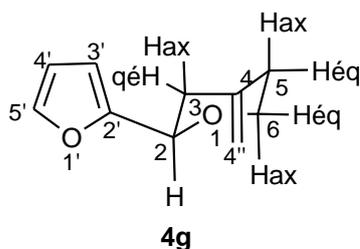
Les résultats non satisfaisants que nous avons obtenus précédemment nous ont amenés à réaliser la réaction de cyclisation sous d'autres conditions. En effet nous avons soumis le diol **3d** en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique au reflux du toluène (**Schéma I.47**). Après une demi-heure l'analyse du résidu par chromatographie sur couche mince montre qu'il y a eu une évolution de la réaction avec formation de plusieurs produits. Les différents essais de séparation des produits résultant de cette réaction ont été non concluants, montrant des rendements faibles et des spectres non interprétables, cette approche a été abandonnée.


**Schéma I.47**

Comme dernière tentative, nous avons soumis les différents diols à l'action de l'acide *p*-toluène sulfonique dans le dichlorométhane et sous agitation magnétique à température ambiante pendant toute une nuit. Malheureusement cette méthode a donné un résultat avec le produit **3g** seulement (**Schéma I.48**), par ailleurs les autres diols ont donné des mélanges complexes ( $R_f$  très proches) et des faibles rendements des produits finaux donnant des spectres RMN non exploitables.


**Schéma I.48**

Les résultats spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du 2-(furan-2-yl)-4-méthylène-tétrahydro-2H-pyrane confirment la structure attendue.



L'analyse spectrale en RMN  $^1\text{H}$  de ce composé, montre la présence de deux signaux à champ faible, le premier à 7.45 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage  $J= 1.8$  Hz est attribué au proton  $\text{H}_{5'}$ , alors que le deuxième qui sort sous forme d'un multiplet dans l'intervalle 6.30-6.70 ppm est assigné aux deux protons  $\text{H}_{4'}$  et  $\text{H}_{3'}$ .

Les deux protons méthyléniques apparaissent sous forme d'un multiplet dans l'intervalle 4.80-5.20 ppm. Un doublet dédoublé d'intégration 1H à 4.45 ppm est attribué au proton  $\text{H-C}_2$  avec les constantes de couplage  $J= 10.31, 3.36$  Hz. L'un des deux protons  $\text{H}_6$  apparaît à 4.15 ppm sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé avec les constantes de couplage respectivement  $J= 10.89, 5.57, 2.02$  Hz. Un autre doublet dédoublé dédoublé à 3.60 ppm avec des constantes de couplage  $J= 10.89, 5.57, 2.9$  Hz correspond au proton  $\text{H}_5$ . Deux multiplets successives, le premier dans l'intervalle 2.50-2.80 ppm correspond aux deux protons  $\text{H}_3$  et le deuxième dans l'intervalle 2.30-2.50 ppm correspond aux deux autres protons  $\text{H}_5$  et  $\text{H}_6$  restants.

En spectroscopie RMN du carbone 13, on observe deux signaux dans la zone du champ faible à 154.3 et 143.4 ppm correspondant respectivement aux carbones quaternaires  $\text{C}_2'$  et  $\text{C}_4$ .

Le carbone  $\text{C}_5'$  apparaît à 142.3 ppm, tandis que le carbone du groupement éthylénique  $\text{C}_4''$  résonne à 110.1 ppm suivi de deux signaux à 109.7 et 106.9 ppm correspondants respectivement aux  $\text{C}_4'$  et  $\text{C}_3'$ . Les deux carbones  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_6$  apparaissent respectivement à 73.6 et 68.5 ppm.

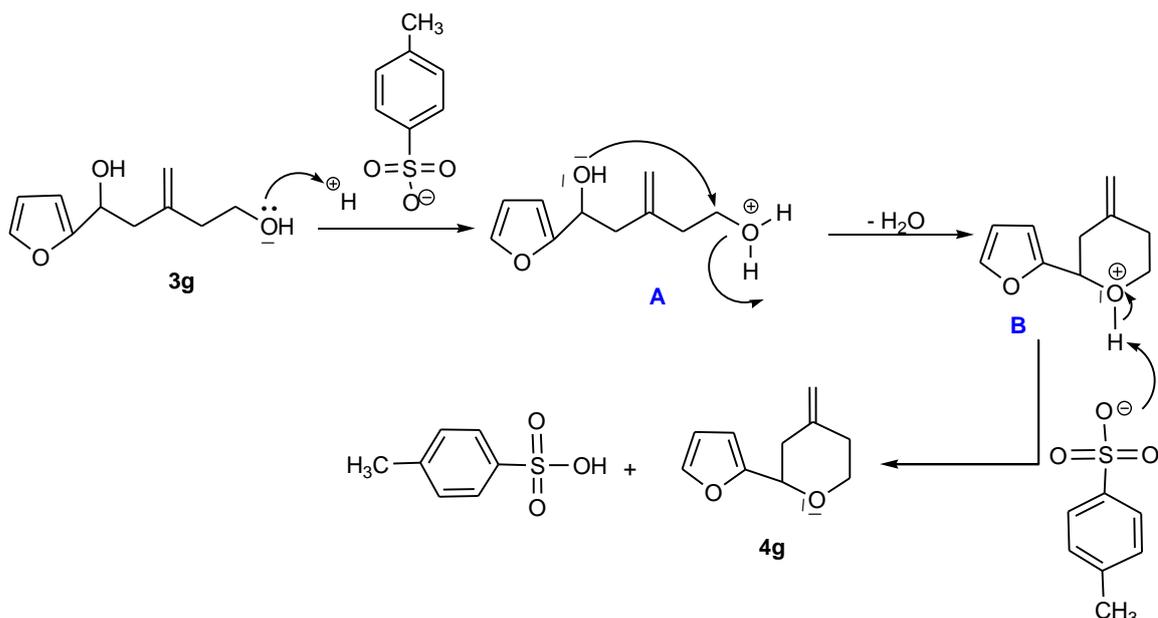
Les deux carbones des groupements méthylènes  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$  apparaissent respectivement à 38.7 et 34.9 ppm.

#### I.2.4. Mécanisme réactionnel proposé:

Dans ce qui suit, nous proposons un mécanisme réactionnel possible pour la synthèse du composé **4g** (Schéma I.49).

En premier temps, le composé **3g** va subir une protonation par l'acide *p*-toluène sulfonique pour former l'intermédiaire **A**. Ce dernier se transforme en **B** après le départ d'une

molécule d'eau et une cyclisation intramoléculaire. L'anion libre de l'acide *p*-toluène sulfonique arrache finalement un proton pour aboutir au composé **4g**.



**Schéma I.49**

### I.2.5. Conclusion:

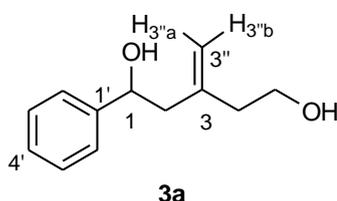
Dans la première partie de ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur l'indium, ses propriétés, ses particularités et ses différentes applications. Dans la deuxième partie, nous avons souligné l'importance des tétrahydropyranes et les méthodes les plus intéressantes de leur préparation.

Dans les travaux personnels et comme première étape nous avons préparé l'iodure d'allyle fonctionnalisé après trois étapes à partir de l'itaconate de méthyle, puis nous avons essayé d'effectuer l'allylation de différents carbonyles avec l'iodure d'allyle fonctionnalisé que nous avons préparé en présence d'indium métallique, cette réaction a permis de synthétiser neuf alcools homoallyliques originaux avec des rendements généralement satisfaisants. Comme deuxième étape de ce travail, nous avons, en premier temps, éliminé la protection des alcools homoallyliques préparés, et nous avons essayé, en deuxième lieu, de les cycliser pour aboutir aux tétrahydropyranes souhaitées. Malheureusement, la cyclisation n'a pas eu lieu qu'avec un seul produit.

# *Partie expérimentale*

**I- Déprotection des alcools homoallylique:****Mode opératoire général :**

Dans un ballon bicol contenant un barreau aimanté et du THF anhydre (16,70 ml) on introduit (1,1 mmol) d'alcool protégé, puis on ajoute goutte à goutte à 0° (3 équ) le fluorure de n-tétraabutylammonium (TBAF) (1M dans le THF) (agent de déprotection). Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Après 14 heures, le solvant est évaporé sous vide et on purifie le diol résultant est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange (AcOEt/ n-Hexane: 1/1) comme éluant.

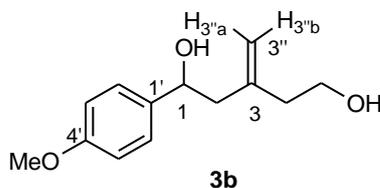
**I-1. Synthèse de 3-methylene-1-phenylpentane-1,5-diol (3a)**

**Rdt**= 45 %.

**Rf**= 0.20 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.31-7.41 (H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>,H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>, m, 4H); 7.26(H<sub>4</sub>, tt, J=7.9,1.6 Hz, 1H);4.90-5.00 (2H<sub>3''</sub>, m, 2H); 4.80 (H<sub>1</sub>, dd, J= 9.6, 3.7 Hz, 1H); 3.70 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H); 2.62 (OH, s large, 1H) ; 2.57 (H<sub>2β</sub>, ddd, J= 14.0, 3.7, 1.2 Hz, 1H); 2.32 (H<sub>2α</sub>, dd, J= 14.0, 9.6 Hz, 1H); 2.28(OH, s large, 1H) ; 2.15(H<sub>4</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 144.1 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1</sub>); 148.7 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3</sub>); 128.3 (CH arom); 127.3 (CH, C<sub>4</sub>); 125.7 (CH<sub>arom</sub>); 110.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 73.6 (CH, C<sub>1</sub>); 60.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 46.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 38.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>);

**I-2. Synthèse de 1-(4-méthoxyphényl)-3-méthylènepentane-1,5-diol (3b)**

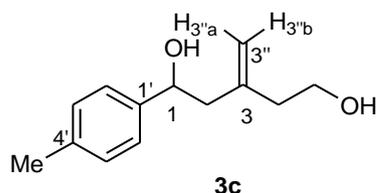
**Rdt**= 52%.

**Rf**= 0.39 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.08 (H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, d, J=8.8 Hz, 2H); 6.70 (H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, d, J= 8.8 Hz, 2H); 4.94-5.03 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 4.78 (H<sub>1</sub>, dd, J= 9.2, 4.1 Hz, 1H); 3.73 (OMe, s, 3H) ; 3.76 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H); 2.50 (OH, s large, 1H) ; 2.46 (H<sub>2β</sub>, ddd, J= 14, 4.1, 1.2 Hz, 1H); 2.40 (H<sub>2α</sub>, dd, J= 14, 9.2 Hz, 1H); 2.25 (OH, s large, 1H); 2.18 (H<sub>4</sub>, t, J=6.5 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 145.9 (C<sub>qu</sub>, C<sub>4'</sub>); 143.8 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3</sub>); 133.00 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1'</sub>); 126.9 (CH, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 110.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 113.7 (CH, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 73.5 (CH, C<sub>1</sub>); 60.00 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 55.9 (OMe) ; 46.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 41.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

### I-3. Synthèse de 3-méthylène-1-*p*-tolylpentane-1,5-diol (3c)



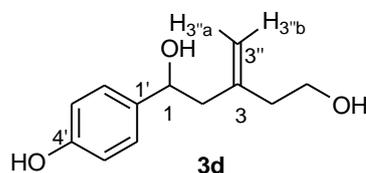
**Rdt**= 48 %.

**Rf**= 0.50 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.90 (H<sub>2</sub>/H<sub>6</sub>, d, J=7.7 Hz, 2H); 7.07 (H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>, d, J=7.7 Hz, 2H); 4.93-5.0 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 4.79 (H<sub>1</sub>, dd, J= 9.4, 3.9 Hz, 1H); 3.77 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.7 Hz, 2H); 2.62 (OH, s large, 1H) ; 2.56 (H<sub>2β</sub>, dd, J= 14, 3.9 Hz, 1H); 2.40 (H<sub>2α</sub>, dd, J= 14, 9.4 Hz, 1H); 2.35 (Me, s, 3H); 2.28 (OH, s large, 1H) ; 2.22 (H<sub>4</sub>, t, J= 6.6; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 148.7 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3</sub>); 141.1 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1'</sub>); 137 (C<sub>qu</sub>, C<sub>4'</sub>); 129.0 (CH, C<sub>2</sub>/C<sub>5</sub>); 125.6 (CH, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 110.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 75.0 (CH, C<sub>1</sub>); 61.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 46.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 41.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 21.1 (Me).

### I-4. Synthèse de 4-(1,5-dihydroxy-3-méthylène-pentyl)phenol (3d)



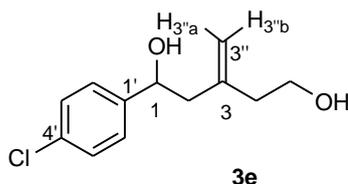
**Rdt**= 39 %.

**Rf**= 0.19 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.02 (H<sub>2'</sub>,H<sub>6'</sub>, d, J= 8.1 Hz, 2H) ; 6.66 (H<sub>3'</sub>,H<sub>5'</sub>, d, J= 8.1 Hz, 2H); 5.00 (OH phénolique, s large, 1H); 4.93-5.0 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 4.76(H<sub>1</sub>, dd, J= 8.8, 4.6 Hz, 1H); 3.57 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H); 2.51 (OH, s large, 1H); 2.26(OH, s large, 1H); 2.20(H<sub>4</sub>, t, J=6.6, 2H); 2.50 (H<sub>2β</sub>, ddd, J=14, 3.7 ,1.2 Hz, 1H); 2.40(H<sub>2α</sub>, dd, J= 14, 9.6 Hz,1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 155.1 (C<sub>qu</sub>, C<sub>4'</sub>); 148.5 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3</sub>); 135.9 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1'</sub>); 127.2 (CH, C<sub>2'/</sub>C<sub>6'</sub>); 116.1 (CH, C<sub>3'/</sub>C<sub>5'</sub>); 110.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 73.6 (CH, C<sub>1</sub>); 60.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 46.1 (CH<sub>2</sub>,C<sub>2</sub>); 42.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

### I-5. Synthèse de 1-(4-chlorophenyl)-3-méthylène-pentane-1,5-diol (3e)



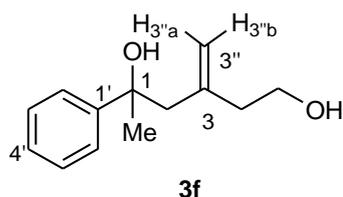
**Rdt**= 34 %.

**Rf**= 0.55 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.27-7.34 (m, 4H); 4.94-5.02 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 4.80(H<sub>1</sub>, dd, J= 9.7, 3.6 Hz, 1H); 3.78(H<sub>5</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H); 2.53(OH, s large, 1H); 2.50(H<sub>2β</sub>, ddd, J=14, 3.7, 1.2 Hz,1H); 2.40(H<sub>2α</sub>, dd, J= 14, 9.6 Hz,1H); 2.28(OH, s large, 1H); 2.21(H<sub>4</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 148.7 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3</sub>); 138.8 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1'</sub>); 132.9 (C<sub>qu</sub>, C<sub>4'</sub>); 128.4 (CH,C<sub>3'/</sub>C<sub>5'</sub>); 128.6 (CH, C<sub>2'/</sub>C<sub>6'</sub>); 110.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 73.4 (CH, C<sub>1</sub>); 60.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 46.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 41.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

## I-6. Synthèse de 3-méthylène-5-phenylhexane-1,5-diol (3f)



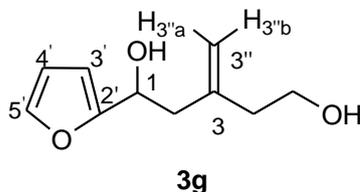
Rdt= 43 %.

Rf= 0.30 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.42-7.47 (H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, m, 2H); 7.35-7.29 (H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, m, 2H); 7.21 (H<sub>4'</sub>, tt, J= 7.9, 1.3 Hz, 1H); 4.92-5.0 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 1H); 3.68 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.6 Hz, 2H); 3.07 (OH, s, 1H); 2.60 (H<sub>2β</sub>, d, J= 14 Hz, 1H) ; 2.56 (H<sub>2α</sub>, d, J= 14 Hz, 1H); 2.28 (OH, s, 1H); 2.01-2.09(H<sub>4</sub>, m, 2H); 1.54 (Me, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 143.9 (C<sub>qu</sub>, C<sub>1'</sub>); 149.5 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3'</sub>); 127.9 (CH); 127.3 (CH); 126.3 (CH); 109.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 77.4 (CH, C<sub>1</sub>); 60.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 50.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 42.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 30.4 (Me).

## I-7. Synthèse de 1-(furan-2-yl)-3-méthylène-pentane-1,5-diol (3g)

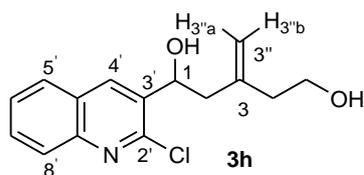


Rdt =54%

Rf = 0.72 (AcOEt/ n-hexane : 1/ 1).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 7.40 (H<sub>5'</sub>, dd, J= 1.8, 0.8, 1H); 6.35 (H<sub>4'</sub>, dd, J= 3.2, 1.8, 1H); 6.28 (H<sub>3'</sub>, dd, J= 3.2, 0.8, 1H) ; 4.95-5.0 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 4.89 (H<sub>1</sub>, dd, J= 9, 4.6, 1H); 3.77 (H<sub>5</sub>, t, J= 6.08, 2H) ; 2.62 (H<sub>4</sub>, large t, J= 6.6, 2H); 2.33(t, J=6.8, 1H); 2.54-2.67(H<sub>2β</sub>H<sub>2α</sub> OH, m, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 143.0 (C<sub>qu</sub>, C<sub>3'</sub>); 127.3 (C<sub>qu</sub>, C<sub>2'</sub>); 115.17 (CH, C<sub>5'</sub>); 115.11 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 110.1 (CH, C<sub>4'</sub>); 105.8 (CH, C<sub>3'</sub>); 65.9 (CH, C<sub>1</sub>); 62.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 42.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 38.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

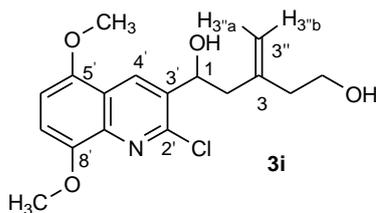
**I-8. Synthèse de 1-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-méthylène-pentane-1,5-diol (3h)**

**Rdt**= 33 %.

**Rf**= 0.29 (AcOEt/ n-hexane: 1/1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 8.44 (H<sub>4'</sub>, s large, 1H); 8.01 (H<sub>8'</sub>, dd, *J*= 8.4, 1.2 Hz, 1H); 7.85 (H<sub>5'</sub>, dd, *J*= 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (H<sub>7'</sub>, ddd, *J*= 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H); 7.55 (H<sub>6'</sub>, ddd, *J*= 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H); 5.26 (H<sub>1</sub>, ddd, *J*= 9.9, 2.4, 2.3 Hz, 1H); 5.05-5.12 (H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H); 3.83-3.92 (H<sub>5</sub>, m, 2H); 2.60 (OH, s large, 1H); 2.86 (H<sub>2β</sub>, ddd, *J*=14, 2.3, 1.3 Hz, 1H); 2.41 (H<sub>4</sub>, t, *J*= 6.2 Hz, 2H); 2.32(OH, s large, 1H); 2.20 (H<sub>2α</sub>, dd, *J*=14, 9.9 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 148.5 (C<sub>qu</sub>); 146.8 (C<sub>qu</sub>);143.5 (C<sub>3</sub>); 135.8 (C<sub>qu</sub>); 135.6 (CH); 130 (CH); 128.1 (CH); 127.6 (CH); 127.5(C<sub>qu</sub>); 127.0 (CH); 115.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3''</sub>); 68.7 (CH, C<sub>1</sub>); 62.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>); 45.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>); 38.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>).

**I-9. Synthèse de 1-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinolin-3-yl)-3-méthylène-pentane-1,5-diol (3i)**

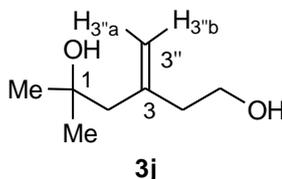
**Rdt**= 40 %.

**Rf**= 0.35 (AcOEt/ n-Hexane : 1/1).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 8.90 (H<sub>4'</sub>, s, 1H), 7.04 (H<sub>7'</sub>, d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (H<sub>6'</sub>, d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (H<sub>1</sub>, ddd, *J* = 9.9, 2.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08- 5.10( H<sub>3''a</sub>, H<sub>3''b</sub>, m, 2H), 4.03 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.98 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.83-3.93 (H<sub>5</sub>, m, 2H), 2.86(H<sub>2β</sub>, ddd, *J*=14.0, 2.4, 1.4 Hz, 1H); 2.60 (OH, s large, 1H); 2.33 (OH, s large, 1H); 2.22(H<sub>2α</sub>, dd, *J* = 14.0, 9.9Hz, 1H), 2.44 (H<sub>4</sub>, tl, *J* = 6.4 Hz, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 148.8 ( $\text{C}_{\text{qua}}$ ,  $\text{C}_8$ ), 148.6 ( $\text{C}_{\text{qua}}$ ,  $\text{C}_3$ ), 146.8 ( $\text{C}_{\text{qua}}$ ,  $\text{C}_{8a}$ ), 144.0 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 142.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}_2$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}_3$ ), 135.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 130.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}_{4a}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 110.3 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}_3$ ), 68.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ), 60.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 42.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ).

### I-10. Synthèse de 5-méthyl-3-méthylènehexane-1,5-diol (**3j**)



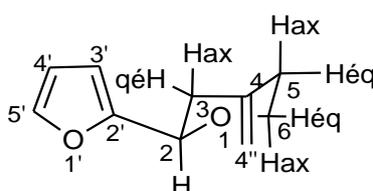
**Rdt=** 50%.

**Rf=** 0.56 (AcOEt/ n-hexane : 1/ 1).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 4.97 ( $\text{H}_{3''a}$ ,  $\text{H}_{3''b}$ , m, 2H); 4.87; 3.77 ( $\text{H}_5$ , t,  $J=6.4$  Hz, 2H); 2.57 (OH, s large, 1H); 2.26 ( $\text{H}_{2\alpha}$ /  $\text{H}_{2\beta}$ , d,  $J=0.6$  Hz, 2H) ; 2.39 ( $\text{H}_4$ , t,  $J=6.4$  Hz, 1H); 2.00 (OH, s large, 1H); 1.22 (2Me, s, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 150.4 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ,  $\text{C}_3$ ); 110.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{3''}$ ); 71.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ); 60.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ); 54.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ); 42.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ); 29.7 (2Me).

### II- Synthèse de 2-(furan-2-yl)-4-méthylène-tétrahydro-2H-pyrane



Dans un ballon monocol on introduit 100 mg du diol **5g**, (0,0165g) d'acide *p*-toluène sulfonique (PTSA) et (1 ml) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On laisse le mélange réactionnel sous agitation magnétique à température ambiante pendant une nuit. A la fin de la réaction (suivi par CCM), on ajoute 5 ml l'acétate d'éthyle puis on lave la phase organique par l'eau distillée jusqu'à le pH neutre. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant: AcOEt/Ep 1/1). Le produit **6g** est obtenu sous forme d'huile jaune.

**Rdt =30%**

**Rf** =0.69 (AcOEt/ n-hexane: 1/ 1).

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1642 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 7.45 (s<sub>1</sub>, 1H, H-C<sub>5'</sub>); 6.30-6.70 (m, 2H, H-C<sub>3'</sub>, H-C<sub>4'</sub>); 4.80-5.20 (m, 2H, C=CH<sub>2</sub>); 4.45 (dd, 1H,  $J = 10.31, 3.36$  Hz, H-C<sub>2</sub>); 4.15 (ddd, 1H,  $J = 10.89, 5.57, 2.02$  Hz, H-C<sub>6</sub>), 3.6 (ddd, 1H,  $J = 10.89, 5.75, 2.9$  Hz, H-C<sub>5</sub>), 2.65 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.4 (m, 2H, H-C<sub>5</sub>, H-C<sub>6</sub>).

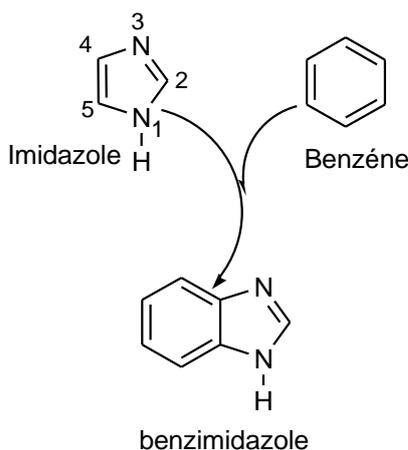
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm):** 154.2 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2'</sub>); 143.3 (C<sub>quat</sub>, C=CH<sub>2</sub>); 142.3 (CH, C<sub>5'</sub>); 110.1 (C=CH<sub>2</sub>); 109.6 (CH, C<sub>4'</sub>); 106.8 (CH, C<sub>3'</sub>); 73.6 (CHO); 68.5 (CH<sub>2</sub>O); 38.7 (CH<sub>2</sub>CHO); 34.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

*Chapitre II*  
*Utilisation du Camphosulfonate*  
*d'indium dans la synthèse des*  
*benzimidazoles*

*Partie 1*  
*Généralités sur les benzimidazoles*

## II.1. 1. Introduction

Les hétérocycles azotés constituent une sous-structure essentielle de la famille des hétérocycles. Ces composés présentent une large gamme d'activités pharmacologiques. Parmi les hétérocycles azotés présentant de nombreuses molécules actives on trouve les benzimidazoles, ces derniers possèdent une structure comportant un cœur imidazole fusionné en position 4 et 5 à un noyau aromatique (benzène). La présence d'azote pyridinique et d'azote pyrrolique lui confère à la fois des propriétés basiques et acides (**Schéma II.1**).<sup>92</sup>



**Schéma II.1**

Les benzimidazoles se trouvent dans la nature comme une partie intégrante de la structure de la vitamine B12. Ils participent à la formation d'inhibiteurs d'enzymes intercalant l'ADN.<sup>93</sup> Ils sont incorporés dans des préparations pharmaceutiques à usage médical et vétérinaire. Ce sont des intermédiaires très utiles pour le développement des produits pharmaceutiques.

Ces molécules ont trouvé des applications dans divers domaines thérapeutiques, notamment en tant qu'agents antimicrobiens,<sup>94,95</sup> antibactériens,<sup>96,97</sup> antiviraux,<sup>98</sup> antiulcéreux,<sup>99</sup> anticancéreux,<sup>100,101</sup> antioxydants,<sup>102</sup> antihypertenseurs<sup>103</sup> et anti-inflammatoires.<sup>104</sup>

<sup>92</sup> H. Barker, R. Smyth, H. Weissbach, J. Toohey, J. Ladd, B. Volcani, *J. Biolog. Chem.*, **1960**, 235, 480.

<sup>93</sup> L. B. Townsend, D. S. Wise, *Parasitology Today*, **1990**, 6, 107.

<sup>94</sup> H. Goker, C. Kus, D.W. Boykin, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 1062

<sup>95</sup> (a) A. Hayta, S. Arisoy, M. Temiz-Arpaci, O.Yildiz, I. Aki, E. Oezkan, S. Kaynak, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 2568. (b) R.V. Shingalapur, K.M. Hosamani, R.S. Keri, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4244.

<sup>96</sup> L. Hu, M.L. Kully, D.W. Boykin, N.Abood, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3374.

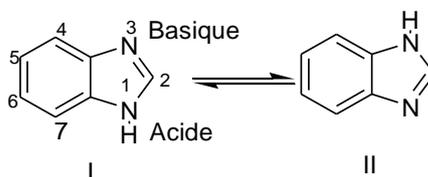
<sup>97</sup> R. Vinodkumar, S.D. Vaidya, B.V. Siva Kumar, U.N. Bhise, S.B. Bhirud, U.C. Mashelkar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 986.

<sup>98</sup> (a) M.M. Ramla and M.A. Omar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 7372. (b) Y.F. Li, P.L. He, W.G. Wang, F.H. Huang, Z. G. Tang, W. Y. Luo, C.L. Feng, L.P. Shi, Y.D. Ren, W.Lu, J.P. Zuo. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 4790.

<sup>99</sup> (a) H. Cotton, T. Elebring, M. Larsson, L. Li, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 3819. (b) D. Carcanague, Y. K. Shue, M. A. Wuonola, M. U. Nickelsen, C. Joubran, J. K.Abedi, J. Jones and T. C. Kuhler. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4300.

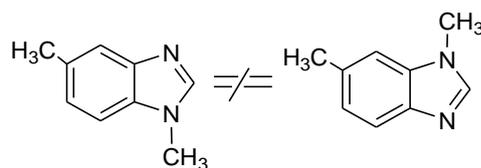
## II.1. 2. Tautomerisation et isomérisation des benzimidazoles:

Les benzimidazoles possèdent un hydrogène labile lié à l'atome d'azote en position 1 permettant ainsi une Tautomerisation facile qui donne un équilibre entre les formes **I** et **II**. Les noyaux sont numérotés comme suit: (**Schéma 2.2**).<sup>105</sup>



**Schéma II.2**

Quand l'hydrogène lié à l'azote en position 1 est remplacé par un groupe alkyl (R) tel que CH<sub>3</sub>, la tautomérisation disparaît, entraînant l'apparition d'isomères (**Schéma 2.3**).



**Schéma II.3**

## II.1. 3. Propriétés physiques des benzimidazoles:

Le noyau benzimidazole est d'une grande stabilité même en milieu acide sulfurique concentré, à la température (270 °C) et la pression, et est également stable dans des conditions basiques vigoureuses.<sup>111</sup> Le point de fusion des benzimidazoles indique que l'introduction d'un substituant en position 1, abaisse le point de fusion. Les benzimidazoles contenant des imides azotés sont généralement solubles dans les solvants polaires, mais peu solubles dans les solvants organiques. L'introduction de groupes non polaires sur différentes positions du cycle benzimidazole augmente la solubilité dans les solvants non polaires.<sup>106</sup>

<sup>100</sup> (a) D.Kumar, M. R. Jacob, M.B. Reynolds, S.M. Kerwin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10 (12), 3997. (b) Y.S. Tong, J.J. Bouska, P.A. Ellis, E.F. Johnson, Levenson, J. ; Liu, X.S, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6803.

<sup>101</sup> H.M. Refaa, *Eur.J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2949.

<sup>102</sup> (a) Z.A. Alagoz, C. Kus, T. Coban, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2004**, 20(3), 325. (b) T. Kalai, M. Balog, Szabo, A. Gulyas, G. J. Jeko, B. Sumegi, K. Hideg, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 1619.

<sup>103</sup> A. A. Spasov, I. N. Yozhitsu, L. I. Bugaeva, V.A. Anisimova, *Pharm. Chem. J*, **1999**, 33, 232.

<sup>104</sup> K.C.S. Achar, K.M. Hosamani, H.R. Seetharamareddy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 2048.

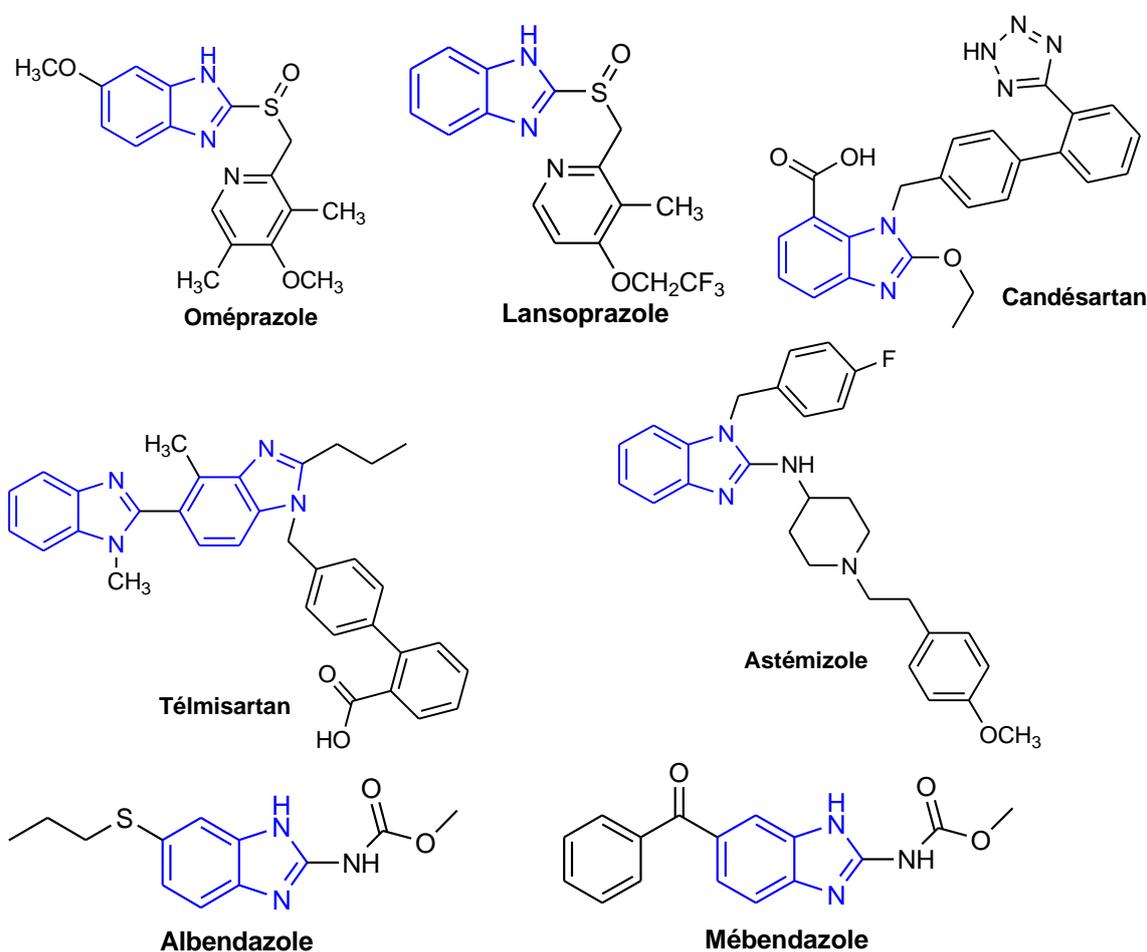
<sup>105</sup> L. B. Townsend, D. S. Wise, *Parasitology Today*, **1990**, 6, 107.

<sup>106</sup> U. Kalidhar, A. Kaur, *Res. J. Pharm. boil. Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1120.

## II.1. 4. Intérêt biologique des benzimidazoles:

Les benzimidazoles et leurs dérivés sont des composés très puissants et des études biochimiques et pharmacologiques approfondies ont confirmé que ces molécules sont efficaces contre plusieurs souches de micro-organismes.

Un grand nombre de médicaments utilisés dans différents domaines thérapeutiques contiennent des cycles benzimidazoles par exemple: l'**Oméprazole** et le **Lansoprazole** sont utilisés en tant qu'inhibiteurs de la pompe à protons. Le **Candésartan** et le **Télmisartan** sont des agents antihypertenseurs, tandis que l'**Astémizole** est préconisé pour ces propriétés antihistaminiques, alors que l'**Albendazole** et le **Mébendazole** sont deux médicaments antihelminthiques (**Figure II.1**).<sup>107</sup>

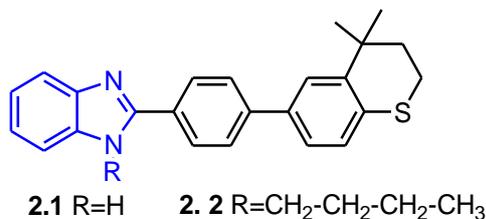


**Figure II.1**

<sup>107</sup> (a) L. L. Brunton, J. S. Lazo, K. L. Parker, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>ème</sup> éd, **2006**. (b) M. Tonelli, M. Simone, B. Tasso, F. Novelli, V. Boido, F. Sparatore, *Bio. Med. Chem.*, **2010**, 18, 2937.

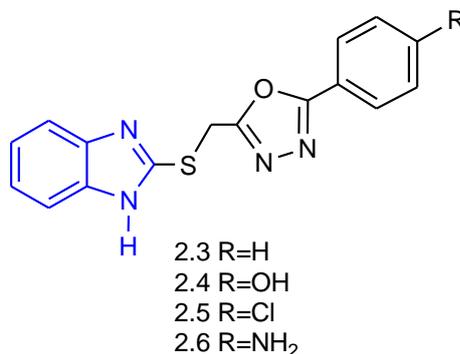
### II.1. 4. 1. Activité antidiabétique:

La synthèse d'une série de benzimidazoles fonctionnalisées a été rapportée par Kumar et Coll. Les tests biologiques sur les molécules préparées ont montré que les deux composés **2.1** et **2.2** (**Figure II.2**), avaient une activité antidiabétique remarquable contre la DPP-IV et la PTP-IB. A des doses de 30  $\mu\text{M}$ , les deux composés protégeaient contre la PTP-IB en pourcentages consécutifs de 1.64% et 2.42%.<sup>108</sup>



**Figure II.2**

Certains dérivés des benzimidazoliques **2.3**, **2.4**, **2.5** et **2.6** (**Figure II.3**) ont montré une meilleure activité antidiabétique en abaissant et stabilisant la glycémie dès le 9<sup>ème</sup> jour du traitement, contrairement au *glibenclamide* pendant le test de tolérance.<sup>109</sup>



**Figure II.3**

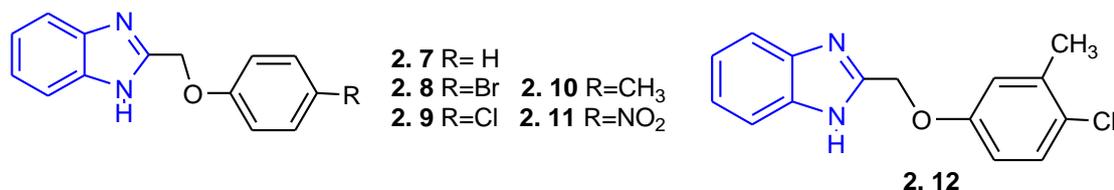
### II.1. 4. 2. Activité antibactérienne:

Les dérivés de 2-phénoxyéthylbenzimidazoles (**Figure II.4**) ont été évalués pour leur activité antibactérienne<sup>110</sup> contre une variété de bactéries: à gram-positives (*Staphylococcus aureus coagulase positive*) et à gram-négative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*).

<sup>108</sup> M. Neelamma, B. B. Kumar, P. V. Rao, *Asian J. Chem.*, **2006**, 18, 3060.

<sup>109</sup> B. Vijaya, K. Kumar, A. Jafar Ahmed, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2010**, 2, 215.

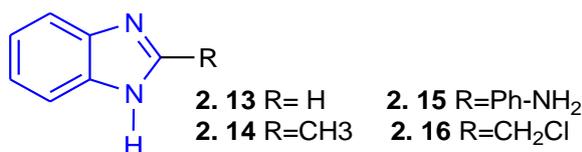
<sup>110</sup> V. B. Reddy, R. K. Singla, V. Bath. G. S. Gautham, *As. J. Res. Chem.*, **2009**, 2 (2), 162.

**Figure II.4**

Quelques nouveaux benzimidazoles substituées en position 2 (**Figure II.5**) ont été évaluées pour la même activité (anti bactérienne) contre les bactéries suivantes:

- ❖ Bactéries à gram-positive: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus weneri*.
- ❖ Bactéries à gram-négative: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*.

Les dépistages antibactériens effectués à deux concentrations (50µg/ml et 100µg/ml) ont montré que tous les composés présentaient une activité prometteuse contre les bactéries pertinentes, mais tous les composés étaient moins actifs que l'antibiotique standard (gentamycine).<sup>111</sup>

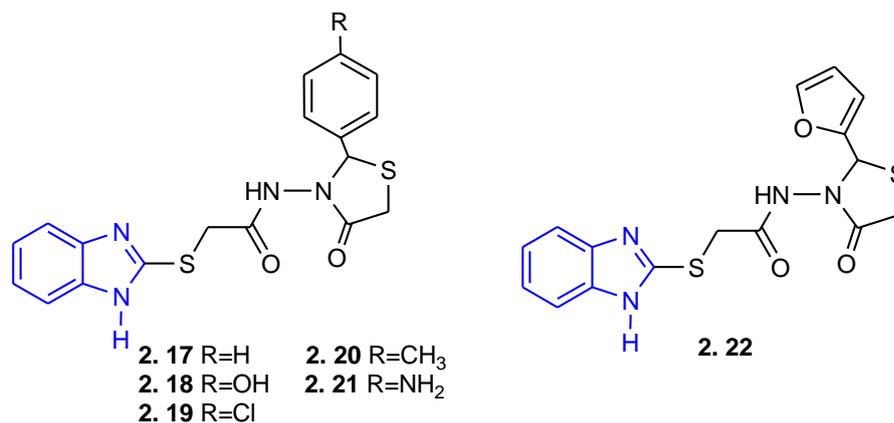
**Figure II.5**

### II.1. 4.3. Activité antiépileptique:

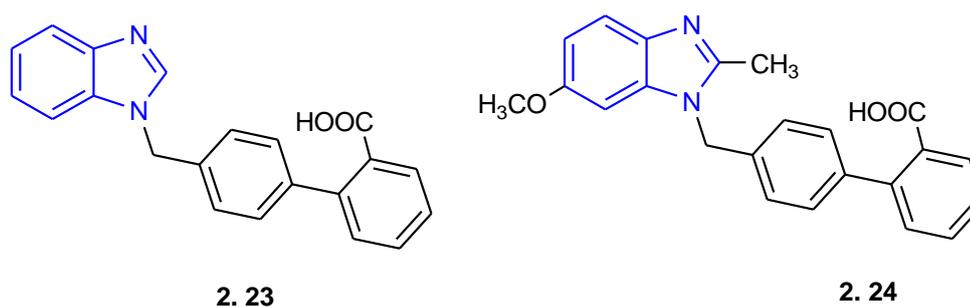
Une étude de la relation structure-activité a révélé que les composés comportant le 2(*1H*-benzimidazol-2-ylsufanyl)-N-(4-oxo-2-phényl-1,3-thiazolidin-3-yl)acétamide et leurs dérivés ont la capacité de diminuer l'intensité des crises pileptiques (**Figure II.6**). La présence de la fonction hydroxyle en positions 2 et 4 du cycle phényl s'est avérée primordiale pour maintenir l'activité anticonvulsivante et le temps de rétention. Quand la fonction hydroxyle a été remplacée par un chlore ou un méthyl, ils ont constaté une perte complète de l'activité anticonvulsivante, ceci a été expliqué par la notion d'interaction au niveau des sites de liaison dans le système nerveux central.<sup>112</sup>

<sup>111</sup> B. N. B. Vaidehi, K. G. Deepika, R. V. Satya, R. R. Bangaramma, R. H. Kumar, Y. R. Sudha, T. R. Kumar, *J. Res. Pharm. Chem.*, **2012**, 2 (2), 322.

<sup>112</sup> R. Shingalapur, M. Kallappa, S. K. Hosamani, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1753.

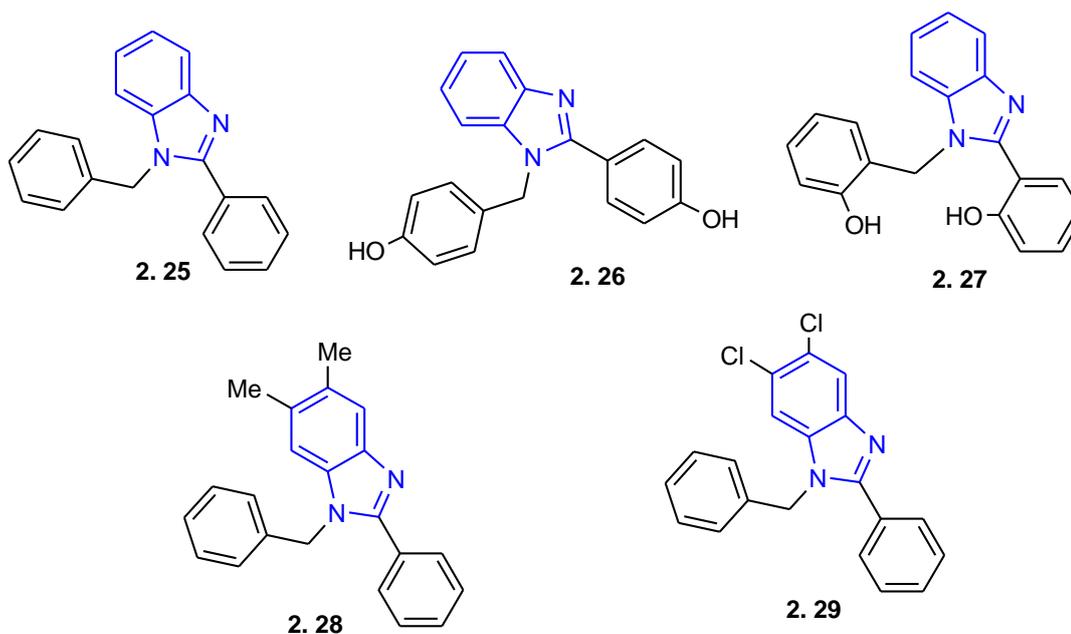
**Figure II.6****II.1.4.4. Activité antihypertensive:**

Certains dérivés acides carboxyliques des benzimidazoles **2.23** et **2.24** (**Figure II.7**) ont été évalués pour leur activité anti-hypertensive comparativement aux normes des médicaments standards.<sup>113</sup>

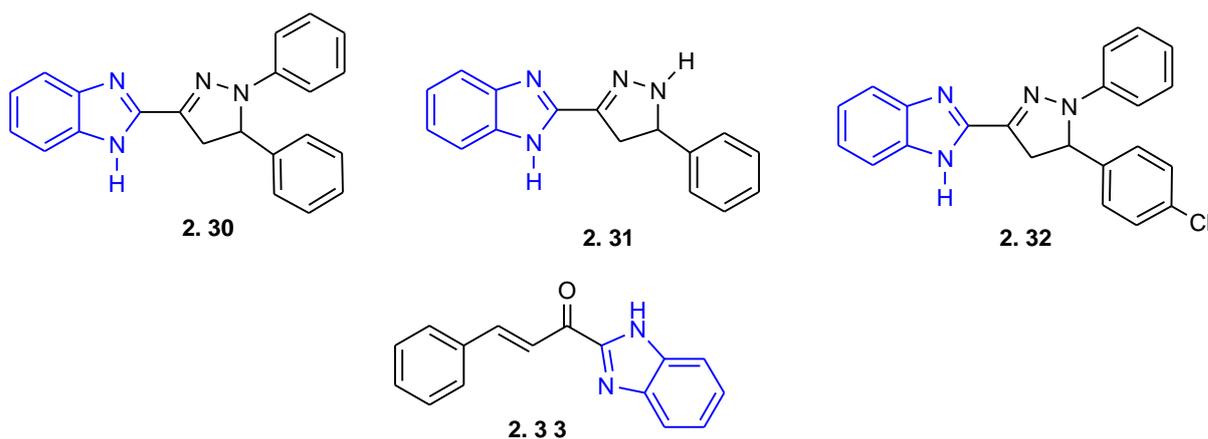
**Figure II.7****II.1. 4.5. Activité anti oxydante:**

Une série des benzimidazoles substitués ont été synthétisés et étudiés pour leur activité anti-antioxydante par Sandhya Rani et Coll.<sup>119</sup> Ils ont remarqué que les composés possédant des groupes électro-attracteurs par effet inductif, tels que le diméthylamino, le métoxy et l'hydroxyle, avaient une activité considérablement renforcée par rapport au composés non substitués (**Figure II.8**).

<sup>113</sup> L. Srikanth, R. V. Varun, N. Raghunandan, L. Venkateshwerlu, *Der. Pharma. Chem.*, **2011**, 3 (2), 172.

**Figure II.8****II.1. 4.6. Activité antituberculeuse:**

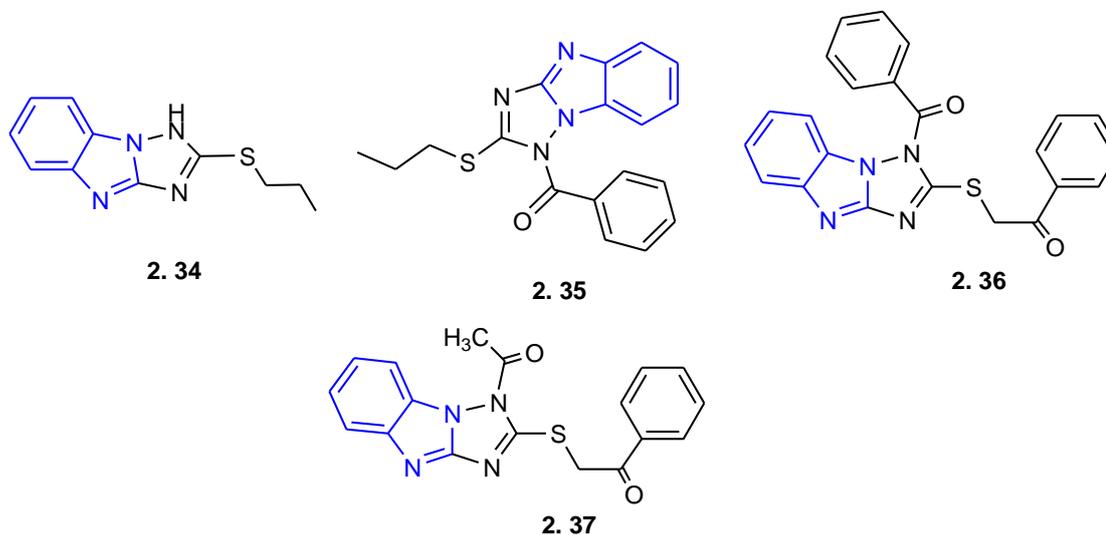
La tuberculose (TB), une maladie causée par la *mycobacteriumtuberculosis* (*Mtb*), est considérée comme l'une des causes de décès par infection. Différents dérivés de benzimidazoles **2.30**, **2.31**, **2.32** et **2.33** (**Figure II.9**) ont été testés contre *lamycobacteriumtuberculosis* **H37RV** et les résultats ont montré que tous les composés testés exhibaient une très bonne activité antituberculeuse à une très faible concentration de 1µg/ml.<sup>114</sup>

**Figure II.9**

<sup>114</sup> B. Dunder, O. Bozdag-Dunder, B. Can-Eke, M. Iscan, E. Buyukbingo, *Pharmazie*, **2002**, 57, 438.

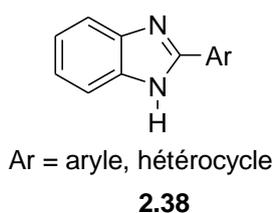
### II.1. 4.7. Activités analgésique et anti-inflammatoire:

Une variété de dérivés 1-acyl-2-thio-1,2,4-triazolobenzimidazoles synthétisées par B. G. Mohamed et Coll ont été évalués pour différentes activités biologiques et ont montré d'excellentes activités analgésique et anti inflammatoire (**Figure II.10**).<sup>115</sup>



**Figure II.10**

Le potentiel des 2-aryl-benzimidazoles comme agents anti-inflammatoires a été étudié par Nikalje et Coll, qui ont d'abord synthétisé une série de ces dérivés, puis ont examiné leur potentiel anti-inflammatoire. Les résultats ont montré que tous les composés synthétisés avaient une très bonne activité (**Figure II.11**).<sup>116</sup>



**Figure II.11**

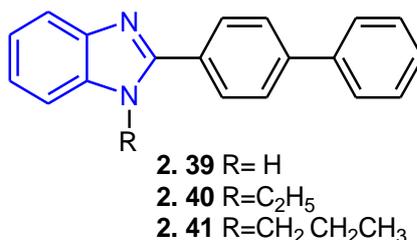
### II.1. 4. 8. Activité antiasthmatique:

Certains dérivés benzimidazoles fonctionnalisés **2.39**, **2.40** et **2.41** (**Figure II.12**) ont été synthétisés par Kumar et Coll.<sup>117</sup> Les trois composés ont montré une très bonne activité antiasthmatique.

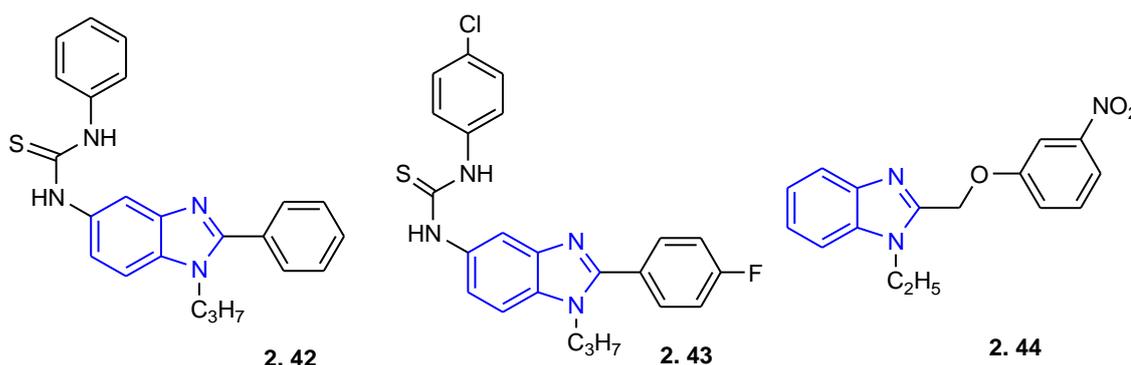
<sup>115</sup> L. Srikanth, R.V. Varun, N. Raghunandan, L. Venkateshwerlu, *Der. Pharma. Chem.*, **2011**, 3 (2), 172.

<sup>116</sup> A. P. Nikalje, M. Ghodke, *Wor. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, **2014**, 3(2), 1311.

<sup>117</sup> B. B. Kumar, P. V. Rao, *Asian. J. Chem.*, **2006**, 18, 3060.

**Figure II.12****II.1. 4.9. Activité antifongique:**

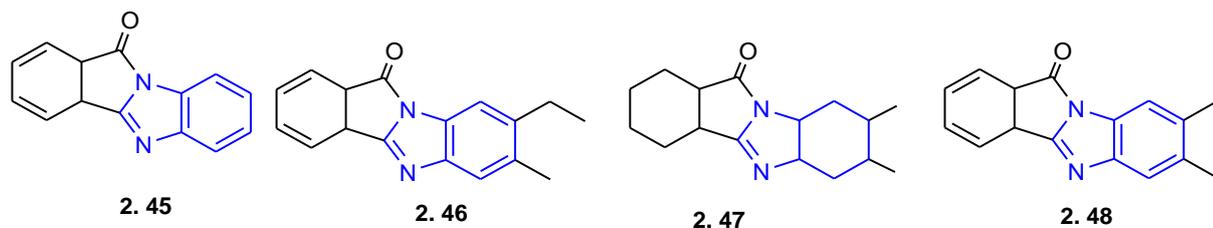
Le potentiel antifongique des benzimidazoles a été étudié par Kilcigil et Coll.<sup>118</sup> Ils ont synthétisé une série de dérivés de benzimidazole **2.42**, **2.43** et **2.44** (**Figure II.13**) et testé leur activité antifongique contre une variété de micro-organismes en l'occurrence la *Candida Albicans* et l'*Aspergillus Niger*. Les résultats du dépistage ont montré que tous les composés présentaient une activité prometteuse contre la *Candida Albicans*, montrant une activité comparable au fluconazole (médicament standard). Mais moins de composés présentaient une activité contre l'*Aspergillus Niger*.

**Figure II.13****II.1. 4.10. Activité anti cancéreuse:**

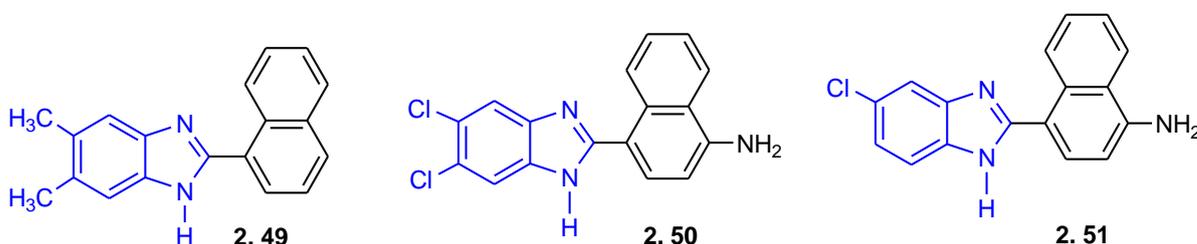
Divers dérivés de benzimidazoles hétérocycliques ont été préparés par Sondhi et Coll. Avant d'être soumis à une série de tests biologiques Tous ces composés (**Figure II.14**) ont montré une activité anticancéreuse forte intéressante contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines IGROV-1, MCF-7 et SF-295.<sup>119</sup>

<sup>118</sup> L Srikanth, R. V. Varun, N. Raghunandan, L. Venkateshwerlu, *Der. Pharma. Chem.*, **2011**, 3(2), 172.

<sup>119</sup> S. Enumula, A. Pangal, M. Gazge, J. A. Shaikh, K. Ahmed, *Res. J. Chem. Sci.*, **2014**, 4 (4), 78.

**Figure II.14****II.1. 4.11. Activité antivirale:**

Vitale et Coll. ont synthétisé une nouvelle série de 2-arylbenzimidazoles. Ils ont étudié par la suite leur activité antivirale et antiproliférative. Les trois composés **2.49**, **2.50** et **2.51** (**Figure II.15**) ont montré une activité modérée contre le virus de la fièvre jaune.<sup>120</sup>

**Figure II.15****II.1. 5. La réactivité des benzimidazoles:**

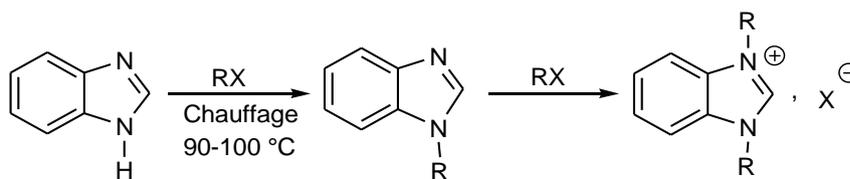
Le noyau benzimidazole possède plusieurs sites actifs, ce qui lui confère une grande réactivité, par exemple :

**II.1. 5.1. Les réactions sur les atomes d'azote du noyau benzimidazole:****a. Alkylation:**

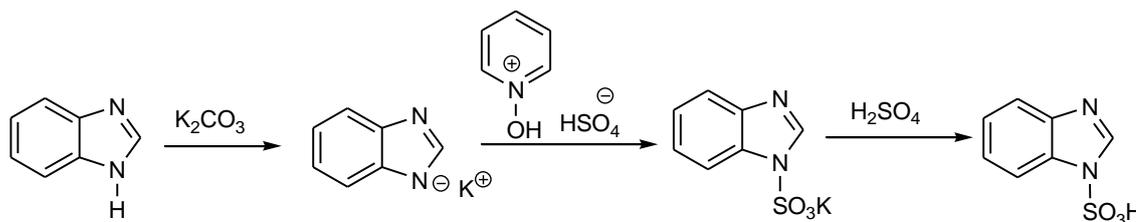
L'alkylation des benzimidazoles s'effectue avec divers groupes alkyles en présence d'un mélange équimolaire de benzimidazole et d'halogénure d'alkyle. Le chauffage de ce mélange à 90-100 °C permet la formation d'alkylbenzimidazol correspondant. L'utilisation d'un excès d'halogénure d'alkyle permet d'obtenir l'halogénure de benzimidazolium (alkylation sur les deux atomes d'azote en position 1 et 3) (**Schéma II.4**).<sup>121</sup>

<sup>120</sup> G.Vitale, A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, P. Colla, B. Busonera, D. Collu, R. Loddo, *Med. Chem.*, **2008**, *4*, 605.

<sup>121</sup> John B. Wright, *The Chemistry of the Benzimidazole*, **1951**. 477.

**Schéma II.4**

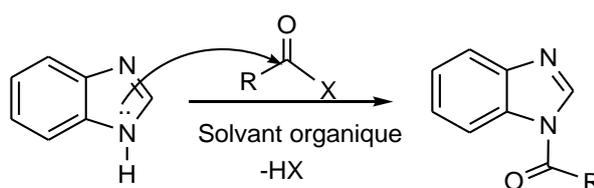
Le traitement du sel benzimidazole de potassium par l'acide pyridinium sulfonique a donné l'acide 1H-benzimidazole sulfonique (**Schéma II.5**).<sup>122</sup>

**Schéma II.5**

Cette réactivité est très importante car elle donne accès à des benzimidazoles ayant un large spectre d'utilisation notamment dans les réactions organométalliques, où ils sont utilisés comme générateurs de carbènes N- hétérocycliques précurseurs d'une importante classe de catalyseurs homogènes.

### b. Acylation:

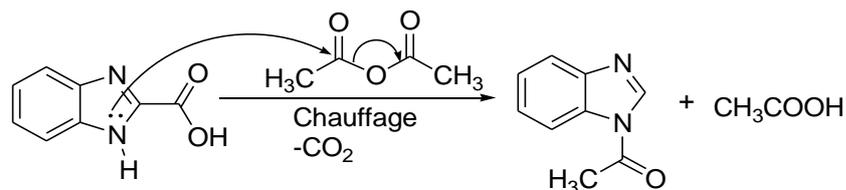
Le N-acylbenzimidazole obtenue à partir de benzimidazole et divers halogénures d'acyle ou d'anhydrides d'acides est sensible à l'eau et aux solutions alcalines, d'où sa préparation s'effectue en milieu anhydre pour éviter l'hydrolyse du noyau imidazole (**Schéma II.6**).<sup>123</sup>

**Schéma II.6**

Le 1-acétylbenzimidazole peut être obtenu par chauffage de l'acide-2-benzimidazole carboxylique en présence de l'anhydride acétique, comme le montre le schéma suivant:

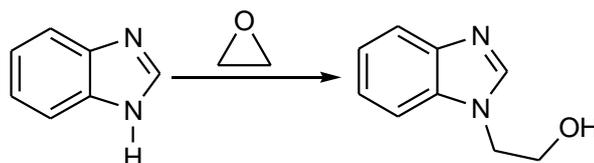
<sup>122</sup> Ibid, 480.

<sup>123</sup> Ibid, 481.

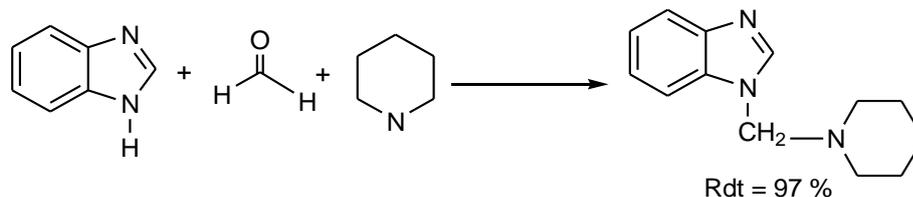


### c. Réaction de Mannich:

La réaction d'oxyde d'éthylène et benzimidazole conduit à des dérivés substitués en position 1 par le groupe 2-Hydroxyéthyle.

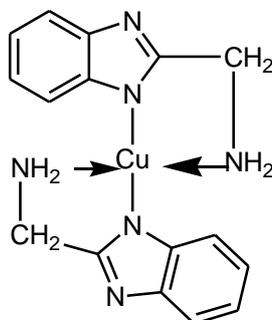


Avec des quantités équimolaires de benzimidazole, formaldéhyde et la pipéridine, le 1-(pipéridinométhyl)benzimidazole correspondant a été obtenu suivant une réaction de **Mannich (Schéma II.9)**.<sup>124</sup>



### d. Métallation:

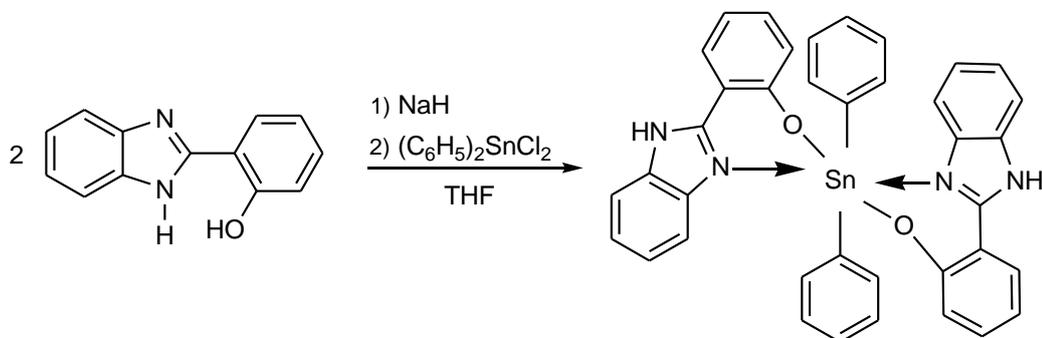
Les benzimidazoles peuvent former des complexes avec différents métaux de transition (cuivre, nickel, cobalt...). Par exemple, le 2-aminoéthylbenzimidazole forme le complexe avec le cuivre représenté sur la **Figure II.16**.<sup>125</sup>



<sup>124</sup> Ibid. 482.

<sup>125</sup> Ibid, 483.

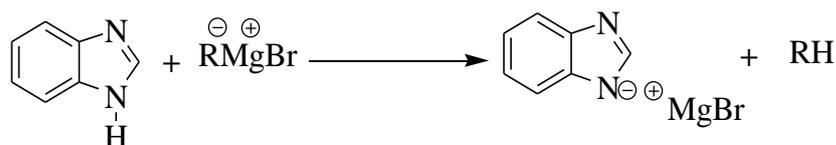
A. Esparza-Ruiz et Coll. ont été synthétisé différents complexe de l'étain à partir d'une réaction entre le 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)phenol et SnPh<sub>3</sub>Cl, SnPh<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et SnCl<sub>4</sub> en présence d'hydrure de sodium et du THF anhydre (**Schéma II.10**).<sup>126</sup>



**Schéma II.10**

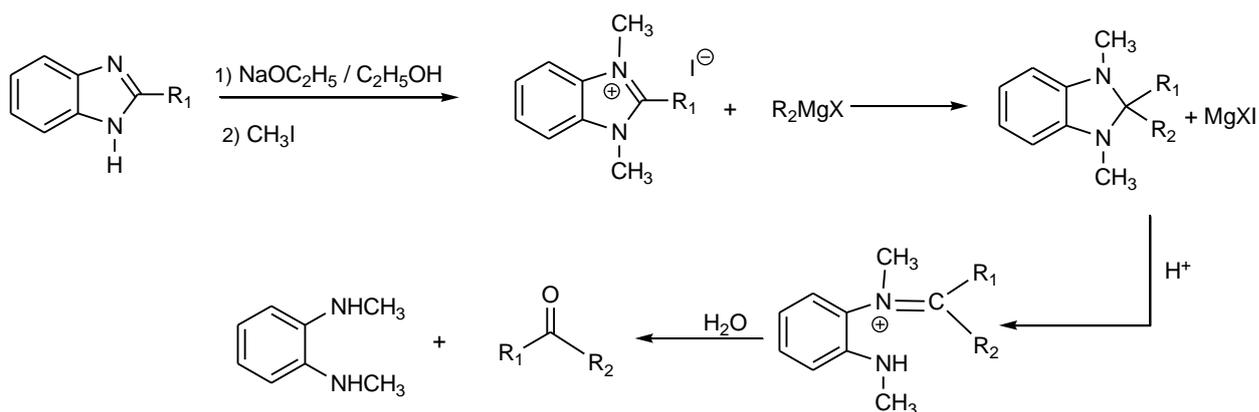
### e. Action des réactifs de Grignard:

Les réactifs de Grignard réagissent avec l'hydrogène de l'atome d'azote comme suit:<sup>127</sup>



**Schéma II.11**

Cette réaction est utilisée comme une nouvelle méthode pour la synthèse des cétones suivant le schéma ci-dessous:<sup>128</sup>



**Schéma II.12**

<sup>126</sup> A. Esparza-Ruiz, A. Pena-Hueso, I. Ramos-Garcia, A. Vasquez-Badillo, A. Flores-Parra, R. Contreras, *J. Organo. met. Chem.*, **2009**, 269.

<sup>127</sup> John B. Wright, *The Chemistry of the Benzimidazole*, **1951**, 481.

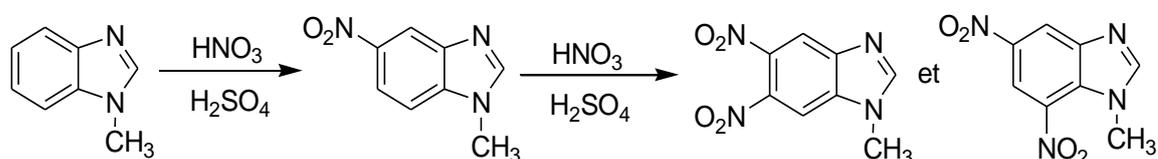
<sup>128</sup> S. Zhen, G. Huan, *Science in china*, **1996**, 39, 655.

### II.1. 5.2. Les réactions sur les carbones du noyau benzimidazole:

Les réactifs électrophiles attaquent préférentiellement le benzimidazole en Position 5 puis en position 6, sauf si l'effet électronique d'un substituant vient interférer. Rappelons qu'en raison de la tautomérie des benzimidazoles, les positions 4 et 7 d'une part et les positions 5 et 6 d'autre part sont équivalentes.

#### a. La nitration:

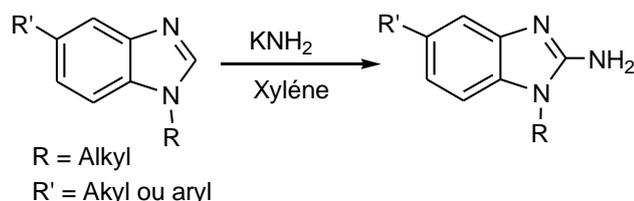
Le 1-méthyl-benzimidazole en présence du mélange acide nitrique et acide sulfurique conduit au produit nitré en position 5. La 5-nitrobenzimidazole est souvent accompagné des dérivés dinitrés en positions 5, 6 et 5, 7.<sup>129</sup>



**Schéma II.13**

#### b. La réaction de Chichibabine:

L'attaque des réactifs nucléophiles sur les benzimidazoles est orientée le plus souvent vers la position 2, ce qui est plus facile comparée à celle de l'imidazole. La réaction de **Chichibabine** des 1-alkylbenzimidazoles effectuée avec l'amidure de potassium dans le xylène, permet l'amination sélective en position 2 (**Schéma II.14**).<sup>135</sup>



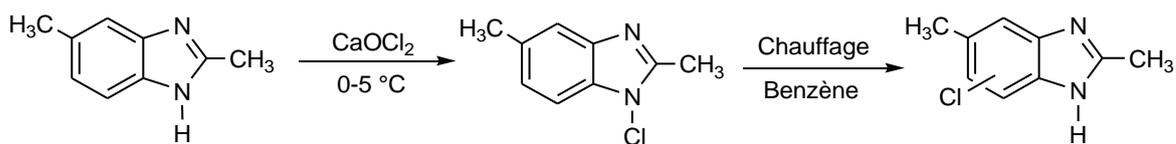
**Schéma II.14**

#### c. L'halogénéation:

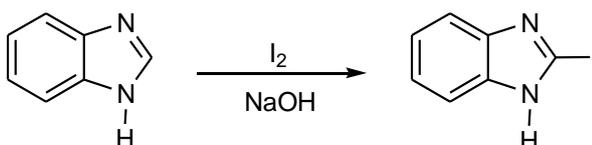
Le 2,5 ou le 2,6 diméthylbenzimidazole traité par CaOCl<sub>2</sub> en milieu acide à 0 °C pour donner la 1-chloro 2,5 ou 2,6 diméthylbenzimidazole. Le produit obtenu est instable même à basse température. Au reflux du benzène, l'atome du chlore se déplace vers le noyau benzène (**Schéma II.15**).<sup>130</sup>

<sup>129</sup> John B. Wright, *The Chemistry of the Benzimidazole*, **1951**, 495.

<sup>130</sup> Ibid, 490.

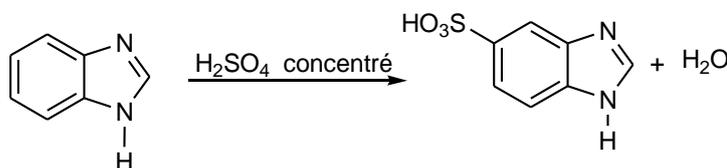
**Schéma II.15**

Le traitement du noyau benzimidazole avec l'iode en solution aqueuse et en présence d'hydroxyde de sodium, conduit à la 2-iodobenzimidazole suivant le schéma réactionnel représenté ci-dessous:<sup>131</sup>

**Schéma II.16**

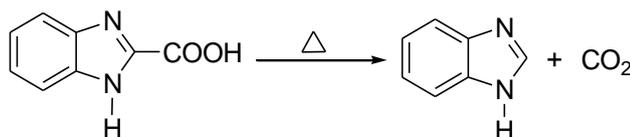
#### d. La sulfonation:

La sulfonation des noyaux benzimidazoles se fait en général par l'emploi l'acide sulfurique ou l'acide chlorosulfonique sur le carbone en position 5 (Schéma II.17).<sup>132</sup>

**Schéma II.17**

#### II.1. 5.3. Les réactions sur les substituant du noyau benzimidazole:

Les benzimidazoles substituées par une fonction acide carboxylique en position 2, peuvent perdre cette fonction facilement par chauffage. Par exemple la benzimidazole est obtenue par chauffage de l'acide 2-benzimidazole carboxylique à sa température d'ébullition (Schéma II.18).<sup>133</sup>

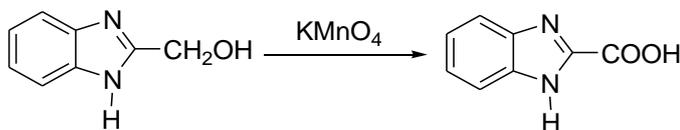
**Schéma II.18**

<sup>131</sup> Ibid, 494.

<sup>132</sup> Ibid, 495.

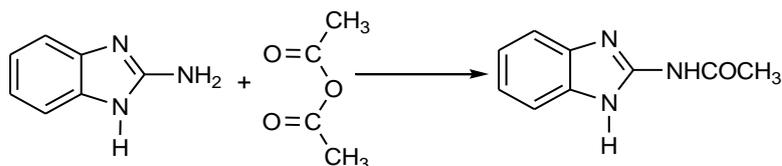
<sup>133</sup> John B. Wright, *The Chemistry of the Benzimidazole*, 1951, 502.

L'oxydation de la 2-hydroxyméthylebenzimidazole par permanganate de potassium donne l'acide 2-benzimidazole carboxylique avec un bon rendement.<sup>134</sup>



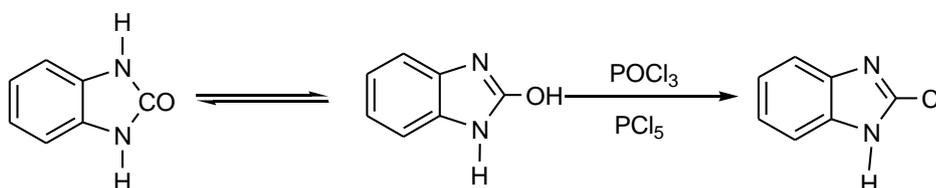
**Schéma II.19**

La réaction entre la 2-aminobenzimidazole et l'anhydride acétique donne le 2-acétylaminobenzimidazole suivant le schéma réactionnel ci-dessous:<sup>135</sup>



**Schéma II.20**

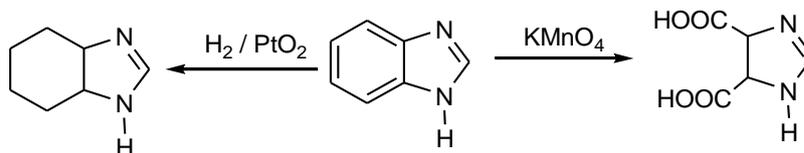
Par ailleurs l'addition de POCl<sub>3</sub> ou PCl<sub>5</sub> sur la 2-(3H)-benzimidazolone ou 2-hydroxybenzimidazole fournit le 2-chlorobenzimidazole correspondant avec de bon rendement (**Schéma II.21**).<sup>136</sup>



**Schéma II.21**

#### II.1. 5.4. Oxydation et réduction du noyau benzimidazole:

La benzimidazole est oxydée par le permanganate de potassium en acide imidazole-4,5-dicarboxylique. Sa réduction par hydrogénation en présence d'oxyde de platine conduit au 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazole (**Schéma II.22**).<sup>137</sup>



**Schéma II.22**

<sup>134</sup> Ibid, 517.

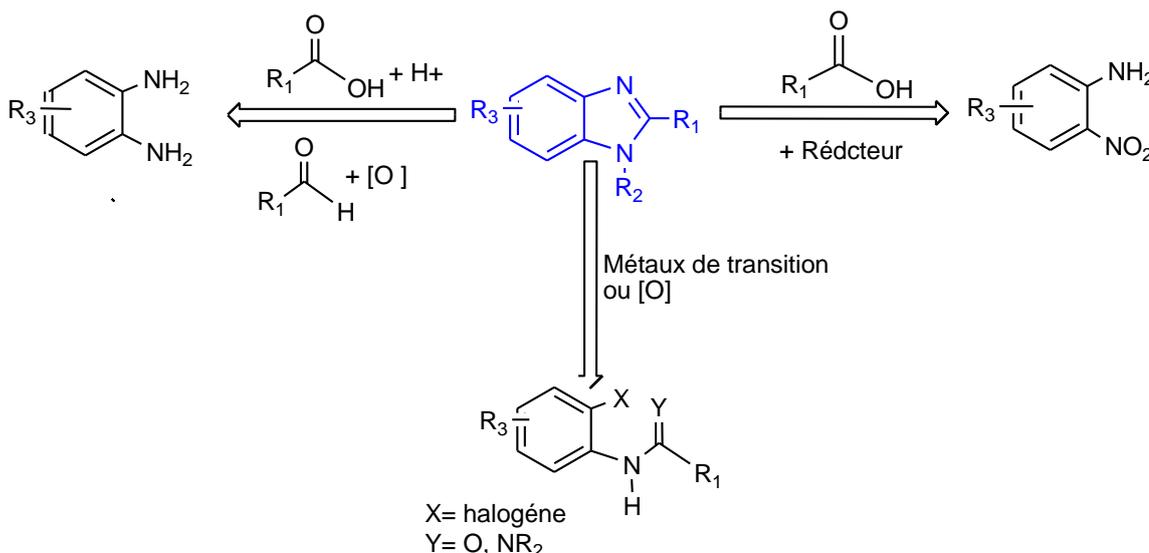
<sup>135</sup> Ibid, 510.

<sup>136</sup> Ibid, 506.

<sup>137</sup> Ibid., 517.

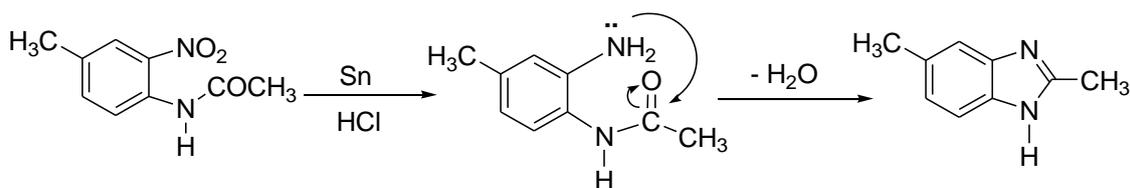
## II.1. 6. Méthodes de synthèses:

Les stratégies traditionnelles de synthèse des benzimidazoles reposent essentiellement sur deux voies: soit à partir de 1,2-diaminobenzène ou de 2-nitroaniline en présence de composés carbonylés, soit à partir de N-phénylamidine ou N-phénylamide en présence d'un oxydant ou de métaux de transition. Le schéma ci-dessous représente les grandes voies d'accès permettant l'obtention de ces composés.<sup>138</sup>



**Schéma II.23**

La première benzimidazole a été préparée en 1872 par **Hoebreck**. Elle a été obtenue par réduction du 2-nitro-4-méthylacétanilide par l'étain en milieu acide. La cyclisation et la déshydratation de cet intermédiaire donne la 2,5-diméthylbenzimidazole (**schéma II.24**).<sup>139</sup>



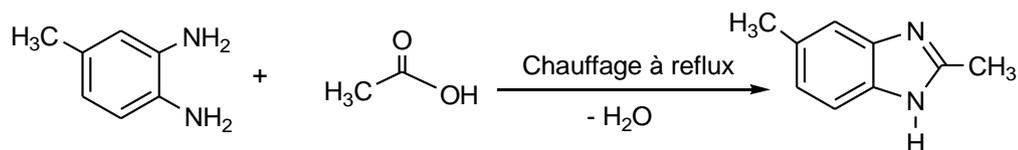
**Schéma II.24**

Plusieurs années plus tard, **Ladenburg** a obtenu le même produit portant au reflux le 3,4-diaminotoluène avec de l'acide acétique.<sup>140</sup>

<sup>138</sup> S. Benard, *Thèse doctorat en science de l'université Paris XI Orsay*, **2011**, 80.

<sup>139</sup> Hoebreck, *The Chemistry of the Benzimidazoles*, **1872**, 6, 920.

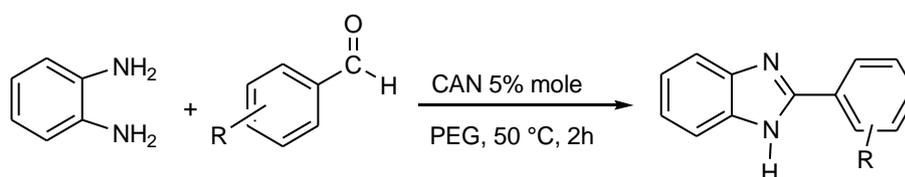
<sup>140</sup> Ladenburg, *The Chemistry of the Benzimidazoles*, **1875**, 8, 677.

**Schéma II.25**

Récemment les méthodes d'accès au noyau benzimidazole et ses dérivés sont devenues diverses et nombreuses, et on distingue particulièrement méthode faisant réagir le 1,2-diaminobenzène condensé avec des aldéhydes.

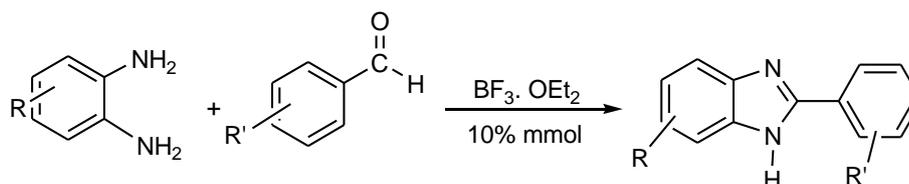
### II.1. 6.1. Utilisation du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN):

Le catalyseur permet une synthèse très efficace des 2-arylbenzimidazoles en utilisant le 1,2-diaminobenzène et différents aldéhydes aromatiques dans le polyéthylène glycol comme solvant et en chauffant le mélange réactionnel à 50 °C pendant 2h.<sup>141</sup>

**Schéma II.26**

### II.1. 6.2. Utilisation de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>:

Ngawade et Coll ont utilisé le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> à 10 % molaire en milieu exempt de solvant pour préparer une large gamme de benzimidazoles substituées avec de bons rendements (Schéma II.27).<sup>142</sup>

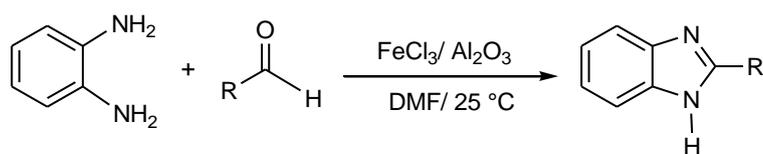
**Schéma II.27**

### II.1. 6.3. Utilisation de FeCl<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

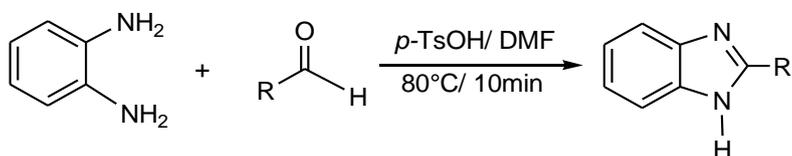
Le mélange de chlorure de fer et l'oxyde d'aluminium (FeCl<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) a été utilisé comme un catalyseur dans la synthèse de benzimidazoles, la réaction effectuée dans le DMF comme solvant à 25°C pendant 5 heures, fournit des benzimidazoles de bons rendements.<sup>143</sup>

<sup>141</sup> R. Kumar, Y. C. Joshi, *J. chem.*, **2007**, 4(4), 606.

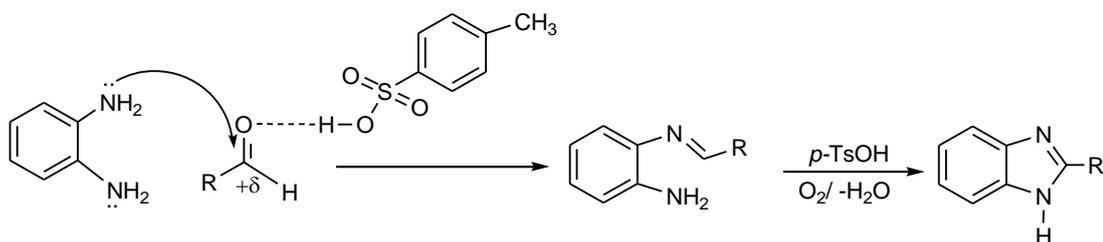
<sup>142</sup> R. R. Nagawade, D. B. Shinde, *Chin. Chem. Lett.*, **2006**, 17(4), 453.

**Schéma II.28****II.1. 6.4. Utilisation de l'acide *p*-toluène sulfonique (*p*-TsOH):**

En présence d'une quantité de 20 mol % d'acide *p*-toluène sulfonique le 1,2-diaminobenzène réagit avec différents aldéhydes pour former les benzimidazoles correspondants avec d'excellents rendements.<sup>144</sup>

**Schéma II.29**

Selon le mécanisme suivant:

**Schéma II.30****II.1. 6.5. Utilisation du triflate d'indium In(OTf)<sub>3</sub>:**

Plusieurs acides de Lewis de type triflate ont été utilisés dans la synthèse des benzimidazoles, par exemple, le triflate de samarium Sm(OTf)<sub>3</sub>,<sup>145</sup> le triflate de scandium Sc(OTf)<sub>3</sub>,<sup>146</sup> le triflate d'yttrium Yb(OTf)<sub>3</sub><sup>147</sup> et le triflate d'indium In(OTf)<sub>3</sub>.<sup>148</sup> Ce dernier a été utilisé comme catalyseur très efficace et doux dans la synthèse des benzimidazoles.

<sup>143</sup> G-F. Chen, X-Y.Dong, *E. J. Chem.*, **2012**, 9(1), 289.

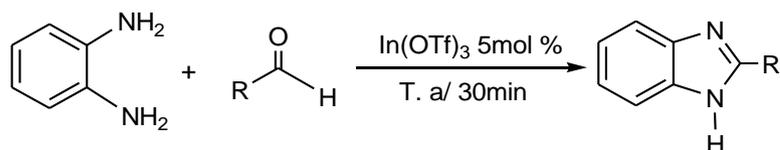
<sup>144</sup> H. Xiangming, M. Huiqiang, W. Yulu, *ARKIVOC*, **2007**, xiii, 150.

<sup>145</sup> A. Venkat Narsaiah, A. Ramesh Reddy, J. S. Yadav, *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 262.

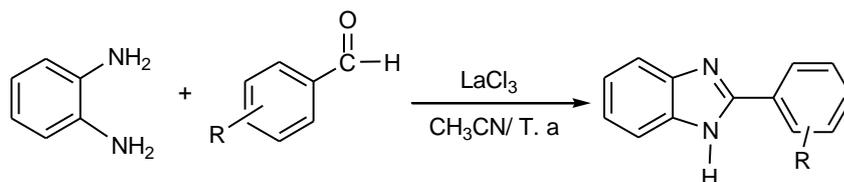
<sup>146</sup> T. Itoh, K. Nagata, H. Ishikawa, A. Ohsawa, *Heterocycles*, **2004**, 63, 276.

<sup>147</sup> C. Massimo, E. Francesco, M. Francesca, *Synlett*, **2004**, 1832.

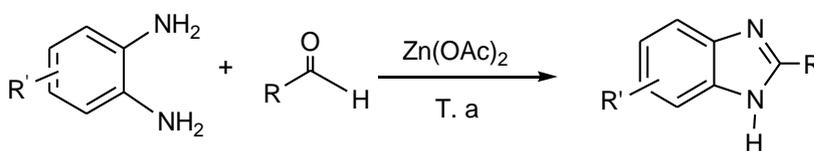
<sup>148</sup> R. Trivedi, S. K. De, R. A. Gibbs, *J. Mole. Catal.*, **2006**, 8.

**Schéma II.31****II.1. 6.6. Utilisation du chlorure de Lanthane:**

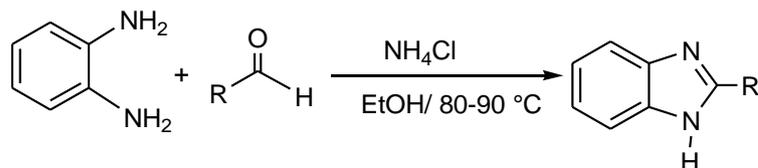
Le Chlorure de lanthane  $\text{LaCl}_3$  a été également utilisé pour la synthèse de divers 2-arylbenzimidazoles à partir de l'*o*-phénylèndiamine et une variante d'aldéhydes aromatiques suivant un processus one pot.<sup>149</sup>

**Schéma II.32****II.1. 6.7. Utilisation de l'acétate de zinc  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ :**

Dans la condensation suivante l'acétate de zinc s'est avéré être un bon catalyseur pour la préparation à température ambiante de benzimidazoles substituées avec de bons rendements.<sup>150</sup>

**Schéma II.33****II.1. 6.8. Utilisation de chlorure d'ammonium  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :**

Différents dérivés de benzimidazoles ont été préparés à partir d'une condensation entre l'ortho-phénylèndiamine et différents aldéhydes en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'ammonium dans l'éthanol.<sup>151</sup>

**Schéma II.34**

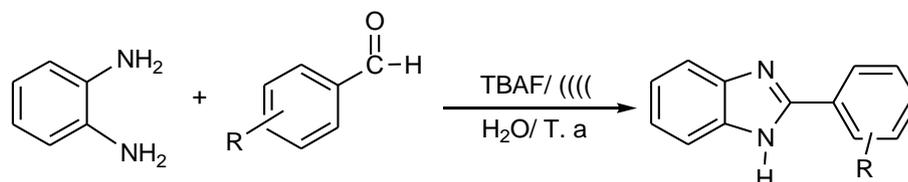
<sup>149</sup> Y. Venkateswarlu, S. Ramesh Kumar, P. Leelavathi, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 3.

<sup>150</sup> V. D. Patil, G. Medha, M. Shramesha, J. Aarti, *Der. Chem. Sin.*, **2010**, 1, 125.

<sup>151</sup> D. Kathirvelan, P. Yuvaraj, K. Babu, A. S. Nagarajan, B. Reddy, *Ind. J. Chem.*, **2013**, 52, 1152.

### II.1. 6.9. Utilisation de fluorure tetrabutylammonium TBAF:

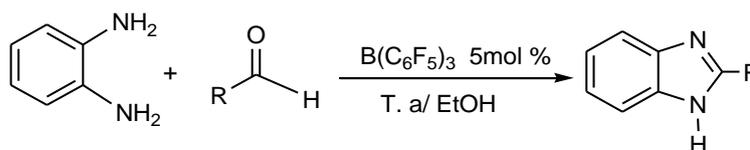
En présence du fluorure tetrabutylammonium TBAF (5mol%) et sous irradiations ultrasoniques, la réaction entre différents aldéhydes aromatiques et le 1,2-diaminobenzène dans l'eau comme solvant a permis la préparation des benzimidazoles correspondants avec d'excellents rendements.<sup>152</sup>



**Schéma II.35**

### II.1. 6.10. Utilisation de tris(pentafluorophényl)borane:

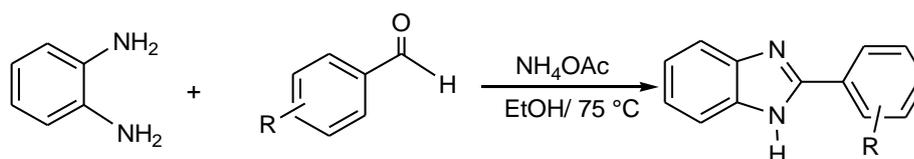
Récemment, le tris(pentafluorophényl)borane a été utilisé comme catalyseur de la réaction de formation des. Cette réaction se fait dans l'éthanol comme solvant réaction se fait à température ambiante, avec des rendements satisfaisants.<sup>153</sup>



**Schéma II.36**

### II.1. 6.11. Utilisation d'acétate d'ammonium NH<sub>4</sub>OAc:

La réaction d'orthophénylèndiamine avec dérivés du benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium dans l'éthanol conduit aux benzimidazoles correspondants.<sup>154</sup>



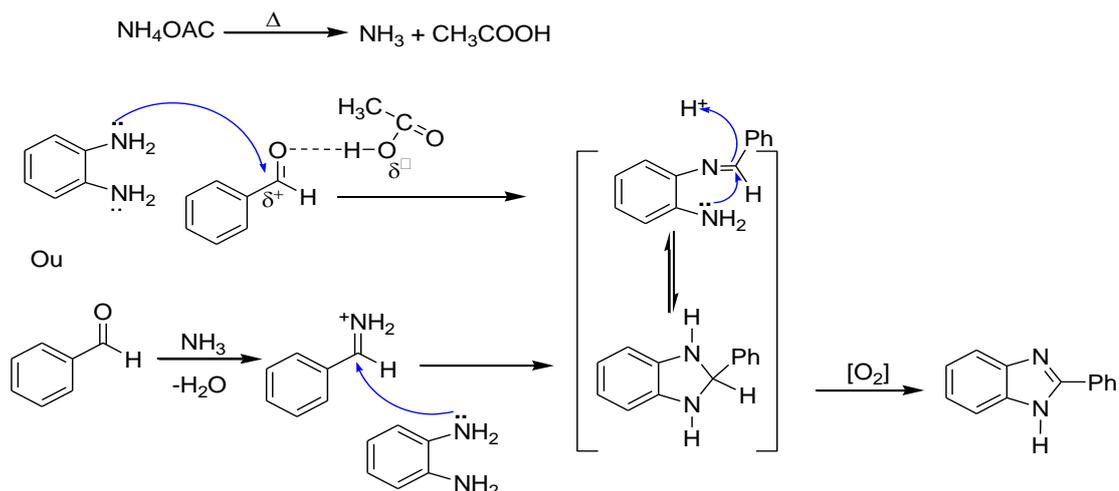
**Schéma II.37**

Le mécanisme réactionnel représenté ci-dessous propose deux voies possibles pour accéder à ces hétérocycles:

<sup>152</sup> R. S. Joshi, P. G. Mandhane, S. K. Dabhade, Ch. H. Gill, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2010**, 57, 1227.

<sup>153</sup> S. K. Prajapati, A. Nagarsenkar, S. D. Guggilapu, B. N. Babu, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6795.

<sup>154</sup> H. Sharghi, O. Asemanni, R. Khalifeh, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 1128.

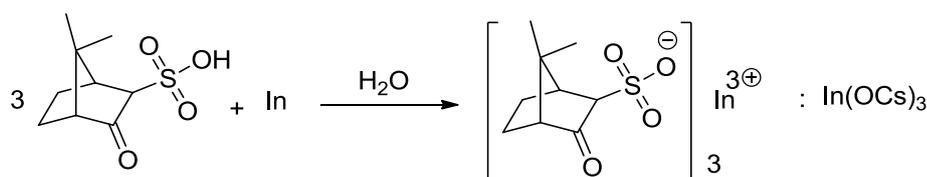
**Schéma II.38**

## *Partie 2*

# *Synthèse des benzimidazoles catalysé par le camphosulfonate d'indium*

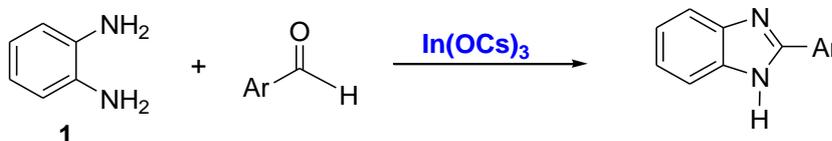
## II.2. 1. Introduction:

Dans le cadre de développement de nouvelles méthodes de synthèse des benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzène et divers aldéhydes, nous avons proposé l'utilisation du camphosulfonate d'indium  $\text{In}(\text{OCs})_3$  comme un nouveau catalyseur. Le camphosulfonate d'indium n'est pas commercialisé, nous l'avons synthétisé dans notre laboratoire à partir d'indium métallique et l'acide camphosulfonique dans l'eau comme solvant (**Schéma 2.40**).<sup>155</sup> Le sel obtenu est solide, très stable dans l'eau et facile à manipuler. La méthode de préparation de ce catalyseur sera indiquée dans la partie expérimentale.



**Schéma II.39**

Pour aboutir aux benzimidazoles; nous avons utilisé le produit résultant (Le camphosulfonate d'indium) comme catalyseur dans la condensation de 1,2-diaminobenzène (**1**) avec différents aldéhydes (**Schéma II.40**).



**Schéma II.40**

Afin d'optimiser la réaction entre le 1,2-diaminobenzène (**1**) et les aldéhydes, nous avons étudié l'influence des paramètres suivants :

## II.2. 2. Le choix du solvant:

Dans une première expérience, le benzaldéhyde et le 1,2-diaminobenzène ont été mis à réagir dans différents solvants en présence de 10 mol % du catalyseur. La réaction a été réalisée dans l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le dichlorométhane, le méthanol, sans l'emploi de solvant; les résultats ont clairement montré que le meilleur rendement a été obtenu dans le N,N-diméthylformamide. En absence de solvant, la réaction n'était pas complète (30%) même après 12 heures de chauffage, en plus le mélange réactionnel présente un certain nombre de taches inséparables en CCM. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le

<sup>155</sup> V. Morizur, J. Szafranek, D. Bonhomme, S. Olivero, J. R. Desmurs, E. Duñach, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6813.

**Tableau II.1** Comme on peut le constaté d'après ce tableau, la réaction effectuée dans le DMF (entrée4) a donné le meilleur rendement (85%).

**Tableau II.1:** Synthèse des benzimidazoles: Influence du solvant.

Entrée	Solvant	Temps de réaction (h)	Température de réaction	Rdt (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	3	T. a	60
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	T. a	55
3	MeOH	3	T. a	70
4	DMF	2	T. a	85
5	-	12	T.a-chauffage	30

### II.2. 3. La Quantité optimale du catalyseur:

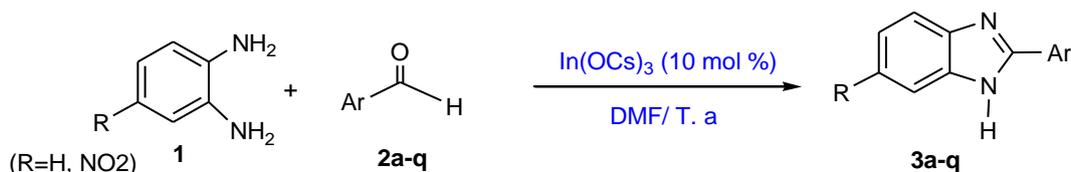
Nous avons ensuite étudié la même réaction en utilisant différentes quantités du catalyseur. Après un certain nombre d'essais, nous avons trouvé que (10 mol%) de In(OCs)<sub>3</sub> a un effet significatif sur le rendement (85%). Les résultats obtenus sont réunis dans le **Tableau II.2**.

**Tableau II.2 :** Synthèse des benzimidazoles: Quantité du catalyseur.

Entrée	Quantité du catalyseur (mole %)	Temps de réaction (h)	Rdt (%)
1	5	3	67
2	8	2	77
3	10	2	85
4	12	2	65
5	15	2	62
6	Sans catalyseur	5	-

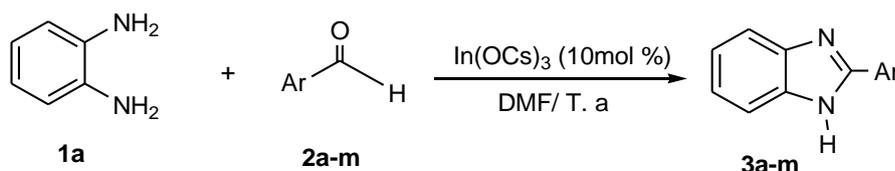
### II.2. 4. Généralisation de la réaction:

Après avoir réussi l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons envisagé de généraliser cette réaction en utilisant une série d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques différemment substitués. Cette méthode nous a permis la synthèse de toute une série de produits similaires avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le (Schéma II.41).

**Schéma II.41**

Le 1,2-diaminobenzène **1** (1 mmol) et une série hétéro-arylaldehydes **2a-q** (1,1 mmol) ont été mis à réagir dans du DMF (3 ml) en présence de 10 mol %  $\text{In}(\text{OCs})_3$  à température ambiante, tous les substrats ont réagi complètement en 2 à 3,5 heures pour donner les 2-arylbenzimidazoles correspondantes avec des rendements de 79 à 92%. Les benzimidazoles obtenues selon le protocole optimisé sont classées en trois catégories indépendamment des effets électroniques des différents substituants sur le cycle aromatique.

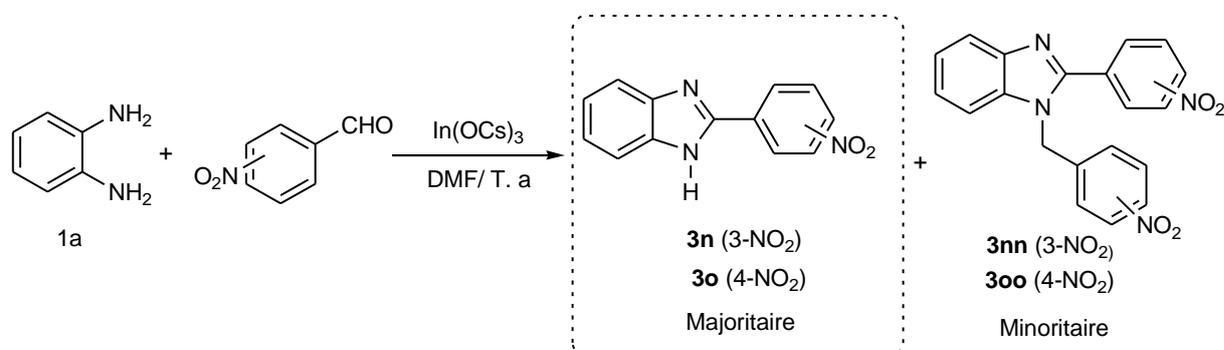
**1<sup>ère</sup> catégorie:** Cette partie regroupe les dérivés monoarylbenzimidazoles obtenus à partir d'une réaction de 1,2-diaminobenzène **1a** et les aldéhydes **2a-m** selon le **Schéma II.42**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.

**Schéma II.42****Tableau II.3:** Synthèse des monoarylbenzimidazoles **3a-m**.

Entrée	Diamine	Ar	Temps de réaction (h)	Produit	Rdt <sup>b</sup> %	T <sub>fus</sub> (°C)
1	1a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2	3a	85	292-294
2	1a	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.5	3b	83	275-277
3	1a	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.5	3c	82	230-232
4	1a	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3.5	3d	92	223-225
5	1a	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.5	3e	80	248-250
6	1a	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2.5	3f	84	295-296
7	1a	4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3.5	3g	81	225-227
8	1a	2,5-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	3	3h	89	228-230
9	1a	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> -	3	3i	87	236-238
10	1a	Quinolén-4-yl	2.5	3j	89	212-214
11	1a	2-Cl-quinolén-3-yl	3	3k	79	206-208
12	1a	2-Cl-6-F-quinolén-3-yl	3	3l	91	250-252
13	1a	1-Me-pyrrol-2-yl	3	3m	86	246-248

<sup>b</sup> Rendements après purification.

**2<sup>ème</sup> catégorie:** Cette partie regroupe les benzimidazoles obtenus à partir de 1,2-diaminobenzène **1a** et les nitroaldéhydes (**Schéma II.43**) dont les résultats sont présentés dans le **Tableau II.4**. Les résultats montrent l'obtention de produits monoarylbenzimidazoles monosubstitués majoritaire **3n** et **3o** en plus de la formation d'autres produits bisubstitués minoritaires **3nn** et **3oo** inattendus dont les structures ont été confirmées par RMN <sup>1</sup>H.

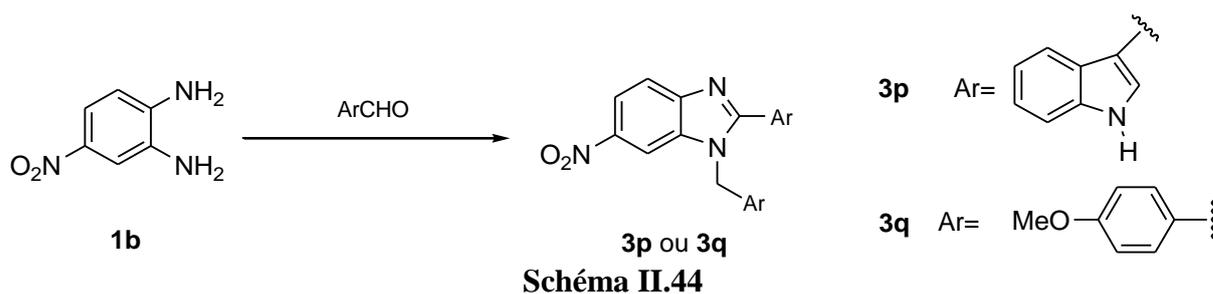


**Tableau II.4 :** Synthèse des benzimidazoles nitrés **3n** et **3o**.

Entrée	Diamine	Ar	Produit	T.de réaction (h)	Rdt <sup>b</sup> %	Aspect	T <sub>fus</sub> (°C)
14	1a	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3n	2	85	Cristaux jaunes	201-203
15	1a	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3o	2	81	Cristaux jaunes	314-316

<sup>b</sup>Rendements après purification.

**3<sup>ème</sup> catégorie:** Cette partie des produits regroupe les benzimidazoles, qui sont obtenues par condensation de 4-nitro-*o*-phénylènediamine **1b** et d'indol-3-carboxaldéhyde ou de 4-méthoxybenzaldéhyde respectivement (**Schéma II.44**) et **Tableau II.5**.



**Tableau II.5 :** Synthèse des benzimidazoles **3p** et **3q**.

Entrée	Diamine	Ar	produit	T. de réaction (h)	Rdt <sup>b</sup> %	Aspect	T <sub>fus</sub> (°C)
16	1b	Indol-3-yl	3p	1.5	88	Cristaux jaunes	221-223
17	1b	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3q	1.5	90	Cristaux jaunes	226-228

<sup>b</sup>Rendements après purification.

## II.2. 5. Discussion des résultats obtenus:

La conversion des aldéhydes comportant des groupements électroattracteurs ( $\text{NO}_2$ , F, Cl) était plus rapide. Par ailleurs les aldéhydes possédant des groupements électrodonneurs (OH,  $\text{OCH}_3$ ) sont plus stables, donc moins réactifs en présence de nucléophiles ce qui explique leur faible réactivité, et par conséquent les réactions avec ces aldéhydes durent plus de temps et donnent des monoarylbenzimidazoles.

La réaction des aldéhydes qui portent des groupements électroattracteurs par effet mésomère ( $\text{NO}_2$ ) donne majoritairement de benzimidazoles monosubstitués en plus des benzimidazoles bisubstitués. Alors que dans le cas des groupements électro-donneurs par effet mésomère ceux-ci diminuent la réactivité en augmentant la densité électronique sur le carbonyle ce qui le rend stable et par conséquent moins sensible au nucléophile. La présence d'un groupement électroattracteur ( $\text{NO}_2$ ) sur le 1,2-diaminobenzène augmente sa réactivité, donc la condensation avec les aldéhydes donne des diarylbenzimidazoles.

La position des groupements affecte la réactivité de l'aldéhyde, plus le groupement attracteur est proche de la fonction, plus la réactivité augmente contrairement aux groupements électro-donneurs.

Le nombre des groupements à effet inductif attracteur augmente également la réactivité de l'aldéhyde car ils augmentent la déficience électronique sur le carbonyle. Plus l'électronégativité est importante plus la réactivité augmente.

Les aldéhydes hétéroaromatiques, étant sensibles aux acides, et comme le camphosulfonate d'indium est un acide de Lewis, ce genre d'aldéhydes donnent des benzimidazoles mais avec plusieurs produits secondaires, donc des rendements faibles. Dans ce cas on a enregistré des spectres non exploitables.

## II.2. 6. Caractéristiques spectroscopique des composés synthétisés

Les structures des benzimidazoles attendues ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques couramment utilisées (IR, RMN du proton, RMN du carbone 13).

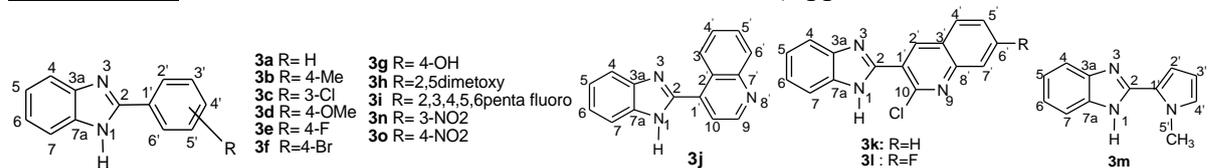
### II.2. 6. 1. Spectroscopie infrarouge :

Les composés synthétisés **3a-q** présentent en spectroscopie IR deux bandes principales: la première caractéristique du groupement (NH) sort dans l'intervalle [2846-3408]  $\text{cm}^{-1}$ . La deuxième bande caractéristique de la fonction (C=C) aromatique apparaît dans l'intervalle [1411-1458]  $\text{cm}^{-1}$ .

## II.2. 6. 2. Résonance magnétique nucléaire du proton :

Les valeurs des déplacements chimiques des protons des différents produits sont réunies dans le **Tableau II.6**.

**Tableau II.6:** RMN <sup>1</sup>H des benzimidazoles obtenus (**3a-o**) ( $\delta$  ppm, *J* Hz).



Comp	Noyau benzimidazole					Substituents				
	NH	H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>6'</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>4'</sub>
<b>3a</b>	12.92, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.46-7.58, m, 4H				7.21, dd, <i>J</i> =8.7, 3.6, 2H		8.17-8.22, m, 2H		7.68, d, <i>J</i> =6.6, 1H
<b>3b</b>	12.83, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.50-7.68, m, 2H			7.16-7.24, m, 2H	H <sub>2</sub> , H <sub>6'</sub>		H <sub>3</sub> , H <sub>5'</sub>		<b>Me</b>
						8.04-8.13, m, 2H		7.33-7.40, m, 2H		2.39, s, 3H
<b>3c</b>	13.05, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	-			7.18-7.30, m, 2H	H <sub>2</sub>		H <sub>5'</sub>		H <sub>4</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>7</sub>
						8.24, ddd, <i>J</i> =1.8, 1.7, 0.7, 1H		7.63-7.75, m, 1H		7.52-7.63, m, 3H
<b>3d</b>	12.79, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.62, d, <i>J</i> =6.8, 1H	7.50, d, <i>J</i> =6.9, 1H		7.13-7.23, m, 2H	H <sub>2</sub> , H <sub>6'</sub>		H <sub>3</sub> , H <sub>5'</sub>		<b>OMe</b>
						8.10-8.16, m, 2H		7.09-7.14, m, 2H		3.84, s, 3H
<b>3e</b>	12.92, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.45-7.75, m, 2H			7.15-7.29, m, 2H	H <sub>2</sub> , H <sub>6'</sub>		H <sub>3</sub> , H <sub>5'</sub>		
						8.19-8.29, m, 2H		7.36-7.46, m, 2H		
<b>3f</b>	13.00, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.46-7.75, m, 2H			7.15-7.32, m, 2H	H <sub>2</sub> , H <sub>6'</sub>		H <sub>3</sub> , H <sub>5'</sub>		
						8.09-8.16, m, 2H		7.74-7.81, m, 2H		
<b>3g</b>	12.67, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.35-7.75, m, 2H			7.13-7.20, m, 2H	H <sub>2</sub> , H <sub>6'</sub>		H <sub>3</sub> , H <sub>5'</sub>		<b>OH</b>
						7.98-8.05, m, 2H		6.88-6.99, m, 2H		10.02, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H
<b>3h</b>	12.13, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.60-7.69, m, 2H			7.16-7.24, m, 2H	H <sub>3</sub>		H <sub>4'</sub>		H <sub>6'</sub>
						7.18, d, <i>J</i> =9.0, 1H		7.06, dd, <i>J</i> =9.0, 3.2, 1H		7.89, d, <i>J</i> =3.2, 1H
<b>3i</b>	12.89, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.64-7.76, m, 2H			7.28-7.35, m, 2H	-		-		-
<b>3j</b>	13.30, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.75-7.93, m, 1H	7.59-7.75, m, 1H		7.33, d, <i>J</i> =4.6, 2H	H <sub>3</sub>		H <sub>4'</sub>		H <sub>5'</sub>
						9.33, ddd, <i>J</i> =8.5, 1.5, 0.6, 1H		7.77, ddd, <i>J</i> =8.5, 6.8, 1.4, 1H		7.88, ddd, <i>J</i> =8.4, 6.8, 1.5, 1H
<b>3k</b>	12.95, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.65-7.75, m, 2H			7.26-7.33, m, 2H	H <sub>2</sub>		H <sub>4</sub>		H <sub>5</sub>
						8.99, d, <i>J</i> =0.7, 1H		8.20, ddt, <i>J</i> =8.1, 1.5, 0.6, 1H		7.76, ddd, <i>J</i> =8.1, 6.9, 1.2, 1H
<b>3l</b>	12.93, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.63-7.76, m, 2H			7.25-7.33, m, 2H	H <sub>2</sub>		H <sub>4</sub>		H <sub>5</sub>
						9.05, d, <i>J</i> =0.7, 1H		8.31, ddt, <i>J</i> =9.0, 6.3, 0.5, 1H		7.71, ddd, <i>J</i> =9.0, 8.7, 2.6, 1H
<b>3m</b>	12.44, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.60, d, <i>J</i> =6.9, 1H	7.36-7.51, m, 1H		7.08-7.23, m, 2H	H <sub>2</sub>		H <sub>3</sub>		H <sub>4</sub>
						6.87, dd, <i>J</i> =3.8, 1.8, 1H		6.16, dd, <i>J</i> =3.8, 2.6, 1H		6.99, ddd, <i>J</i> =2.6, 1.8, 0.3, 1H
<b>3n</b>	13.26, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.80-7.85, m, 2H			7.50-7.60, m, 2H	H <sub>2</sub>		H <sub>4</sub>		H <sub>6</sub>
						9.02, ddd, <i>J</i> =2.3, 1.7, 0.4, 1H		8.61, ddd, <i>J</i> =7.8, 1.7, 1.0, 1H		8.33, ddd, <i>J</i> =8.2, 1.7, 1.0, 1H
<b>3o</b>	13.30, <i>S</i> <sub>large</sub> , 1H	7.55-7.80, m, 2H			7.20-7.38, m, 2H	H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub>				
						8.38-8.46, m, 4H				

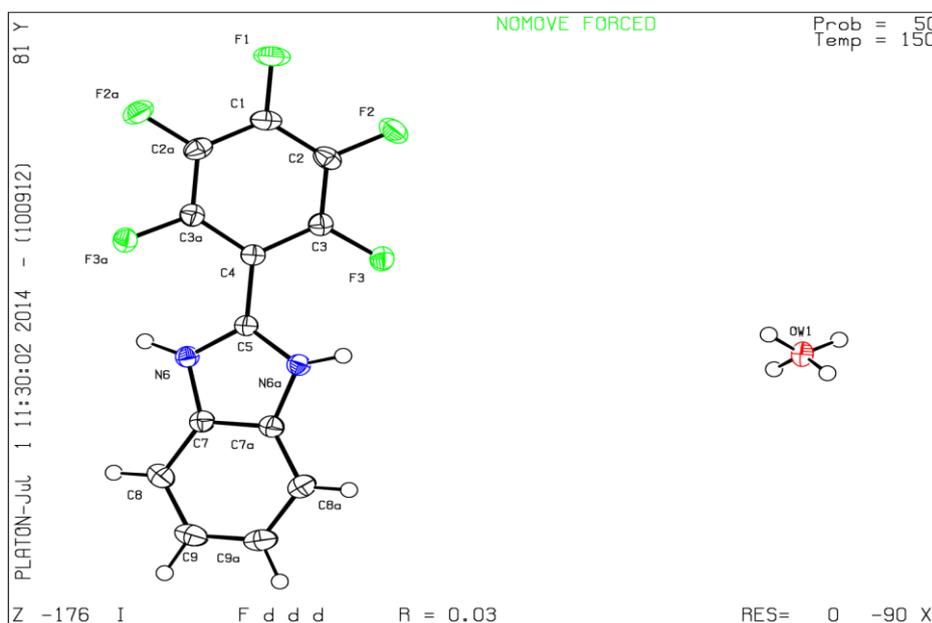


dans certains cas. Sur les spectres des composés **3p** et **3q**, les protons H<sub>4</sub> et H<sub>7</sub> apparaissent chacun sous forme d'un doublet.

Les protons aromatiques des substituants pour les composés **3a-h**, **3n** et **3o** sont aisément distingués, ils apparaissent dans la zone du champ faible entre 7.11 et 8.46 ppm, et leur multiplicité varie d'un composé à l'autre.

Pour le spectre du composé **3b**, un singulet est observé à 2.39 ppm, et est attribué aux trois protons du groupe méthyl. Sur le spectre du composé **3d**, on distingue un singulet à 3.84 ppm, qui correspond aux trois protons du groupement méthoxyl; dans le cas du composé **3h**, on observe deux signaux singulet d'intégration 3H à 3.81 ppm et à 3.98 ppm, indiquant la présence de deux groupements méthoxyls. Pour le composé **3g**, on distingue un singulet large à 10.2 ppm correspondant au proton du groupement hydroxyle.

L'évaporation lente du chloroforme d'une solution du produit **3i**, entraînant l'apparition de cristaux jaunes nettement visibles. Un cristal adéquat mesurant approximativement du produit **3i** a été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. L'ORTEP de ce composé confirme sa structure (**Figure II.17**).



**Figur II.17:** ORTEP du 2-(2,3,4,5,6-pentafluorophényl)-1H-benzimidazole **3i**.

Pour le composé **3j**, l'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H de ce composé montre la présence des pics caractéristique au noyau quinoléine. Le proton H<sub>3'</sub> apparaît à 9.33 ppm sous forme d'un doublet dédoublet dédoublet avec les constantes de couplage  $J_{H3'-H4'} = 8.5$  Hz;  $J_{H3'-H5'} = 1.5$  Hz et  $J_{H3'-H6'} = 0.6$  Hz. Le proton H<sub>9'</sub> résonne à 9.11 ppm sous forme de doublet

avec une constante de couplage  $J_{H9'-H10'} = 4.5$  Hz. Le pic à 8.16 ppm apparaissant sous forme de doublet dédoublet dédoublet avec les constantes de couplage  $J_{H6'-H5'} = 8.4$  Hz,  $J_{H6'-H4'} = 1.4$  Hz et  $J_{H6'-H3'} = 0.6$  Hz correspond au proton  $H_6'$ . Vient ensuite un doublet à 8.02 ppm avec une constante de couplage  $J_{H10'-H9'} = 4.5$  Hz qui correspond au proton  $H_{10}'$ . Le proton  $H_5'$  apparaît à 7.88 ppm sous forme d'un doublet dédoublet dédoublet avec les constantes de couplage  $J_{H5'-H6'} = 8.4$  Hz,  $J_{H5'-H4'} = 6.8$  Hz et  $J_{H5'-H3'} = 1.5$  Hz. Le proton  $H_4'$  résonne à 7.77 ppm avec la même multiplicité que  $H_5'$  avec les constantes de couplages  $J_{H4'-H3'} = 8.5$  Hz,  $J_{H4'-H5'} = 6.8$  Hz et  $J_{H4'-H6'} = 1.4$  Hz.

Pour le composé **3k**, on distingue la présence du pic caractéristique au noyau 2-chloroquinoléine qui est le proton  $H_2'$ , celui-là apparaît à 8.99 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage  $J_{H2'-H7'} = 0.7$  Hz, suivi du proton  $H_4'$ , qui résonne sous forme d'un doublet dédoublet de triplet à 8.20 ppm avec les constantes de couplage  $J_{H4'-H5'} = 8.1$  Hz,  $J_{H4'-H6'} = 1.5$  Hz,  $J_{H4'-H7'} = 0.6$  Hz. Le proton  $H_7'$  apparaît à 8.07 ppm, sous forme d'un doublet dédoublet de triplet avec les constantes de couplage  $J_{H7'-H6'} = 8.5$  Hz,  $J_{H7'-H5'} = 1.2$  Hz,  $J_{H7'-H2'} = 0.7$  Hz. Un doublet dédoublet dédoublet à 7.94 ppm correspondant au proton  $H_6'$  avec les constantes de couplage  $J_{H6'-H7'} = 8.5$  Hz,  $J_{H6'-H5'} = 6.9$  Hz,  $J_{H6'-H4'} = 1.5$  Hz. Le proton  $H_5'$  résonne à 7.76 ppm avec la même multiplicité que  $H_6'$  avec les constantes de couplage  $J_{H5'-H4'} = 8.1$  Hz,  $J_{H5'-H6'} = 6.9$  Hz et  $J_{H5'-H7'} = 1.2$  Hz.

L'analyse spectrale du composé **3l** a montré l'absence du pic caractéristique au niveau du proton  $H_6'$  du noyau 2-chloroquinoléine, alors que le proton  $H_7'$  apparaissait à 7.88 ppm sous forme d'un doublet dédoublet dédoublet dédoublet avec les constantes de couplages  $J_{H7'-F} = 10.1$  Hz,  $J_{H7'-H5'} = 2.6$  Hz,  $J_{H7'-H2'} = 0.7$  Hz,  $J_{H7'-H4'} = 0.6$  Hz.

Sur le spectre du composé **3m**, on distingue la présence de trois protons appartenant au noyau pyrrole, le proton  $H_4'$  résonne sous forme de doublet dédoublet dédoublet à 6.99 ppm avec les constantes de couplage  $J_{H4'-H3'} = 2.6$  Hz,  $J_{H4'-H2'} = 1.8$  Hz et  $J_{H4'-H1'} = 0.3$  Hz, suivi du proton  $H_2'$ , qui apparaît sous forme de doublet dédoublet à 6.87 ppm avec les constantes  $J_{H2'-H3'} = 3.8$  Hz et  $J_{H2'-H4'} = 1.8$  Hz. Un doublet dédoublet à 6.16 ppm correspondant au proton  $H_3'$ , avec les constantes de couplage sont  $J_{H3'-H2'} = 3.8$  Hz,  $J_{H3'-H4'} = 2.6$  Hz. Un sigulet à 4.09 ppm est attribué aux trois protons du groupement méthyle.

Pour les deux diarylbenzimidazoles **3p** et **3q**, il n'y a pas de pic caractéristique notamment au niveau du noyau benzimidazole ( $NH$ ), et l'apparition de nouveaux singulets d'intégration 2H à 5.82 et 5.68 ppm, qui sont respectivement attribués aux protons du

groupement méthylène. De plus, on peut distinguer un dédoublement des pics de protons aromatiques.

Les deux protons caractéristiques au noyau aromatique indole ( $\text{NH}$ ) pour le composé **3p** apparaissent à 11.65 et 10.97 ppm sous forme de doublet avec les constantes de couplages  $J = 2.0$  Hz et  $J = 1.7$  Hz, respectivement. Deux singulets à 3.85 et 3.65 ppm sur le spectre du composé **3q** sont attribués aux protons du groupement méthoxyle.

### II.2. 6. 3. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13 :

Les spectres RMN du carbone 13 montrent particulièrement les signaux caractéristiques suivants: un signal autour de 151.7 ppm attribué au carbone quaternaire  $\text{C}_2$  et un autre entre 106.7 et 133.7 ppm caractéristique au carbone quaternaire  $\text{C}_1$ . Ces deux carbones sont le point commun entre le noyau benzimidazole et les différents substituants. On distingue deux pics dans la zone de champ faible caractéristique au noyau benzimidazole, le premier à environ 143 ppm correspond au carbone quaternaire  $\text{C}_{3a}$ , et le second vers 134 ppm est celui du carbone  $\text{C}_{7a}$ .

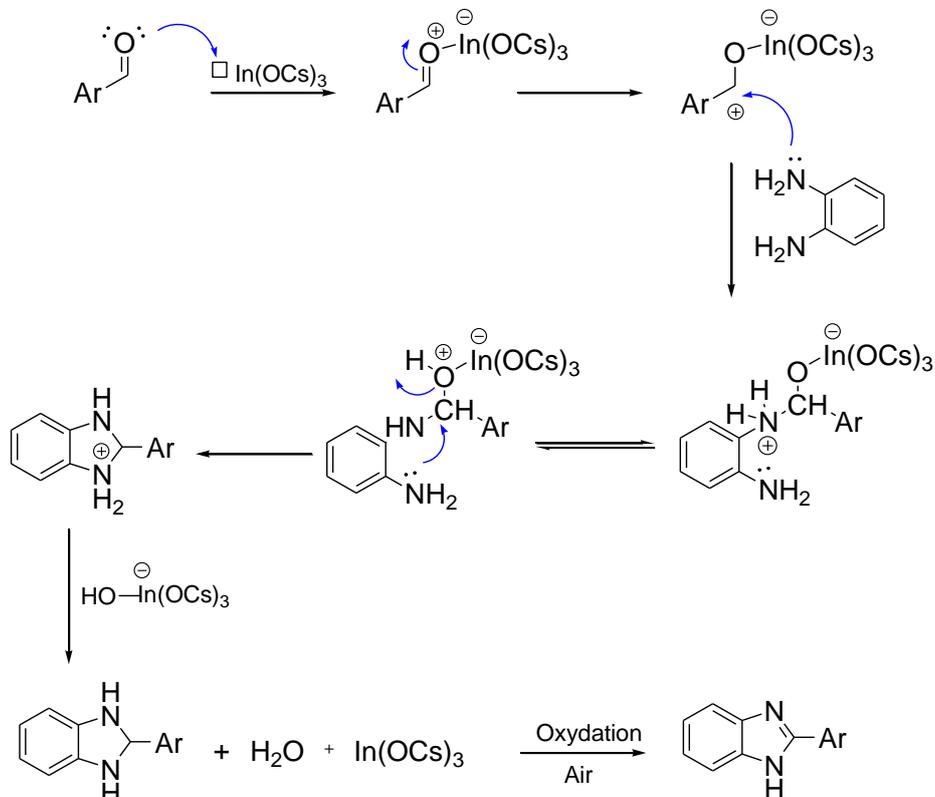
- Les carbones aromatiques ont été observés dans la zone attendue.
- Le signal observé à 20.9 ppm pour le composé **3b** est attribué au carbone du groupement méthyle, le même groupe sort à 36.42 ppm pour le composé **3m**.
- Le groupement méthoxyle du composé **3d** résonne à 55.2 ppm, et les carbones du même groupe apparaissent à 55.5 et 56.1 ppm pour le composé **3h**. Pour le diarylbenzimidazole **3q**, les carbones du groupe méthoxyle apparaissent à 55.0 et 55.3 ppm.
- Les carbones du groupement méthylène ( $\text{CH}_2$ ) des composés **3p** et **3q** apparaissent à 40.6 et 47.3 ppm, respectivement.

Pour les composés: **3e**, **3i** et **3l**, des pics caractéristiques ont été observés pour les carbones liés à l'atome du fluor, ceux-ci apparaissent sous différentes formes du fait du couplage entre ces carbones et le fluor.

### II.2. 7. Mécanisme réactionnel proposé:

Nous proposons un mécanisme réactionnel plausible de la réaction de condensation entre le 1,2-diaminobenzène et les dérivés des aldéhydes aromatiques en présence de l'acides de Lewis  $\text{In}(\text{OCs})_3$  sur le **Schéma II.45**. La séquence réactionnelle suggérée se produit dans

l'ordre suivant: le catalyseur active le groupe carbonyle pour faciliter alors l'attaque nucléophile du groupe amino du 1,2-diaminobenzène sur le carbonyle de l'aldéhyde conduisant ensuite à une série de réactions. Après oxydation à l'oxygène atmosphérique, les benzimidazoles sont obtenus.



**Schéma II.45**

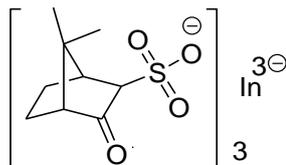
## II.2. 8. Conclusion:

Au cours de cette partie, nous avons donné un aperçu bibliographique sur les benzimidazoles, l'importance biologique de ces molécules, leurs réactivités et les différentes méthodes de synthèse.

Dans les travaux personnels; nous avons préparé d'abord le camphosulfonate d'indium en utilisant l'indium métallique, l'acide camphosulfonique et l'eau distillé comme solvant. Ensuite nous avons synthétisé des benzimidazoles différemment substituées avec de bons rendements selon une réaction en *one pot*. En effet il s'agit d'une condensation entre le 1,2-diaminobenzène et divers aldéhydes aromatique et hétéroaromatique en présence du camphosulfonate d'indium comme nouveau catalyseur. Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire (RMN du proton et du carbone 13) sont en accord avec les structures proposées.

# *Partie expérimentale*

## II.1. Synthèse du catalyseur camphosulfonate d'indium:



### Mode opératoire:

Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, on introduit 1045 mg (4.5 mmol) d'acide camphosulfonique et 3 ml d'eau distillé, puis on ajoute 172.2 mg (1.5 mmol) de poudre d'indium, on chauffe le mélange réactionnel à 70 C° et on le laisse sous agitation magnétique pendant une nuit. A la fin de la réaction, on filtre le produit résultant et on le lave avec 10 ml d'eau 3 fois. Après évaporation du solvant sous vide pendant une nuit, le camphosulfonate d'indium a été obtenu sous forme de cristaux blancs est caractérisé par RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C.

**Rdt** = 90%.

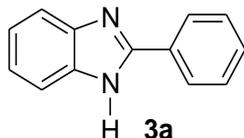
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 3.46 (d, *J* = 14.9Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.76 (q, *J* = 10.4Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 10.4Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3 H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 192.6, 59.0, 48.67, 43.1, 43.0, 29.8, 27.2, 20.0, 19.8, 6.4.

## II.2. Synthèse des benzimidazoles 3a-o:

### Mode opératoire général :

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 1 mmol de 1,2-diaminobenzène, 1.1 mmol d'aldéhyde, **3 ml** de DMF fraîchement distillé, en présence de camphosulfonate d'indium In(OCs)<sub>3</sub> 10 mol %. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé et le résidu a été dissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau et de la saumure. La phase organique a été séparée et séchée en utilisant le Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et puis concentrée. Le produit final a été purifié par chromatographie sur colonne en utilisant de l'hexane/acétate d'éthyle (9/1) comme éluant. Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C.

**II.2.1. Synthèse 2-Phenyl-1H-benzimidazole (3a):**

À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.116g (1.1mmol) du benzaldéhyde (**2a**) et selon le mode opératoire général, le composé **3a** est obtenu après purification sur colonne de gel de silice sous forme de cristaux jaunes.

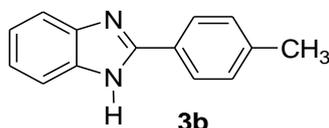
**Rdt** = 85%

**T<sub>fus</sub>** = 292-294 °C (lit 287-288 °C).<sup>156</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3044, 1622, 1587, 1537, 1458, 1439, 1407, 1312, 1274 .

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ ppm, J Hz):** 12.92 (s<sub>large</sub>, 1H, NH), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.68 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 4H), 7.21 (dd, J=8.7, 3.6 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 151.2 (C<sub>qu</sub>), 143.8(C<sub>qu</sub>), 135.0 (C<sub>qu</sub>), 130.2 (C<sub>qu</sub>), 129.8(CH), 126.4 (CH), 122.5 (CH), 121.7 (2CH), 118.9 (CH), 111.3 (CH).

**II.2.2. Synthèse 2-(4-Méthylphényl)-1H-benzimidazole (3b):**

À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.132g (1.1mmol) du 4-méthylbenzaldéhyde (**2b**) et selon le mode opératoire général le composé **3b** a été obtenu sous forme de cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant de l'hexane/ acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt** = 83%

**T<sub>fus</sub>** = 275-277°C (lit 275°C).<sup>157</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3052, 2962, 2914, 1616, 1587, 1501, 1446, 1430, 1273 .

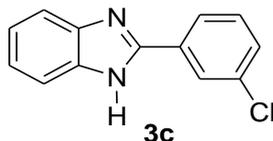
<sup>156</sup> P. Gogoi, D. Konwar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 79.

<sup>157</sup> Y. Venkateswarlu, S. Ramesh Kumar, P. Leelavathi, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 3(1), 1

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 12.83 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 8.04-8.13 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H, CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 151.3 (C $_{\text{qu}}$ ), 143.4 (C $_{\text{qu}}$ ), 139.51 (C $_{\text{qu}}$ ), 135.2 (C $_{\text{qu}}$ ), 129.4 (2CH), 127.3(C $_{\text{qu}}$ ), 126.3(2CH), 121.9 (2CH), 118.4 (CH), 111.3 (CH), 20.8 (CH $_3$ ).

### II.2.3. Synthèse 2-(3-Chlorophényl)-1H-benzimidazole (3c):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.154g (1.1mmol) du 3-chlorobenzaldéhyde (**2c**) et selon le mode opératoire générale, on obtient le composé **3c** sous forme de cristaux jaune après purification sur colonne de gel de silice (l'hexane/ acétate d'éthyle 9/1).

**Rdt** = 82%

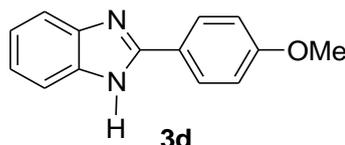
**T $_{\text{fus}}$**  = 230-232°C (lit 232-234°C).<sup>215</sup>

**IR (KBr, cm $^{-1}$ ):** 3051, 1586, 1490, 1448, 1429, 1272, 831, 745, 728.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 13.05 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 8.24 (ddd,  $J$  = 1.8, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.16 (ddd,  $J$  = 7.0, 1.9, 1.7 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 149.7 (C $_{\text{qu}}$ ), 143.5 (C $_{\text{qu}}$ ), 134.9 (C $_{\text{qu}}$ ), 133.7 (C $_{\text{qu}}$ ), 132.1 (C $_{\text{qu}}$ ), 130.9 (CH), 129.5(CH), 125.9 (CH), 124.9 (CH), 122.9 (CH), 121.9 (CH), 118.9 (CH), 111.5 (CH).

### II.2.4. Synthèse 2-(4-Méthoxyphényl)-1H-benzimidazole (3d):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.150g (1.1mmol) du 4-méthoxybénzaldéhyde (**2d**) et selon le mode opératoire générale, le composé (**3d**) sous forme

des cristaux jaunes a été obtenu après purification sur colonne de gel de silice, on utilisant comme éluant l'hexane et l'acétate d'éthyle (9/1).

**Rdt** = 92%

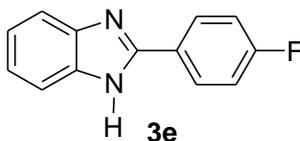
**T<sub>fus</sub>** = 223-225°C (lit 222-224°C).<sup>158</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3053, 2963, 2914, 1616, 1501, 1430, 1320, 1273.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.79 (s<sub>large</sub>, 1H, NH), 8.10-8.16 (m, 2H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 160.5 (C<sub>qu</sub>, C-OMe), 151.2 (C<sub>qu</sub>), 143.8 (C<sub>qu</sub>), 134.9 (C<sub>qu</sub>), 127.9 (2CH), 122.6 (C<sub>qu</sub>), 121.9 (CH), 121.3 (CH), 118.4 (CH), 114.3 (2CH), 110.9 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>).

#### II.2.5. Synthèse 2-(4-Fluorophenyl)-1H-benzimidazole (3e):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.136g (1.1mmol) du 4-fluorobenzaldéhyde (**2e**) et en suivant la procédure générale, le composé (**3e**) a été obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant de l'hexane/acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt** = 80 %

**T<sub>fus</sub>** = 248-250°C (lit 248°C).<sup>215, 159</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3447, 3053, 2964, 1623, 1498, 1452, 1397, 1228, 1156, 1110, 968

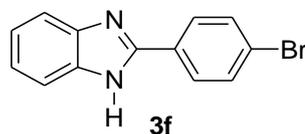
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.92 (s<sub>large</sub>, 1H, NH), 8.19-8.29 (m, 2H), 7.45-7.75 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 2H).

<sup>158</sup> A. Mobinikhaledia, A. Hamtab, M. Kalhorc, Me. Shariatzadehd, *Iran. J. Phar. Res.*, **2014**, *13* (1), 95.

<sup>159</sup> H. Mehrabi, F. Najafian-Ashrafi, Z. Esfandiarpour, R. Ranjbar-Karimi, *J. Chem. Res.*, **2018**, *42*, 125.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 163.0 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ , C-F), 150.33 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.69 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.96 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.66 (2CH), 126.74 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 122.47 (CH), 121.65 (CH), 118.77 (CH), 115.92 (2CH), 111.24 (CH). **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** -111.12 (tt,  $J = 8.9, 5.5$  Hz).

### II.2.6. Synthèse 2-(4-Bromophényl)-1H-benzimidazole (**3f**):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**), et 0.203g (1.1mmol) du 4-bromobenzaldéhyde (**2f**) après purification et selon la méthode générale, le composé **3f** a été obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant l'hexane et l'acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt** = 84 %

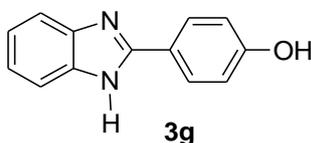
**T<sub>fus</sub>** = 295-296°C (lit 296-298).<sup>160</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2846, 2745, 1447, 1427, 1011, 963, 828, 745.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 13.00 ( $S_{\text{large}}$ , 1H, NH), 8.09-8.16 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.46-7.75 (m, 2H), 7.15-7.32 (m, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 150.1 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 131.89 (2CH), 129.3 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 128.3 (2CH), 123.2 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 122.7 (CH), 121.8 (CH), 118.9 (CH), 111.3 (CH).

### II.2.7. Synthèse 4-(1H-Benzimidazol-2-yl) phénol (**3g**):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.134g (1.1mmol) du 4-hydroxybenzaldéhyde (**2g**) et selon le mode opératoire général, on a obtenu le composé **3g** sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, on utilisant comme éluant de l'hexane et l'acétate d'éthyle (9/1).

<sup>160</sup> (a) J.M. Kauffman, A. Khalej, P.T. Litak, J.A. No-vinski, G.S. Bajwa, *J. Hetero. Chem.*, **1994**, 31, 957.

(b) S. K. Deshmukh, S. D. Vaidya, *J. Biol. Chem. Chron.*, **2019**, 5(1), 85.

**Rdt** = 81 %

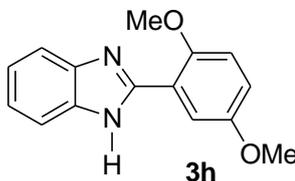
**T<sub>fus</sub>** = 225-227 °C (lit 229-230°C).<sup>215</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3383 (OH), 3202 (NH), 1668 (C=N), 1600, 1457 (C=C, Ar).<sup>161</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.67 (large s, 1H, NH), 10.02 (large s, 1H, OH), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.35-7.75 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.88-6.99 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 159.0 (C<sub>qu</sub>, C-OH), 151.7 (C<sub>qu</sub>), 143.7 (C<sub>qu</sub>), 134.83 (C<sub>qu</sub>), 128.0 (2CH), 121.7(CH), 121.4 (CH) , 121.0 (C<sub>qu</sub>), 118.2 (CH) , 115.6 (2CH), 110.8 (CH).

### II.2.8. Synthèse 2-(2, 5-Diméthoxyphényl)-1H-benzimidazole (**3h**):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**), et 0.182g (1.1mmol) du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde (**2h**) et selon le mode opératoire générale, le composé **3h** a été obtenu sous forme des cristaux jaune après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant l'éluant hexane/ acétate éthyle (9/1).

**Rdt** = 80 %

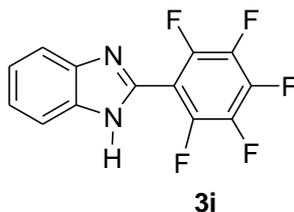
**T<sub>fus</sub>** = 228-230°C (lit 197-198).<sup>219</sup>

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3408 (NH), 1622 (C=N), 1511, 1458 (C=C).<sup>215</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.13 (s<sub>large</sub>, 1H, NH), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69-7.60 ( m, 2H), 7.24-7.16 ( m, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 153.1 (C<sub>qu</sub>), 151.0 (C<sub>qu</sub>), 148.6 (C<sub>qu</sub>), 138.5 (2C<sub>qu</sub>), 121.8 (2CH), 118.40 (C<sub>qu</sub>), 117.1 (CH), 115.2 (2CH), 113.5 (CH), 113.4 (CH), 56.0(CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>).

<sup>161</sup>H. Naeimi, N. Alishahi, *Org. Chem. Inter.*, **2012**, 4, 1.

**II.2.9. Synthèse 2-(2,3,4, 5,6 Pentafluorophényl)-1H-benzimidazole (3i):**

À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.215g (1.1mmol) du pentafluorobenzaldéhyde (**2i**) et selon le mode opératoire général, nous avons obtenus le composé **3i** sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice hexane/ acétate d'éthyle (9/1).

**Rdt** = 80 %

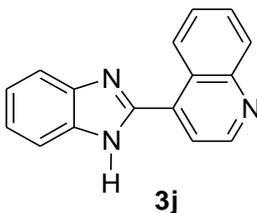
**T<sub>fus</sub>** = 236-238°C .

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3122, 1502, 1446, 1415, 1365, 1327, 1097, 987, 742.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.89 (*s*<sub>large</sub>, 1H, NH), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 144.4 (2C<sub>qu</sub>), 141.3 (2C<sub>qu</sub>), 138.4 (C<sub>qu</sub>), 137.5 (2C<sub>qu</sub>), 122.9 (2CH), 106.7 (C<sub>qu</sub>).

**<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** -140.31, -151.91, -161.66.

**II.2.10. Synthèse 4-(1H-Benzimidazol-2-yl)quinoléine (3j):**

À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.172g (1.1mmol) du quinoléine-4-carbaldéhyde (**2j**) et selon le mode opératoire général, le composé (**3j**) a été obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant l'hexane/acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt** = 89%

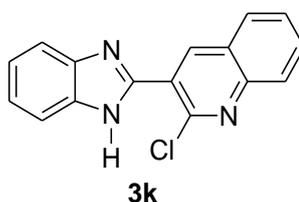
**T<sub>fus</sub>** = 212-214 °C.

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2987, 1591, 1506, 1415, 1354, 1294, 1267, 1226, 1026, 748, 661.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 13.30 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 9.33 (ddd,  $J = 8.5, 1.5, 0.6$  Hz, 1H), 9.11 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.16 (ddd,  $J = 8.4, 1.4, 0.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.88 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.77 (ddd,  $J = 8.5, 6.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.93-7.75 (m, 1H), 7.75-7.59 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 150.1 (CH), 148.9 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 148.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 134.3 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 124.7 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.5 (CH), 122.1 (CH), 120.8 (CH), 119.5 (CH), 111.7 (CH).

### II.2.11. Synthèse 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-2-chloroquinoléine (3k):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.210g (1.1mmol) du 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde (**2k**) et en suivant la procédure générale, le composé (**3k**) est obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice (éluant l'hexane /l'acétate d'éthyle: 9/1).

**Rdt** = 79%

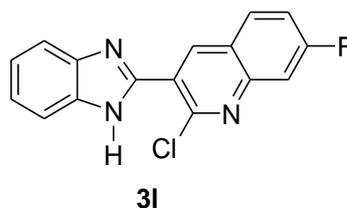
**T<sub>fus</sub>** = 206-208 °C.

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3346, 3049, 1411, 1330, 1139, 1029, 779, 746.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 12.95 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 8.99 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.20 (ddt,  $J = 8.1, 1.5, 0.6$  Hz, 1H), 8.07 (ddt,  $J = 8.5, 1.2, 0.7$  Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 147.6 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.1 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 146.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 141.4 (CH), 134.7 (CH), 132.0 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.2 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 123.0 (CH), 121.9 (CH), 119.1 (CH), 111.8 (CH).

### II.2.12. Synthèse 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-2-chloro-7-fluoroquinoléine (3l):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.230g (1.1mmol) du 2-chloro-6-fluoroquinoléine-3-carbaldéhyde (**2l**) et selon le mode opératoire général on a obtenu le composé (**3l**) sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane et acétate d'éthyle (9/1).

**Rdt** = 91%

**T<sub>fus</sub>** = 250-252 °C .

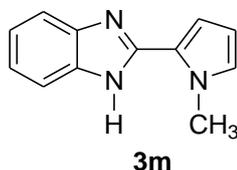
**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2985, 1622, 1566, 1454, 1328, 1228, 1029, 812, 742.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 12.93 (*s*<sub>large</sub>, 1H, NH), 9.05 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.31 (ddt, *J*=9.0, 6.3, 0.5 Hz, 1H), 7.88 (dddd, *J*=10.1, 2.6, 0.7, 0.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J*=9.0, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 163.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 251.1, C<sub>qu</sub>), 148.4 (C<sub>qu</sub>), 147.8 (C<sub>qu</sub>), 147.4 (C<sub>qu</sub>), 141.4 (CH), 131.4 (CH), 123.8 (C<sub>qu</sub>), 123.6 (C<sub>qu</sub>), 122.5 (2CH), 118.3 (CH), 111.6 (CH).

**RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** -105.72 (td, *J* = 9.4, 6.3 Hz).

### II.2.13. Synthèse 2-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-benzimidazole (**3m**):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.120g (1,1mmol) du 1-méthylpyrrole-2-carbaldéhyde (**2m**) et selon le mode opératoire général, le composé (**3m**) a été obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant l'hexane/ l'acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt**= 86%

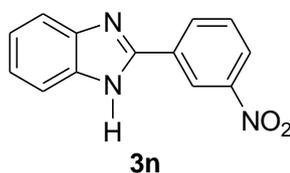
$T_{\text{fus}} = 246\text{-}248^{\circ}\text{C}$

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3356, 3090, 299, 65, 609, 562.<sup>162</sup>

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 12.44 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 7.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.08 -7.23 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 2.6, 1.8, 0.3$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 3.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 3.8, 2.6$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 146.4 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.0 (CH), 122.8 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 121.9 (CH), 121.1(CH), 118.2 (CH), 111.2 (CH), 110.4 (CH), 107.7 (CH), 36.42 ( $\text{CH}_3$ ).

#### II.2.14. Synthèse 2-(3-Nitrophényl)-1H-benzimidazole (3n):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.166g (1.1mmol) du 3-nitrobenzaldéhyde (**2n**) et selon le mode opératoire général, le composé **3n** a été obtenu sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, avec éluant hexane/acétate éthyle (9/1).

**Rdt** = 85%.

$T_{\text{fus}} = 201\text{-}203^{\circ}\text{C}$  (lit.  $205\text{-}207^{\circ}\text{C}$ ).<sup>163</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3358, 3086, 1431, 1516  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>164</sup>

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 13.26 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 9.02 (ddd,  $J = 2.3, 1.7, 0.4$ , 1H), 8.61 (ddd,  $J = 7.8, 1.7, 1.0$ , 1H), 8.33 (ddd,  $J = 8.2, 1.7, 1.0$ , 1H), 7.86 (ddd,  $J = 8.2, 7.8, 0.4$ , 1H), 7.60-7.74 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H).

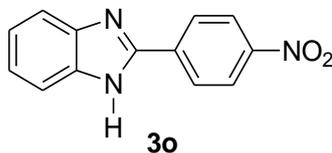
<sup>162</sup> K. Starcević, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Bioor. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4419.

<sup>163</sup> A. Ben-Alloum, K. Bougrin, M. Soufiaou, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5935.

<sup>164</sup> A. Mobinikhaledia, A. Hamta, M. Kalhorc, M. Shariatzadeh, *Ira. J. Pha. Res.*, **2014**, *13* (1), 95.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 149.0 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 148.3 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 132.4 (CH), 131.6 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 130.6 (CH), 124.1 (CH), 123.0 (CH), 122.3 (CH), 120.7 (CH), 119.2 (CH), 111.7 (CH).

### II.2.15. Synthèse 2-(4-Nitrophényl)-1H-benzimidazole (3o):



À partir de 0.108g (1mmol) de 1,2-diaminobenzène (**1a**) et 0.166g (1.1mmol) du 4-nitrobenzaldéhyde (**2o**) et selon la procédure générale, nous avons obtenu le composé **3o** sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice, en utilisant de l'hexane/acétate d'éthyle 9/1 comme éluant.

**Rdt** = 81%.

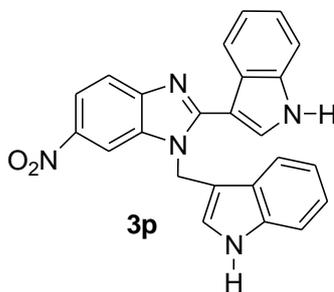
**T<sub>fus</sub>** = 314-316 °C (lit.308-310 °C).<sup>215, 221</sup>

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3063, 1526, 1445, 1415, 1378, 1347,1319.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 13.30 ( $s_{\text{large}}$ , 1H, NH), 8.38-8.46 (m, 4H), 7.55-7.80 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H),

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 148.9 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 147.7 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 143.7 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 135.1 ( $\text{C}_{\text{qu}}$ ), 127.3 (2CH), 124.2 (2CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 119.4 (CH), 111.7 (CH).

### II.2.16. Synthèse 1,2-di(1H-indol-3-yl)-5-nitro-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole (3p)



À partir de 0.153g (1mmol) du 1,2-diamino-4-nitrobenzène (**1b**) et 0.160g (1.1mmol) d'indol-3-carbaldéhyde (**2p**) et en suivant la procédure générale, des cristaux jaunes se sont formés du composé **3p** après purification sur colonne de gel de silice (hexane/ acétate éthyle: 9/1).

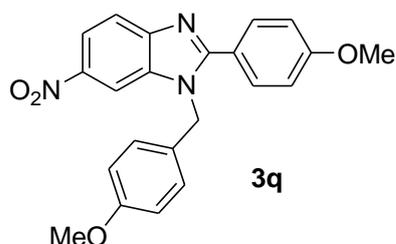
**Rdt** = 88%.

**T<sub>fus</sub>** = 221-223°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 11.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, NH), 10.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, NH), 8.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65-7.71(m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.32 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.12-7.27 (m, 5H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 1.1, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.0, 1.1, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0, 1H), 5.82 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 149.52 (C<sub>qu</sub>), 143.2 (C<sub>qu</sub>), 136.2 (C<sub>qu</sub>), 136.0 (C<sub>qu</sub>), 135.3 (C<sub>qu</sub>), 126.4 (C<sub>qu</sub>), 126.2 (CH), 125.4 (C<sub>qu</sub>), 123.4 (CH), 122.2 (CH), 121.3 (3CH), 121.2 (CH), 120.1 (CH), 118.7 (CH), 118.2 (CH), 118.1 (CH), 111.7 (CH), 111.6 (CH), 110.3 (CH), 110.3 (C<sub>qu</sub>), 105.0 (C<sub>qu</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>).

#### II.2.17. Synthèse 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-5-nitro-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole (**3q**):



À partir de 0.153g (1mmol) de le 4-nitro-*o*-phenylenediamine (**1b**) et 0.150g (1.1mmol) du 4-méthoxybenzaldéhyde (**2q**) et selon le mode opératoire général, on a obtenu le composé (**3q**) sous forme des cristaux jaunes après purification sur colonne de gel de silice en utilisant l'hexane/ acétate d'éthyle (9/1) comme éluant.

**Rdt** = 90%.

**T<sub>fus</sub>** = 226-228 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.12 (dt, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 6.98 (dt, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 6.87 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm):** 161.0 (C<sub>qu</sub>), 159.6 (C<sub>qu</sub>), 158.2 (C<sub>qu</sub>), 147.2 (C<sub>qu</sub>), 142.5 (C<sub>qu</sub>), 135.3 (C<sub>qu</sub>), 130.7 (2CH), 128.0 (C<sub>qu</sub>), 127.4 (2CH), 121.09 (C<sub>qu</sub>), 119.2 (CH), 117.9 (CH), 114.3 (2CH), 114.2 (2CH), 107.8 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>).

## *Conclusion générale*

Motivés par l'importance des tétrahydropyranes et des benzimidazoles en termes d'activité biologique ou de synthèse, nos travaux actuels sont consacrés à la synthèse de ces produits en utilisant l'indium métallique et le camphorsulfonate d'indium comme nouveaux catalyseurs.

Dans la première partie, nous avons synthétisé le ter-butyl(3-(iodométhyle) but-3-ényloxy)diméthylsilane à partir du méthylène-2-succinate diméthylique. Nous avons ensuite synthétisé une série d'alcools homoallyliques originaux par allylation des dérivés carbonylés au moyen de poudre d'indium avec du ter-butyl(3-(iodométhyle)but-3-ényloxy) diméthylsilane. Dans une dernière étape de cette partie nous avons tenté la cyclisation des alcools homoallyliques synthétisés pour aboutir aux tétrahydropyranes correspondant; cependant, la cyclisation n'a réussi pas qu'avec un seul produit.

Dans la deuxième partie, nous avons utilisé le camphorsulfonate d'indium  $\text{In}(\text{OCs})_3$  comme nouveau catalyseur pour synthétiser des benzimidazoles par une réaction condensation de 1,2-diaminobenzène avec divers aldéhydes. Le camphresulfonate d'indium n'est pas disponible dans le commerce, mais nous l'avons synthétisé dans notre laboratoire à partir d'indium métallique et d'acide camphosulfonique.

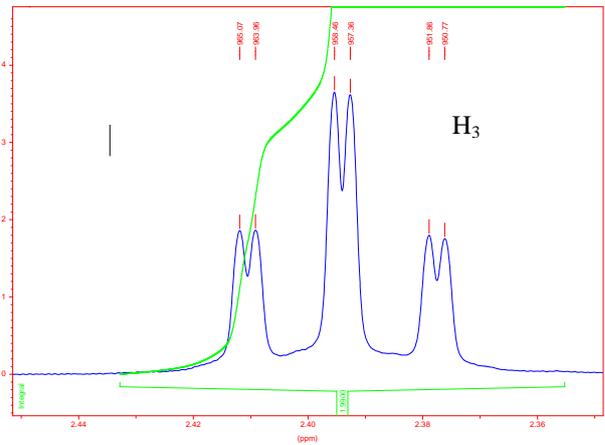
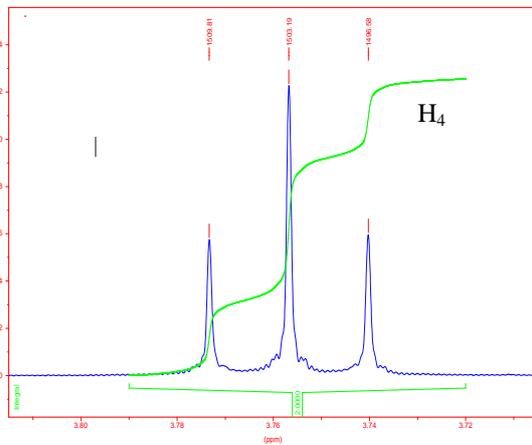
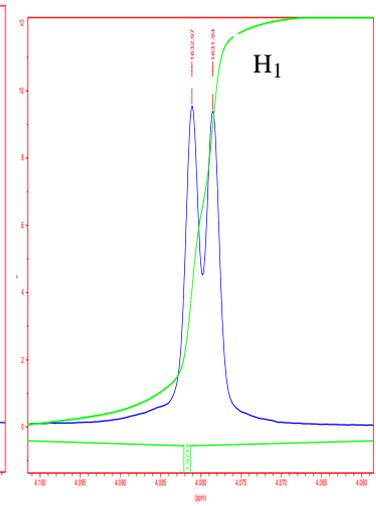
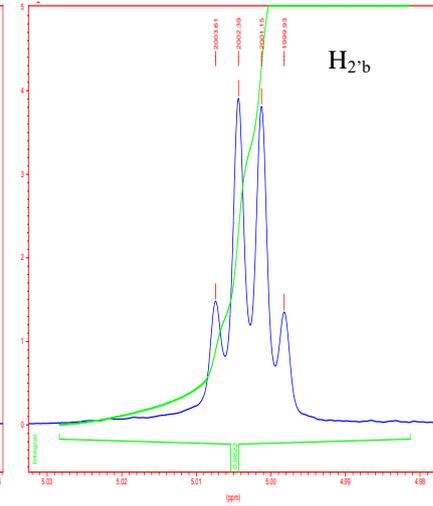
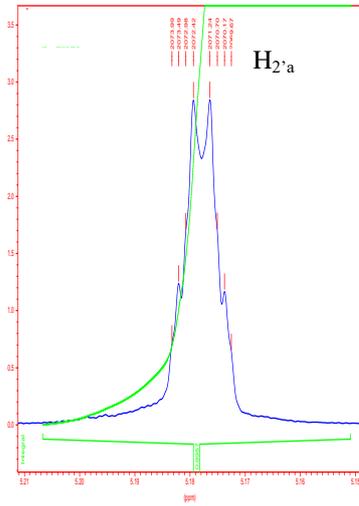
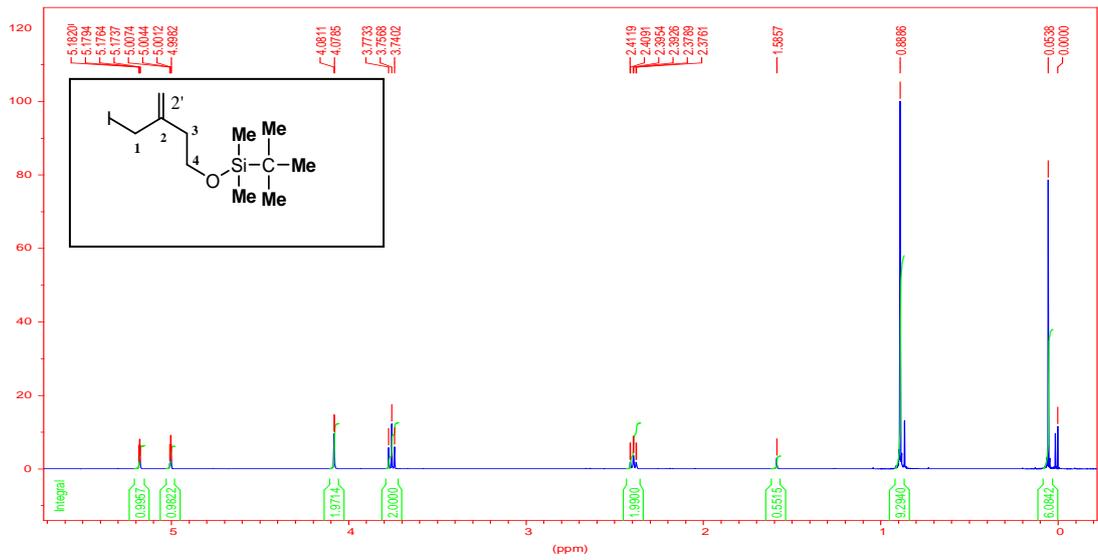
Les structures des molécules préparées ont été élucidées par les méthodes classiques d'analyse à savoir l'IR, RMN du proton, RMN du carbone 13, RMN du carbone 13-J-Mod, et d'autres techniques complémentaires telles que la diffraction des Rayons X, COSY H-H, HETCOR et sont toutes conformes comme prévu.

Ces résultats ouvrent de larges perspectives pour la préparation de nouveaux composés hétérocycliques à visée thérapeutique potentielle en utilisant l'indium métallique ou ses sels comme catalyseurs hautement efficaces et peu toxiques.

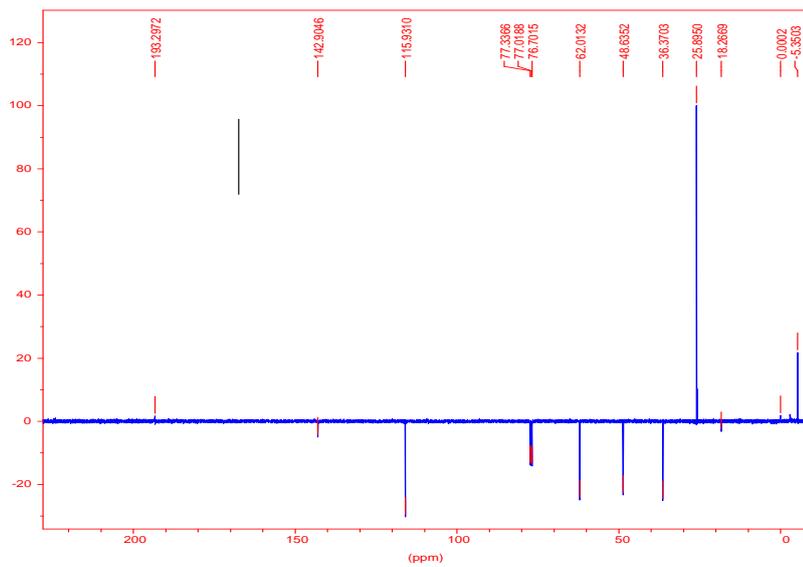
*Annexe*

# Spectres RMN <sup>1</sup>H du composé tert-butyl (3-(iodométhyl)but-3-enyloxy) diméthylsilane

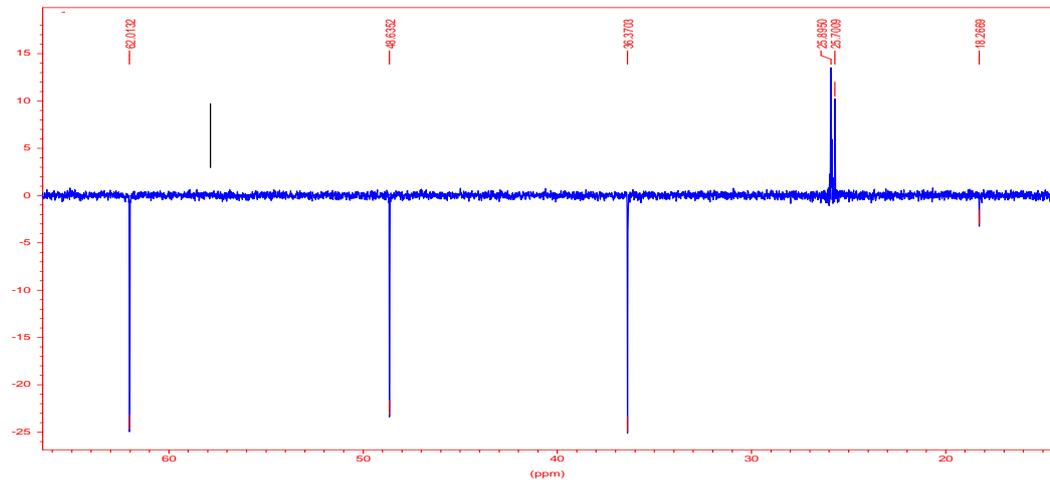
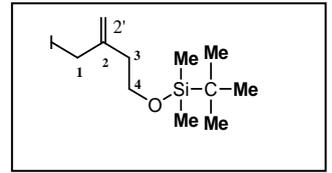
**1**



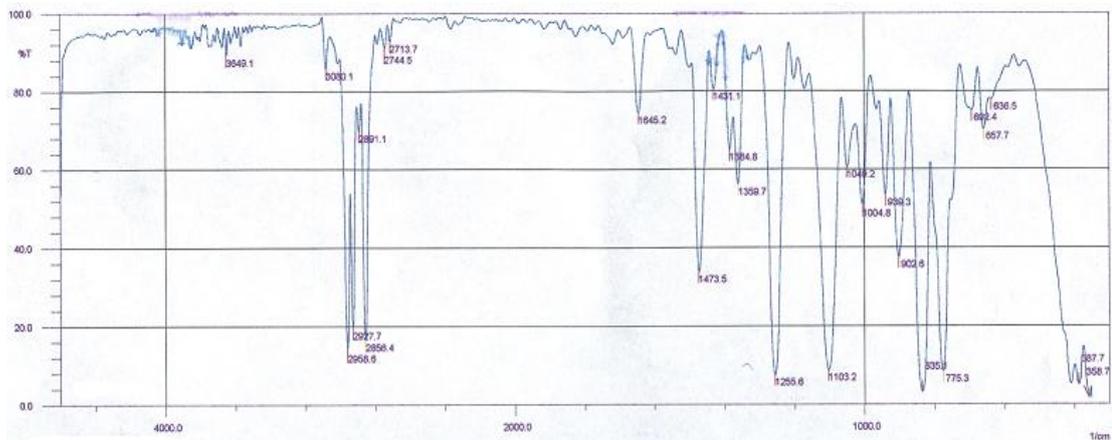
**Spectres RMN <sup>13</sup>C-J-Mod du composé tert-butyl (3-(iodométhyl) but-3-enoxy) diméthylsilane (1)**



C13 - J-Mod  
CDCl3/TMS

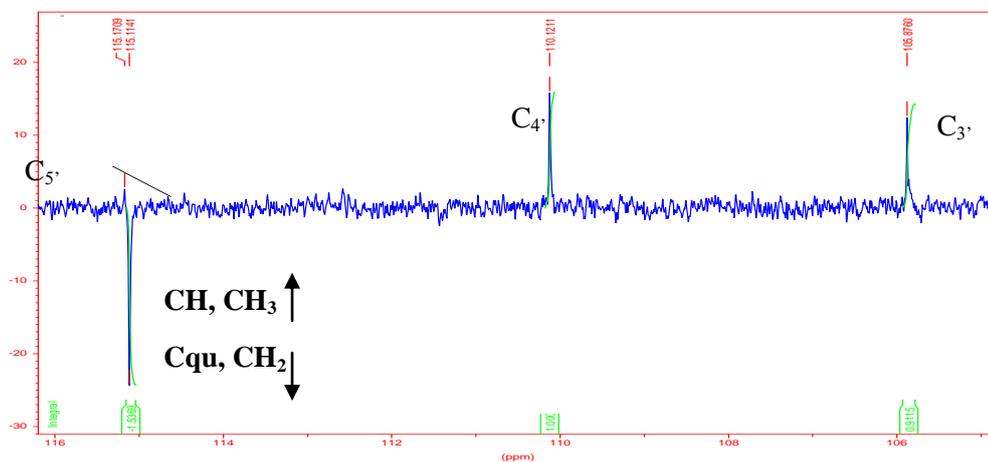
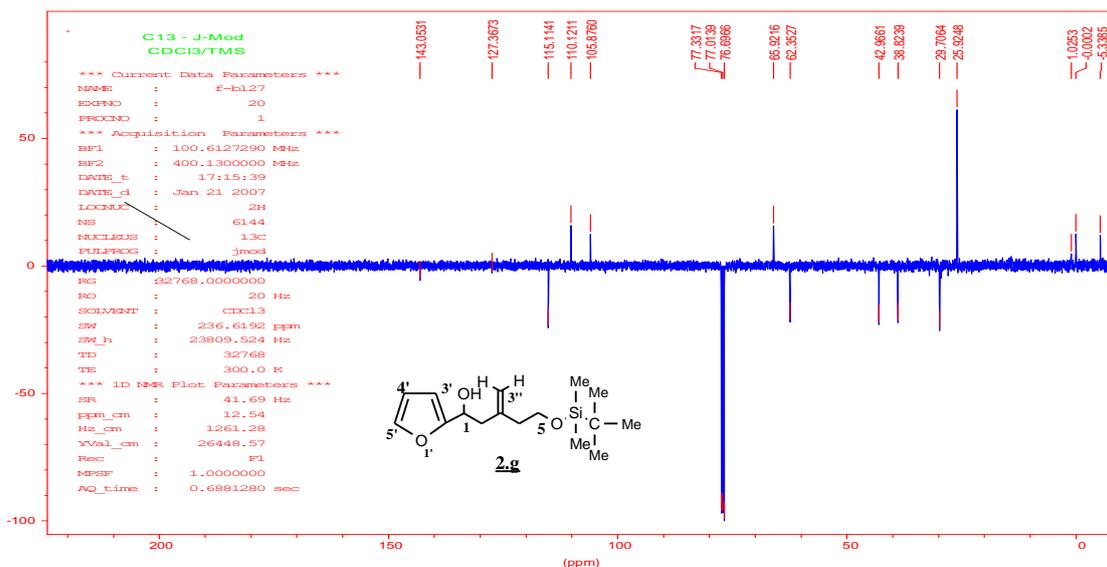


**Spectre IR du composé tert-butyl (3-(iodométhyl) but-3-enoxy) diméthylsilane (1)**

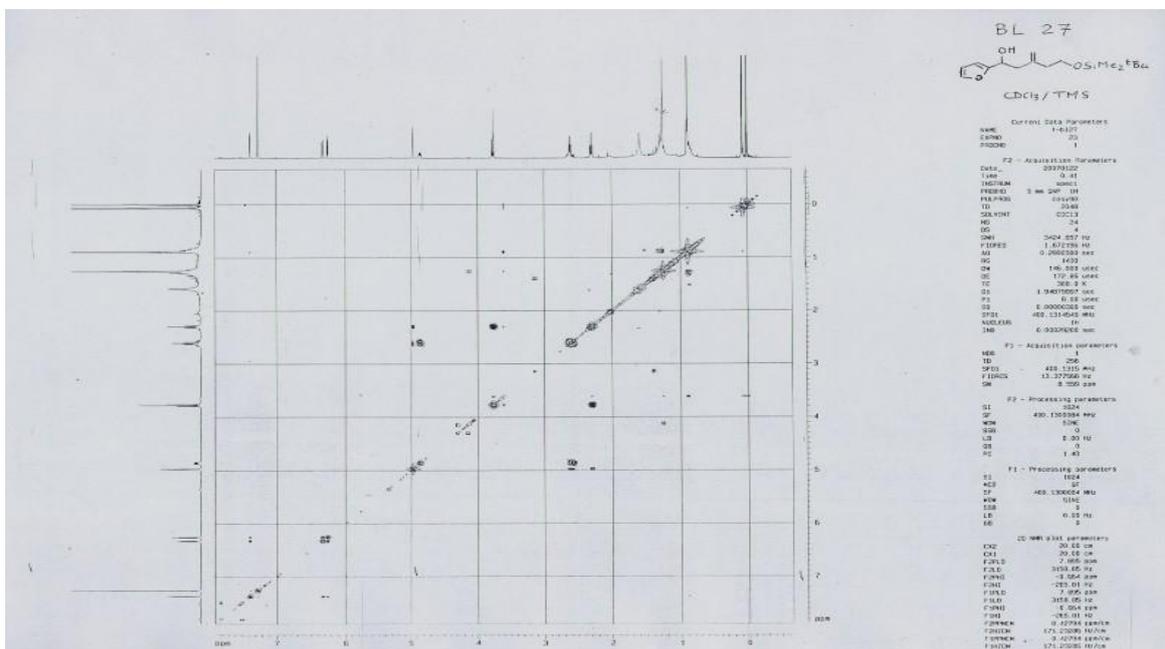




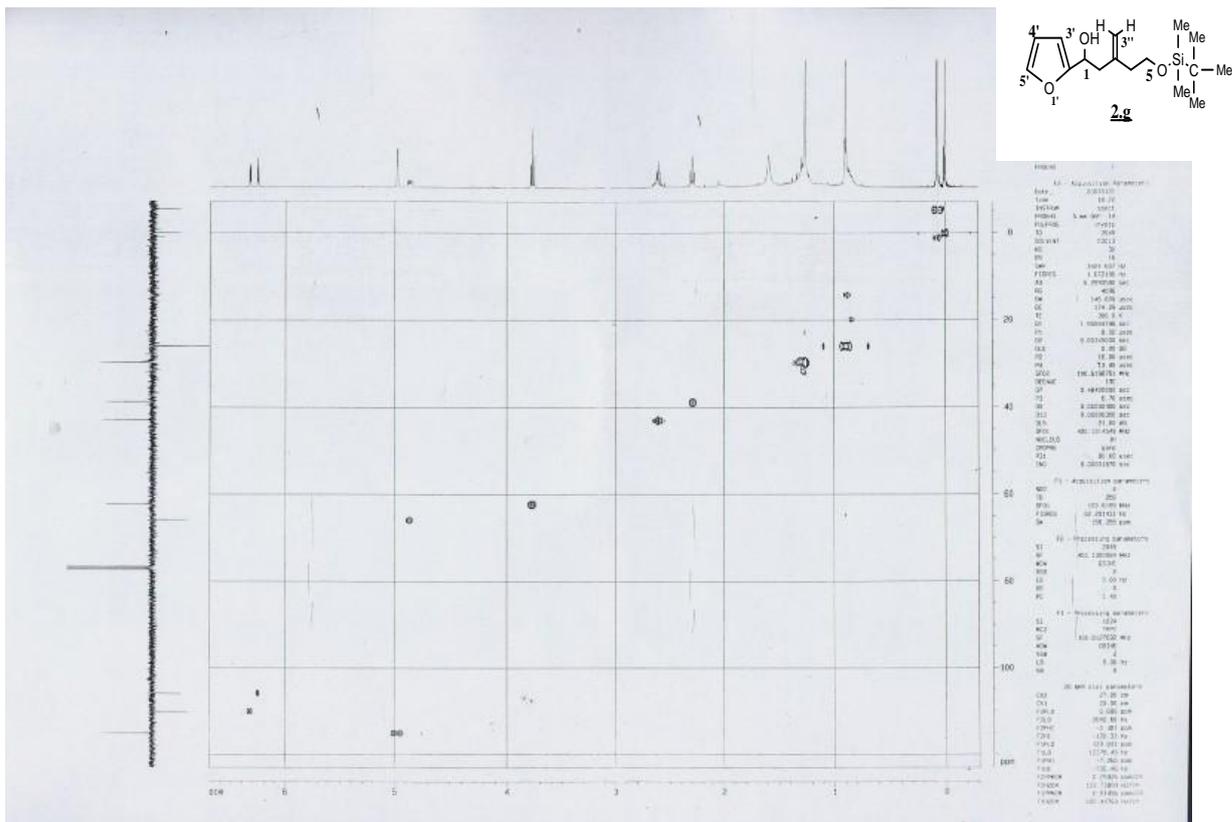
## Spectres RMN 13C-J Mod du composé 5-(tert-butylidiméthylsiloxy)-1-(furan-2-yl)-3-méthylène pentan-1-ol 2.g



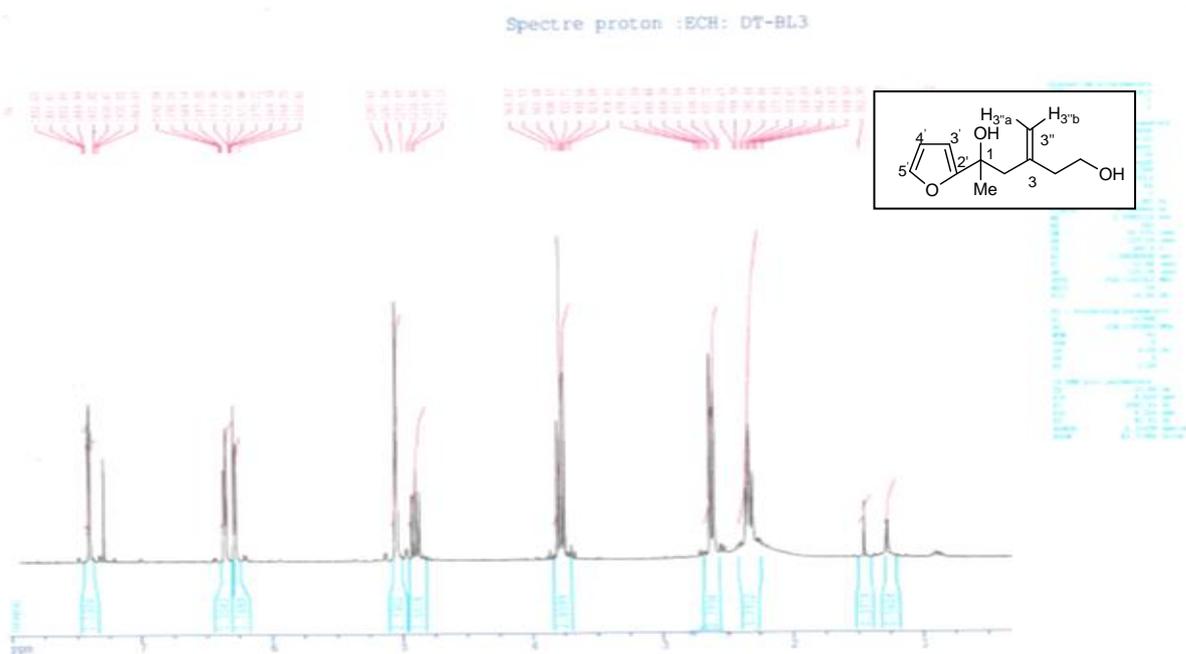
## Spectres COSY H-H du composé 5-(tert-butylidiméthylsiloxy)-1-(furan-2-yl)-3-méthylène pentan-1-ol 2.g



Spectres HETCOR du composé 5-(tert-butyldiméthylsiloxy)-1-(furan-2-yl)-3-méthylène pentan-1-ol 2.g



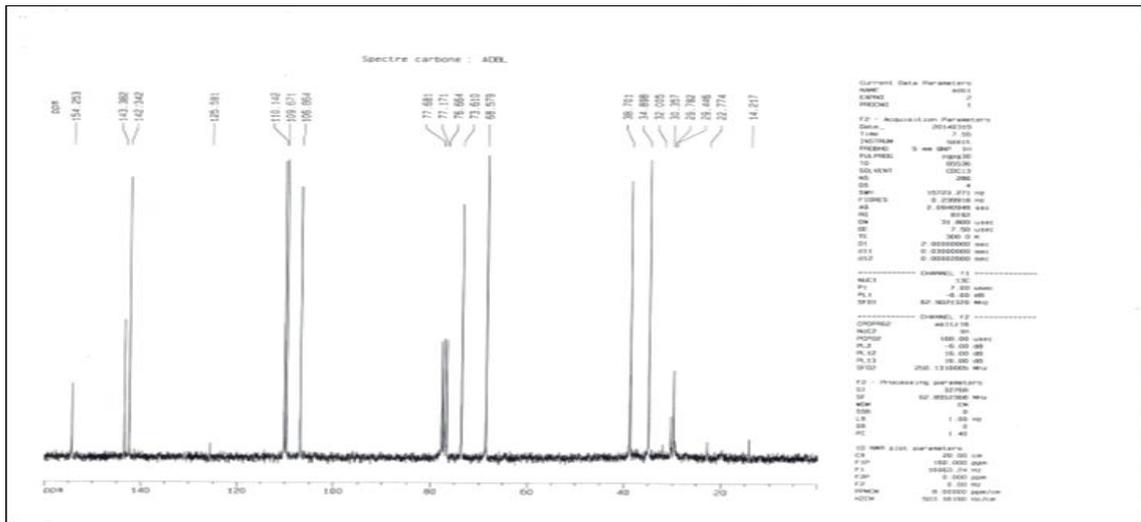
Spectres RMN <sup>1</sup>H du composé 1-(furan-2-yl)-3-méthylène pentane-1,5-diol 3.g





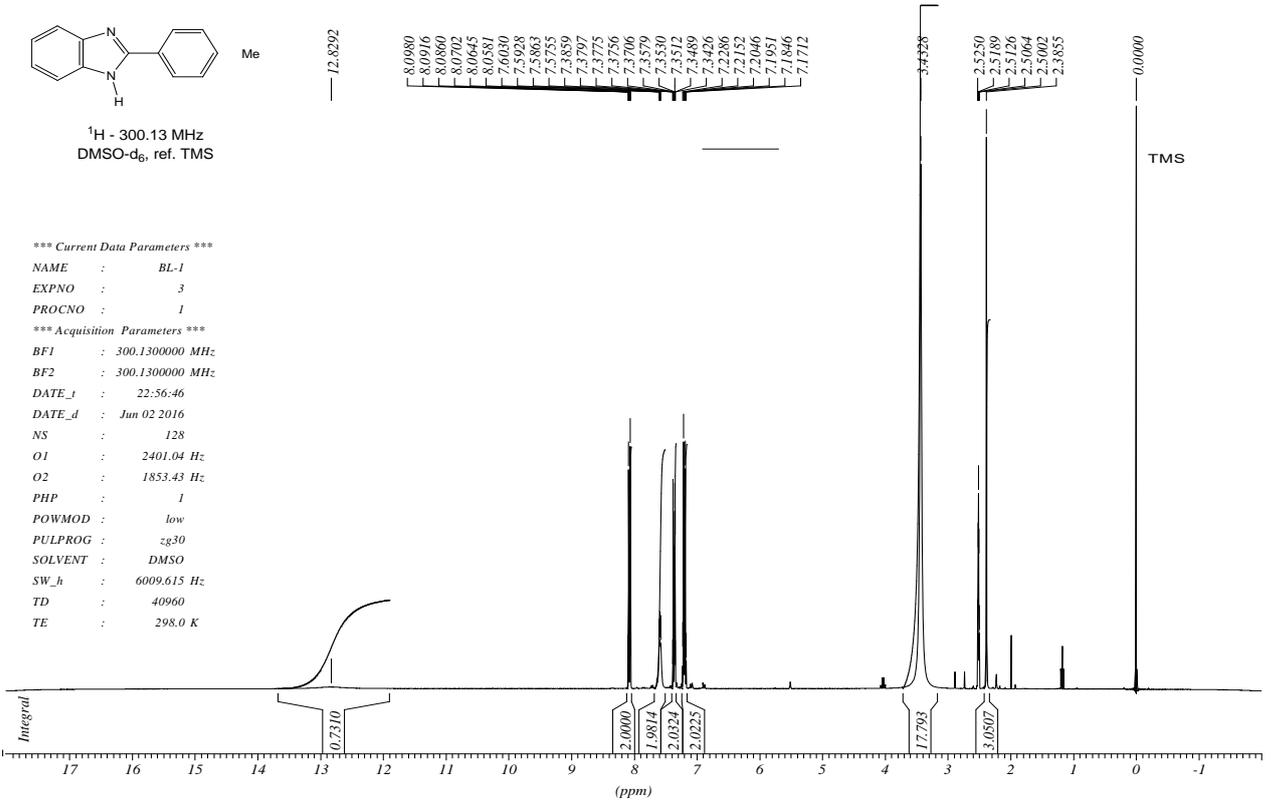
# Spectres RMN <sup>13</sup>C du composé de 2-(furan-2-yl)-4-méthylène-tétrahydro-2H-pyrane

## 4.g

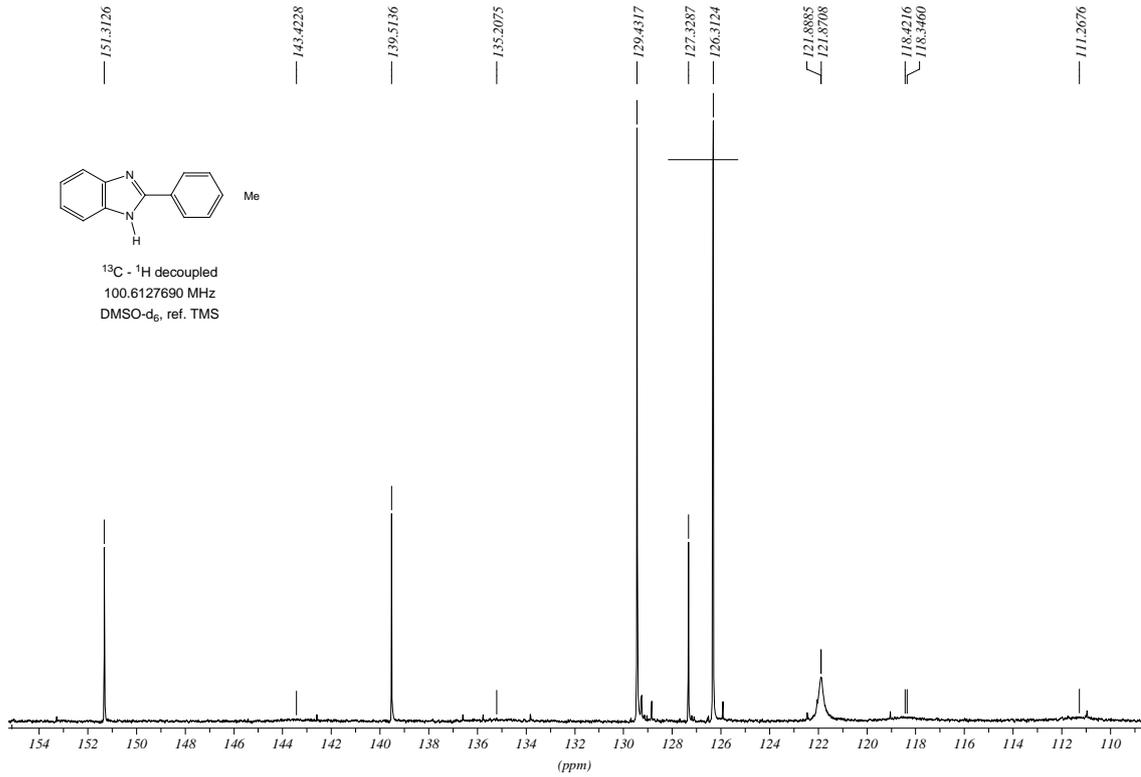


## Spectres des benzimidazoles

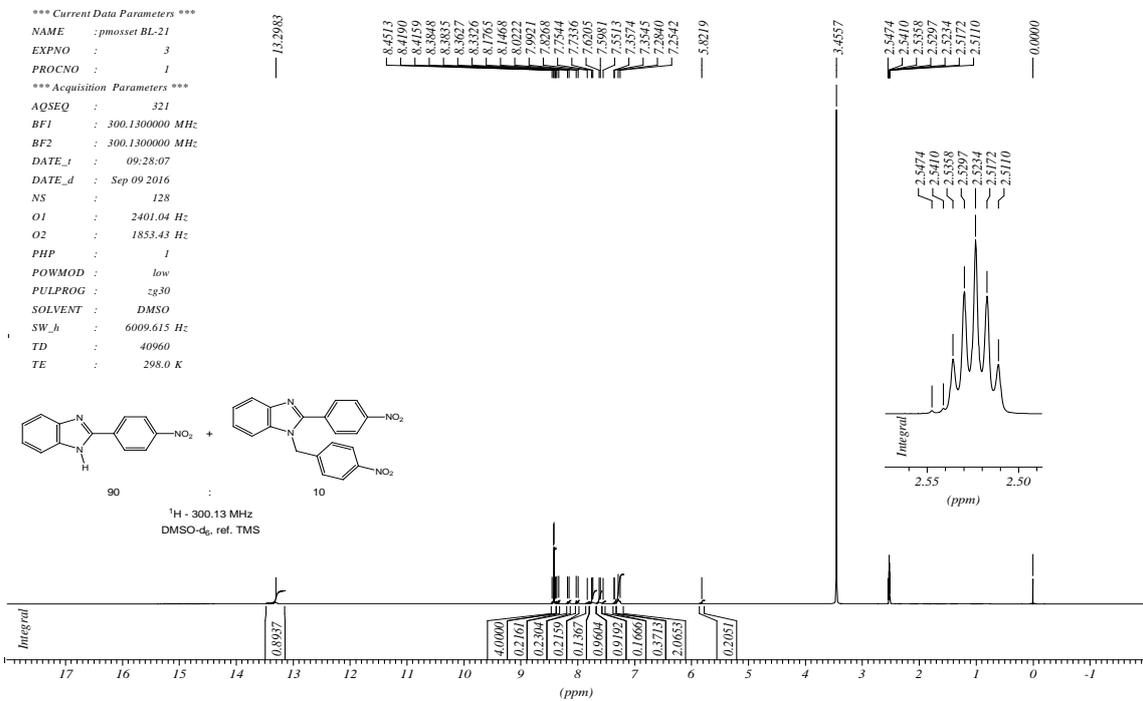
### Spectres RMN <sup>1</sup>H du composé 3.b



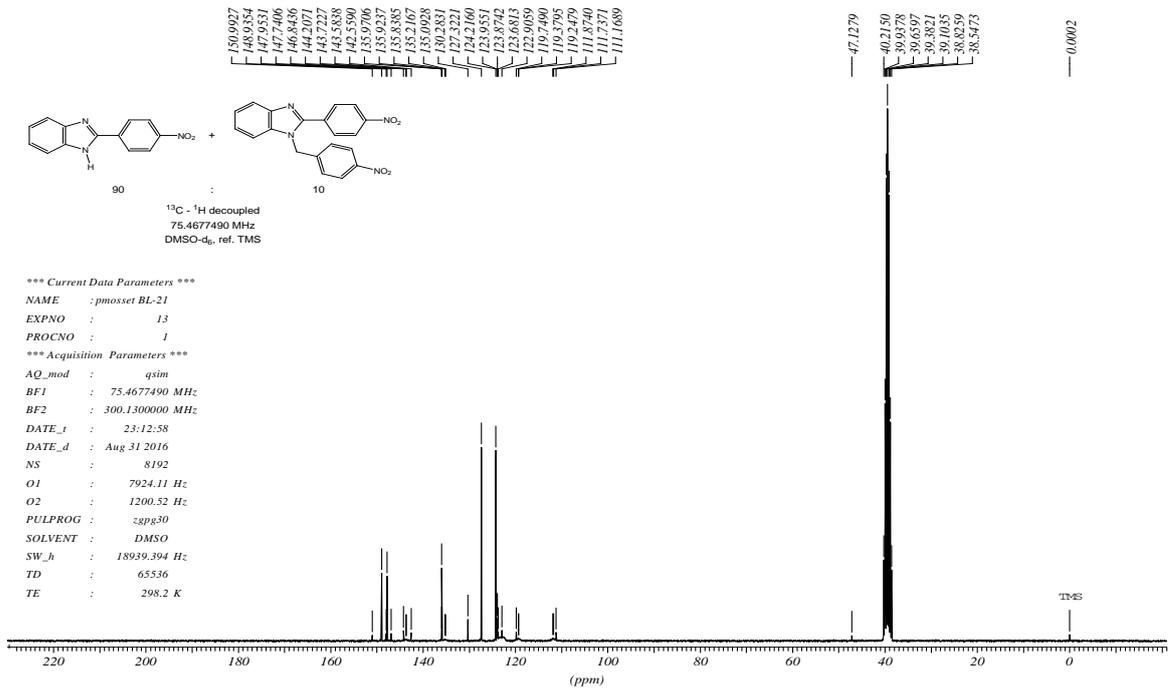
## Spectres RMN <sup>13</sup>C du composé 3.b



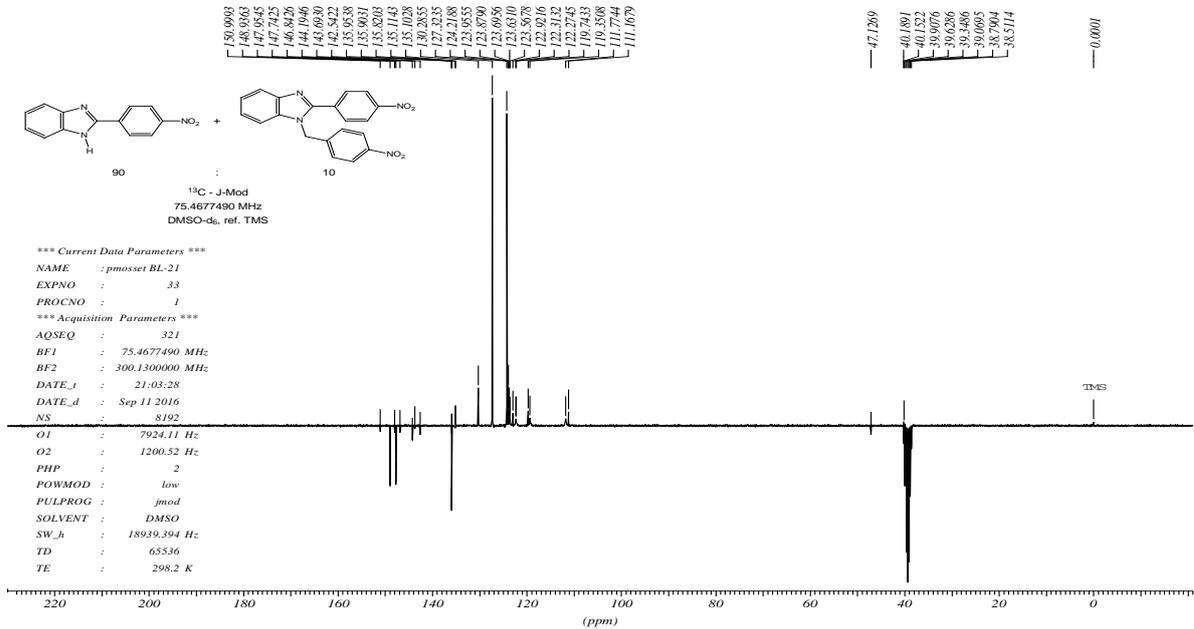
## Spectres RMN <sup>1</sup>H du composé 3.o



## Spectres RMN <sup>13</sup>C du composé 3.0



## Spectres RMN J- mod du composé 3.0



# *Résumés*

## الملخص:

يتكون هذا العمل من جزئين أساسيين :

الفصل الأول يتكون من جزئين حيث في الجزء الأول قمنا باصطناع الكحولات الأليلية انطلاقا من تفاعل مركب أليل اليود مع مختلف الألدیهيدات والسيتونات في وجود معدن الأنديوم كمحفز. في الجزء الثاني من هذا الفصل حاولنا إصطناع مركبات الثيتراهيدروبيران انطلاقا من تفاعل تحليق الكحولات الأليلية المصطنعة في الفصل الأول، للأسف هذا التفاعل لم يعط النتائج المرجوة وتحصلنا على مركب واحد فقط .  
الفصل الثاني لهذه الدراسة اختص باصطناع مركبات البنزيميدازول انطلاقا من تفاعل تكثيف فنييل 1، 2- ثنائي الأمين مع مختلف الألدیهيدات في وجود كمفوسلفونات الأنديوم كمحفز حيث حصلنا على مختلف مركبات البنزيميدازول الموافقة بمردودات مقبولة.

**الكلمات المفتاحية:** الأنديوم، الكحولات الأليلية، ثيتراهيدروبيران، كمفوسلفونات الأنديوم، البنزيميدازول .

## **Résumé :**

Ce travail est principalement composé de deux chapitres: le premier chapitre de ce travail comporte deux parties; dans la première partie nous avons synthétisé les alcools homoallyliques à partir d'une réaction d'allylation d'iodure d'allyle fonctionnalisé avec différents aldéhydes et cétones en présence d'indium métallique comme catalyseur. Puis comme deuxième partie de ce chapitre, nous avons essayé de synthétiser les tétrahydropyranes par une réaction de cyclisation intramoléculaire des alcools homoallyliques synthétisés dans la première partie, malheureusement cette cyclisation n'a pas donné les résultats attendus, nous avons obtenu un seul composé. Le deuxième chapitre de cette étude a été consacré à la synthèse des benzimidazoles à partir d'une réaction de condensation entre le 1,2-phénylèndiamine avec différents aldéhydes en présence du camphosulfonate d'indium comme catalyseur, et nous avons finalement préparé des benzimidazoles correspondantes avec des rendements raisonnables.

**Mots clés :** Indium, Alcool homoallylique, Tétrahydropyrane, Camphosulfonate d'indium, Benzimidazoles.

**Abstract:**

This work primarily consists of two chapters: the first chapters of this work consists of two parts; in the first parts, we synthesized homoallylic alcohols from an allylation of allyle iodide reaction that was carried out with various aldehydes and cétones in the presence of indium metal as a catalyst. As a second part of this chapter, we attempted to create tétrahydropyranes using the intramolecular cyclization reaction of the homoallylic alcohols synthesized in the first part, unfortunately, this cyclization failed to produce the desired results, and we only produced one compound. The second chapter of our study was devoted to the synthese of benzimidazoles from reactions of benzene-1,2 diamine with various aldehydes in the presence of indium camphosulfonate as a catalyst, and we ultimately succeeded in producing the corresponding benzimidazoles with reasonable yields.

**Keywords:** Indium, homoallylic alcohol, Tetrahydropyran, Indium camphorsulfonate, Benzimidazoles.