



Année Universitaire : 2010-2011

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Titre

Synthèse de nouveaux hétérocycles en série des 5-nitro-1,3-benzimidazol-2-one

Présenté par:

Mr. Hjouji Mohammed Yassin

Encadré par:

- F. OUAZZANI CHAHDI
- Y. KANDRI RODI

Soutenu Le 25 Juin 2011 devant le jury composé de:

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| ▪ Pr. Y. KANDRI RODI | Encadrant |
| ▪ Pr. F. OUAZZANI CHAHDI | Encadrant |
| ▪ Pr. A. BENTAMA | Examinateur |
| ▪ Pr. H. ALILOU | Examinateur |
| ▪ Pr. F. KHALIL | Examinateur |

Stage effectué à : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom: Hjouji Mohammed Yassin

Année Universitaire : 2010/2011

Titre: Synthèse de nouveaux hétérocycles en série des 5-nitro-1,3-benzimidazol-2-one

Résumé

Notre objectif principale est la mise au point de nouvelles molécules diversement substituées renfermant le système benzimidazol-2-one via des réactions d'alkylation.

La première partie rapport un rappel bibliographique sur la synthèse et la réactivité des dérivés benzimidazoles. Dans la partie théorique nous avons présenté la synthèse de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par la suite le benzimidazol-2-one obtenus est engagé dans des réactions d'alkylation par différents agents alkylants, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

l'étude a aboutit à la formation des composé disubstitués identifiés par les différentes méthodes spectrales, dans le cas pour le bromure de nonyle nous avons pu isoler les deux dérivés monosubstitués ou l'emplacement de ces derniers est déterminé par diffraction aux rayons X.

Mots clés: benzimidazol-2-one, alkylation, CTP, disubstitué, monosubstitué.



Dédicace

Je dédie ce travail :

- A mes parents, qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études.

Tellement ils ont fait beaucoup pour moi, que je ne sais même pas par où commencer, il serait bien long de tout citer, alors, tout simplement Merci.

- A mon frère et mes sœurs, merci pour votre soutien permanent, ce travail vous est dédié en l'expression de toute mon affection et ma reconnaissance.

- Aux étudiants du master chimie des molécules bioactives, pour tous les moments de malheur et de joie, les moments de franche rigolade, nos révisions en groupe, et les merveilleux moments qu'on a passé ensemble.

- A tous mes amis(es), ceux de FST Fès, surtout ceux avec qui j'ai connu le vrai sens de l'amitié éternelle.

- A mes amis(es) pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble au laboratoire de chimie organique appliqué surtout Younes, Issam, Rachida, Naima, Zahra, et Jawade.



Remerciement

*Je tiens vivement à remercier dans un premier temps, mes encadrants **Pr. Fouad Ouazzani Chahdi** et **Pr. Youssef Kandri Rodi** qu'ils veuillent bien trouver à travers ce travail l'expression de mes sincères gratitudee pour la qualité de leur encadrement, leur disponibilité ainsi que leur gentillesse. Leur orientation et leurs directives étaient essentielles pour mon projet.*

*Je voudrais également adresser mes vifs remerciements aux membres du jury : **Pr. El Houssine Alilou**, **Pr. Fouad Khalil** et **Pr. Abdeslam Bentama** pour avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à **Mr. Youness Ouzidane** pour ses conseils pédagogique très consistants et pour l'intérêt qu'il a donné à mon stage.*

*Je manquerais pas de remercier **les professeurs de notre Master**, vous n'avez jamais manqué de nous soutenir, votre aide nous a été d'un grand apport durant toute la période des études, soyez rassurées de nos profondes gratitudee. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur dans la démarche scientifique.*

Mes sentiments de reconnaissance et mes remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.



Abréviation :

°C	Degré Celsius
BTBA	Bromure de tétrabutyle ammonium
MeCN	Acétonitrile
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutérie
COSY	Acronyme de corrélation spectroscopy (RMN 2D ¹ H- ¹ H)
CTP	Catalyse par transfert de phase
Δ	Chauffage
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
Et al.	Et autres
EtOH	Ethanol
H	Heure
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Correlation (RMN 2D)
J	Constante de couplage
M	Mole/l
NaH	Hydruide de sodium
NOE	Effet overhauser nucléaire
O	Ortho
Pd/C	Palladium/ charbon
PF	Point de fusion
Ppm	Partie par million
R _f	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RX	Rayon X
S	Singulet
SM	Spectrométrie de masse.
T	Triplet
THF	Tetrahydrofurane
PH	Potentiel d'hydrogène
ALKIT-5	Nanoporous aluminosilicate catalyst with 3D cage-type porous structure
Me ₂ S+BrBr-	(bromodimethyl)sulfonium bromide
Re	Rendement
DCC	dicyclohexyle carbodiimide



DMF	N,N-diméthylformamide
AcOH	Acide acétique
DCM	Dichlorométhane
DCC	dicyclohexyle carbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DIEA	N,N-diisopropylethylamine
NMP	N-méthylpyrrolidone
DDQ	2, 3-dichloro-5,6-dicyano-1,4- benzoquinone
NaHCO ₃	hydrogénocarbonate de sodium
Cs ₂ CO ₃	Bicarbonate de césium
Pd[PPh ₃]	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
THF	Tetrahydrofurane
Pd/C	Palladium/ charbon
Min	Minute
TA	Temperature ambiante
DMSO	Diméthylsulfoxyde
M	Multiplet
Dd	doublet dedoublé
V	Volume
Arom	Aromatique
Cq	Carbone quaternaire
Pyr	Pyridinique
Δ	Déplacement chimique



Sommaire

Introduction générale	1
Référence	5
Partie bibliographique	6
I-Synthèse des dérivés benzimidazoles	7
I-1- A partir de l'o-phénylendiamine et ses dérivés	7
I-2- A partir d'autres dérivés hétérocycliques	11
II-La réactivité des dérivés benzimidazoles	13
Référence	17
Partie théorique	18
I-Synthèse de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one	19
II-Réactivité de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one	21
II-1-Rappel sur l'alkylation	21
II-2- Réactions d'alkylation	22
II-2-1- Action de chlorure de benzyle	22
II-2-2- Action du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine	24
II-2-3- Action du bromure de propargyle et bromure d'allyle	26
II-2-3-1-Action du bromure de propargyle	27
II-2-3-2- Action du bromure d'allyle	28
II-2-4-action de 1,2-bis(2-chloroethoxy)ethane	32
II-2-5-Action du bromure de nonyle	33
Référence	40
Partie expérimentale	41
I-synthèse de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one	42
II- Réactivité de dérivés 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one	42



Introduction

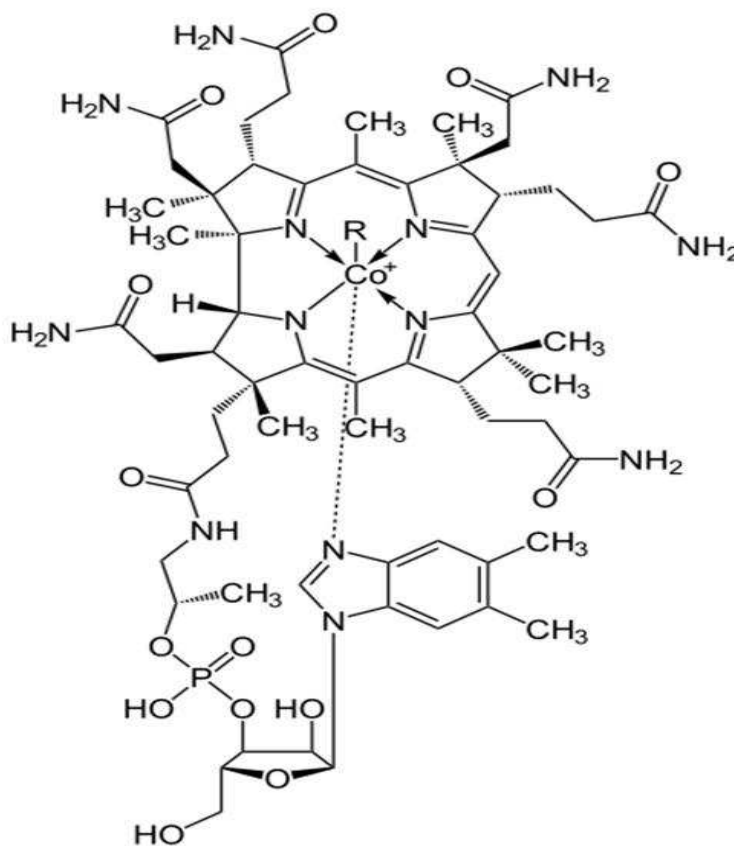
générale



On ne saurait trop souligner l'importance de la chimie hétérocyclique, elle occupe en effet, une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques [1,2], son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs

En particulier les benzimidazoles ont connu un essor considérable durant les trois dernières décennies suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, En effet, les hétérocycles renfermant le noyau benzimidazole et ses dérivés sont des antagonistes d'un certain nombre de récepteurs biologiques, à savoir : angiotensin II et prostaglandin D2[3]. Les dérivés de benzimidazoles sont dotés également d'activités antivirales, antiulcéreuses, anti hypertensives et anticancéreuses [4-7]

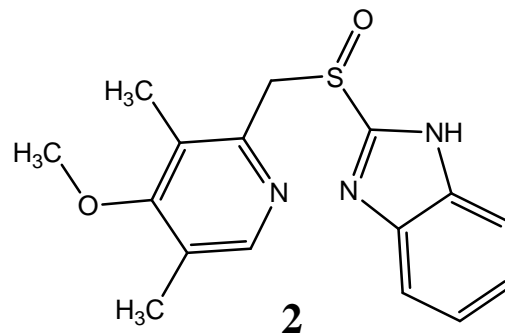
La vitamine B₁₂ **1**, est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau, du système nerveux et à la formation du sang. Elle contient Le composé benzimidazole le plus importants dans la nature c'est : *N*-riboseyl-diméthylbenzimidazole qui sert comme un ligand axial pour le cobalt[8].



1 Vitamine B12

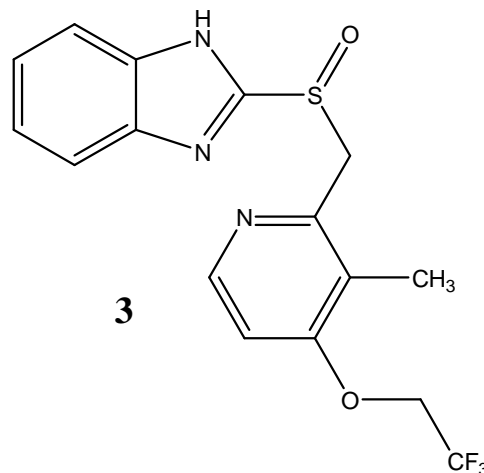


Ainsi, l'oméprazole **2** (Zoltum) qui possède le noyau benzimidazole réduit de façon drastique la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Le mécanisme de cette inhibition est une inactivation de l'échangeur H^+/K^+ ATPase (ou pompe à protons) qui a pour résultat une augmentation du pH intra-gastrique [9].



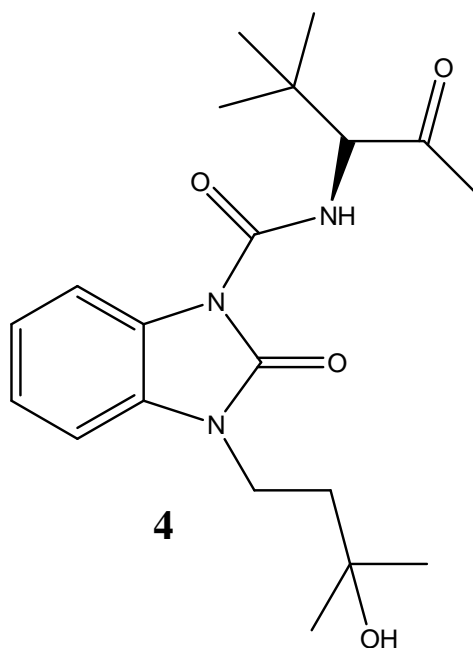
Oméprazole (Mopral)

Commercialisé sous le nom de LANZOR ou OGAST, la 2-((4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzo[d]imidazole est un médicament destiné au traitement de reflux et ulcères gastroduodénaux, oesophagites et les gastrites [10].



LANZOR (OGAST)

De même, le dérivé benzimidazole-2-one **4** présente une excellente stabilité du métabolisme dans les microsomes hépatiques humains [11].



Notre travail sera donc présenté sous forme de deux grandes parties, conclusion et un annexe. La première partie portera sur les différentes méthodes de synthèse, la réactivité des dérivés du benzimidazole.

Dans la deuxième partie nous présenterons la mise au point de la synthèse du benzimidazole-2-one et sa réactivité vis-à-vis les réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Et on finira par une conclusion et annexe.



References

- [1] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), « *Dictionary of Alkaloids*,» Chapman &Hall, New York, (1989).
- [2] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 863,(1998).
- [3] C.Beaulieu ; Z.Wang; D.Denis; G.Greig; S.Lamontagne; G.O'Neill; D.Slipetz; *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**,3195,(2004).
- [4] G.L.Gravatt; B.C.Baguley; W.R.Wilson ; W.A.Denny; *J. Med. Chem.*; **37**,4338,(1994),
- [5] J.S.Kim; B.Gatto; C.Yu; A.Liu; L.F.Liu; *J. Med. Chem.* **39** ,992,(1996).
- [6] T.Roth; M.L.Morningstar; P.L.Boyer; S.H.Hughes; R,W,Buckheit; C.J.Michejda, *J. Med. Chem.* **40**; 4199,(1997).
- [7] D.A.Horton; G.T.Bourne; M.L.Smythe. *Chem. Rev.*, **103**, 893,(2003).
- [8] H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, and B. E. Volcani . *Journal of Biological Chemistry* **235** (2),480,(1960).
- [9] Remedios T. Mabayo, Mitsuhiro Furuse, Jun-ichi Okumura, *European Journal of Pharmacology* **273** ; 161;(1995).
- [10]S. Melnichouk, R.M. Friendship, C.E. Dewey, and R. Bildfell *Can J Vet Res*; **63**; 248;(1999).
- [11] H. Omura, M. Kawai, A. Shima, Y. Iwata, F. Ito, T. Masuda, A. Ohta, N. Makita, K. Omoto, H. Sugimoto, A. Kikuchi, H. Iwata and K. Ando. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **18** ; 3310 ;(2008).



Partie bibliographique



I-Synthèse des dérivés benzimidazoles

En raison du grand nombre de structures biologiquement actives comprenant un motif benzimidazole, plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature concernant la synthèse des dérivés benzimidazoliques, cependant, la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les aldéhydes et les acides carboxyliques représente la voie la plus efficace pour l'obtention des benzimidazoles.

I-1- A partir de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés

Ainsi Murugulla et al. [1] ont trouvé que l'aluminosilicate nanoporeux s'avère être également un bon catalyseur lors de la synthèse du benzimidazole **5** substitué en position 2 par la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec différents aldéhydes au reflux de l'acétonitrile, grâce à ses caractéristiques excellentes au niveau de la texture (schéma 1).

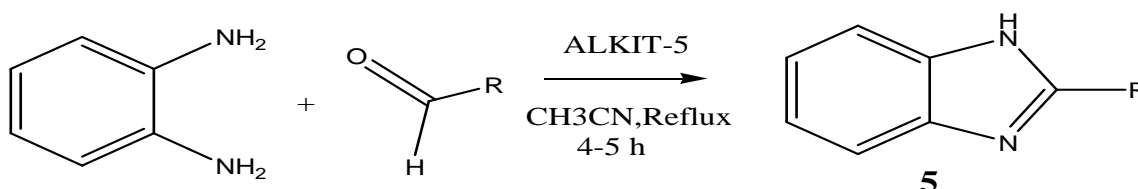


Schéma 1

de même Biswanath Das, Harish Holla and Yallamalla Srinivas [2] ont proposé une méthode de synthèse du dérivé benzimidazole substitués en position 2 par condensation de *o*-phénylènediamine avec une série des aldéhydes aromatiques en présence de bromure de (bromodiméthyl)sulfonium comme réactif doux et efficace, ce qui permet la déshydrogénation oxydante des intermédiaires cycliques formés au cours de la réaction; les produits sont obtenus avec des rendements allant de 72 à 91% (schéma 2).

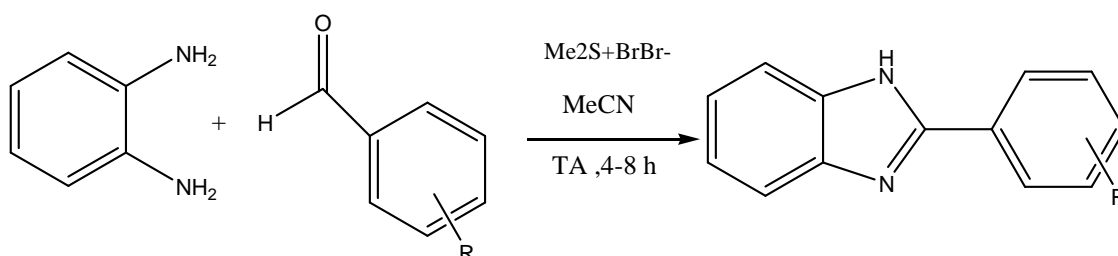


Schéma 2

[3] De leur côté, Giordano Lesma et al. ont proposé une synthèse de dérivés benzimidazole à partir des acides aminés, dont il a effectué la condensation de *o*-phénylènediamine avec N-acétyl-L-alanine



d'une part et N-acetyl-L-proline d'autre part pour former successivement les composés **6** et **7** dont la cyclisation par l'acide acétique à 65°C durant 1h permet d'obtenir les dérivés benzimidazoles **8** (Rdt=98%) et **9** (Rdt=94%) successivement (Schéma 3).

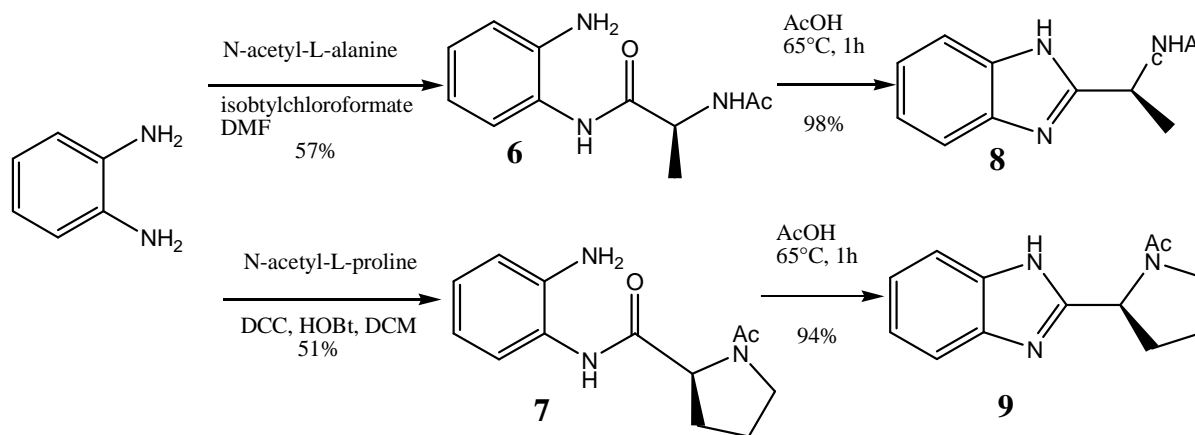


Schéma 3

Le système $I_2/KI/K_2CO_3/H_2O$ a été utilisé par Pranjal Gogoi et Dilip Konwar [4] pour oxyder la liaison C-N afin de synthétiser le benzimidazole substitué en position 2 à partir de la condensation des aldéhydes et l'o-phényldiamine dans des conditions anaérobies avec excellents rendement (schéma 4).

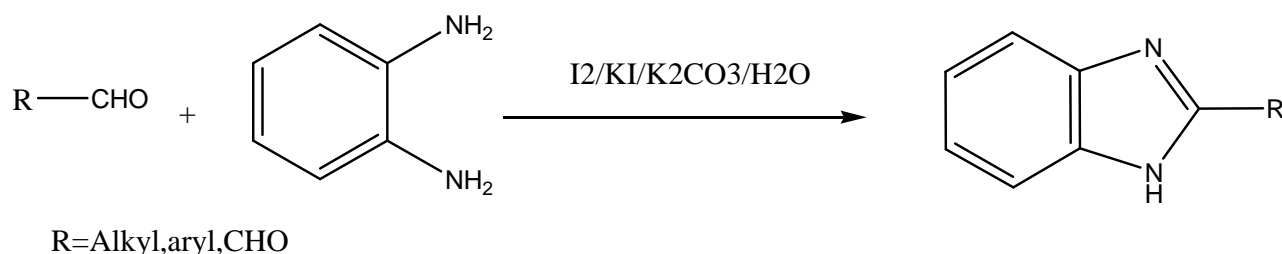


Schéma 4

De même, Chandrappa Siddappa et al. [5] ont aussi proposé une nouvelle synthèse de dérivé benzimidazole à partir de gem-dibromométhylarene **10** et o-diaminoarene avec la pyridine anhydre/DMF (3 :1) comme solvant en présence d'une quantité catalytique de tertibutylate de potassium (t-BuOK) suivi par l'addition de I_2 et de benzoyl peroxyde. La réaction se déroule au reflux durant 2h (schéma 5).

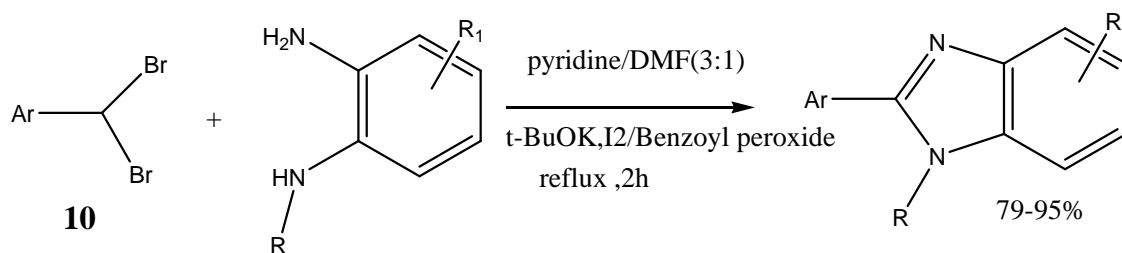


Schéma 5

Les mêmes auteurs ont synthétisé le 2-(3-(1H-benzimidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazole en introduisant un excès de o-phenylendiamine (4eq) (schéma 4).

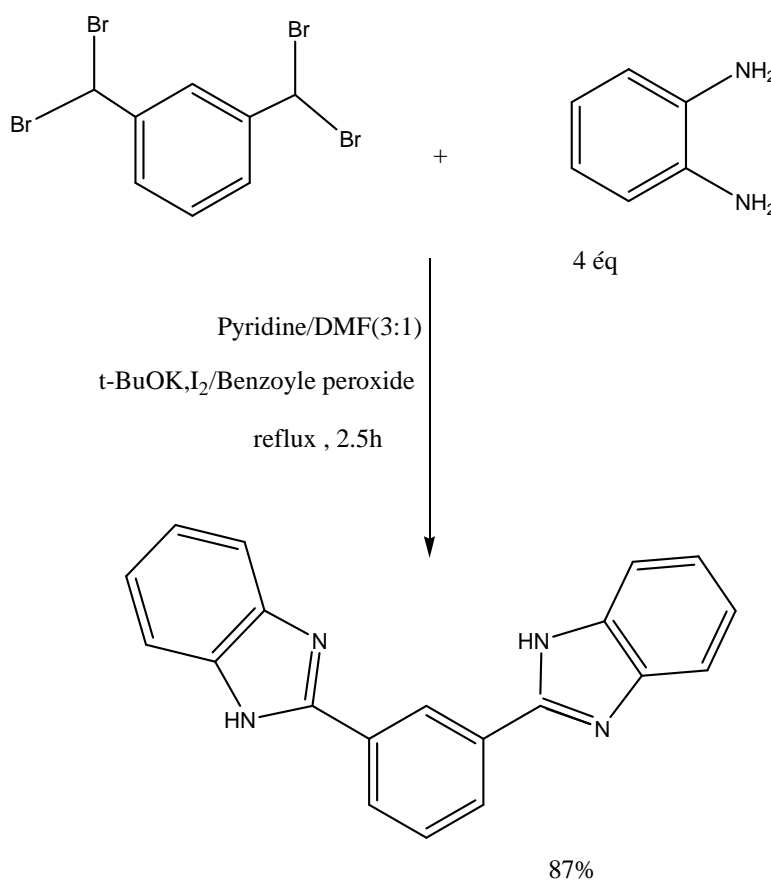


Schéma 6

Ainsi John P Mayer et ses coll. [6] ont synthétisé le noyau benzimidazole en phase solide, en premier étape, le matériel de départ (acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque) est greffé sur la résine de polystyrène (résine de Wang ou Rink) ou le couplage est effectué partiellement en présence de (DIC) pour la résine de Rink et le DMAP avec le (DIC) pour catalyser l'estérification de résine de Wang. Après traitement des intermédiaires **11** et **12** par l'amine primaire par une solution de (DIEA) 5% dans DMF pour la résine de Rink ou dans NMP pour la résine de Wang, ils ont obtenu le composé **13**; Ce dernier subit une réduction par SnCl₂ pour former l'*o*-phenylendiamine monosubstitué **14**. La cyclocondensation de **14** avec l'aldéhyde est effectuée en présence de DDQ



dans DMF. Finalement le dérivé benzimidazole est récupéré après clivage de la résine au moyen de l'acide trifluoroacétique (schéma 7).

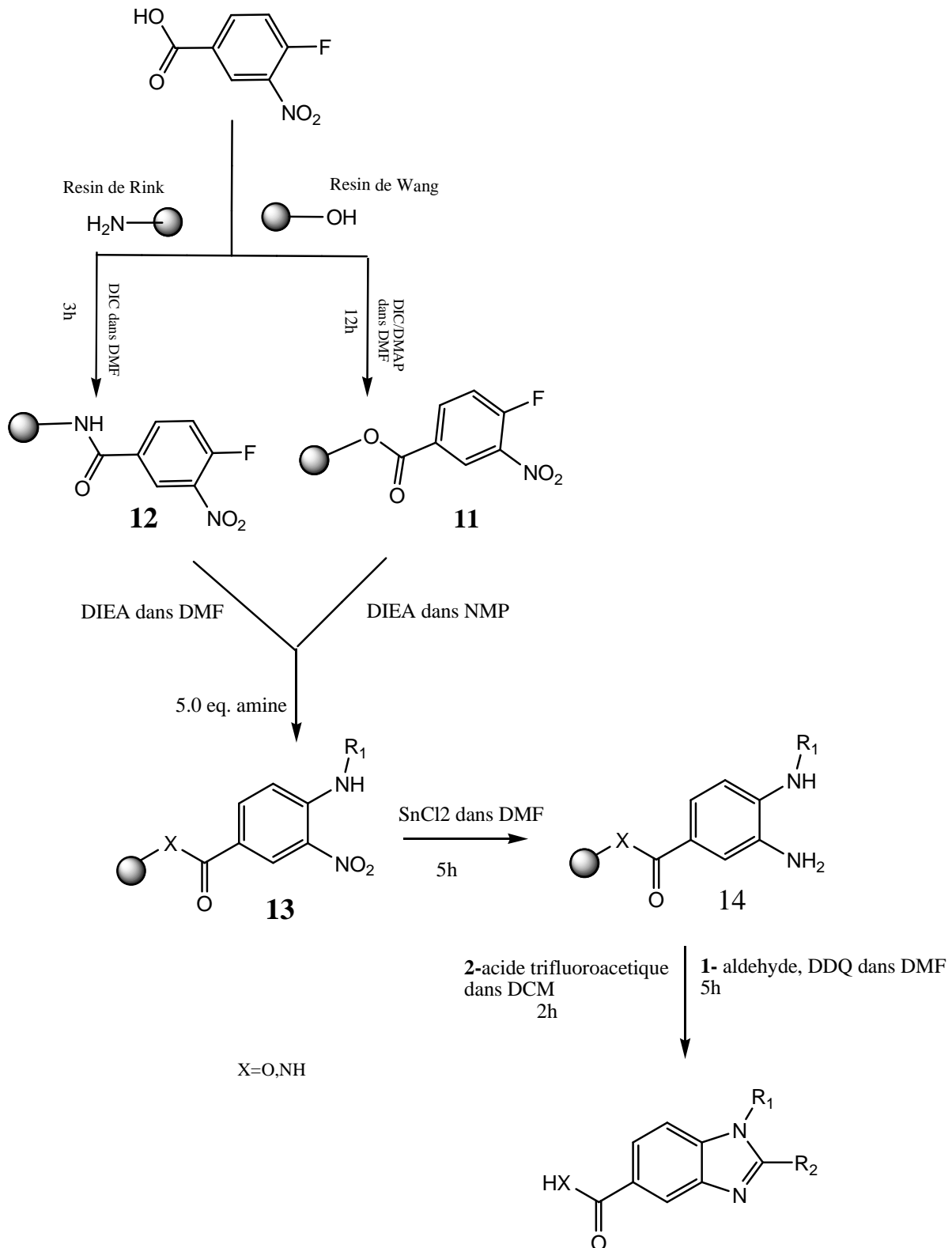


Schéma 7

[7] d'une façon similaire, Peyman Salehi et al. ont proposé une synthèse hautement sélective du 2-aryl-1-arylmethyl-1-H-1,3benzimidazole **15** en effectuant la condensation de dérivés o-phenyldiamine avec une série des aldéhydes aromatiques dans différents solvants organiques en présence de silica sulfuric acid comme catalyseur hétérogène, les différents résultats obtenus sont regroupés dans le schéma ci-dessous (schéma 8).

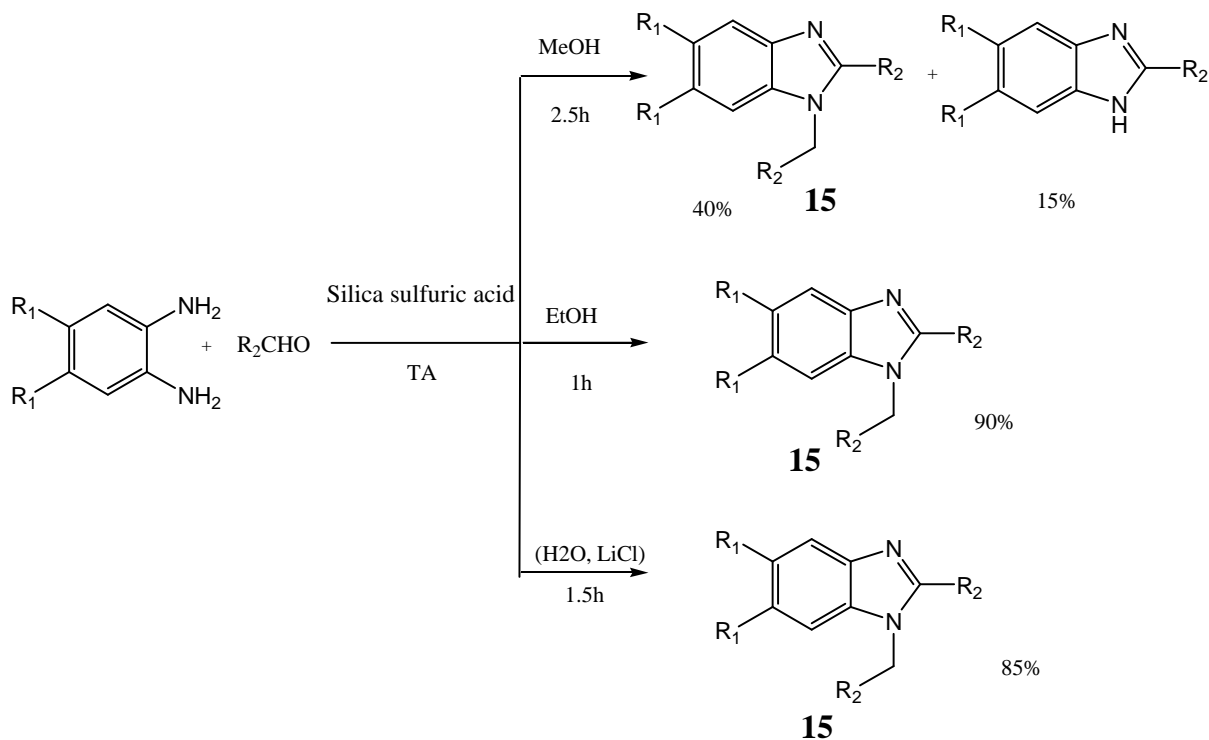


Schéma 8

I-2- A partir d'autres dérivés hétérocycliques

[8] Le dérivé benzodiazépinique **16** est transformé en benzimidazole substitué en position 2 par action de l'hydroxylamine au reflux de l'éthanol pendant 2h, après neutralisation par NaHCO₃ et recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit désiré est obtenu sous forme de monocristaux transparents avec un rendement de 70%. Selon le procédé décrit par El Azzaoui et al (Schéma 9).

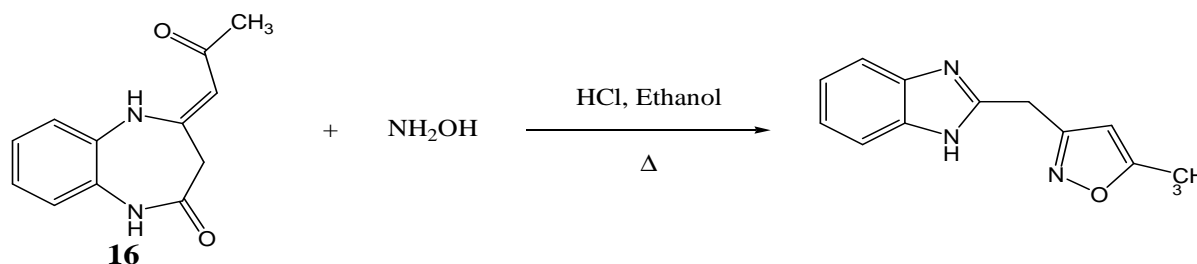


Schéma 9

D'une façon similaire, les mêmes auteurs [9] ont préparé la 2-[(5-méthyl-1-pyridine-2-yl) pyrazol-3-yl] méthyle]benzoimidazole par action de la 2-hydrazinopyridine sur la 4-acétylidène-1,5-benzodiazépine-2-one **16** (Schéma 11).

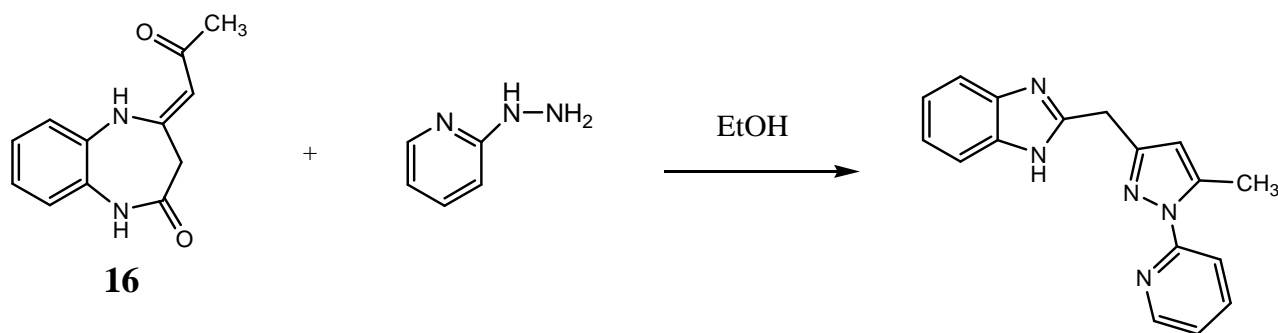


Schéma 10

Par contre, M. Teresa et al. [10] ont utilisé arylhydrazine **17** comme précurseur puissant dans la synthèse des 2-aminoacylbenzimidazoles. La réaction commence par cyanation du composé **17** par BrCN pour former 1-aryl-2-cyanohydrazine. Ce dernier subit une acylation par chlorure d'acide (R_2COCl ; 1 eq) dans Et_3N , deux produits sont obtenus **18** et **19**. Le chauffage du composé majoritaire **19** permet le clivage de la liaison N-N pour former le composé **20** (Schéma 11).

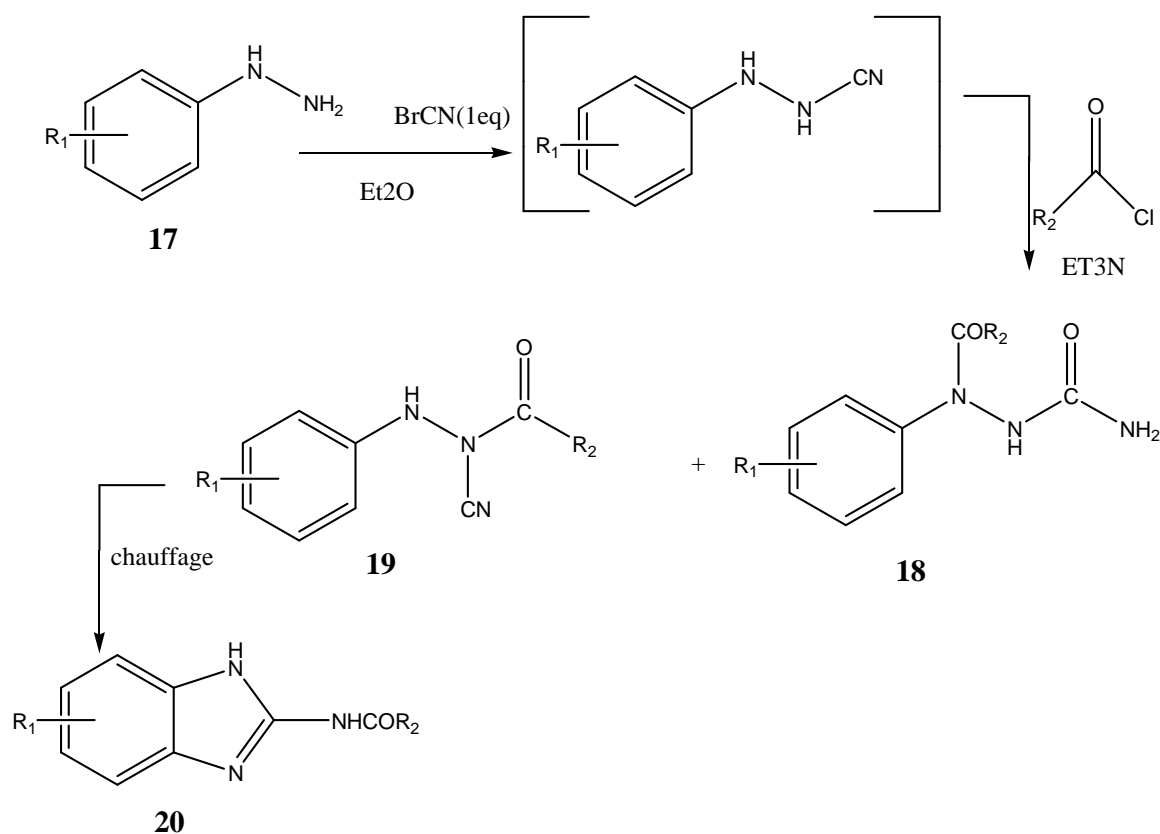


Schéma 11

II-La réactivité des dérivés benzimidazoles

En vue de leur importance pharmacologique, la littérature rapporte plusieurs travaux concernant le développement des dérivés benzimidazoles par des réactions d'alkylation, acylation et nitration.

Ainsi, dans le but de synthétiser des nouveaux ligands à base de benzimidazole sélectives aux ions de Zinc, Chris D .Edlin et al. [11] ont effectué la N-alkylation de 4-bromo-2-méthylbenzimidazole en utilisant bromure de 4-tert-butylbenzyl dans DMF et carbonate de caesium comme base pour former le composé **21** avec un rendement de 99%. Le couplage de ce dernier avec l'éthyle phenylphosphinate en présence d'une quantité catalytique de tétra (triphenylphosphine) palladium(0) Pd [PPb₃]₄ permet l'obtention du composé **22** (Rdt=60%) qui se convertit en Ligand **23** par hydrolyse acide en utilisant l'acide chloridrique 6M (Schéma 12).

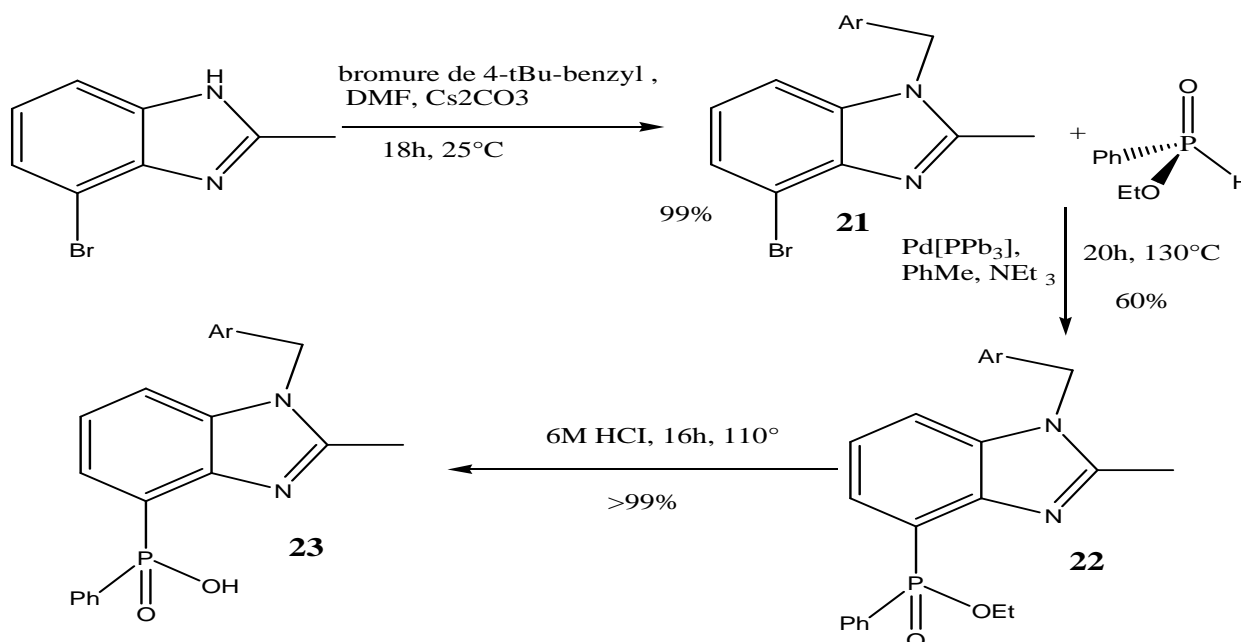


Schéma 12

ainsi Giordano Lesma et al. [3] ont réalisé une alkylation sur les dérivés benzimidazole **24** on ajoutant l'ester méthylique d'acide bromoacétique suivi par un traitement par le méthylamine ce qui permet d'obtenir le composé **25** avec un rendement de 79% (Schéma13).

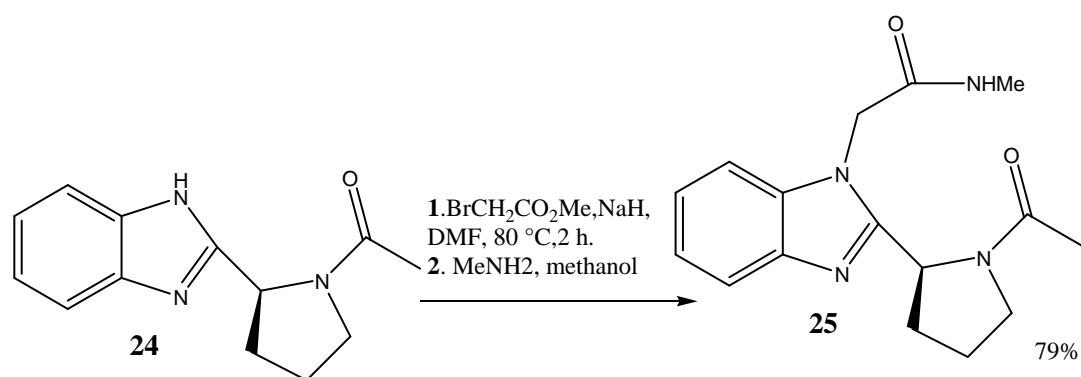


Schéma 13

un nouveau agoniste sélective de CB2 qui a le potentiel d'être une cible thérapeutique prometteuse possédant un noyau benzimidazol-2-one différemment substitué a été synthétisé par Hirofumi Omura [12] selon le schéma réactionnel ci-dessous (Schéma 14):

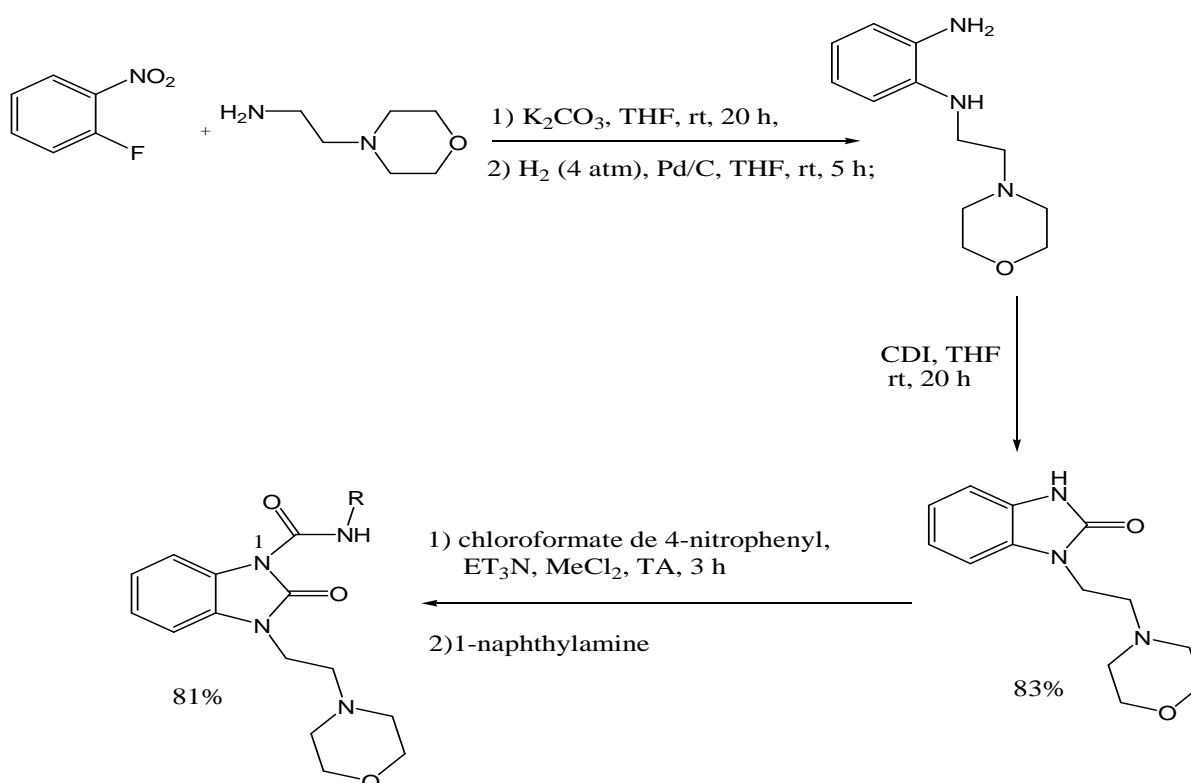


Schéma 14

Suite à des recherches effectuées sur la réactivité du benzimidazole, Kumaresh Ghosh et Indrajit Saha [13] ont proposé une N-alkylation sur le noyau benzimidazole en utilisant le 9-

chloromethylantracène en présence de NaH dans THF sec ce qui permet d'obtenir le composé **51** avec un rendement de 64% (Schéma 15).

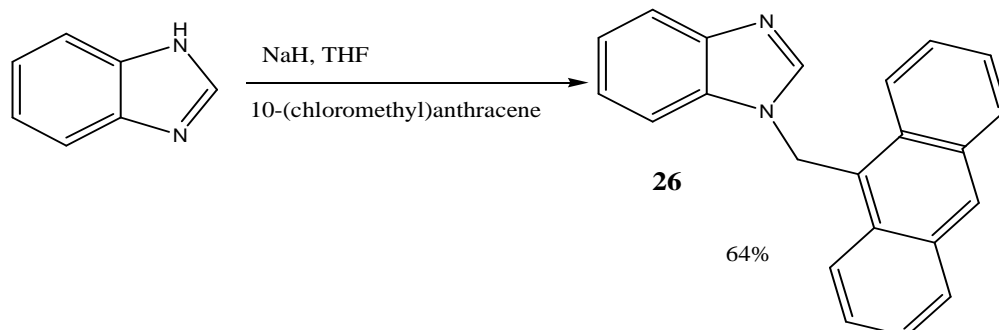


Schéma 15

Karen Fahey et Fawaz Aldabbagh [14] ont aussi étudié la réactivité du dérivé benzimidazole vis-à-vis de la réaction du nitration, le dérivé benzimidazole **27** est traité par l'acide nitrique fumant en utilisant un bain de glace pendant 7min pour obtenir un mélange de deux isomères **28** et **29** nitrés en position ortho avec un rendement faible de 38%. En outre si l'acide nitrique et l'acide sulfurique sont utilisés dans une période de réaction beaucoup plus long à température ambiante, seulement le produit **30** dinitré en position 5 et 7 est obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 16).

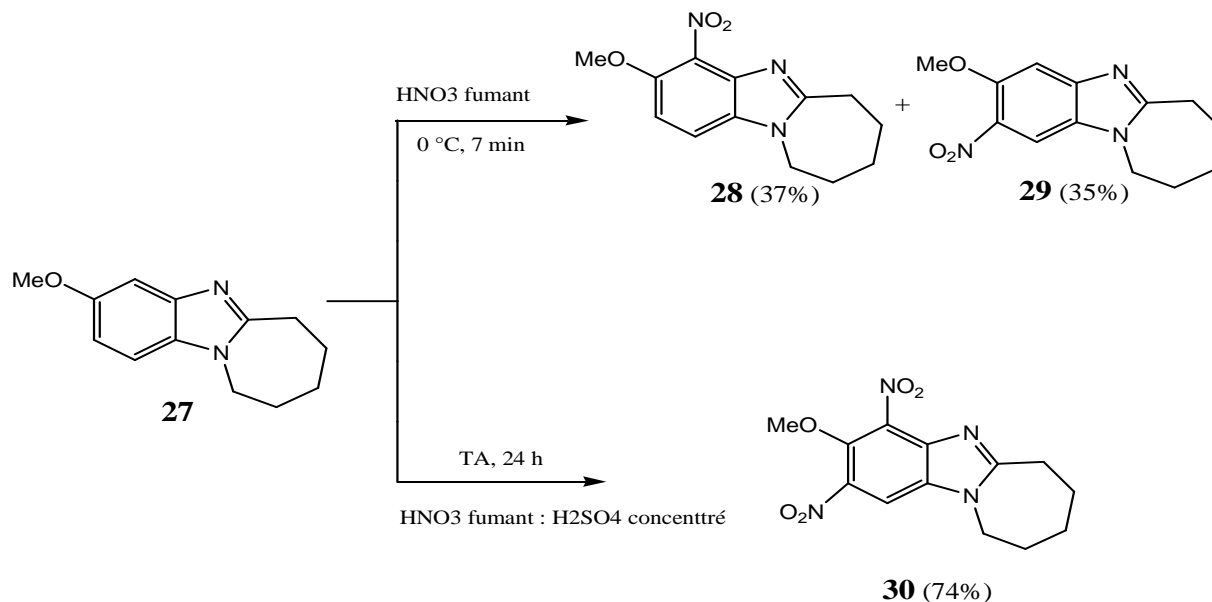


Schéma 16



Au sein de notre laboratoire, Y. Ouzidan et al. ont synthétisé de nouvelle oxazolidin-2-one **31** [15] à base du benzimidazole par action de chlorhydrate de bis (2chloroethyle)-amine dans les conditions de catalyse par transfert de phase solide/liquide en utilisant le K_2CO_3 comme base faible.

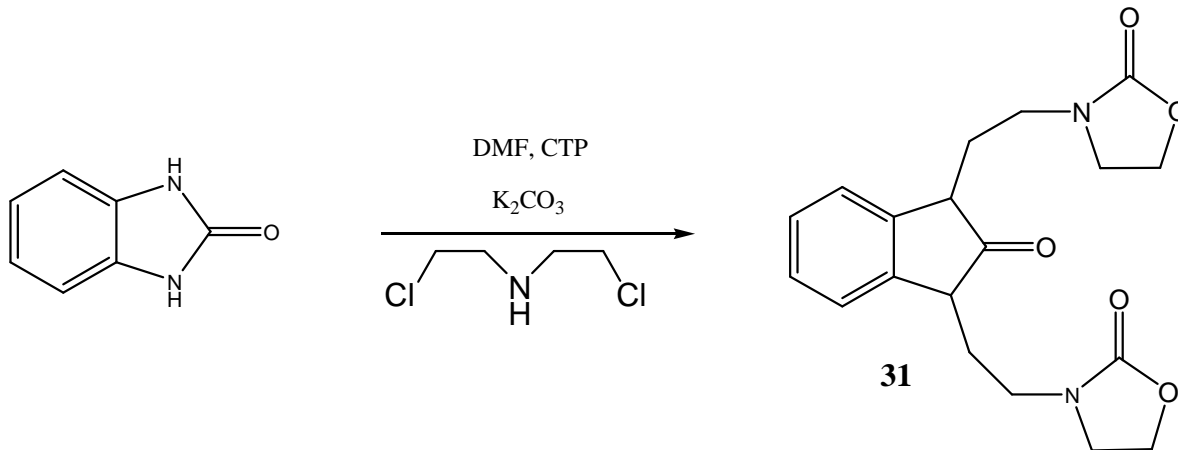


Schéma 17



Références

- [1] A.Chari Murugulla, D. Shobha , El-Refaie Kenawy, B. V. Subba Redd , Ajayan Vinu *Tetrahedron Letters* **51** ; 5195 ;(2010).
- [2] B. Das; H. Holla ; Y.Srinivas; *Tetrahedron Letters*; **48** ;61;(2007).
- [3] G. Lesma, A. Sacchetti, A. Silvani, *Tetrahedron Letters* **49** ; 1293;(2008).
- [4] P. Gogoi and D. Konwar, *Tetrahedron Letters* **47** ;79;(2006).
- [5] C. Siddappa, V.Kambappa, A. Kumar; C. Siddegowda, K. S. Rangappa *Tetrahedron Letters*; **51** 6493;(2010).
- [6] J. P. Mayer, G. S. Lewis, C. McGee ; D. Bankaitis-Davis; *Tetrahedron Letters* **39** 6655;(1998).
- [7] P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, *Tetrahedron Letters* **47** 2557;(2006).
- [8] El Azzaoui, B. Rachid, M.L Doumbia, E.M Essassi, H. Gornitzkab, J. Bellan, *Tetrahedron Lett.* **47**, **8807**; (2006).
- [9] EL Azzaoui B., J.Fifani, M. Tjiou, E. M. Essassi, J. Jaud, L. Lopez et J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, **40**; 4667; (1999).
- [10] M. Teresa V. L. Carvalho, Ana M. Lobo, Paula S. Branco, and Sundaresan Prabhakar *Tetrahedron Letters*, Vol. **38(17)**, 3115;(1997).
- [11] C. D. Edlin ; D. Parker, *Tetrahedron Letters* **39** ; 2797;(1998).
- [12] H. Omura, M. Kawai, A. Shima, Y. Iwata, F. Ito Tsutomu Masuda, A. Ohta, N. Makita, K. Omoto, H. Sugimoto, A. Kikuchi, H. Iwata and K. Ando, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **18** ; 3310;(2008).
- [13] K. Ghosh , I. Saha, *Tetrahedron Letters* **49** ; 4591;(2008).
- [14] K. Fahey, F. Aldabbagh, *Tetrahedron Letters* **49** ; 5235;(2008).
- [15] Y. Ouzidan, Y. Kandri Rodi, F. R. Fronczek, R. Venkatraman, E. M. Essassi and L. El Ammari *Acta Cryst.* (2011) **E67**, o362–o363.



Partie Théorique



I-Synthèse de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant les réactions de cyclisation au moyen de chloroformiate d'éthyle. On peut citer à titre d'exemple :

Les travaux réalisés par Nabil et al. [1], dans lesquels ils ont synthétisé la 1H-anthra[1,2-d]imidazole-2,6,11(3H)-trione par traitement de la 1,2-diaminoanthracène-9,10-dione avec le chloroformiate d'éthyle, selon le schéma 18 ci-dessous :

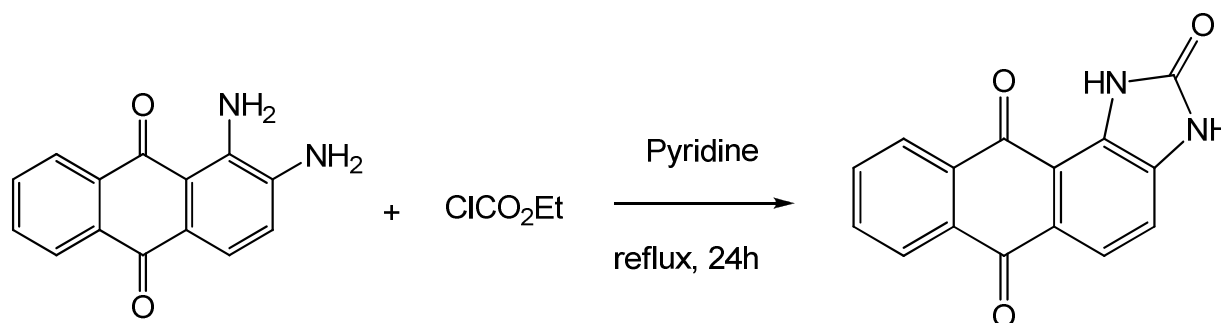


Schéma18

De notre part, nous avons repris cette méthode afin de synthétiser le benzimidazolone **32** [2], ainsi en condensant le 4-nitrobenzène-1,2-diamine avec le chloroformiate d'éthyle au reflux de pyridine pendant 24h, le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **32** est obtenu selon le schéma réactionnel ci-dessous.

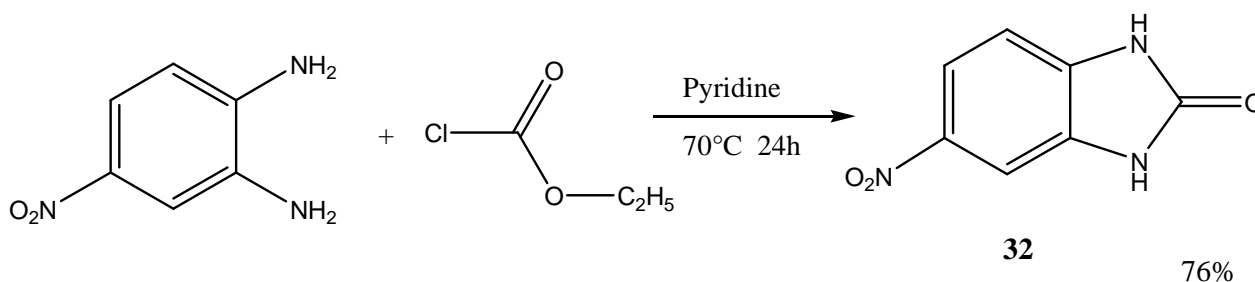


Schéma19

* Caractérisation spectrale de composé 32

Sur le spectre RMN¹H on peut noter la présence de deux singlet correspondant au deux groupement –NH- deblindé par l'effet inductif provoqué par l'atome d'azote à 11.35 et 11.11 ppm.

Ainsi un doublet dedoublé correspond au proton porté sur le carbone adjacent au groupement nitro en position 6 entre 7.83 et 7.86 ppm.



On remarque aussi un doublet à 7.63 ppm correspondant au proton porté sur le carbone adjacent au groupement nitro en position 4.

On peut noter aussi la présence d'un doublet résonné à 7.02 ppm correspondant au proton porté sur le carbone en position 7.

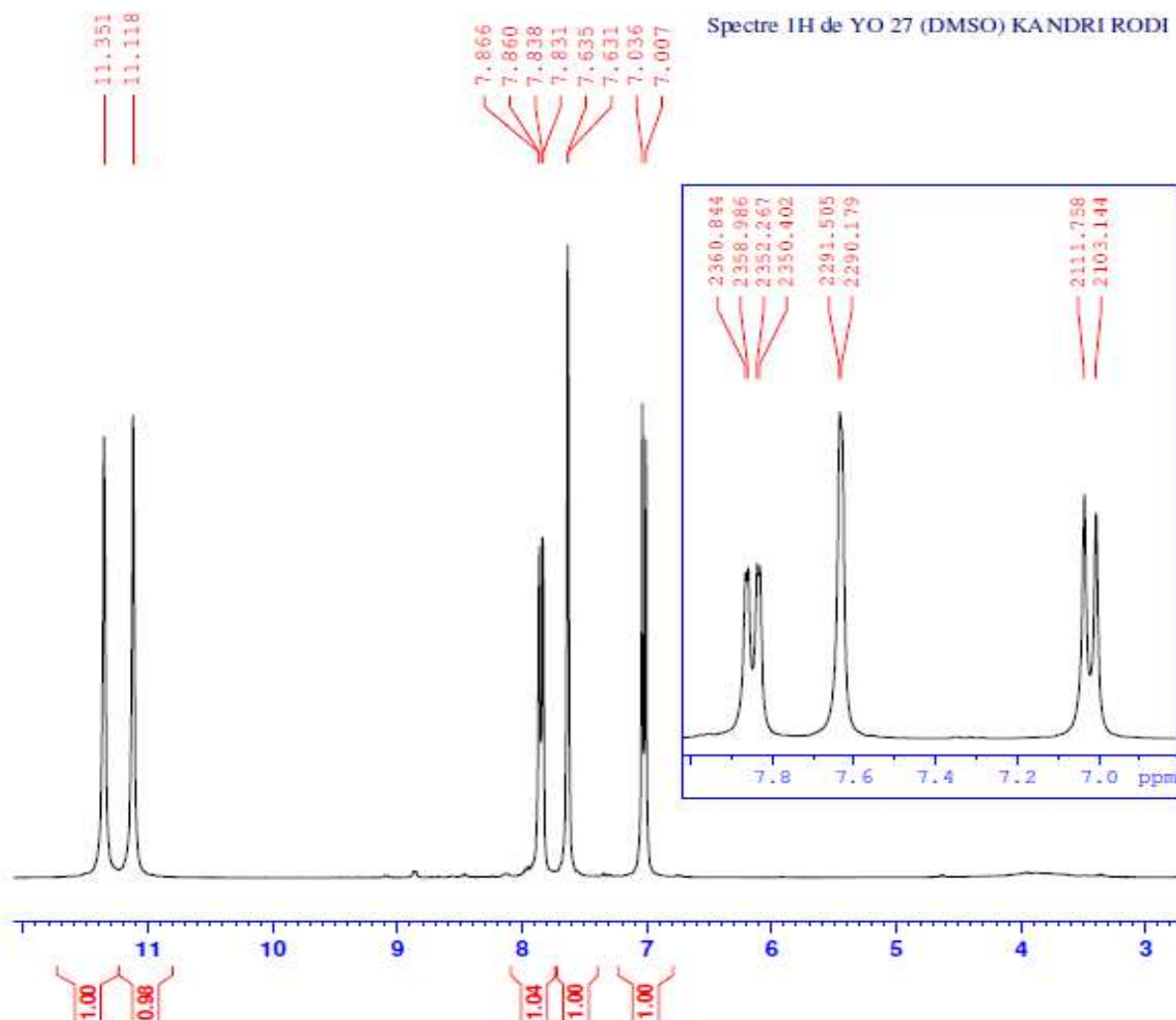


Figure 1 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **32**.

Le spectre de ^{13}C révèle un signal à 155.9 ppm correspondant au groupement carbonyle et aussi un signal à 141.61 ppm correspond au carbone qui porte le groupement nitro.

On peut noter les signaux des carbones $-\text{CH}=\text{}$ du cycle benzène à 118.07, 108.35, 104.02 ppm.

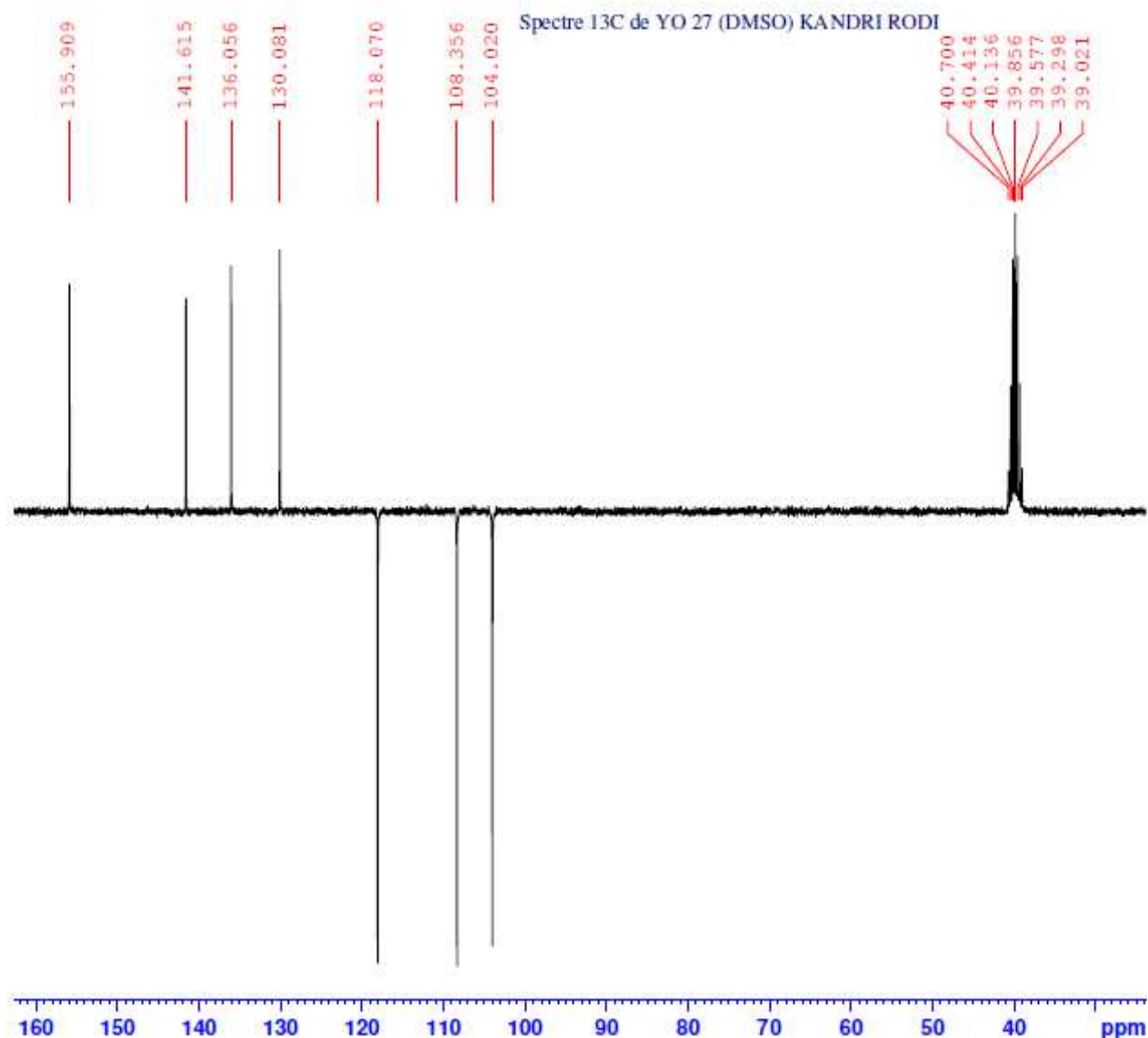


Figure 2 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **32**

II-Réactivité de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one.

Le noyau benzimidazol-2-one comporte deux sites susceptibles d'être alkylés et/ou acylés : l'azote en position 1 et l'azote en position 3.

II-1- Rappel sur alkylation

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [3-4]), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [5]).



Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis en point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [6] . sur le plan de synthèse, cette dernière présente plusieurs avantages :

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

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

- ✓ La CTP liquide/liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- ✓ La CTP solide/liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans la DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-butylammonium.

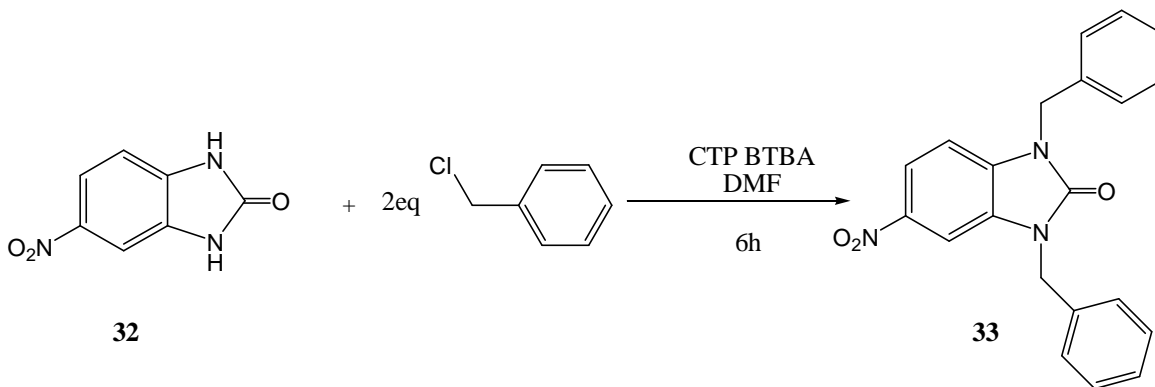
Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

Afin de préparer de nouvelles benzimidazol-2-one qui servent êtres également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions N-alkylation nous apparurent être la voie la plus efficace de synthèse, pour ce là, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase, en utilisant le BTBA comme catalyseur et K_2CO_3 comme base.

II-2-Réactions d'alkylation

II-2-1- Action de chlorure de benzyle

L'action de chlorure de benzyle sur le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans le DMF pendant 6 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet l'alkylation des azotes en position 1 et 3 et conduit, par la suite, à la formation du produit **33** avec un bon rendement.



Schema20

*** Caractérisation spectrale de composé 33**

On peut noter sur le spectre RMN ^1H , la présence de deux singlets superposés à 5.19 ppm correspondants aux CH_2 des groupements benzyle ainsi un multiplet entre 7.339 et 7.411 ppm représente les dix protons benzéniques.

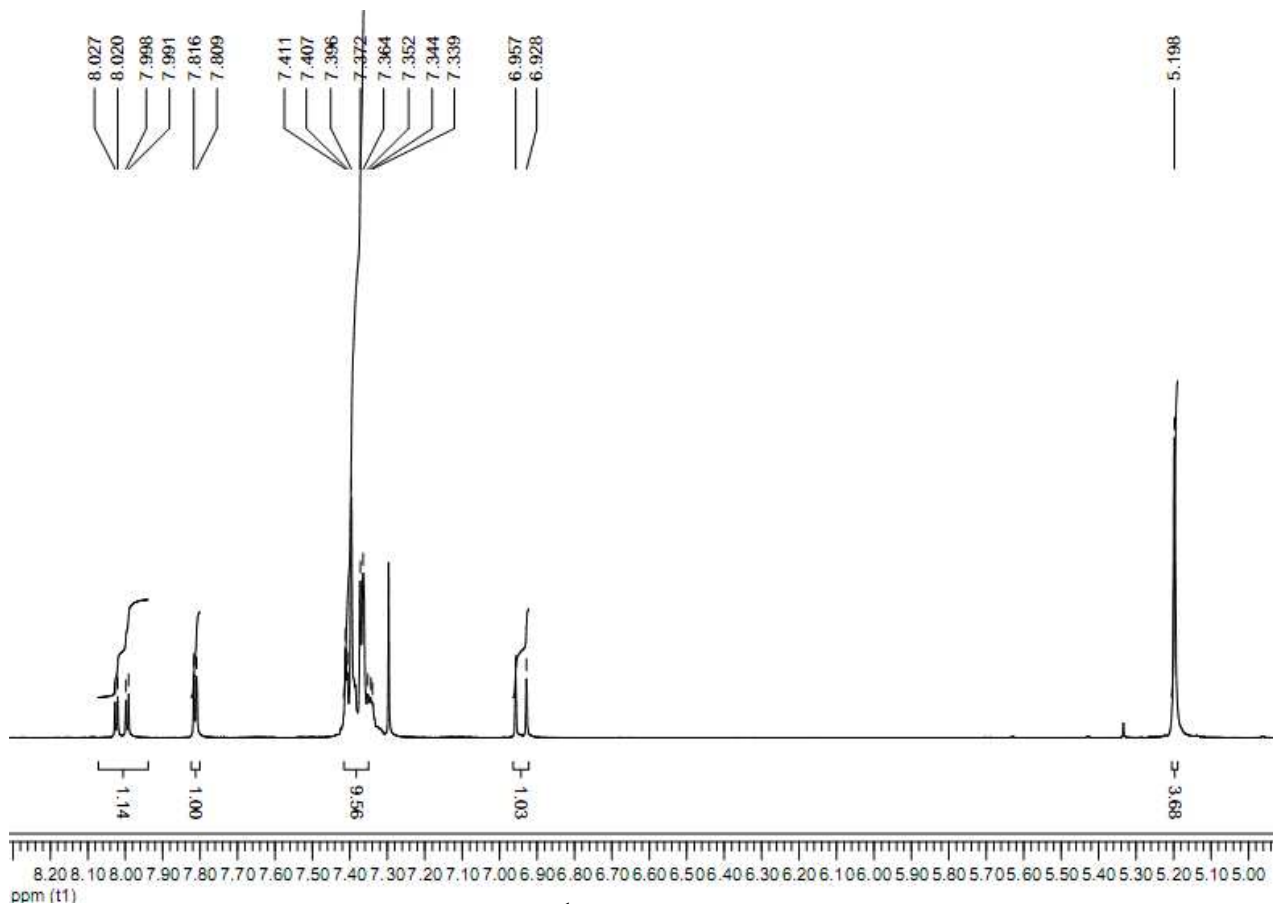


Figure 3 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **33**.



Le spectre RMN¹³C du composé **33** montre, entre autres, deux signaux à 45.47 et 45.43 ppm correspondant aux groupements méthylènes. On note également la présence du signal du groupement carbonyle à 154.47 ppm et le carbone nitré à 142.726 ppm.

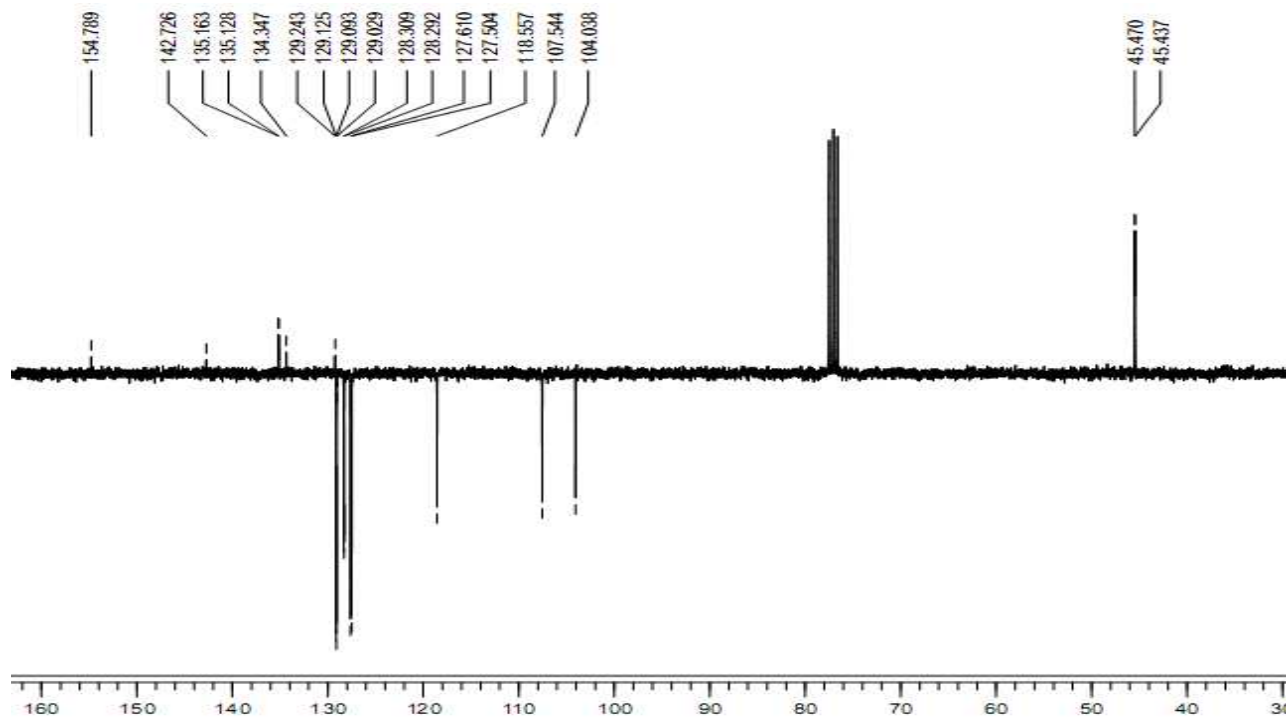


Figure 4 : Spectre de RMN¹³C (DMSO-*d*₆ ; 300 MHz) du composé **33**.

II-2-2- Action du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine

Les dérivés de pyridine, en particulier, les aminopyridines et les α -(β , γ)-picolines attirent l'attention de beaucoup de chercheurs organiciens vu leurs larges applications dans la pharmacologie et l'agrochimie :

- o Utilisés dans la préparation de drogue pour certaines maladies cérébrales [7].
- o Ils sont des agents analgésiques [8].
- o Présentent une forte activité anti-inflammatoire [10]
- o Servent comme des antituberculeux, stimulants et antitumoraux [10]

Dans le but de valoriser d'autres modèles renfermant le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, nous pouvons présenter des activités potentielles. Nous avons étudié l'action du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine vis-à-vis du composé **32** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide / liquide dans le diméthylformamide en présence d'hydroxyde de sodium. Ainsi, il nous a été possible de synthétiser un nouveau composé originale renfermant deux noyaux



pyridiniques : le 5-nitro-1,3-bis((pyridin-2-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one. (Schéma 21).

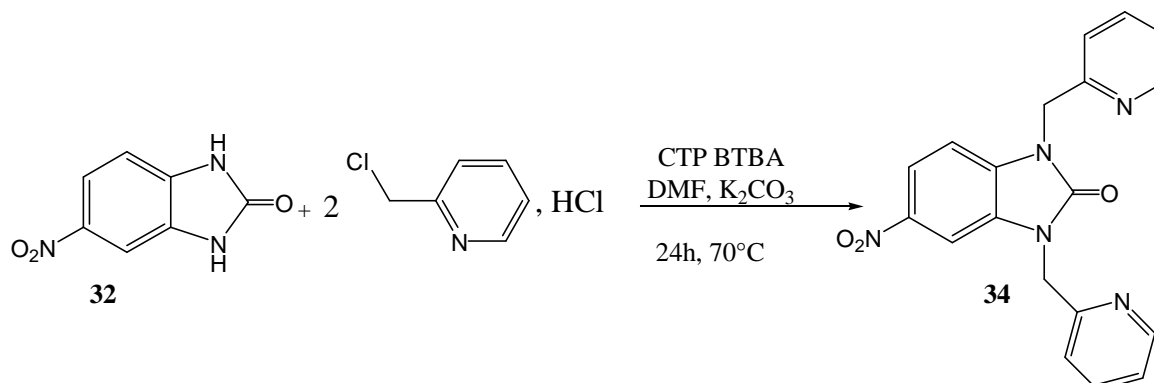


Schéma 21

* Caractérisation spectrale du composé 34

On peut noter sur le spectre RMN¹H, la présence de deux singlets résonnés à 5.35 et 5.31 ppm intégrant les protons méthyléniques. Ainsi pour les deux noyaux pyridiniques on observe que deux doublets dédoublés superposés des protons portés sur le carbone adjacent à l'atome d'azote résonnent entre 8.49 ppm

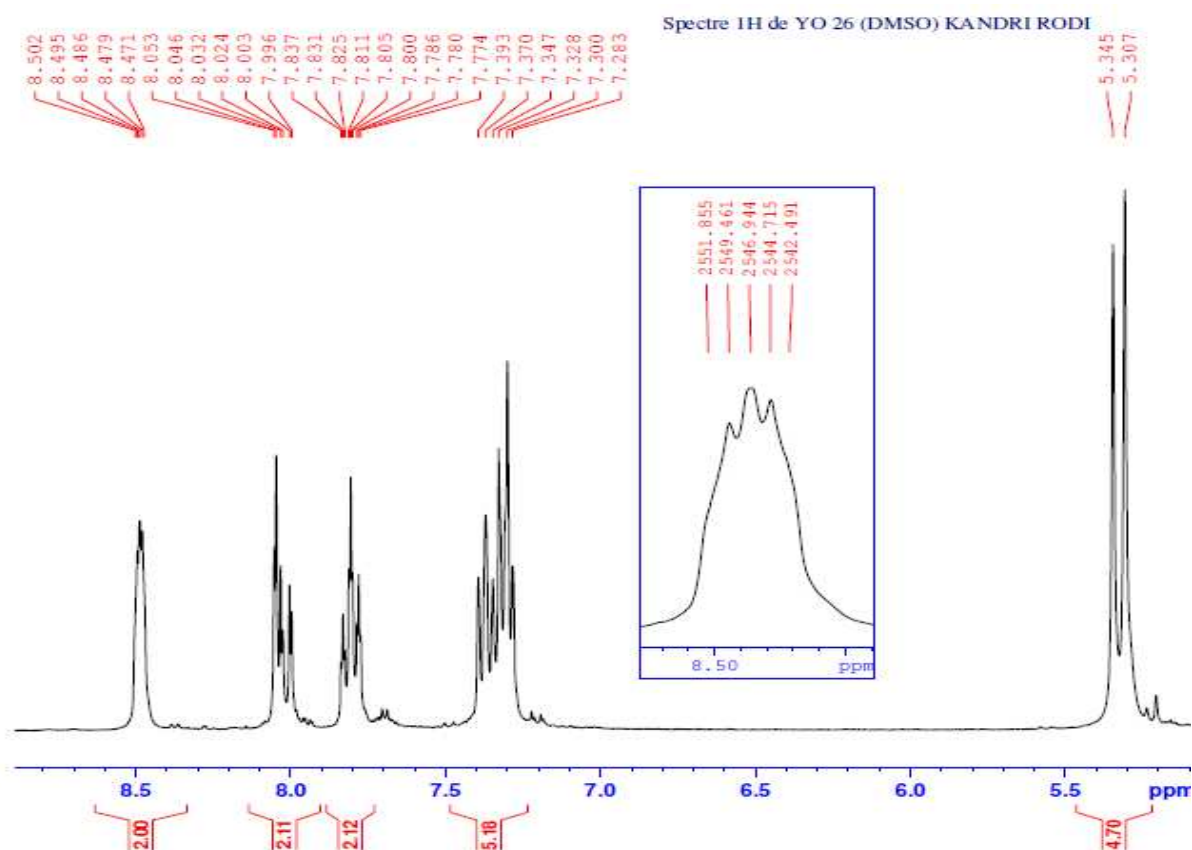


Figure 5 : Spectre de RMN¹H (DMSO-*d*₆; 300MHz) du composé 34.



La RMN ^{13}C révèle deux signaux à 65,42 et 66,16 attribuable au groupement méthylène. On observe également que les deux carbones quaternaires des cycles pyridine résonnent à 154,76 et 155,56 ppm

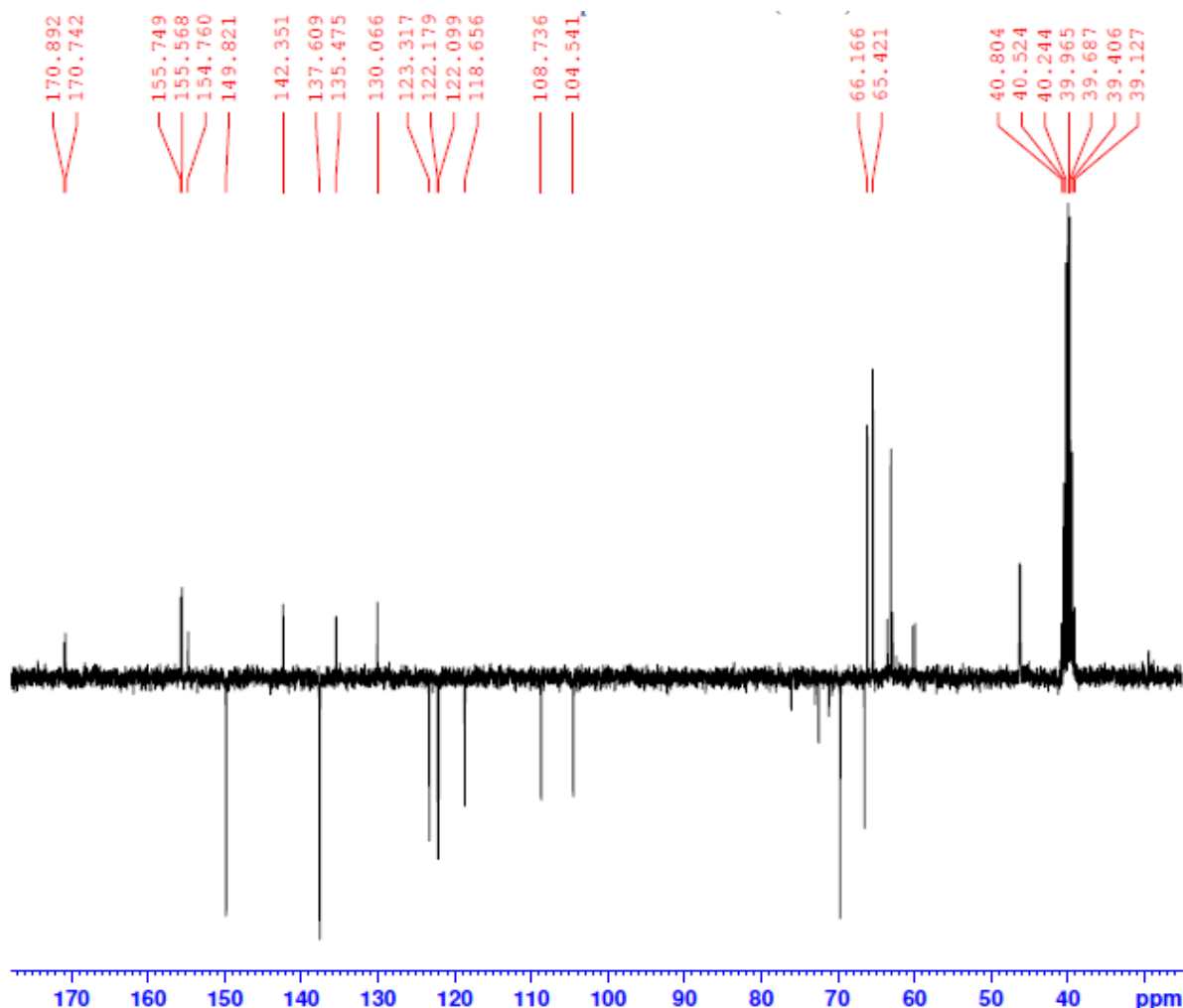


Figure 6 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **34**.

II-2-3- Action du bromure de propargyle et bromure d'allyle

En vue de préparer de nouveaux hétérocycles en série benzimidazoles, qui peuvent être utilisés comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 nous avons choisi de faire réagir le composé **1**, à température ambiante, avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant, en utilisant le K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur, (schéma 42).



II-2-3-1 Action de bromure de propargyle

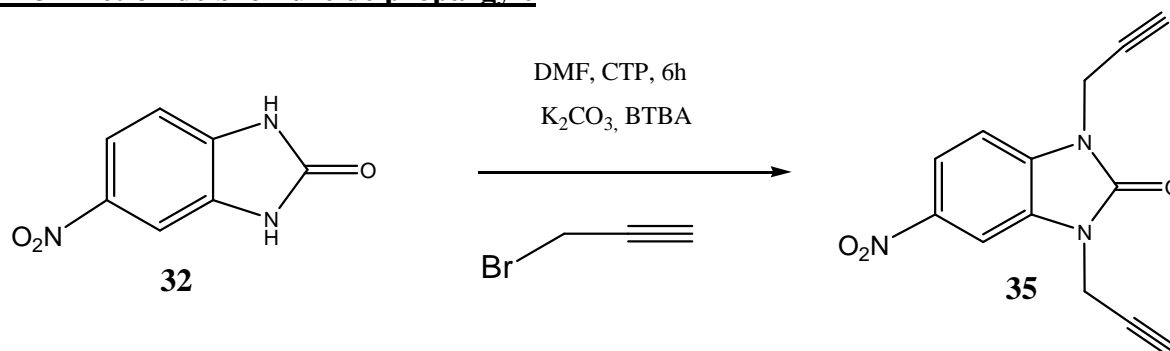


Schéma 22

* Caractérisation spectrale des composés 35

Le spectre RMN ¹H révèle deux triplets chevauchés du groupement alcyne à 2.41 et 2.39 ppm ainsi que deux doublets à 4,75 et 4,76 ppm intégrant les protons méthyléniques.

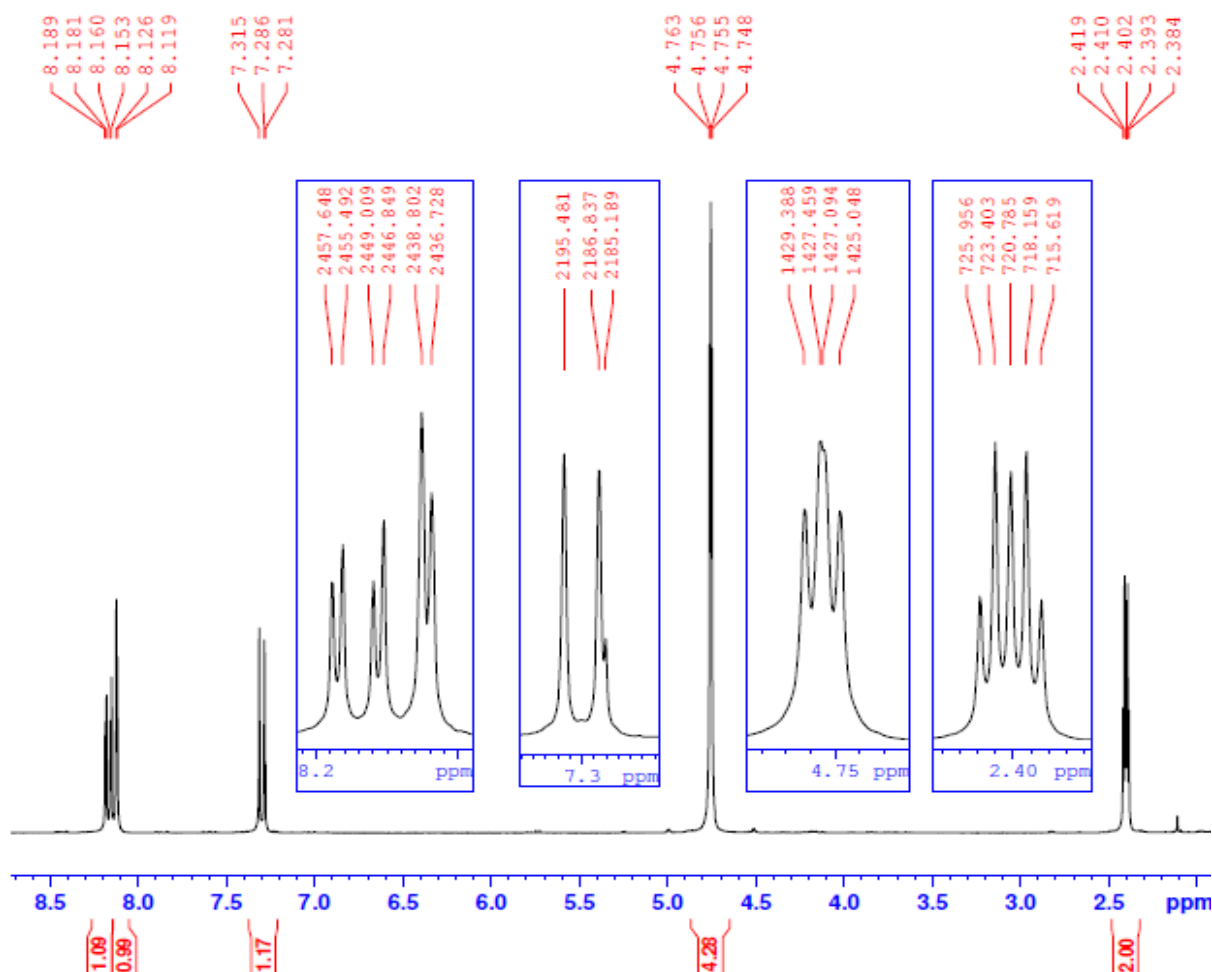


Figure 7 : Spectre RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) du composé 35



Sur le spectre ^{13}C on remarque la présence d'un signal intense à 31,072 ppm correspondant aux deux groupements méthylène. Ainsi que deux signaux à 73,967 et 74,104 ppm intégrant les deux CH du groupement alcène.

On note aussi la présence de deux signaux courts et superposables à 75,77 ppm correspondant aux carbones quaternaire du groupement alcène.

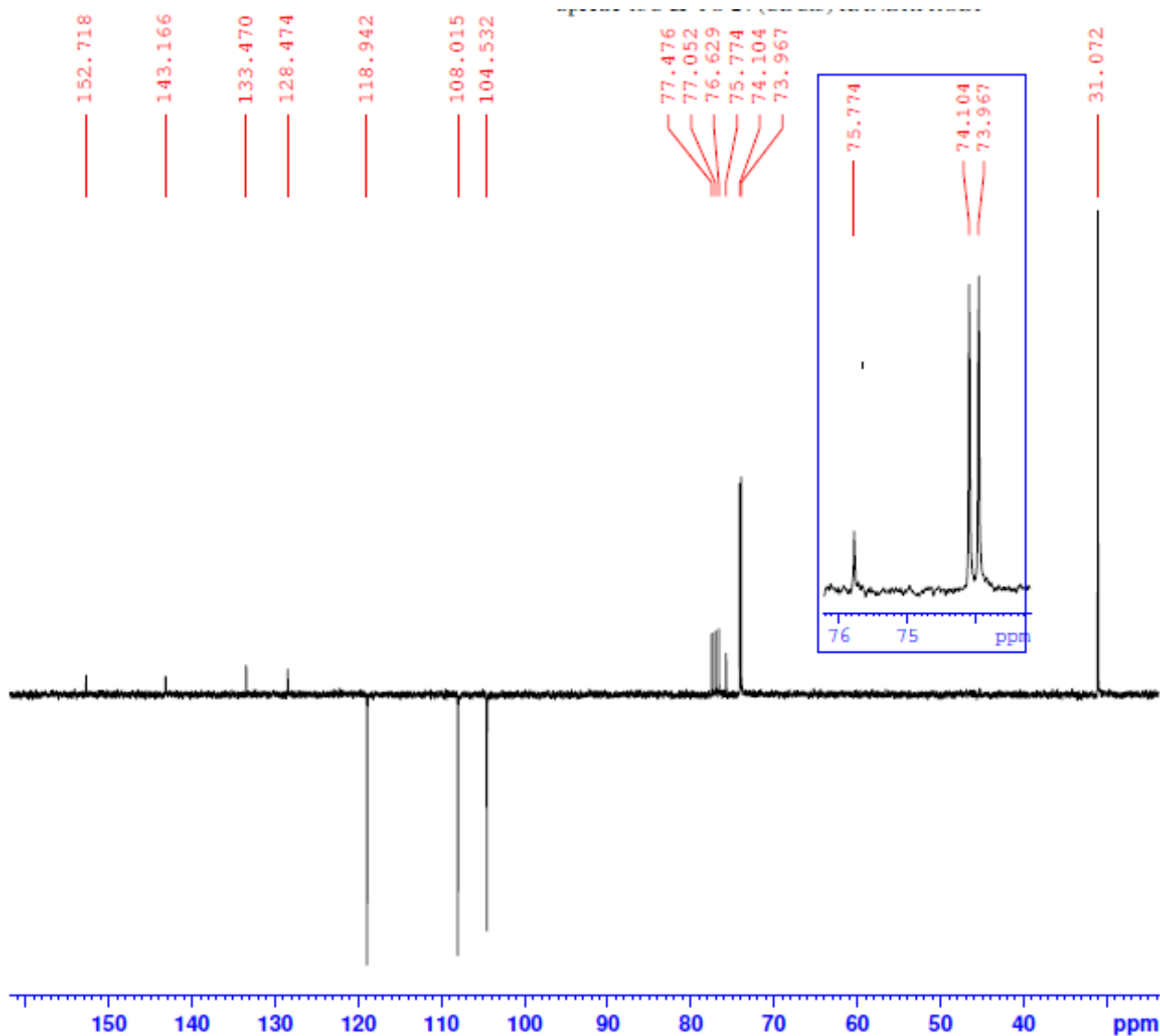


Figure 8 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **35**

II-2-3-2-Action de bromure d'allyle

Au sein de notre laboratoire Ouzidane et al. [11] ont synthétisé le 1,3-diallyl-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par action de deux équivalents de bromure d'allyle sur le 5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one. Le produit est obtenu sous forme des monocristaux incolore avec un rendement de 85%.

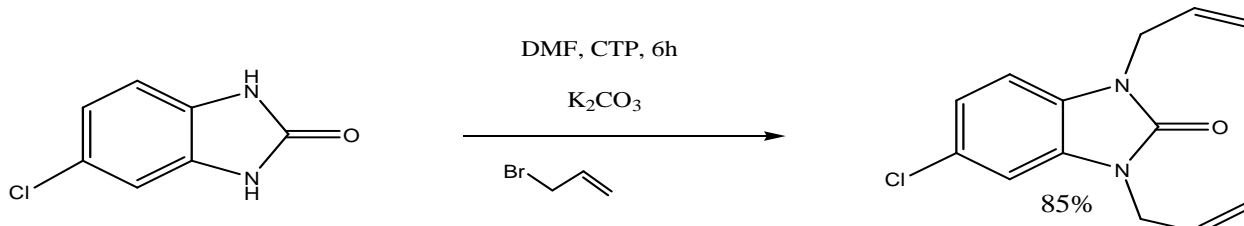


Schéma 23

De notre part, et a fin d'élargir ces travaux, nous avons examiné l'action de bromure d'allyle sur le benzimidazole nitré en position 5, en adoptant le même protocole expérimental nous avons obtenus le produit 36 selon le schéma réactionnel ci-dessous :

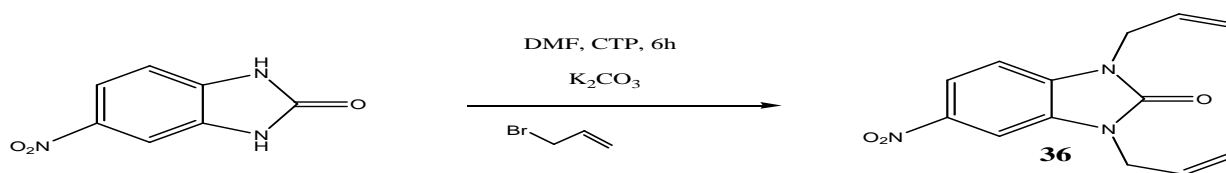


Schéma 24

Caractéristique spectrale de Composé 36

Le spectre de RMN ¹H révèle le signal des deux protons allyliques -CH= sous forme d'un massif entre 5,86 et 5,96 ppm et un multiplet entre 5,20 et 5,32 ppm correspondant au deux CH₂ vinylique =CH₂ deblindé par effet anisotropique. Ainsi un multiplet entre 4,56 et 4,59 correspondant groupement méthylène.

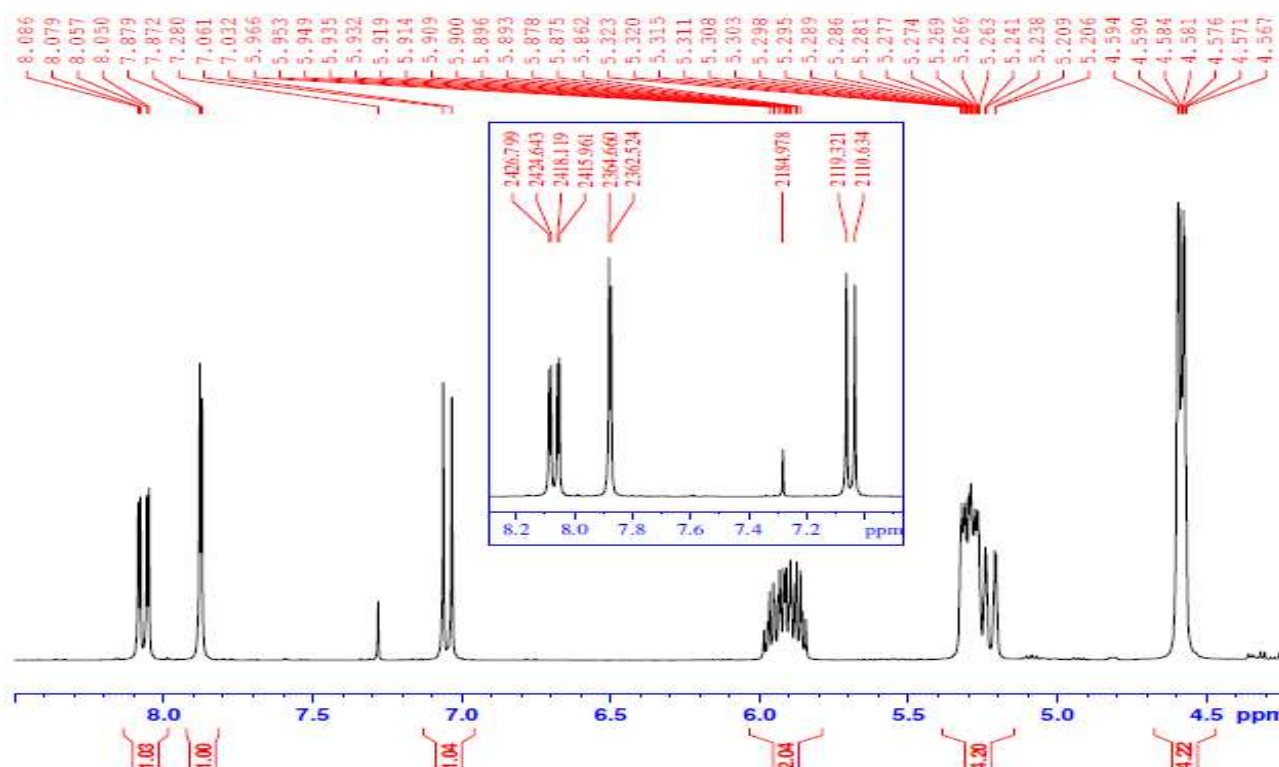


Figure 9 : Spectre RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) du composé **36**



Nous tenons également à signaler que lorsqu'on a effectué le découplage sélective en irradiant les protons des CH₂ adjacents à l'atome d'azote, on observe que les groupements –CH= vinylique résonnent cette fois ci sous forme deux doublet dédoublé ce qui montre que les deux protons de groupement vinyle =CH₂ ne sont pas équivalent. Ce résultat indique que les –CH= vinylique couplent avec les CH₂ extrêmes en **cis** et en **trans** à travers la double liaison.

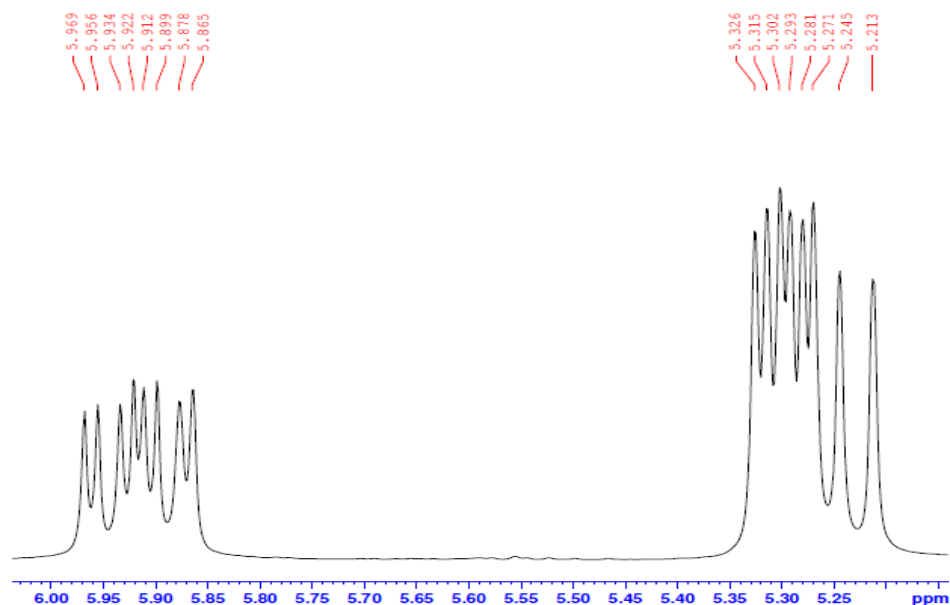


Figure 10 : Spectre de découplage sélective à ppm du composé **36**

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

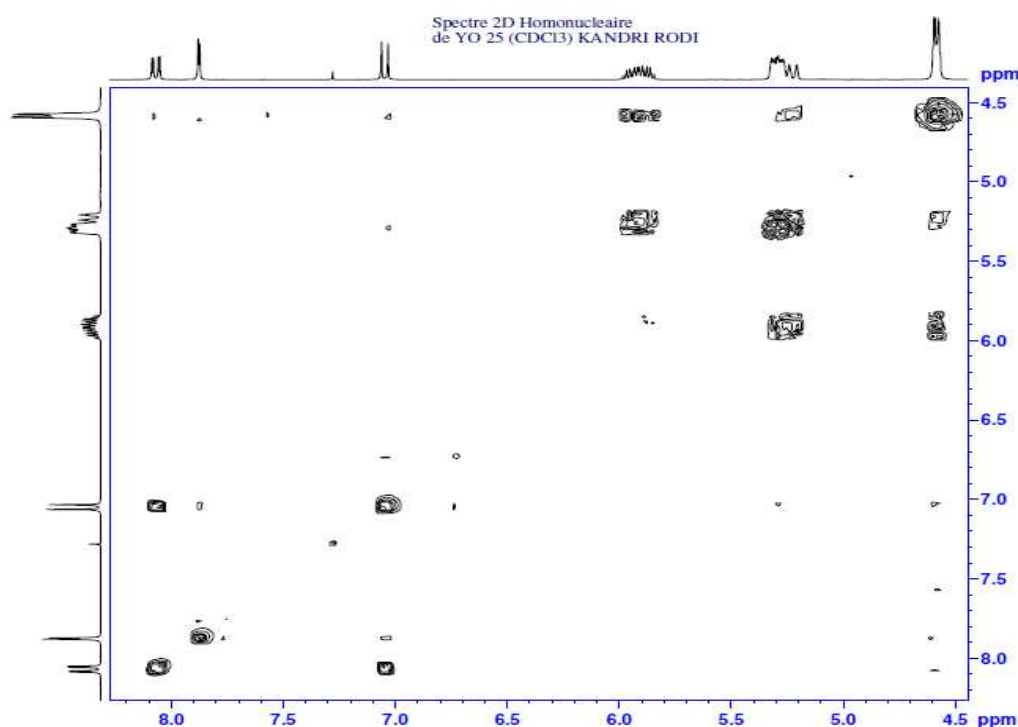


Figure 11: Spectre 2D homonucléaire du composé **36**



Dans spectre ^{13}C on peut remarquer les deux signaux CH vinylique à 130.94 et 130.98 ppm, ainsi les deux signaux du groupement CH_2 vinylique deblindé par l'effet du courant induit.

On note aussi la présence des deux signaux correspondants au groupement méthylène adjacents à l'atome d'azote à 43.87 et 43.91 ppm

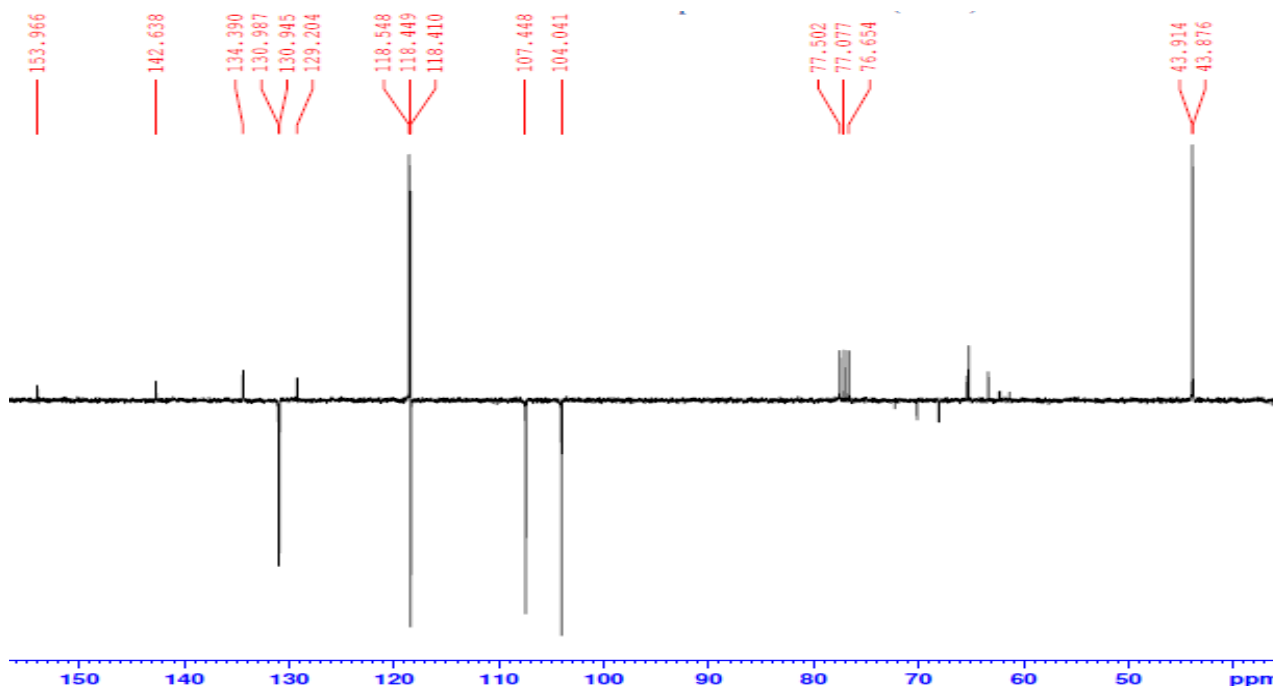


Figure 12: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **36**

Ainsi sur le spectre 2D Heteronucléaire représentant le couplage $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, confirme bien les résultats trouvés dans la RMN ^1H et ^{13}C

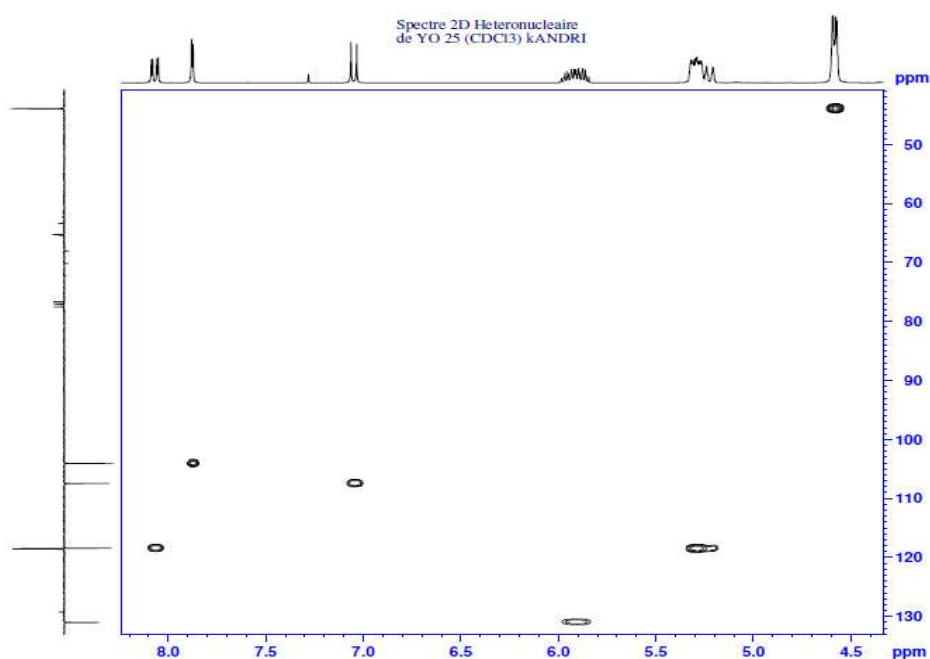


Figure 13 : spectre 2D heteronucléaire du composé **36**



II-2-4-Action de 1-(2-chloroethoxy)-2-chloroethane

Afin d'obtenir de nouveaux podants ou macrocycles possédant le noyau benzimidazolone, nous sommes intéressé à la condensation de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one avec 1-(2-chloroethoxy)-2-chloroethane, cette réaction nous a permis d'isoler, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide / solide dans le DMF comme solvant et le bicarbonate de potassium comme une base faible, le composé **37** (Schéma 25)

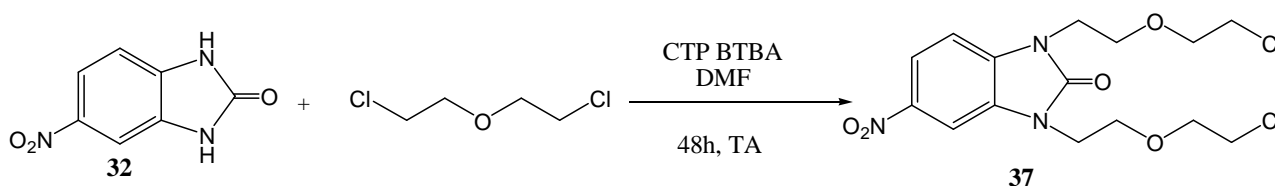


Schéma 25

* Caractérisation spectrale des composés **37**

Le spectre RMN ^1H montre bien la présence de deux triplets deblindés à 4.123 et 4.155 ppm par l'atome d'oxygène, correspondants aux groupements méthyléniques $-\text{CH}_2-$ situés à droite de l'atome d'oxygène. Ainsi un multiplet deblindé à 3.76 ppm correspondants au groupement méthylène adjacent à l'atome d'oxygène du cote gauche.

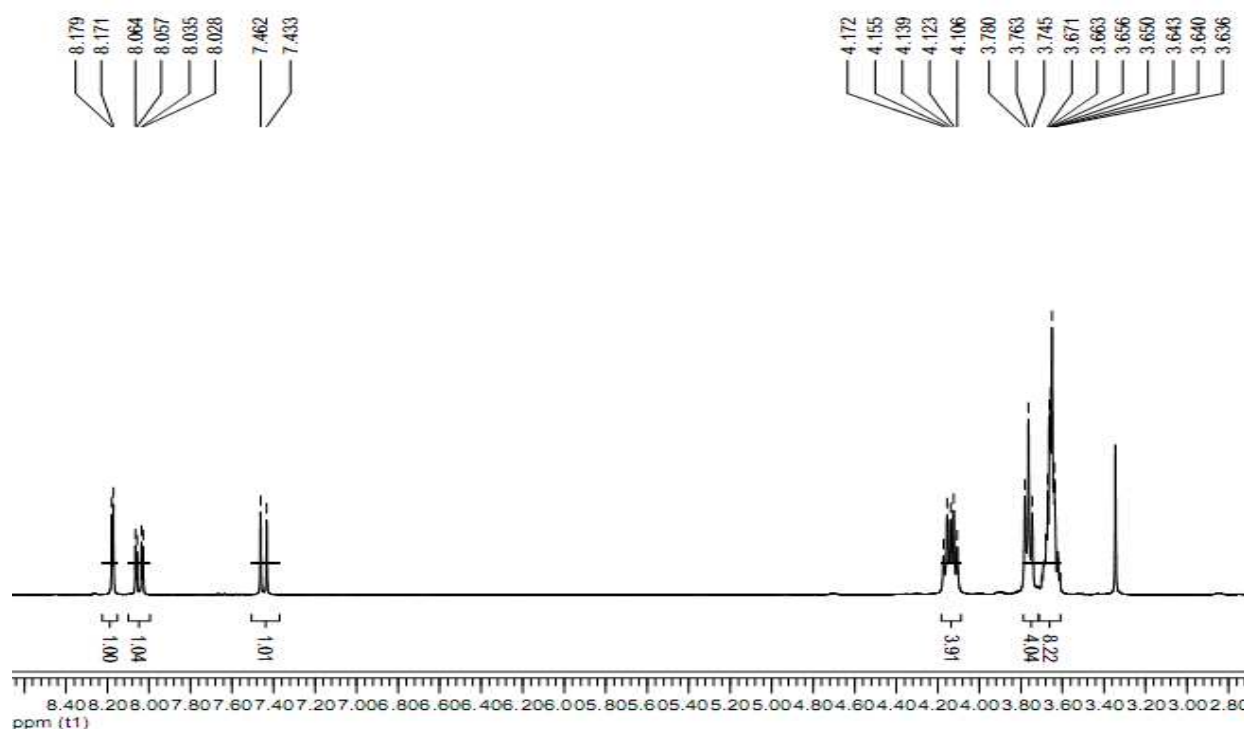


Figure 14: Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) du composé **37**



De même, dans le spectre du ^{13}C on observe à 70.72, 70.70, 68.54 et 68.22 ppm les signaux relatifs aux groupements méthyléniques adjacents aux atomes d'oxygènes ainsi les autres groupements méthyléniques 43.96 43.92, 41.48 et 41.39 ppm.

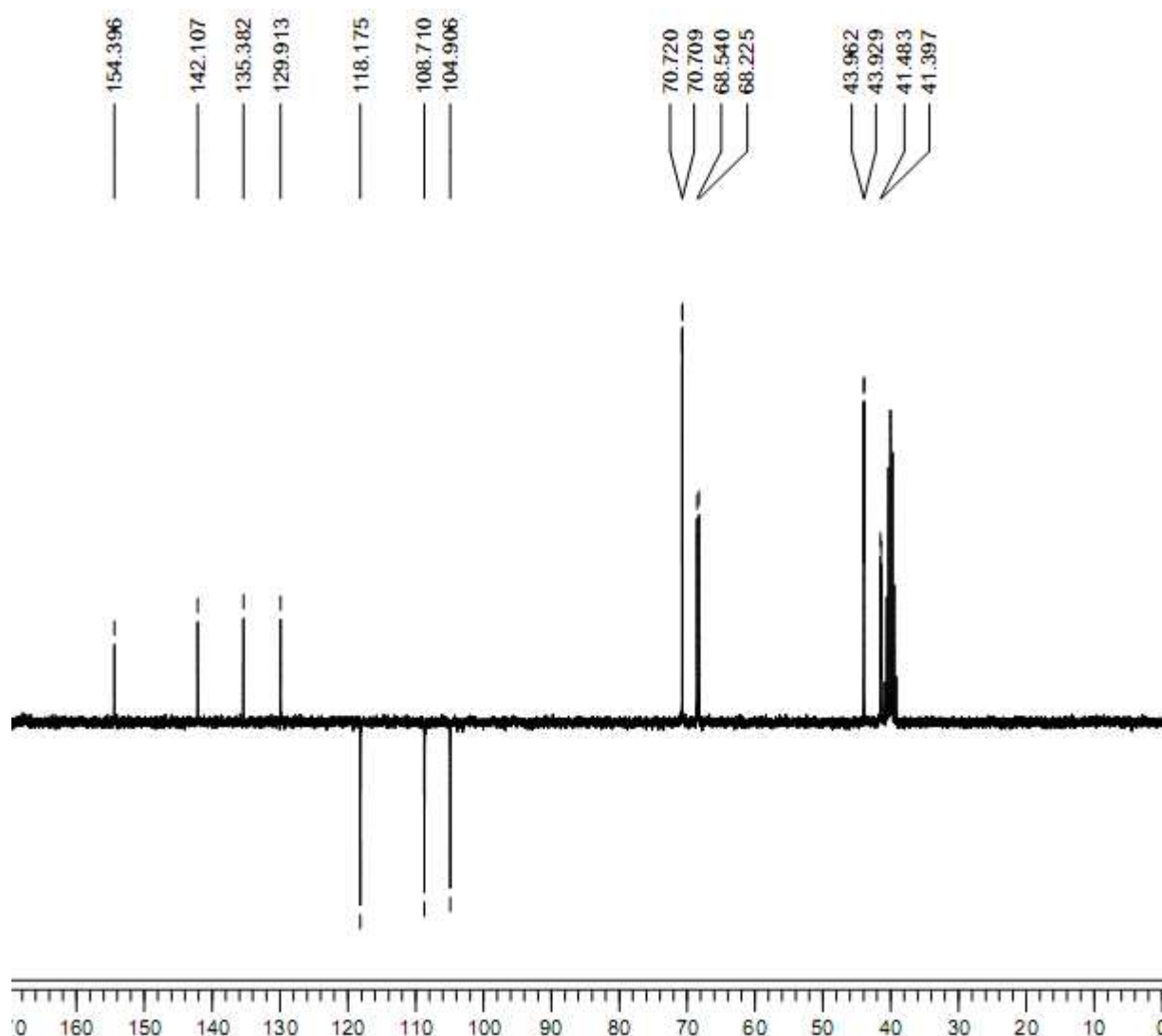


Figure 15: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **37**

II-2-5-Action du bromure de nonyle

Dans le but de mettre au point des méthodes de synthèse de nouvelles molécules amphiphiles; nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux systèmes à longues chaînes associant le motif benzimidazol-2-one. Pour cela, nous avons réalisé la condensation d'un équivalent du composé **32** et deux équivalents de bromure de nonyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Cette réaction nous a permis d'isoler le produit disubstitué avec un rendement de 80% selon le schéma réactionnel ci-dessous :

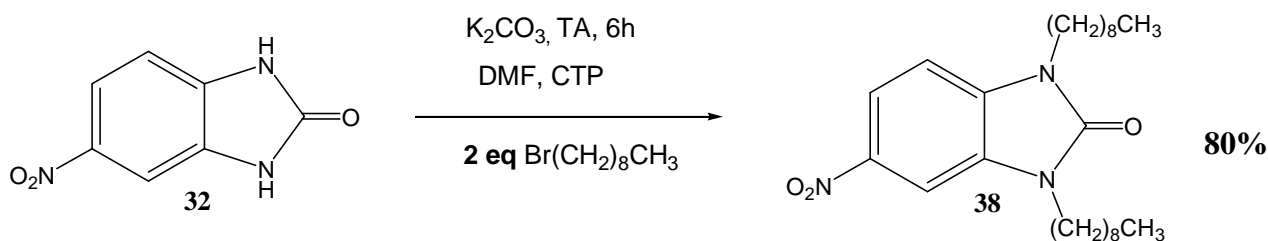


Schéma 26

* Caractérisation spectrale de composé 38

Le spectre RMN¹H montre deux triplets à 0.85 ppm, correspondant aux deux groupements méthyles extrêmes, ainsi que deux triplets à 3.88 et 3.92 ppm attestant les protons des deux groupements méthyléniques adjacents aux atomes d'azotes.

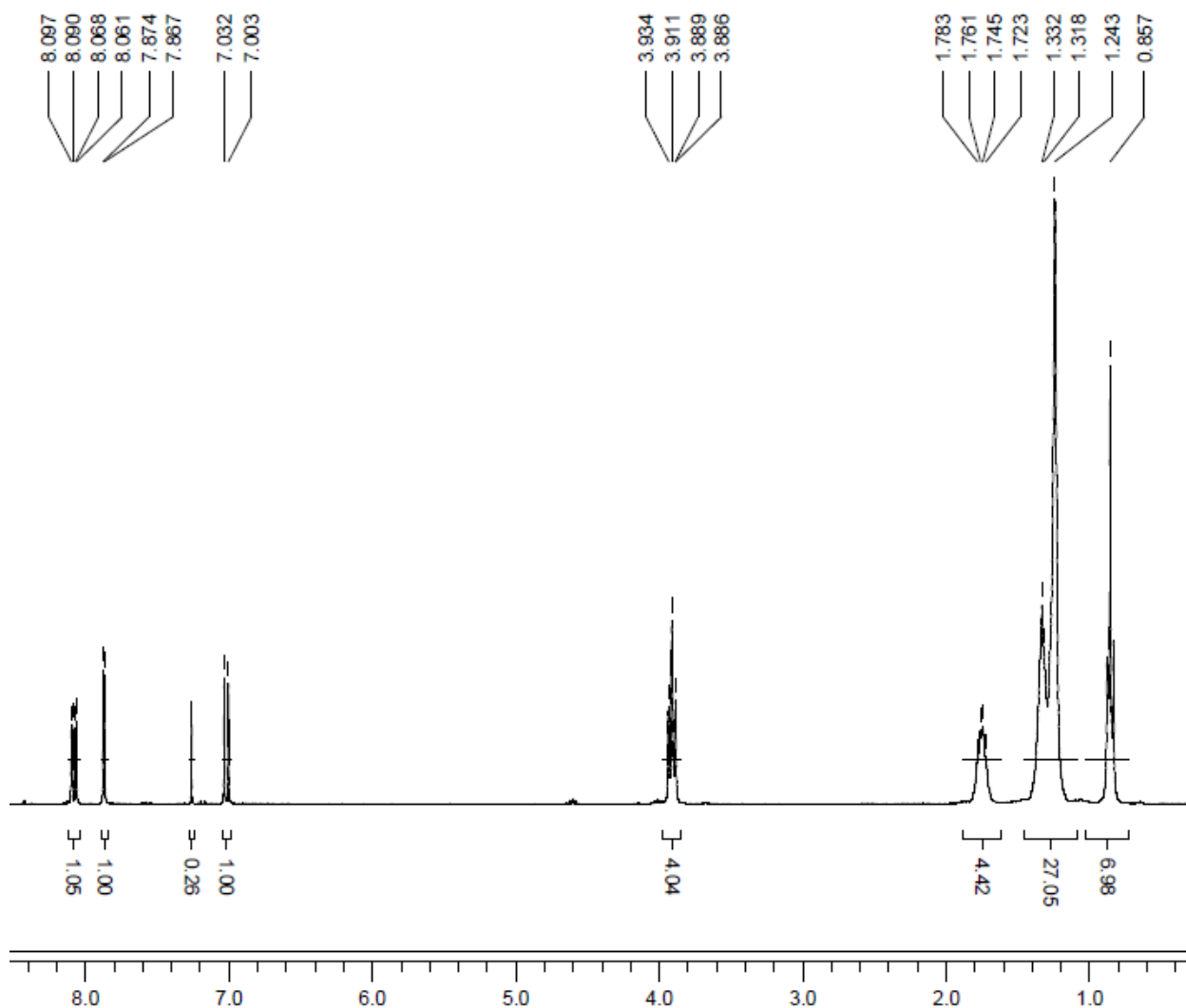


Figure 16 : Spectre RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) du composé 38



La RMN ^{13}C met en évidence les deux groupements méthyléniques adjacents des atomes d'azotes à 41.66 et 41.62 ppm, et les deux triplets superposés à 14.1 ppm attestant les groupements méthyles de la chaîne carbonée (figure 18).

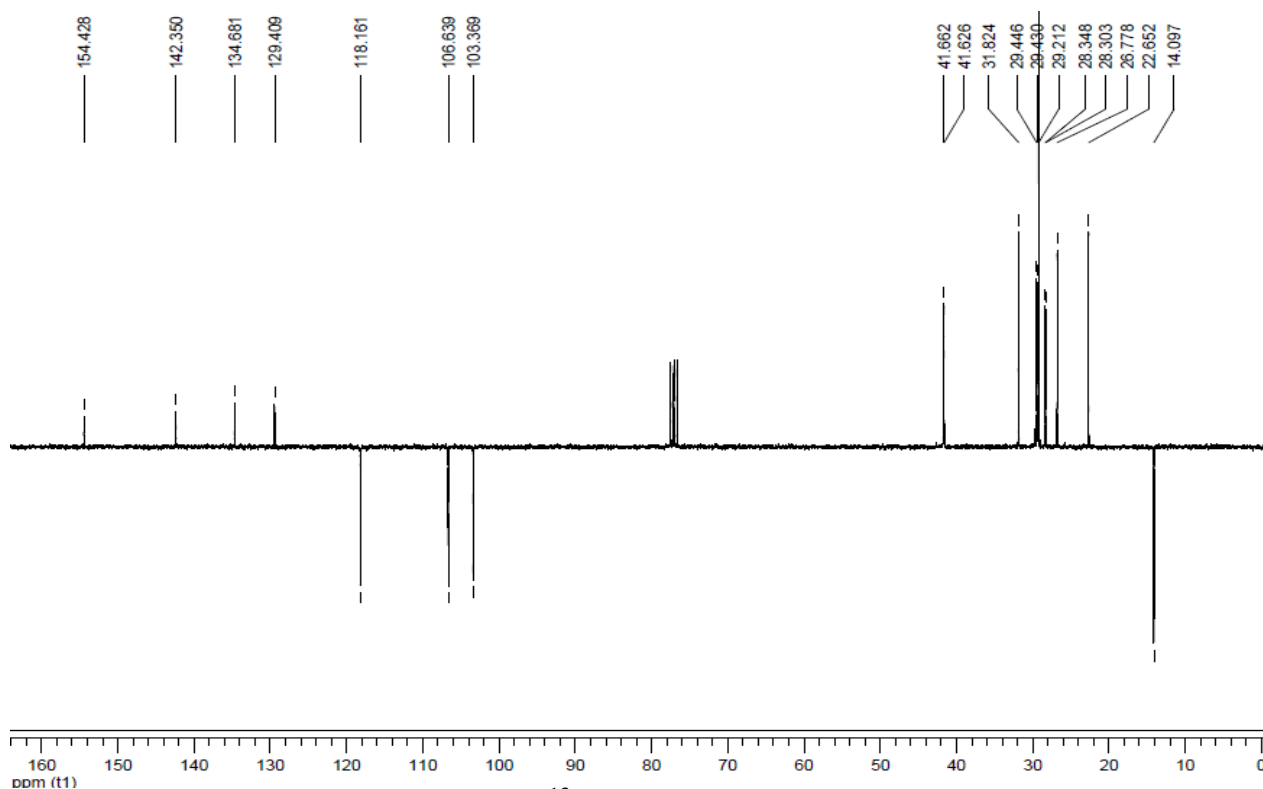


Figure 17 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **38**.

A pour but de récupérer les produits mono substitué, nous avons effectué la réaction de un équivalent du composé **32** avec 1.5 équivalents de bromure de nonyle dans les conditions de catalyse par transfert de phase, et par conséquent nous avons pu isoler trois produits suivant le schéma réactionnel suivant :

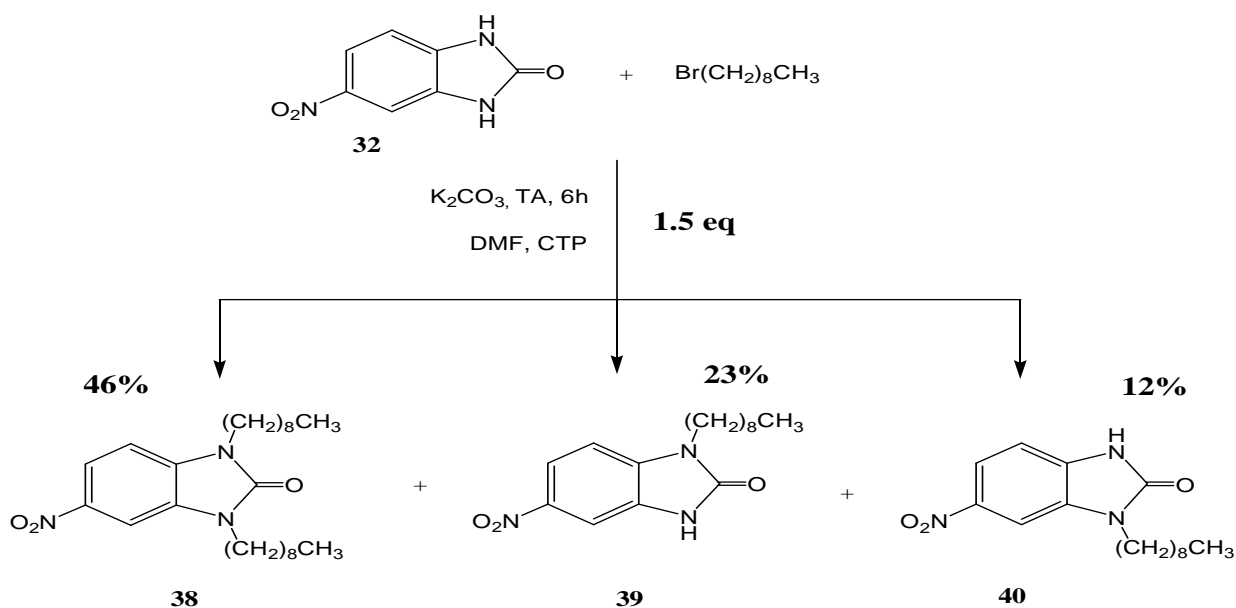


Schéma 27



Composé 39

Sur le spectre RMN ^1H , on peut remarquer un singlet à 9.81 ppm qui correspond au proton NH, ce qui montre que l'alkylation a été effectué sur un seul azote. Ainsi on remarque un triplet déblindé à 3.88 ppm correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote

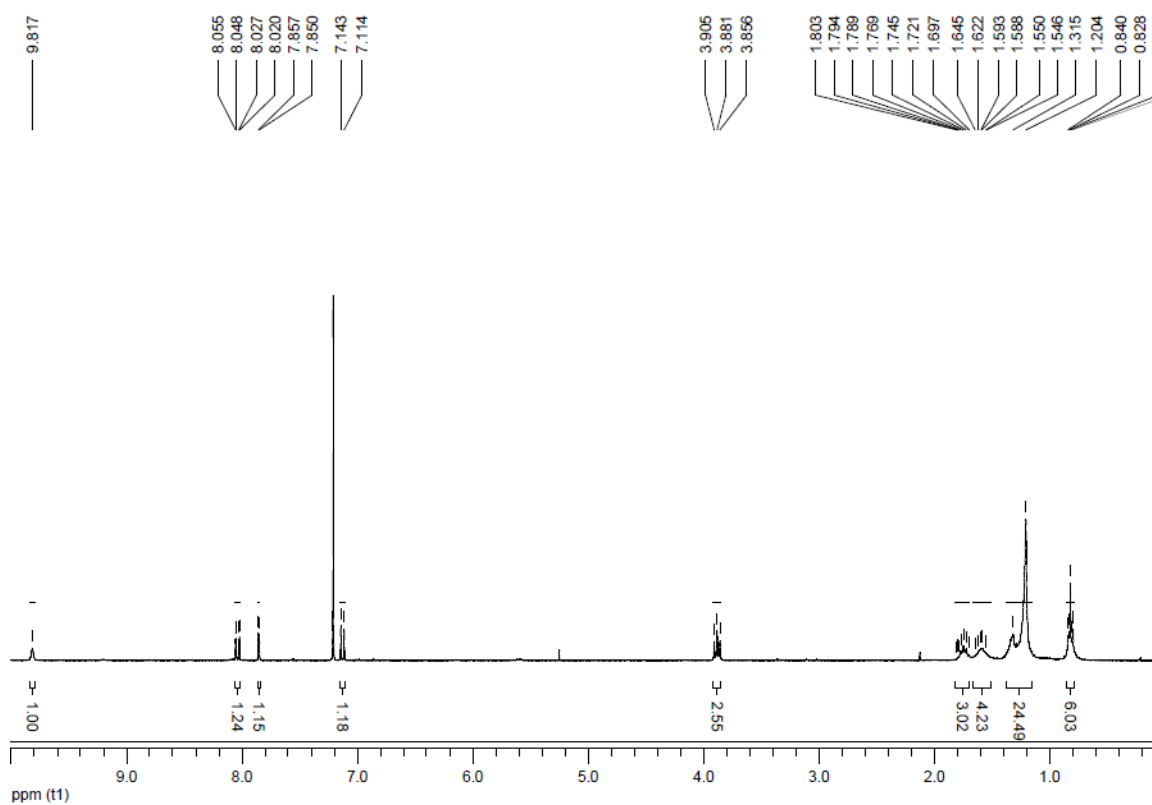


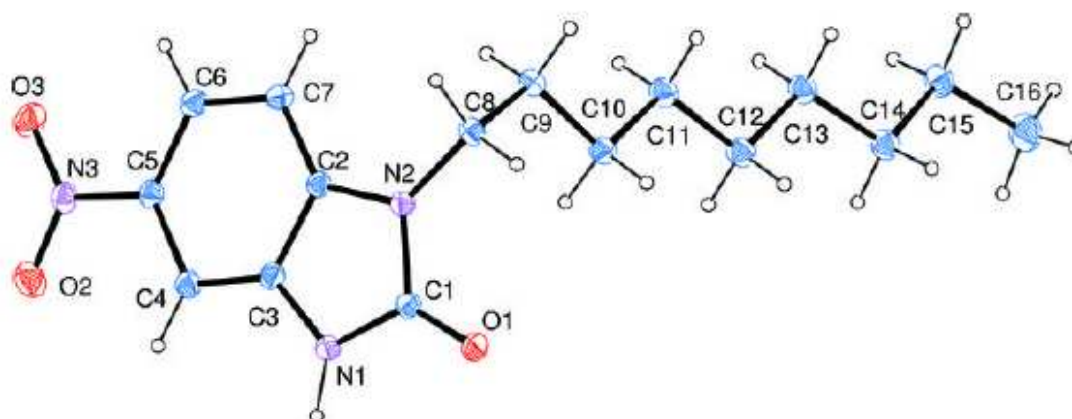
Figure 18 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) du composé **39**

➤ Etude cristallographique du composé **39**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé dans l'éthanol. Ils se présentent sous forme d'aiguilles incolores.

L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *P1*.

Cette étude nous a permis de différencier sans ambiguïté entre les deux régioisomères **39** et **40**.



Structure cristalline du composé **39**

Données cristallographiques :

C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	Z = 2
Mr = 305.37	F(000) = 328
Triclinic, P1	Dx = 1.300 Mg m ⁻³
Hall symbol: -P 1	Mo K α radiation, λ = 0.71073 Å
a = 5.483 (1) Å	Cell parameters from 5537 reflections
b = 10.2092 (15) Å	θ = 2.5–34.9°
c = 14.746 (3) Å	μ = 0.09 mm ⁻¹
α = 74.275 (9)°	T = 90 K
β = 79.727 (6)°	Needle, colourless
γ = 83.410 (8)°	0.35 × 0.27 × 0.22 mm
V = 779.9 (2) Å ³	

Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer	5183 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: fine-focus sealed tube	Rint = 0.023
Graphite	θ_{\max} = 34.9°, θ_{\min} = 2.8°
ω and ϕ scans	h = -8→8
21087 measured reflections	k = -15→16
6349 independent reflections	l = -23→22



Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.113$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0578P)^2 + 0.1462P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.03$	$(\sigma)_{\max} = 0.001$
6349 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.45 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
201 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.28 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: <i>SHELXL97</i> (Sheldrick, 2008), $F_c^* = kF_c[1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$

Composé 40

Sur le spectre RMN ^1H , on peut remarquer un singlet à 10.39 ppm qui correspond au proton NH, ce qui montre que l'alkylation a été effectuée sur un seul azote. Ainsi on remarque un triplet déblindé à 3.94 ppm correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote

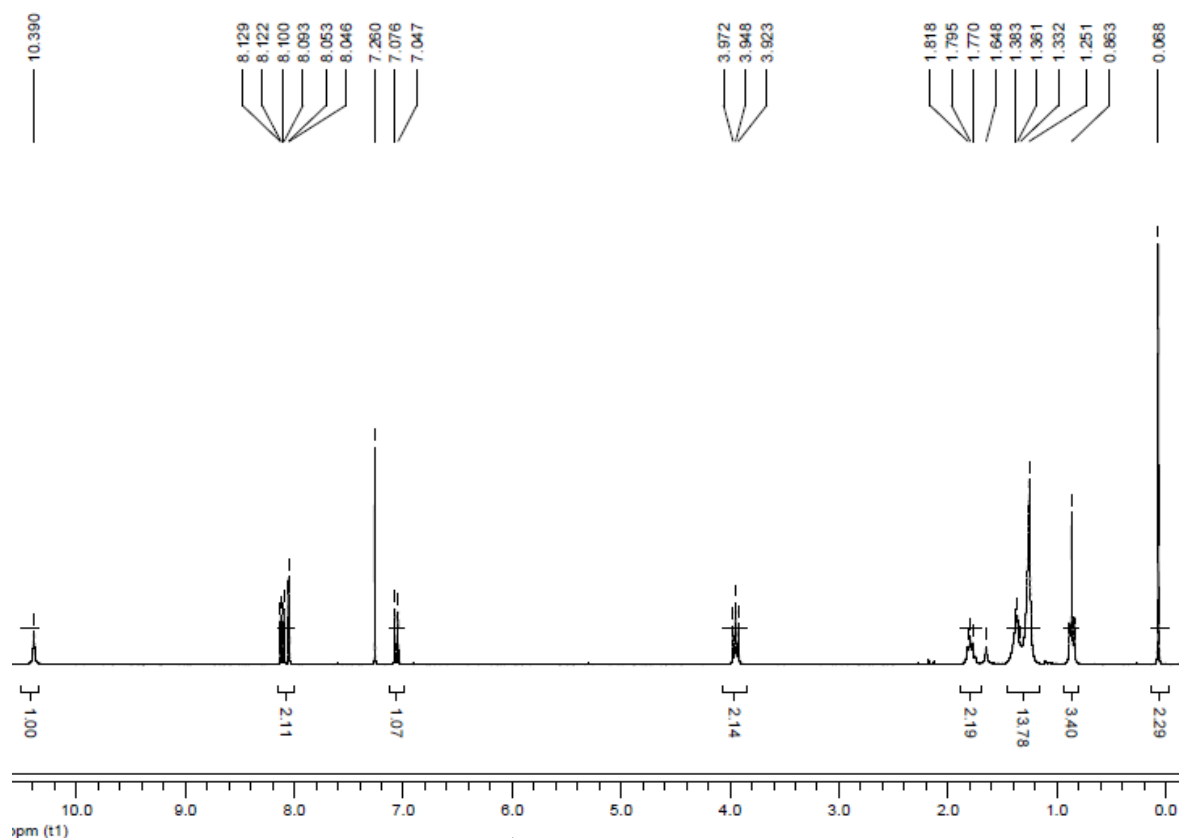


Figure 19 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) du composé **40**



Le spectre ^{13}C du composé **40** montre entre autres le signal relatif au groupement carbonyle à 156 ppm et le signal de groupement méthyle de la chaîne carboné blindé à 14.1 ppm .ainsi que le signal du groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote deblindé à 41.54 ppm.

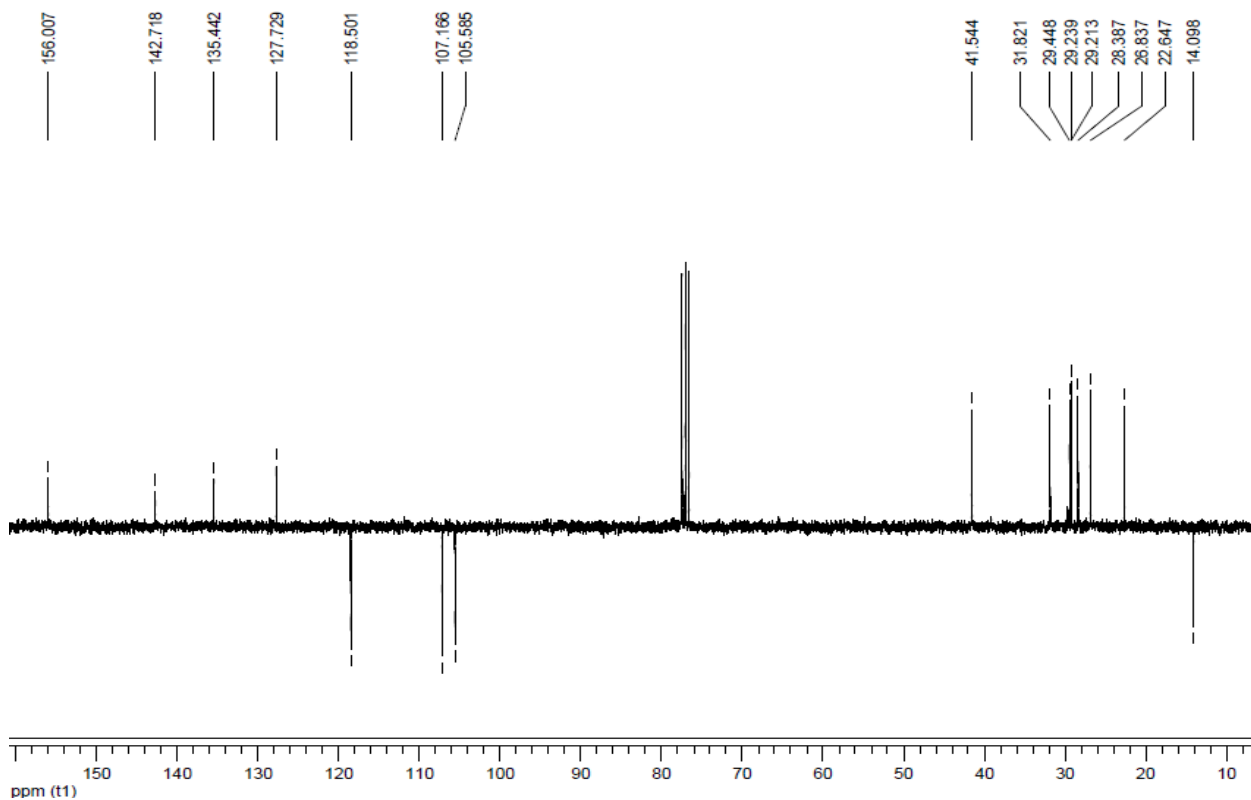


Figure 20 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé **40**



Références

- [1] A. Nabil, H. Qerrich, Y. Kandri Rodi, E. M. El Hadrami, M. Pierrot, E.M. Essassi, *Scientific Study and Research*, **2**, (2005), 155
- [2] Abdelaal, Salma M.; Kong, Suk-Bin; Bauer, Ludwig; *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **29**, (1992) 1069 – 1076
- [3] M. A. Phillips; *J. Chem. Soc.*, **172**, 2393, (1928).
- [4] J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. *Helv. Chimica Acta.*, **34**, (3), (116); 957, (1956).
- [5] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 565, (2002).
- [6] J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, **308**, (1960)
- [7] H. Camp, J. Derk, *Handbook of Am. Chem. Soc.*, 2001, p. 31.
- [8] K. R. Grant, X. Yushi, C.K. Swan, A.S. Nickel Andrew, *Synth Commun.*, **30**, 2001, 4093
- [9] M.K. Das, P.K. Maiti, S. Roy, M. Mittakanli, K.W. Morse, I.H. Hall, *Arch. Pharm-Weinheim* **325** (1992) 267.
- [10] A.M.J. Fichtinger-Schepman, J.L. van der Veer, J.H.J Reedijk, *Biochemistry*, **24**, 1985, 707.
- [11] Y. Ouzidan, Y. Kandri Rodi, N. Saffon, Essassi, E. M. and S. W. Ng *Acta Cryst.* (2010).**E67**, o520.



Partie expérimentale



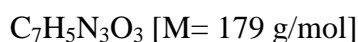
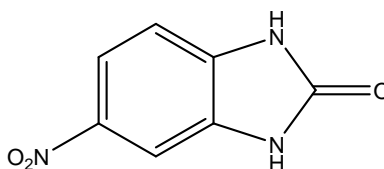
I-synthèse de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 38.

Action de chloroformiate d'éthyle sur le 4-nitro-o-phenylendiamine

A une solution de 1 équivalent (3,9g) du 4-nitro-o-phenylendiamine dans 50 ml de pyridine, on ajoute 1,2 de chloroformiate d'éthyle (V=4,123ml) goutte à goutte sous agitation magnétique à 0°C pendant 15 minutes, ensuite le mélange réactionnel est porté au reflux de la pyridine pendant 24 heures sous agitation magnétique. Après Évaporation de la pyridine à sec, le résidu obtenu est lavé par l'éthanol, ensuite une filtration du composé solide, le précipité obtenu non soluble dans l'eau.

La plaque CCM montrée la présence d'un seul produit.

5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 32



- Rdt= 75% PF(°C)=175°C
- **RMN ¹H (DMSO) δppm:** 11.11, 11.35ppm (s, 1H,2(NH)); 7.83-7.86 (dd, 1H, Harom); 7.63ppm (d, 1H, Harom); 7.02ppm (d, 1H, Harom).
- **RMN ¹³C (DMSO) δppm:** 155.9 (C=O); 141.61, 136.05, 130.08 (Cq); 118.07, 108.35, 104.02 (=CH- arom).

II- Réactivité de dérivés 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 38.

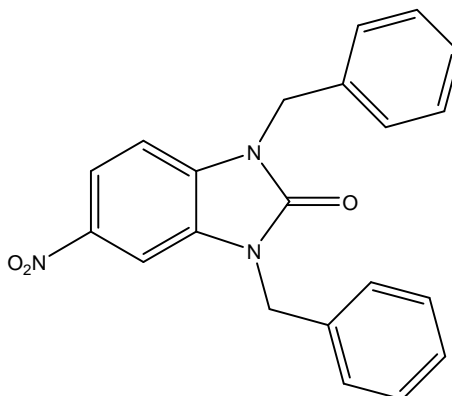
II-1 Action de bromure de benzyle.

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **32** (0.2g), 20ml de DMF, 2,4 équivalent de K₂CO₃ (0,37g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.072g), puis on ajoute goutte à goutte deux équivalents de bromure de benzyle (V=0,257ml). On porte la réaction à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le



desséchant Na_2SO_4 . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/2)). On a pu isoler que le produit dialkylé.

1,3-dibenzyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 33



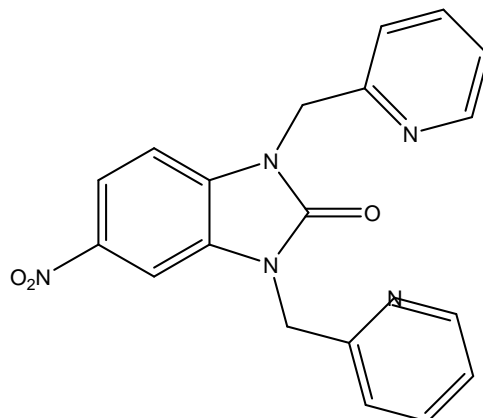
- Rdt (%)= 80% PF (°C)=97°C
- Rf= 0.76 (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/2))
- **RMN¹ H**: 8.01(dd, 1H, H aroma, J=2.1 Hz); 7.81 (d, 1H, H arom, J=2.1 Hz); 7.41-7.33 (d, 1H, H arom, J=8.7 Hz); 5.19(s, 2H, CH₂); 5.19(s, 2H, CH₂).
- **RMN¹³ C**: 154.78 (C=O); 142.72, 135.16, 135.12, 134.34, 129.24 (Cq); 129.12, 129.09, 129.02, 128.3, 128.29, 127.61, 127.50, 118.55, 107.54, 104.03 (CH arom); 45.47, 45.43(C, CH₂).

II-2- Action du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **32** (0.2g), 20ml de DMF, 4 équivalent de K_2CO_3 (0.62g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.072g) et sous agitation on ajoute deux équivalents de bromure de picoline (m=0,36g). On porte la réaction au reflux de 80°C pendant 48heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na_2SO_4 . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/éther de pétrole (2/1)). On a pu isoler que le composé dialkylé.



5-nitro-1,3-bis((pyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **34**



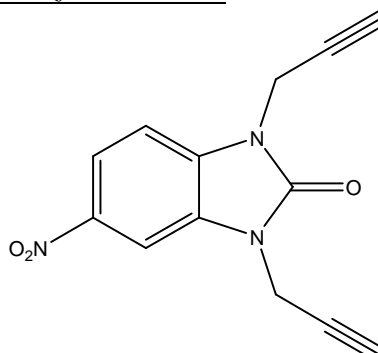
- Rdt=74% PF(°C)=134°C
- Rf= 0.12 (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/2))
- **RMN¹H (DMSO) δ ppm:** 8.47-8.50 (m, 2H, 2CH pyr (=N-CH=)); 5.30 (s, 2H, CH₂-N₁); 5.34 (s, 2H, CH₂-N₃); 7.99-8.053 (m, 2H, CH arom + CH pyr); 7.77-7.83 (m, 2H, CH arom + CH pyr); 7.28-7.39 (m, 5H, CH arom + 4 CH pyr)
- **RMN¹³C (DMSO) δ ppm:** 155.75 (C=O); 155.57, 154.76 (C, Cq pyr); 142.35, 135.47, 130.06 (C, Cq arom); 104.54, 108.73, 118.65 (C, CH arom); 122.09, 122.179, 123.31, 137.61, 149.82 (C, CH pyr); 65.42, 66.16 (C, CH₂).

II-3-Action du bromure de propargyle.

Dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **38** (0.2g), 20ml de DMF, 2,4 équivalent de K₂CO₃ (0,37g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) (0.072g) puis on ajoute goutte à goutte deux équivalents de bromure de propargyle (V=0,2ml). On porte la réaction à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/Hexane (1/2)). On a pu isoler le composé dialkylé.



5-nitro-1,3-dipropargyl-2H-benzimidazole-2-one 35



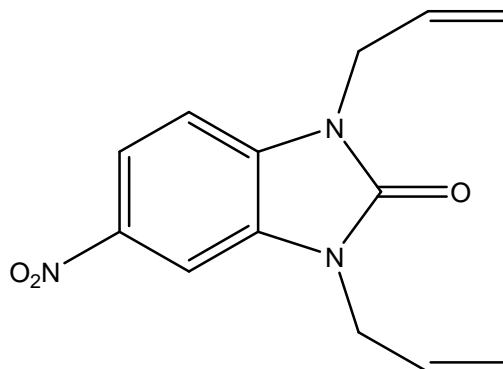
- Rdt= 82%
- Rf= 0,44 (2 éther de pétrole / 1 acétate)
- RMN^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 8.17 (dd, 1H, H arom, J=2.63 Hz); 8.12 (d, 1H, H arom, J=2.07 Hz); 7.29 (d, 1H, H arom, J=8.64); 4.75 (d, 2H, CH_2 , J=1.93 Hz); 4.75 (d, 2H, CH_2 , J=2.05 Hz); 2.41 (t, 1H, $\equiv CH$, J=2.51 Hz); 2.39 (t, 1H, $\equiv CH$, J=2.5 Hz).
- $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) δ ppm: 152.72 (C=O); 143.16, 133.47, 128.47 (Cq); 75.77 (2Cq, -C \equiv); 118.94, 108.01, 104.53 (CH arom); 73.96, 74.10 ($\equiv CH$); 31.07 (2 CH_2).

II-4-Action du bromure d'allyle

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **38** (0.2g), 20ml de DMF, 2,4 équivalent de K_2CO_3 (0.37g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) (0.072g) et sous agitation on ajoute goutte à goutte deux équivalents de bromure d'allyle (V=0,2ml). On porte la réaction au reflux de DMF pendant 48heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na_2SO_4 . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/Hexane (1/2)). On a isolé le composé dialkylé.



1,3-diallyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 36



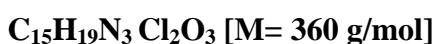
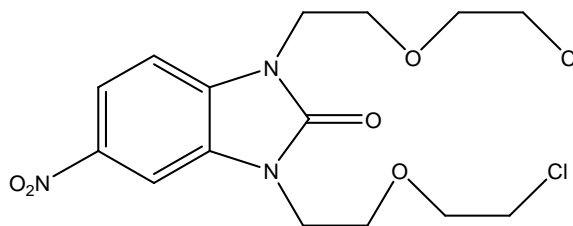
- Rdt=68% PF (°C)=74°C
- Rf= 0.68 (acétate d'éthyle/Hexane (1/2)).
- RMN^1H ($CDCl_3$) δ ppm: 8.05, 8.08 (dd, 1H, Harom); 7.87 (d, 1H, Harom, J=2.1); 7.04 (d, 1H, Harom, J=8.7); 5.86-5.96 (m, 2H, -CH=); 5.20-5.32 (m, 4H, =CH₂); 4.56-4.59 (m, 4H, N-CH₂).
- $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$) δ ppm: 153.96 (C=O); 142.64, 134.39, 129.20 (Cq arom); 118.41, 107.45, 104.04 (C, CH arom); 130.94, 130.98 (C, -CH=); 118.45, 118.54 (=CH₂); 43.87, 43.91 (N-CH₂).

II-5-Action de 1-(2-chloroethoxy)-2-chloroethane

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **38** (0.2g), 20ml de DMF, 2,4 équivalent de K_2CO_3 (0.37g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.072g) et sous agitation on ajoute goutte à goutte deux équivalents de 1-(2-chloroethoxy)-2-chloroethane (V=0,27ml). La réaction se déroule à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduit et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na_2SO_4 . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/éther de pétrole (3/1)). On a pu isoler 2 produits avec des rendements satisfaisants.



1,3-bis(2-(2-chloroethoxy)ethyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 37



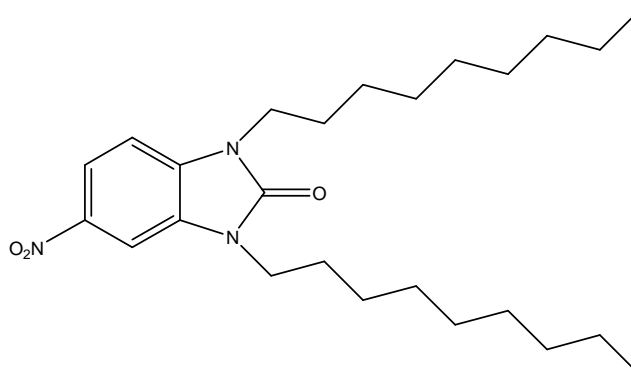
- Rdt=38%
- Rf= 0,52 (1 éther de pétrole / 3 acétate)
- 1H RMN (DMSO); 8.17 (d, 1H, Harom, J=2.4 Hz); 8.02-8.06 (dd, 1H, Harom, J=8.7 Hz); 7.44 (d, 1H, Harom, J=8.7 Hz); 4.10-4.17 (m, 4H, O-CH₂-); 3.78-3.74 (m, 4H, -CH₂-O); 3.63-3.67 (m, 8H, CH₂).
- ^{13}C RMN (DMSO); 154.39 (C=O); 142.10, 135.38, 129.91 (Cq); 118.17, 108,71, 104.9 (CHarom); 70.72, 70.70 (O-CH₂); 68.54, 68.22 (CH₂-O); 43.96, 43.92 (CH₂-Cl); 41.48, 41.39 (N-CH₂)

II-6-Action du bromure de nonyle

Dans un ballon bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one **32** (0.2g), 20ml de DMF, 2,4 équivalent de K₂CO₃ (0,37g) sous agitation pendant 5min, en suite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétrabutyl ammonium (BTBA) (0.072g) puis on ajoute goutte à goutte deux équivalents de bromononyle (V=0,47ml). On porte la réaction à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant: 2 éther de pétrole / 1 acétate) On a pu isoler le produit disubstitué.



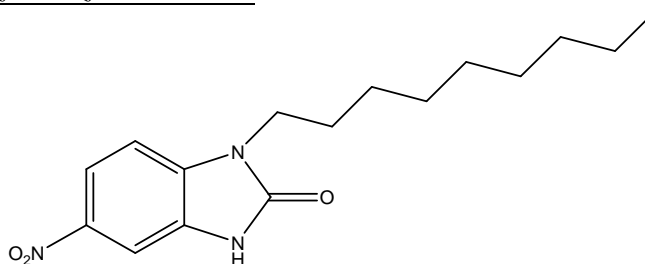
5-nitro-1,3-dinonyl-2H-benzimidazole-2-one 38



- Rdt= 80% PF(°C)> 52°C
- Rf= 0,86 (2 éther de pétrole / 1 acétate)
- **RMN ¹H (DMSO) δppm** 8.07(dd, 1H, Harom, J=9 Hz); 7.86 (d, 1H, Harom, J=1.2 Hz); 7.01(d, 1H, Harom, J=8.7 Hz); 3.88-3.91(m, 4H, N-CH₂-); 1.74-1.76(m, 4H, 2 CH₂); 1.24-1.33 (m, 24H, 12 CH₂); 0.85 (m, 6H, 2 CH₃).
- **RMN ¹³C (DMSO) δppm** : 154.42(C=O); 142.35 , 134.68 , 129.4(Cq); 118.16 , 106.97 , 103.36(C, CHarom); 41.66 , 41.62 , 31.82 , 29.44 , 29.43 , 29.21 , 28.34 , 28.30 , 26.77 , 22.65 (C, CH₂); 14.09, 13.99 (C, CH₃).

En reprenant le même mode opératoire précédent avec 1.5 équivalents de bromure de nonyle , on a pu isoler trois produits avec des rendements satisfaisants, sachant que le produit disubstitué est récupéré avec un rendement de 46%

5-nitro-1-nonyl-2H-benzimidazole-2-one 39

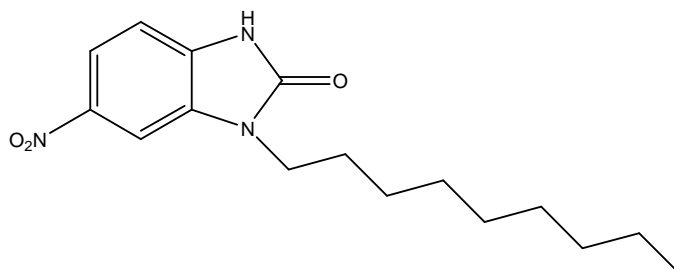


- Rdt= 23% PF(°C)> 120°C
- Rf= 0,42 (2 éther de pétrole / 1 acétate)
- **RMN ¹H (DMSO) δppm** : 9.81(s, 1H, NH); 8.02-8.05(dd, 1H, Harom, J=8.4 Hz); 7.85 (d, 1H, Harom, J=1.2 Hz) 7.12(d, 1H, Harom, J=8.7 Hz); 3.88(t, 2H, N-CH₂, J= 8.7); 1.20-1.80(m, 14H, 7 CH₂); 0.82(t, 3H, CH₃, J= 13.5 Hz).



- **$RMN^{13}C$ (DMSO) δ_{ppm}** : 155.34(C=O) ; 142.45; 133.04; 130.41(Cq); 118.24, 108.51, 103.54 (CHarom) ; 41.47; 31.92; 29.72; 29.69; 29.62 ; 29.57 ; 29.35; 29.23 ; 28.31; 26.81; 22.70; (C, CH₂) ; 14.31 (C, CH₃)

6-nitro-1-nonyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 40



C₁₆H₂₃N₃O₃ [M= 305 g/mol]

- Rdt= 12% PF(°C)>134°C
- Rf= 0,24 (2 éther de pétrole / 1 acétate)
- **RMN^1H (DMSO) δ_{ppm}** : 10.39(s, 1H, NH); 8.09-8.13(dd, 1H, Harom); 8.05(d, 1H, Harom, J=8.7 Hz); 7.05(d, 1H, Harom, J=8.7); 3.94(t, 2H, N-CH₂, J=14.7Hz); 0.07 (t, 3H, CH₃); 0.86-1.81 (m, 14H, 7 CH₂).
- **$RMN^{13}C$ (DMSO) δ_{ppm}** : 156(C=O); 142.71, 135.44, 127.72 (Cq, Carom); 118.32 , 107.16 , 106.66(C, CHarom); 41.54, 31.82, 29.44, 29.23, 29.21, 28.38, 26.83, 22.64 (C, CH₂); 14.10 (CH₃).



Conclusion

Le travail que nous avons présenté dans cette mémoire au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) a pour objectif, la synthèse de nouveaux hétérocycles en série des 5-nitro-1,3-benzimidazole-2-ones fonctionnalisées en position 1,3 qui pourraient présenter des activités pharmacologiques potentielles, en traitant ces derniers par des différents agents alkylants pour l'obtention des hétérocycles avec des rendements satisfaisant, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons décrit un petit rappel bibliographique concernant la synthèse et la réactivité des dérivés benzimidazole vis à vis des différents agents alkylants.

Dans la deuxième partie nous avons présenté les différents composés synthétisés durant le stage, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase Solide/Liquide. Les structures de ces différents produits ont été déterminées par voie spectroscopique : RMN ^1H , RMN ^{13}C , RX qui confirment que ces réactions sont préférentiellement concertées et correspondent bien aux structures d'analyses.

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire n'est qu'un début d'une vaste étude expérimentale concernant la synthèse de nouvelles molécules renfermant, le noyau de la 5-nitro-1,3-benzimidazole-2-one pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En **perspective** d'avenir, nous envisagerons de :

- Faire des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 par l'oxime et l'azide sur les deux composés 5-nitro-1,3-diallyle-1,3-benzimidazole-2-one et 5-nitro-1,3-dipropargyle-1,3-benzimidazole-2-one.
- Utiliser le 5-nitro-1,3-bis((pyridin-2-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one comme un ligand dans les réactions de complexation des métaux.
- Réduire le groupement nitro (position 5) en groupement amine par Zn/MeOH pour ajouter des nouveaux composés hétérocycliques sur notre composé.



Annexe

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	0.92795 (11)	1.07035 (6)	0.37556 (4)	0.01618 (12)
O2	0.40529 (12)	0.45052 (6)	0.71989 (4)	0.02109 (13)
O3	0.12666 (12)	0.41865 (6)	0.64166 (5)	0.02143 (13)
N1	0.78463 (12)	0.88673 (7)	0.50035 (5)	0.01369 (12)
H1	0.8751	0.8904	0.5431	0.016*
N2	0.61923 (12)	0.93607 (7)	0.36748 (4)	0.01292 (12)
N3	0.29292 (13)	0.48382 (7)	0.65097 (5)	0.01591 (13)
C1	0.79248 (13)	0.97452 (8)	0.41127 (5)	0.01294 (13)
C2	0.50448 (13)	0.82444 (7)	0.42883 (5)	0.01255 (13)
C3	0.61268 (13)	0.79137 (8)	0.51286 (5)	0.01240 (13)
C4	0.54726 (13)	0.68061 (8)	0.58770 (5)	0.01379 (13)
H4	0.6229	0.6565	0.6437	0.017*
C5	0.36219 (13)	0.60623 (7)	0.57568 (5)	0.01384 (13)
C6	0.24677 (14)	0.63920 (8)	0.49481 (6)	0.01500 (13)
H6	0.1193	0.5860	0.4912	0.018*
C7	0.31799 (14)	0.75013 (8)	0.41917 (5)	0.01431 (13)
H7	0.2421	0.7740	0.3632	0.017*
C8	0.56136 (14)	1.00911 (8)	0.27295 (5)	0.01453 (13)
H8A	0.6475	1.0948	0.2508	0.017*
H8B	0.3804	1.0338	0.2778	0.017*
C9	0.63787 (14)	0.92606 (8)	0.19926 (5)	0.01496 (13)
H9A	0.5714	0.9758	0.1402	0.018*
H9B	0.5589	0.8382	0.2237	0.018*
C10	0.91760 (14)	0.89612 (8)	0.17380 (5)	0.01536 (14)
H10A	0.9848	0.8397	0.2311	0.018*
H10B	1.0005	0.9829	0.1522	0.018*
C11	0.97314 (15)	0.82089 (8)	0.09493 (6)	0.01648 (14)
H11A	0.8959	0.7325	0.1186	0.020*
H11B	0.8936	0.8751	0.0400	0.020*
C12	1.24889 (15)	0.79376 (8)	0.06003 (6)	0.01714 (14)
H12A	1.3281	0.7349	0.1137	0.021*



H12B	1.3293	0.8813	0.0386	0.021*
C13	1.29159 (14)	0.72462 (8)	-0.02204 (6)	0.01650 (14)
H13A	1.2188	0.6349	0.0010	0.020*
H13B	1.2018	0.7809	-0.0735	0.020*
C14	1.56428 (15)	0.70296 (8)	-0.06374 (6)	0.01707 (14)
H14A	1.6346	0.7928	-0.0918	0.020*
H14B	1.6575	0.6522	-0.0118	0.020*
C15	1.59873 (15)	0.62433 (9)	-0.14015 (6)	0.01812 (15)
H15A	1.5350	0.5330	-0.1111	0.022*
H15B	1.4981	0.6728	-0.1903	0.022*
C16	1.86819 (17)	0.60708 (10)	-0.18635 (7)	0.02506 (18)
H16A	1.9271	0.6967	-0.2215	0.038*
H16B	1.8795	0.5492	-0.2304	0.038*
H16C	1.9712	0.5643	-0.1368	0.038*

Atomic displacement parameters (Å^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0.0171 (2)	0.0163 (3)	0.0153 (2)	-0.00631 (19)	-0.00140 (19)	-0.0029 (2)
O2	0.0265 (3)	0.0195 (3)	0.0162 (3)	-0.0041 (2)	-0.0049 (2)	-0.0008 (2)
O3	0.0224 (3)	0.0188 (3)	0.0235 (3)	-0.0096 (2)	-0.0006 (2)	-0.0048 (2)
N1	0.0147 (3)	0.0147 (3)	0.0125 (3)	-0.0040 (2)	-0.0026 (2)	-0.0035 (2)
N2	0.0138 (3)	0.0137 (3)	0.0117 (3)	-0.0029 (2)	-0.0018 (2)	-0.0032 (2)
N3	0.0177 (3)	0.0143 (3)	0.0153 (3)	-0.0031 (2)	0.0006 (2)	-0.0044 (2)
C1	0.0130 (3)	0.0138 (3)	0.0126 (3)	-0.0014 (2)	-0.0010 (2)	-0.0048 (2)
C2	0.0120 (3)	0.0132 (3)	0.0126 (3)	-0.0014 (2)	-0.0005 (2)	-0.0043 (2)
C3	0.0119 (3)	0.0133 (3)	0.0130 (3)	-0.0020 (2)	-0.0009 (2)	-0.0052 (2)
C4	0.0143 (3)	0.0145 (3)	0.0128 (3)	-0.0020 (2)	-0.0011 (2)	-0.0041 (2)
C5	0.0147 (3)	0.0123 (3)	0.0141 (3)	-0.0024 (2)	0.0000 (2)	-0.0034 (2)
C6	0.0140 (3)	0.0150 (3)	0.0168 (3)	-0.0028 (2)	-0.0017 (2)	-0.0051 (3)
C7	0.0132 (3)	0.0159 (3)	0.0148 (3)	-0.0020 (2)	-0.0030 (2)	-0.0046 (2)
C8	0.0158 (3)	0.0147 (3)	0.0125 (3)	0.0003 (2)	-0.0026 (2)	-0.0028 (2)
C9	0.0157 (3)	0.0172 (3)	0.0125 (3)	-0.0017 (2)	-0.0026 (2)	-0.0043 (2)
C10	0.0163 (3)	0.0171 (3)	0.0135 (3)	-0.0011 (2)	-0.0024 (2)	-0.0053 (3)
C11	0.0173 (3)	0.0189 (3)	0.0142 (3)	-0.0006 (3)	-0.0017 (2)	-0.0065 (3)
C12	0.0179 (3)	0.0196 (4)	0.0153 (3)	-0.0003 (3)	-0.0029 (3)	-0.0071 (3)
C13	0.0168 (3)	0.0184 (3)	0.0150 (3)	-0.0001 (3)	-0.0020 (2)	-0.0063 (3)
C14	0.0173 (3)	0.0181 (3)	0.0157 (3)	-0.0004 (3)	-0.0015 (3)	-0.0053 (3)
C15	0.0200 (3)	0.0183 (4)	0.0157 (3)	0.0012 (3)	-0.0015 (3)	-0.0056 (3)
C16	0.0217 (4)	0.0302 (5)	0.0221 (4)	0.0022 (3)	0.0013 (3)	-0.0094 (3)



Geometric parameters (Å, °)

O1—C1	1.2387 (9)	C9—H9A	0.9900
O2—N3	1.2313 (9)	C9—H9B	0.9900
O3—N3	1.2352 (9)	C10—C11	1.5297 (11)
N1—C1	1.3715 (10)	C10—H10A	0.9900
N1—C3	1.3864 (9)	C10—H10B	0.9900
N1—H1	0.8800	C11—C12	1.5268 (11)
N2—C1	1.3838 (10)	C11—H11A	0.9900
N2—C2	1.3842 (10)	C11—H11B	0.9900
N2—C8	1.4628 (10)	C12—C13	1.5303 (11)
N3—C5	1.4646 (10)	C12—H12A	0.9900
C2—C7	1.3893 (10)	C12—H12B	0.9900
C2—C3	1.4109 (10)	C13—C14	1.5272 (11)
C3—C4	1.3787 (11)	C13—H13A	0.9900
C4—C5	1.3970 (11)	C13—H13B	0.9900
C4—H4	0.9500	C14—C15	1.5263 (11)
C5—C6	1.3924 (11)	C14—H14A	0.9900
C6—C7	1.3930 (11)	C14—H14B	0.9900
C6—H6	0.9500	C15—C16	1.5246 (12)
C7—H7	0.9500	C15—H15A	0.9900
C8—C9	1.5266 (11)	C15—H15B	0.9900
C8—H8A	0.9900	C16—H16A	0.9800
C8—H8B	0.9900	C16—H16B	0.9800
C9—C10	1.5284 (11)	C16—H16C	0.9800
C1—N1—C3	109.78 (6)	C9—C10—C11	110.76 (6)
C1—N1—H1	125.1	C9—C10—H10A	109.5
C3—N1—H1	125.1	C11—C10—H10A	109.5
C1—N2—C2	109.39 (6)	C9—C10—H10B	109.5
C1—N2—C8	124.01 (6)	C11—C10—H10B	109.5
C2—N2—C8	126.52 (6)	H10A—C10—H10B	108.1
O2—N3—O3	123.41 (7)	C12—C11—C10	114.85 (6)
O2—N3—C5	118.20 (7)	C12—C11—H11A	108.6
O3—N3—C5	118.39 (7)	C10—C11—H11A	108.6
O1—C1—N1	127.21 (7)	C12—C11—H11B	108.6
O1—C1—N2	125.74 (7)	C10—C11—H11B	108.6
N1—C1—N2	107.04 (6)	H11A—C11—H11B	107.5
N2—C2—C7	131.59 (7)	C11—C12—C13	112.22 (6)
N2—C2—C3	106.99 (6)	C11—C12—H12A	109.2
C7—C2—C3	121.42 (7)	C13—C12—H12A	109.2



C4—C3—N1	131.24 (7)	C11—C12—H12B	109.2
C4—C3—C2	121.98 (7)	C13—C12—H12B	109.2
N1—C3—C2	106.77 (6)	H12A—C12—H12B	107.9
C3—C4—C5	115.49 (7)	C14—C13—C12	114.38 (7)
C3—C4—H4	122.3	C14—C13—H13A	108.7
C5—C4—H4	122.3	C12—C13—H13A	108.7
C6—C5—C4	123.69 (7)	C14—C13—H13B	108.7
C6—C5—N3	118.32 (7)	C12—C13—H13B	108.7
C4—C5—N3	117.95 (7)	H13A—C13—H13B	107.6
C5—C6—C7	120.08 (7)	C15—C14—C13	112.45 (7)
C5—C6—H6	120.0	C15—C14—H14A	109.1
C7—C6—H6	120.0	C13—C14—H14A	109.1
C2—C7—C6	117.29 (7)	C15—C14—H14B	109.1
C2—C7—H7	121.4	C13—C14—H14B	109.1
C6—C7—H7	121.4	H14A—C14—H14B	107.8
N2—C8—C9	113.04 (6)	C16—C15—C14	113.56 (7)
N2—C8—H8A	109.0	C16—C15—H15A	108.9
C9—C8—H8A	109.0	C14—C15—H15A	108.9
N2—C8—H8B	109.0	C16—C15—H15B	108.9
C9—C8—H8B	109.0	C14—C15—H15B	108.9
H8A—C8—H8B	107.8	H15A—C15—H15B	107.7
C8—C9—C10	115.31 (6)	C15—C16—H16A	109.5
C8—C9—H9A	108.4	C15—C16—H16B	109.5
C10—C9—H9A	108.4	H16A—C16—H16B	109.5
C8—C9—H9B	108.4	C15—C16—H16C	109.5
C10—C9—H9B	108.4	H16A—C16—H16C	109.5
H9A—C9—H9B	107.5	H16B—C16—H16C	109.5
C3—N1—C1—O1	-178.59 (7)	C3—C4—C5—N3	177.28 (6)
C3—N1—C1—N2	1.29 (8)	O2—N3—C5—C6	175.91 (7)
C2—N2—C1—O1	179.64 (7)	O3—N3—C5—C6	-3.41 (11)
C8—N2—C1—O1	-3.45 (12)	O2—N3—C5—C4	-1.82 (10)
C2—N2—C1—N1	-0.24 (8)	O3—N3—C5—C4	178.86 (7)
C8—N2—C1—N1	176.67 (6)	C4—C5—C6—C7	1.40 (12)
C1—N2—C2—C7	178.96 (8)	N3—C5—C6—C7	-176.19 (7)
C8—N2—C2—C7	2.15 (13)	N2—C2—C7—C6	178.47 (7)
C1—N2—C2—C3	-0.87 (8)	C3—C2—C7—C6	-1.72 (11)
C8—N2—C2—C3	-177.68 (6)	C5—C6—C7—C2	-0.33 (11)
C1—N1—C3—C4	176.91 (8)	C1—N2—C8—C9	113.65 (8)
C1—N1—C3—C2	-1.82 (8)	C2—N2—C8—C9	-69.97 (9)
N2—C2—C3—C4	-177.25 (7)	N2—C8—C9—C10	-66.44 (9)
C7—C2—C3—C4	2.90 (11)	C8—C9—C10—C11	-176.26 (6)
N2—C2—C3—N1	1.62 (8)	C9—C10—C11—C12	176.47 (7)
C7—C2—C3—N1	-178.23 (7)	C10—C11—C12—C13	-177.19 (7)
N1—C3—C4—C5	179.65 (7)	C11—C12—C13—C14	176.46 (7)
C2—C3—C4—C5	-1.79 (11)	C12—C13—C14—C15	175.71 (7)
C3—C4—C5—C6	-0.32 (11)	C13—C14—C15—C16	177.26 (7)
