



Année Universitaire : 2016-2017

**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

***Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivant
de la 5-nitro-benzimidazolone à visée biologique***

Présenté par:

BELMKADEM Abdellah

Encadré par:

P^r : BOUAYAD Abdelouahed

Soutenu Le 15 juin 2017 devant le jury composé de:

- P^r : A. BOUAYAD
- P^r : S. CHAKROUNE
- P^r : Y. KANDRI RODI



Stage effectué à : **Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée FST**

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



Nom et prénom: BELMKADEM Abdellah

Année Universitaire : 2016/2017

Titre: Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivant de la 5-nitro-benzimidazolone à visée biologique

Résumé

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie et de la Matière Condensée à la faculté des science et technique de Fès .Il nous a permis de synthétiser de nouveaux hétérocycles en serie benzimidazolone.

Dans la premiere partie, nous avons mis au point la synthèse et la réactivité des benzimidazoles .

la deuxieme partie à été consacré , la preparation de nouveaux systems hétérocycles incluent le motif benzimidazolone par condensation des halogénures d'alkyles avec 5-nitro-1H-benzo(d) imidazol-2(3H)-one.

Mots-clés: benzimidazole / benzimidazolone / alkyle / catalyse par transfert de phase



Mots clés :

DEDICACE

À

mes chers Parents Pour leur soutien, leur patience, leur sacrifice et leur amour.

À

*mes frères et mes sœurs À mes cher ami (e) s, et enseignants. À tout qu'on collaboré de
prés ou de loin à l'élaboration de ce travail. Que dieu leur accorde santé et prospérité*

Remerciements

Je veux exprimer par ces quelques lignes de remerciements ma gratitude envers tous ceux en qui, par leur présence, leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils j'ai trouvé courage afin d'accomplir ce projet.

Je commence par remercier Monsieur BOUAYAD Abdelouahed qui m'a fait l'honneur d'être mon encadrant. Je le remercie profondément pour son encouragement continu et aussi d'être toujours là pour m'écouter, m'aider et me guider à retrouver le bon chemin par son sagesse et ses précieux conseils, ce qui m'a donné la force et le courage d'accomplir ce projet.

Je tiens à remercier également tous les membres de jury Y.KANDRI.RODI et S.CHAKROUNE de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.

Mes vifs remerciements s'adressent également aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Enfin, je ne peux achever ce projet sans exprimer ma gratitude à tous les enseignants de la faculté des sciences et technique de Fés, pour leur dévouement et leur assistance tout au long de notre formation.

Liste des abréviations

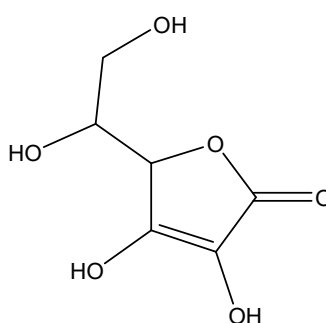
Δ	Chauffage
°C	Degré Celsius
Ar	Aromatique
BTBA	Bromure de tétrabutyle ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cq	Carbone quaternaire
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
DCM	Dichlorométhane
DMF	N,N-diméthylformamide
EtOH	Ethanol
F(°C)	Point de fusion
h	Heure
J	Constante de couplage
m	Multiplet
<i>o</i>	Ortho
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
Rf	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
s	Singulet
t	triplet

SOMMAIRE

Introduction générale.....	1
Partie bibliographie.....	4
Introduction	4
I-Synthèse et réactivité des benzimidazoles.....	4
II . Applications des benzimidazole.....	14
Partie théorique.....	18
I.synthèse de la 5-nitro-1H-benzo(d) imidazol-2(3H)one.....	18
II-réactivités de 5-nitro-1H-benzo(d) imidazol-2(3H)-one.....	19
1. L'action d'iodure d'éthyle sur benzimidazolone 12	20
2.Action du chloroformiate d'éthyle sur benzimidazolone 13	22
3.Action du chlorure de benzyle sur benzimidazolone 14 et 15	24
4.Action de la bromure d'allyle sur benzimidazolone 16 et 17	27
5.Action de la bromure de propargyle sur benzimidazolone 18	32
6.Action de la iodure de méthyle sur benzimidazolone 19	34
Partie expérimentale.....	37
Conclusion et perspective.....	44

Introduction générale

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



Vitamine C

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

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

La chimie des hétérocycles azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'études au laboratoire ; en particulier, le développement des dérivés de l'imidazopyridine et du benzimidazole qui a connu, dans les dernières années, un essor considérable suite aux activités biologiques présentées par ce type de composé.

Les dérivés du benzimidazole sont dotés d'activités antivirales, antiulcéreuses, anti hypertensives et anticancéreuses [2-3]. Les hétérocycles renfermant le noyau benzimidazole sont également des antagonistes d'un certain nombre de récepteurs biologiques, à savoir : angiotensine II et prostaglandine D2 [4]. De même, l'oméprazole [5] et lanzor [6] qui font partie de cette famille

constituent des principes actifs dans les médicaments destinés au traitement de reflux et ulcères gastroduodénaux.

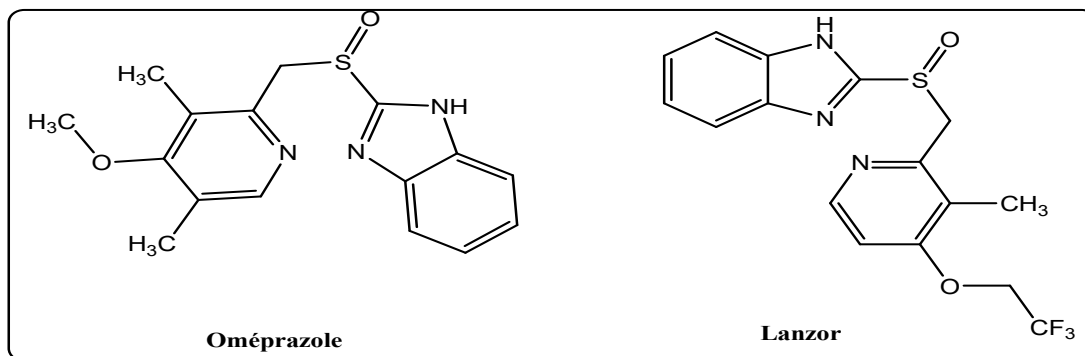


Figure 2

Les 1,2,3-triazoles sont aussi des hétérocycles très recherchés de la chimie organique, en raison de ses multiples applications industrielles, agrochimiques, pharmaceutiques, et biologiques [7-8]. La voie la plus utilisée et la plus performante pour les synthétiser est la cycloaddition dipolaire 1,3. Ce type de réaction a connu un développement considérable à la suite des travaux de Huisgen [9-10] proposant comme mécanisme l'aspect concerté [10] de type $\pi 4s-\pi 2s$ permis par les règles de Woodward-Hoffmann [11]. Notons que cet aspect diffère de l'interprétation radicalaire proposée par Fireston [12,13].

Références

- [1] A. Stoll. *Helvi. Chim. Acta.* **28**, 1283, **1945**.
- [2] Y.H. Lee et S.G. Pavlostathis, *Water Research*, **38**, 1838 **2004**
- [3] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), « Dictionary of Alkaloids,» Chapman &Hall, *New York*, **1989**.
- [4] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **98**, 863 **1998**.
- [5] Remedios T. Mabayo, Mitsuhiro Furuse, Jun-ichi Okumura, *European Journal of Pharmacology*, **273**,161 **1995**.
- [6] S. Melnichouk, R.M. Friendship, C.E. Dewey, and R. Bildfell, *Can J. Vet Res*, **63**, 248 **1999**.
- [7] V. V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **41**, 2596, **2002**.
- [8] K. Sivakumar, F. Xie, B.M. Cash, S. Long, H.N. Barnhill and Q. Wang, *Organic. Letters.* **6**, 4603, **2004**.
- [9] R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.*, **12**, 565, **1963**.
- [10] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **41**, 403, **1976**.
- [11] R. B.Woodward and R. Hoffman, *Verlag chemie*, **1970**.
- [12] R. A. Firestone, *J. Org.chem.*, **32**, 2285, **1968**.
- [13] R. A. Firestone, *J.chem. Soc.*, (A), 1570, **1970**.

Partie bibliographique

Introduction

Les réactions faisant intervenir l'*o*-phénylènediamine avec des composés susceptibles d'apporter le carbone qui occupera la position 2 de l'hétérocycle tels que les aldéhydes et acides carboxyliques, sont les méthodes les plus utilisées pour accéder aux benzimidazoles. Cependant, ces hétérocycles peuvent être également obtenus à partir de l'aniline et ses dérivés ou à partir des dérivés imidazoliques ou à partir d'autres systèmes hétérocycliques.

I-Synthèse et réactivité des benzimidazoles

1.1. Synthèse des benzimidazoles

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

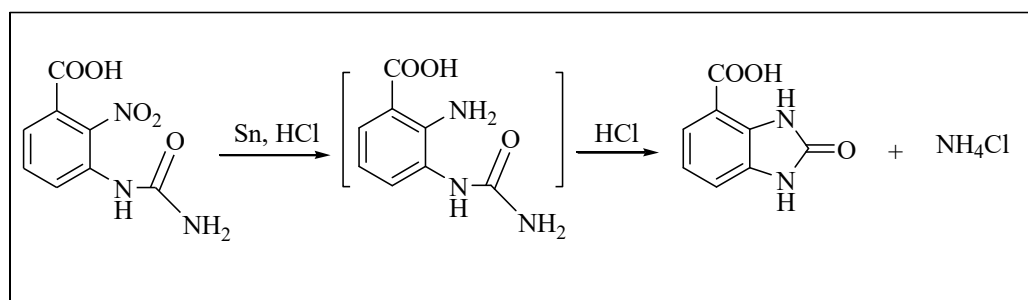


Figure 4

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

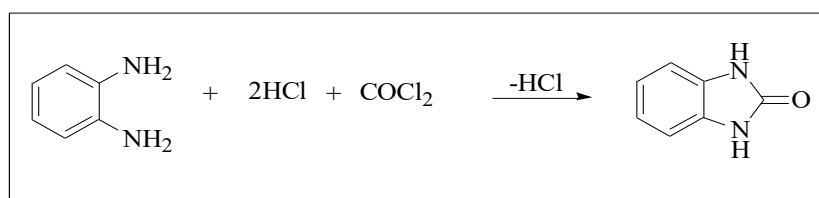


Figure 5

Selon les travaux de Raiford et coll. [3], les benzimidazol-2-ones peuvent être préparés à partir de N-carbophenoxy-*o*-phénylènediamine en présence d'une solution d'hydroxyde de potassium.

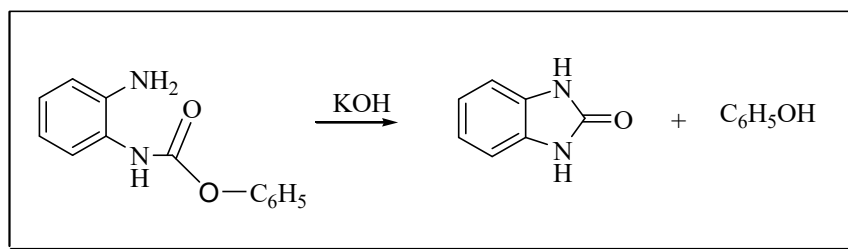


Figure 6

Bhanage et coll. [4] ont pu obtenir la 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one à l'aide de l'urée avec l'*o*-phénylenediamine dans le DMF selon une réaction thermique allant jusqu'à 150°C et sous pression (80KPa), la réaction donne presque quantitativement la 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one. Cependant, lorsque cette réaction est effectuée sans solvant, le rendement en produit diminue sensiblement de 98% à 66%.

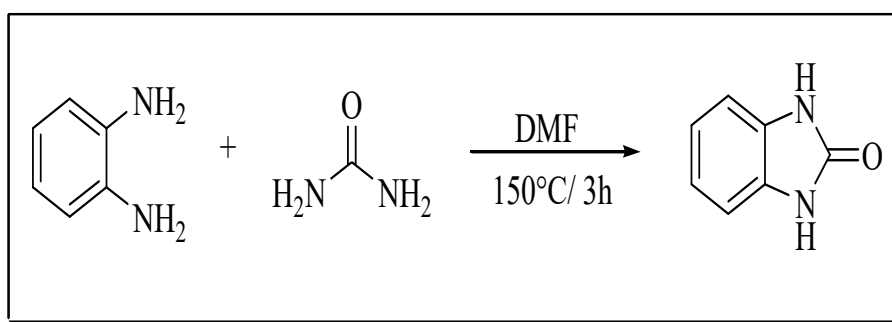


Figure 7

Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoliques ont été synthétisés avec des rendements allant de 50 à 75%, par condensation à 100°C des quantités équimolaires de l'hydroxybenzaldéhydes avec l'acide diaminobenzoïque (ou son ester) dans le N,N-diméthylacétamide, en présence d'hydrosulfite de sodium [5].

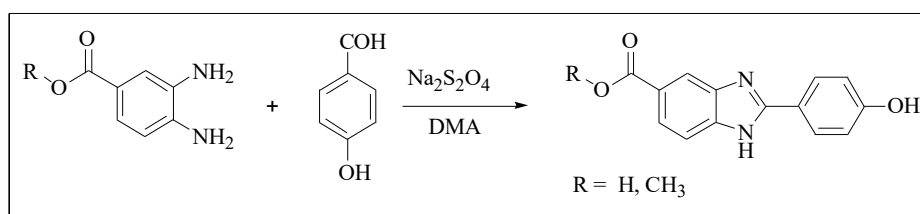


Figure 8

Cao et al. [6] ont réalisé la condensation de 4-nitrobenzaldéhyde avec l'orthophénylenediamine, cette réaction leur permet la synthèse de 2-(4-nitrophenyl)-1H-benzo[d]imidazole avec un bon rendement.

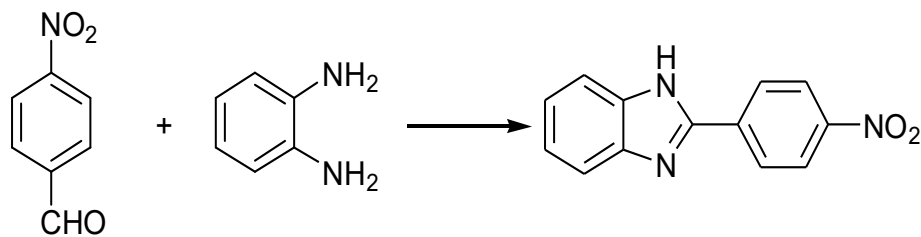


Figure 9

Mentese et al. [7] ont développé une nouvelle voie de synthèse des benzimidazoles, en effet, cette équipe de recherche a réussi à synthétiser une série des benzimidazoles qui sont avérés des inhibiteurs puissants de l'urease, le précurseur de départ utilisé est le cyclopropanecarbonitrile. Les différentes étapes de cette synthèse sont illustrées dans le schéma réactionnel ci-dessous.

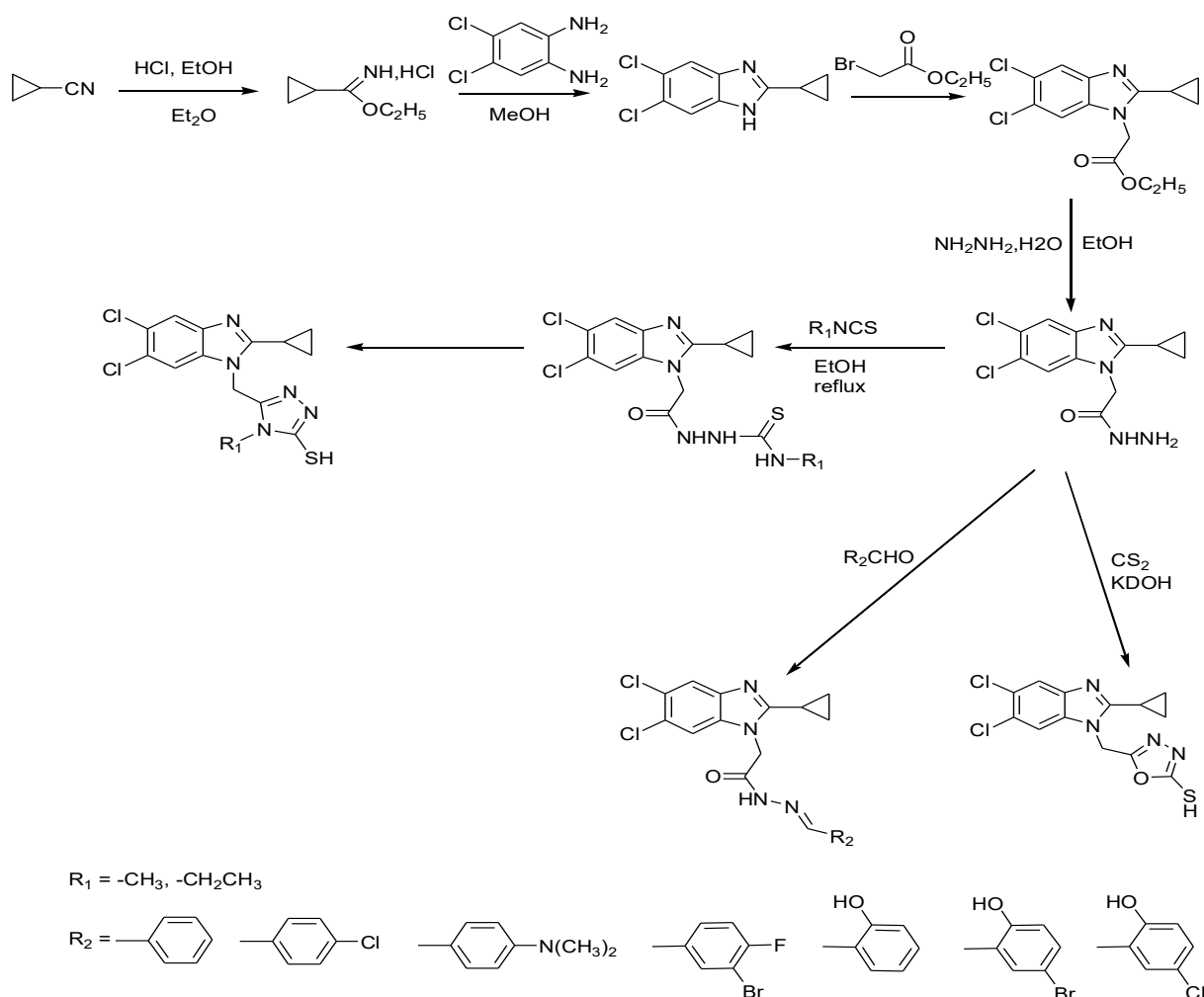


Figure 10

Au cours de ces travaux de synthèse sur les quinoxalines, Adlington [8] a isolé un benzimidazole inattendu : l'addition de l'o-phénylenediamine sur un système tricarbonylé au reflux de

l'éthanol ne conduisait pas comme prévue à la formation d'une quinoxaline, mais à celle d'un benzimidazole (Figure 11).

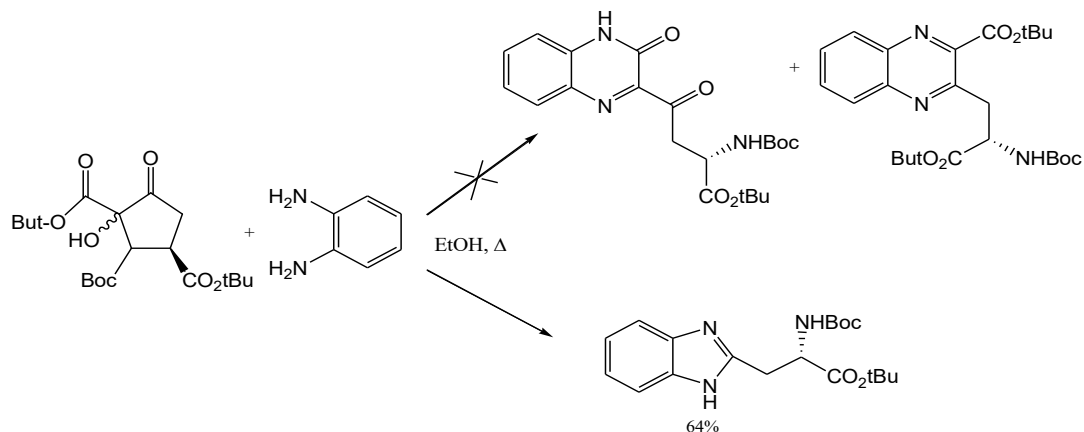


Figure 11

Sharma et al. [9] ont mis au point la synthèse de nouveaux agents anti-inflammatoires et antioxydants. La première étape de cette réaction consiste à la condensation de l'*o*-phénylènediamine et l'acide butanoïque au reflux. Par la suite, des réaction d'alkylation et de nitration conduisent aux produits désirés selon le schéma réactionnel ci-dessous.

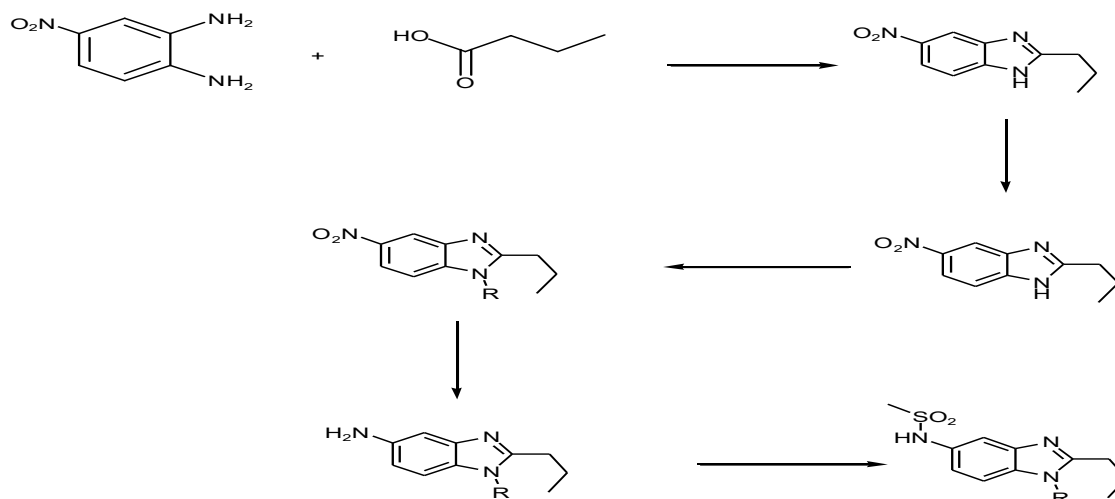


Figure 12

En chauffant l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydroacétique dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) pendant 12h, Elazzaoui et coll. ont obtenu deux benzimidazoles (2-

méthyl et 2-oxo) ; cette réaction s'accompagne de la formation de deux dérivés de la 1,5-benzodiazépines [10] (figure 13).

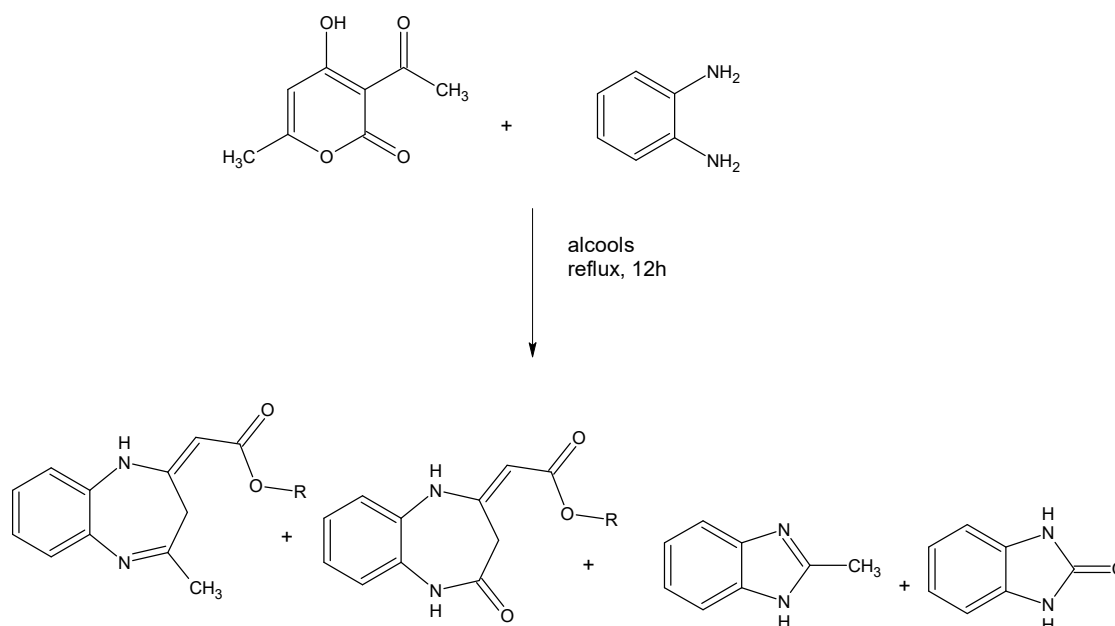


Figure 13

Une nouvelle méthode de synthèse très efficace a été développée par Yang et coll. [11] ; ainsi, des séries de benzimidazole substituées en position 2 ont été préparées en une seule étape par réduction de l'*o*-nitroaniline au moyen du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en présence des aldéhydes (figure 14).

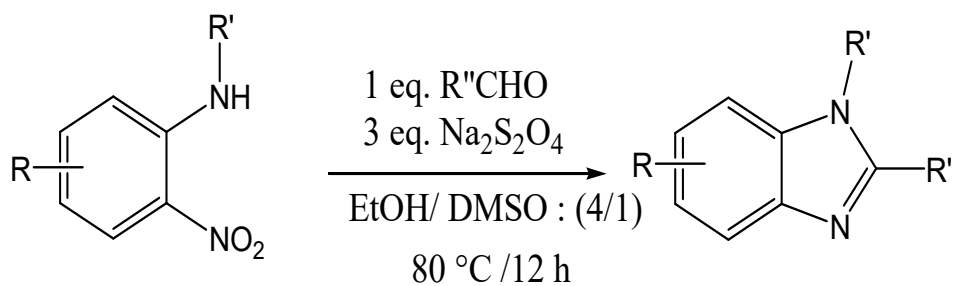


Figure 14

Les mêmes auteurs [11] ont également utilisé le 1,3-bis(dibromométhyl)benzène comme agent de cyclisation pour la préparation d'un bis-benzimidazole, en mettant en réaction un excès de l'*o*-phénylendiamine (figure 15).

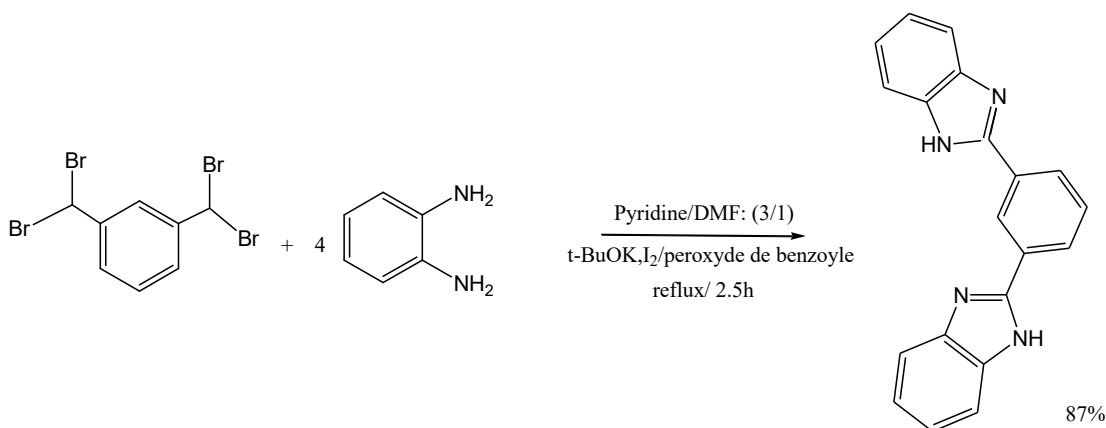


Figure 15

El Azzaoui et coll. [12] ont préparé la 2-[(5-méthyl-1-pyridine-2-yl)pyrazol-3-yl]méthyle]benzimidazole par action de la 2-hydrazinopyridine sur la 4-acétylidène-1,5-benzodiazépine-2-one (figure 16).

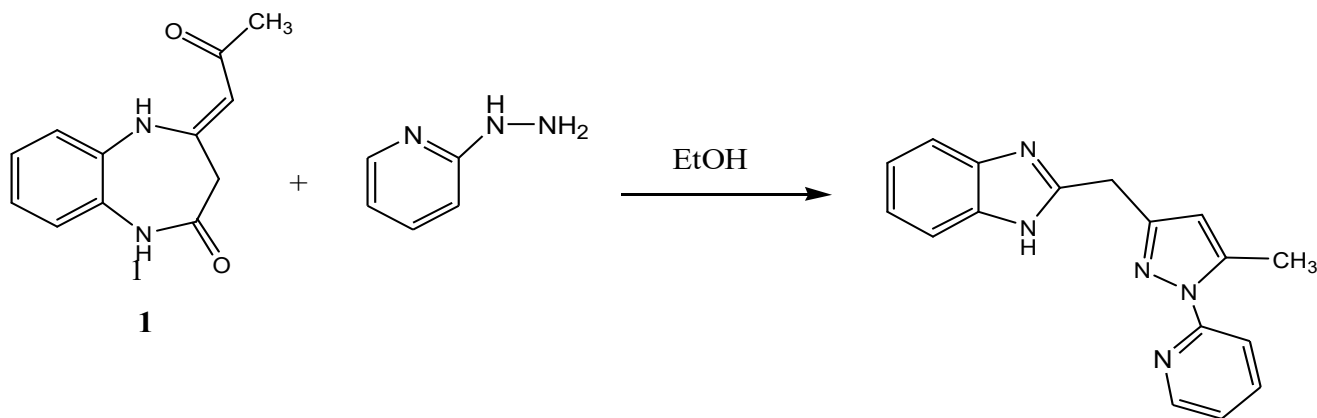


Figure 16

Salehi et coll. [13] ont publié une série de dérivés benzimidazoliques par réaction de l'*o*-phénylëndiamine avec différents aldéhydes aromatiques, ils ont déduit que les rendements du composé **2a** dépendant de la nature du solvant utilisé.

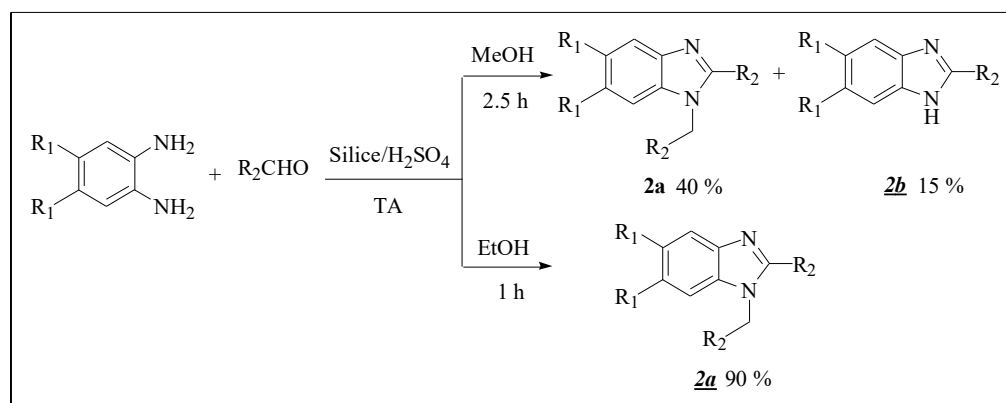


figure 17

De nouvelles benzimidazoles ont été rapportées par Bahrami et coll. [14] en faisant réagir des dérivés d'*o*-phénylènediamine avec des aldéhydes aromatiques, en présence de peroxyde d'hydrogène et d'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile. La réaction se fait dans un temps allant de 30 à 50 minutes à température ambiante et conduit aux dérivés du 2-arylbenzimidazole avec de bons rendements.

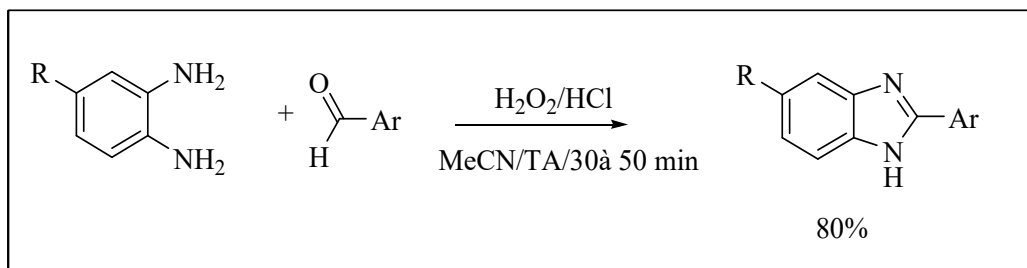


Figure 18

Sanjeev et coll. [15] ont obtenu le dérivé benzimidazolique **3** avec un rendement de 90% après réduction de l'ester 4-butyrylamino-3-(5-nitro)-benzoate de méthyle, la réaction s'est déroulée dans l'acide acétique à haute température pendant une heure et 30 minutes.

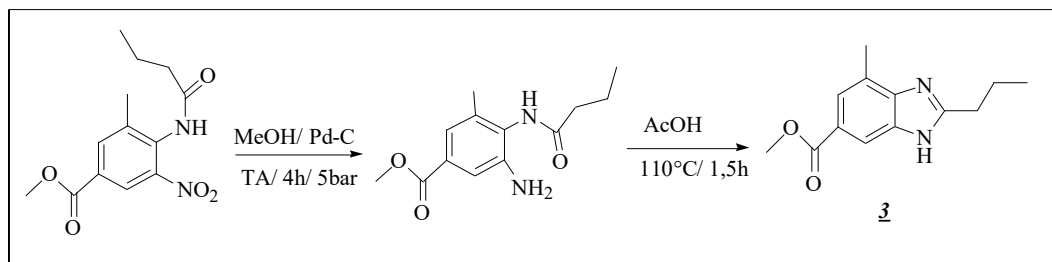


Figure 19

Les réactions classiques de condensation-cyclisation avec le 1,2-diaminobenzène, le 2-mercaptopropanoïque et des aldéhydes aromatiques substitués dans le benzène anhydre sous reflux donnent lieu aux thiazobenzimidazoles, qui sont des agents anti-VIH puissants [16].

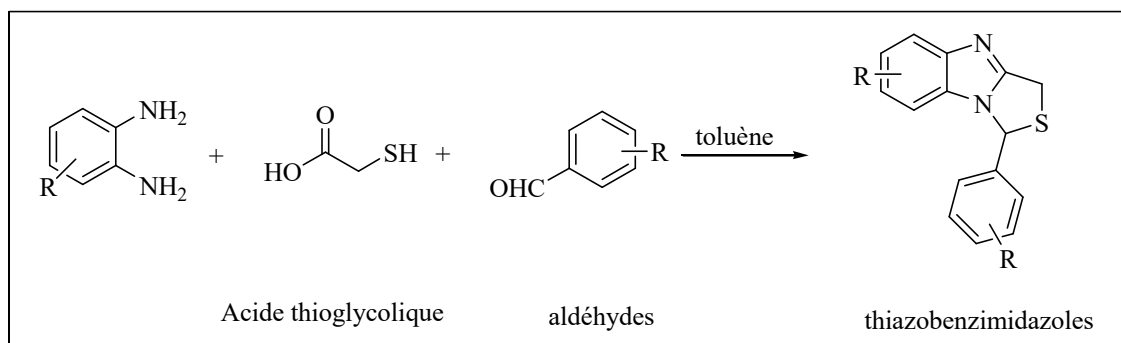


Figure 20

Sept ans plus tard, la même équipe a synthétisé le benzimidazole **2** par condensation de la benzodiazépine **1** et l'hydroxylamine au reflux de l'éthanol pendant 2h. [9].

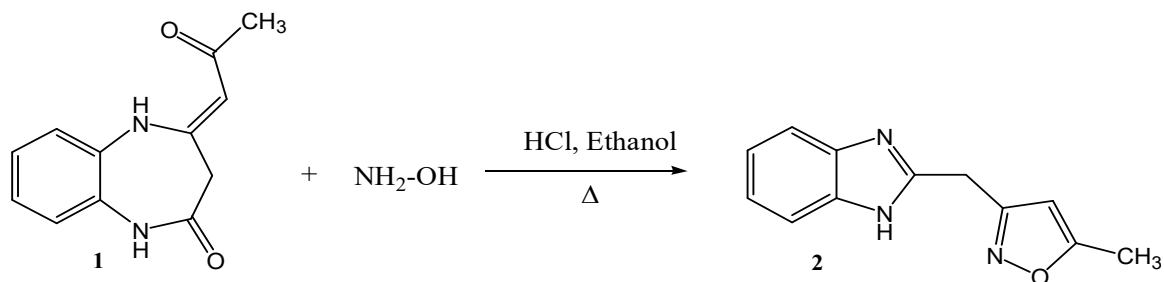


Figure 21

La littérature rapporte peu de travaux concernant la synthèse des benzimidazoles à partir des dérivés benzodiazépiniques. El Azzaoui et coll. [17], ont mis au point la synthèse du composé benzimidazolique **3** par condensation de la 4-acétylidène-1,5- benzodiazépine-2-one et l'hydroxylamine au reflux de l'éthanol pendant deux heures. La réaction donne lieu à un seul produit.

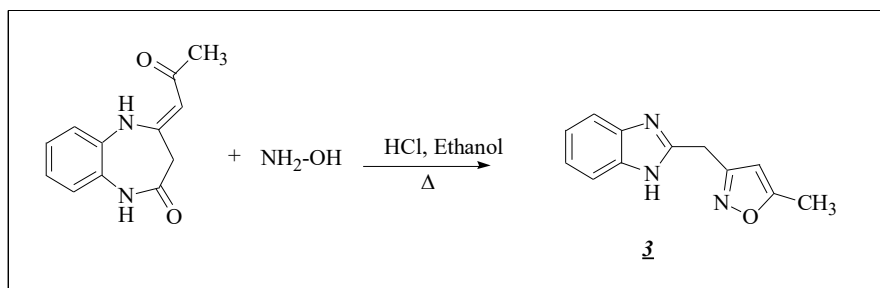


Figure 22

Le même groupe a pu synthétiser la 2-[(5-méthyl-1-pyridine-2-yl)pyrazol-3-yl)méthyl] benzimidazole **4** par action de la 2-hydrazinopyridine sur la 4-acétylidène-1,5- benzodiazépine-2-one dans l'éthanol [18]. (figure 23)

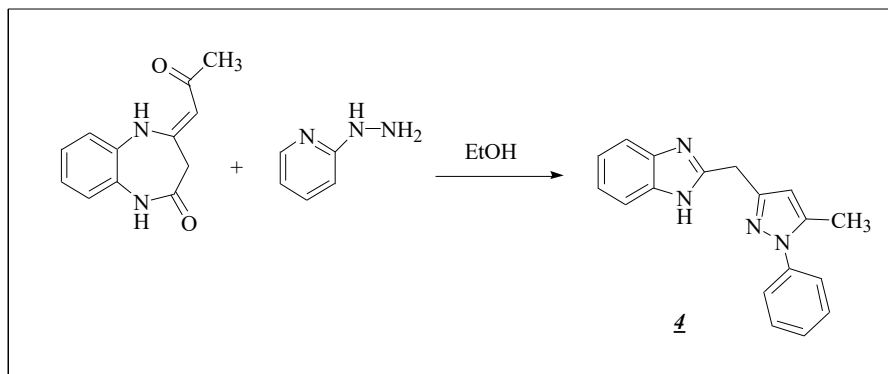


Figure 23

1.2. La réactivité des benzimidazoles

Ainsi, un nouveau agoniste sélectif de CB2 qui a le potentiel d'être une cible thérapeutique prometteuse possédant un noyau benzimidazol-2-one différemment substituée a été synthétisée par Omura et coll. [18] selon le schéma réactionnel ci-dessous (figure 24).

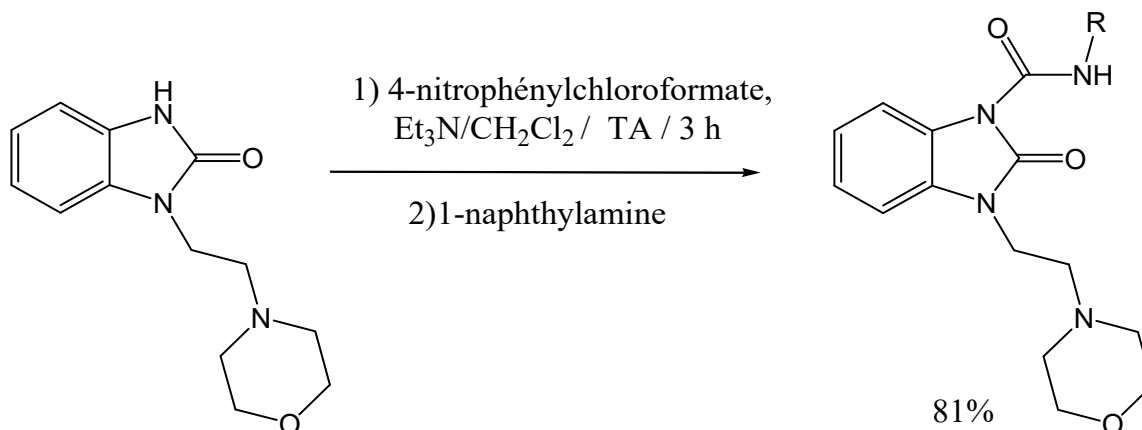


Figure 24

De même, Edlin et coll. [19] ont préparé de nouveaux ligands à base de benzimidazole sélectif aux ions de Zinc. Pour cette raison, ils ont commencé par une réaction N-alkylation de 2-méthyl-4-bromobenzimidazole suivie d'une substitution nucléophile selon le schéma réactionnel ci-dessous.

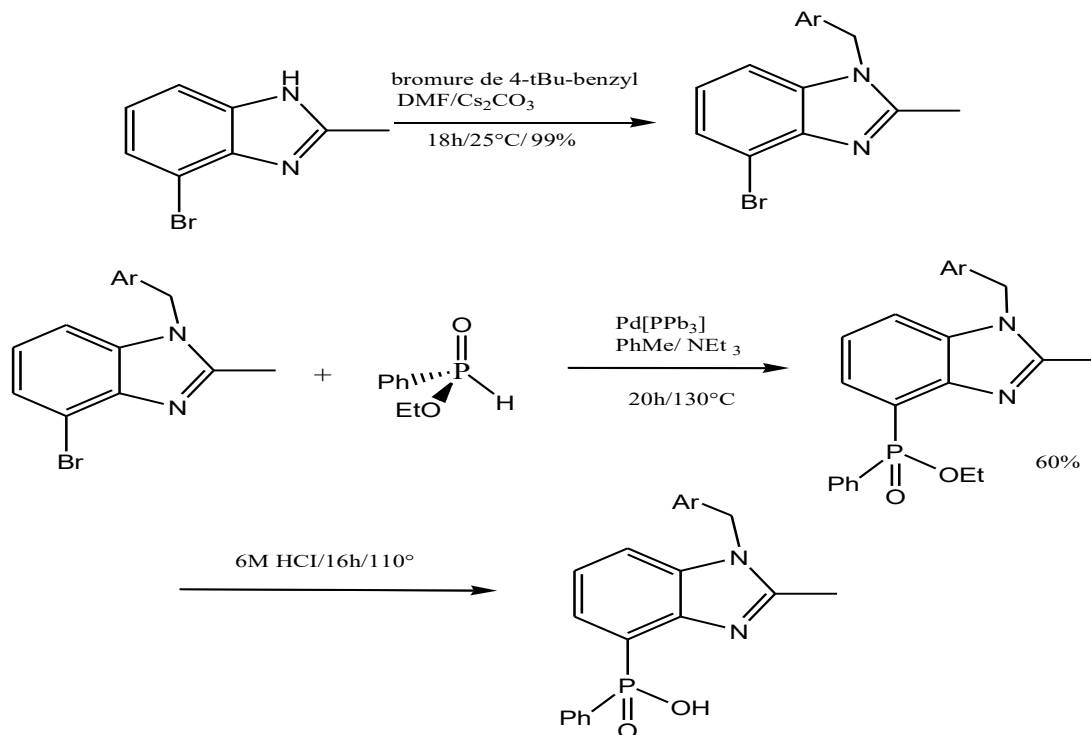


Figure 25

Par ailleurs, Fahey et coll. [20] ont décrit deux méthodes pour la nitration du dérivé benzimidazolique : d'une part, ils ont isolé les régioisomères **5** et **6** par action de l'acide nitrique à 0°C pendant 7 min ; d'autre part, en ajoutant quelques gouttes d'acide sulfurique à température ambiante, ils ont obtenu le composé **7** possédant deux groupements nitro en position 4 et 6 avec un rendement satisfaisant.

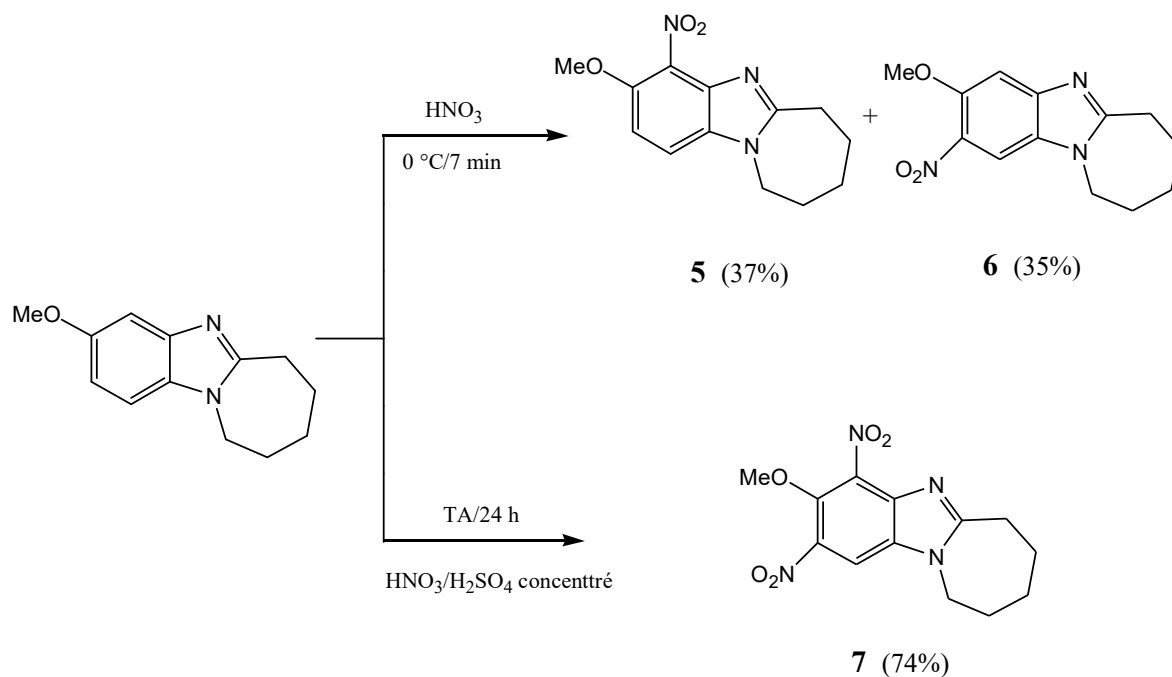


Figure 26

De nouveaux agents anticancéreux **10** ont été préparés par Desai et al. [21] cette synthèse commence par action de l'acide cyanoacétique hydrazide sur 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)ethanone au reflux de dioxane. Ensuite, l'intermédiaire **8** obtenu est traité successivement par le composé de malononitrile **9** et les aldéhydes aromatiques.

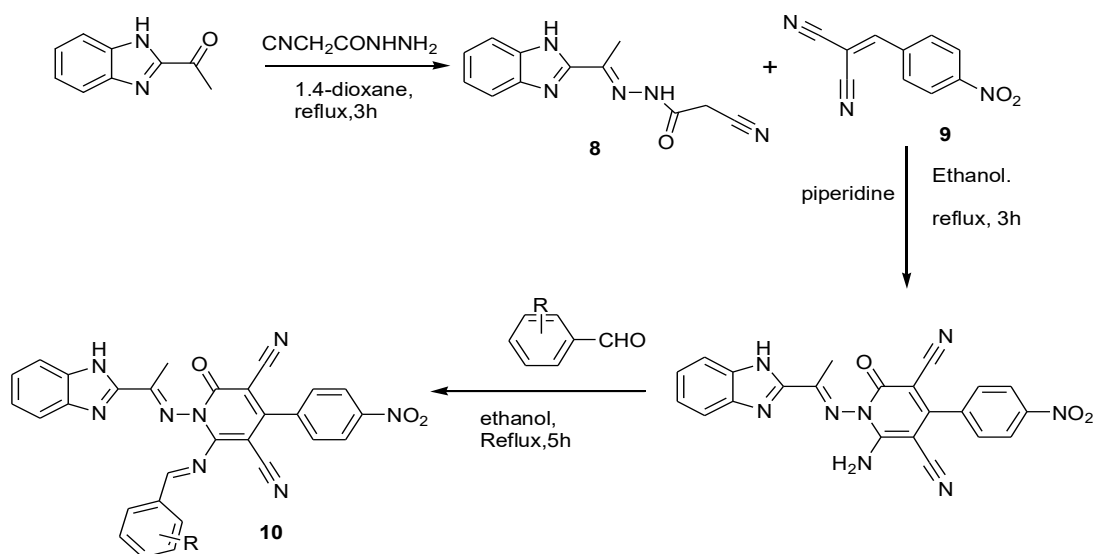
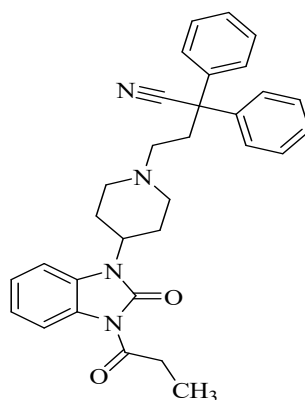


Figure 28

II . Application des benzimidazoles

1.1 Agents analgésiques

Le Bezitramide 1-(3-cyano-1,3-diphénylprop-1-yl)-4-(2-oxo-3 propionyl-3-benzimidazol-1-yl) pipéridine est un narcotique analgésique qui a été découvert en 1961, testé cliniquement en 1970, il possède des propriétés semblables à celles de la morphine. Il est plus commercialisé sous le nom de Burgodin [22-23].



Bezitramide

Un nouveau agoniste sélectif de CB2 qui a le potentiel d'être une cible thérapeutique prometteuse possédant un noyau benzimidazol-2-one différemment substitué a été synthétisé par Omura et coll. [24] selon le schéma ci-dessous.

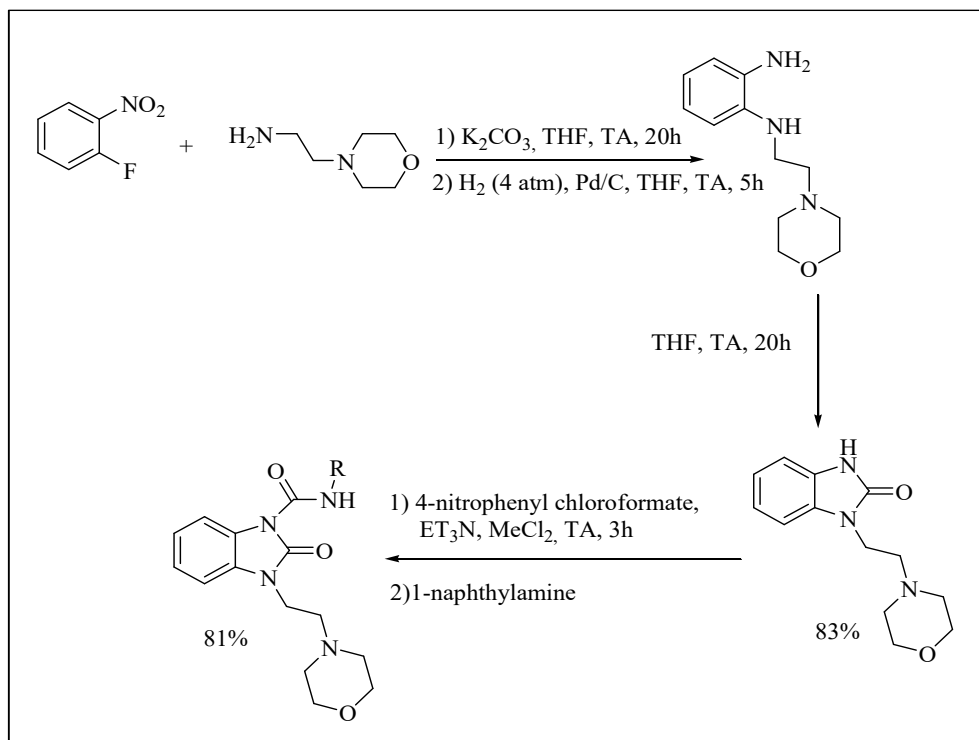


Figure 29

1.2. Agents anticancéreux

Khodarahmi et coll. [25] ont travaillé sur la synthèse de certains bisbenzimidazol-2-ones N-substitués. Le dérivé 1-[(1-Isopropenyl)benzimidazol-2-one-3-carboxy]-3-[(1-isopropenyl)benzimidazol-2-one-3-sulfonyl]benzene a été testé contre des lignées cellulaires du cancer.

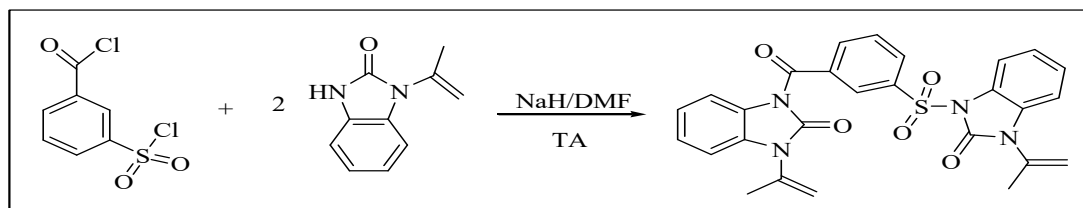


Figure 30

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

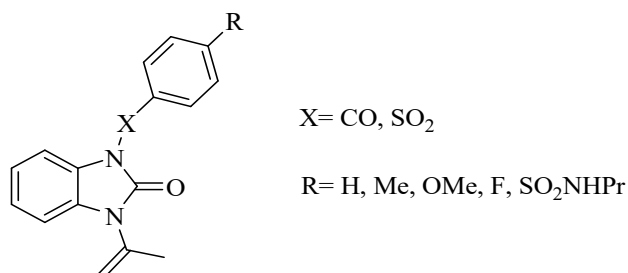
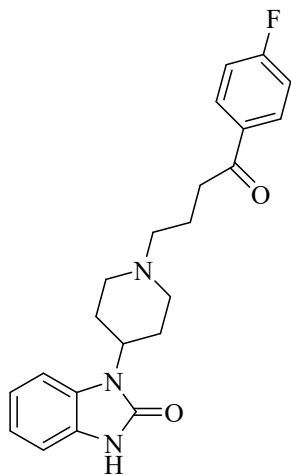


Figure 31

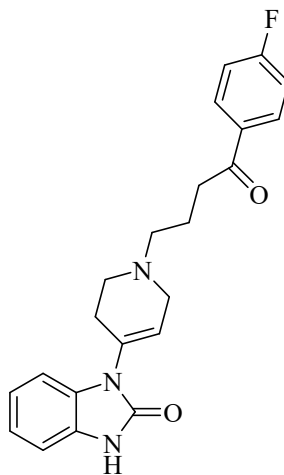
1.3. Agents anti-psychotiques

Le benperidol et le droperidol, neuroleptique, sont principalement caractérisés par leur effet antidopaminergique et une faible activité α 1-adrénolytique.

L'action inhibitrice de ces dérivés sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette et de l'area postrema (situés dans le cerveau au niveau du quatrième ventricule) leur confère une puissante action antiémétique, particulièrement utile dans la prévention et le traitement des nausées et vomissement postopératoires et/ou induits par les analgésiques opioïdes [26].



Benperidol



Droperidol

1.4. inhibition du α -glucosidase

Les produits obtenus par condensation de l'o-phénylenediamine substitué et les dérivés du benzaldéhyde sont étudiés par Dinparast et al. [27] pour leur activité inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme α -glucosidase.

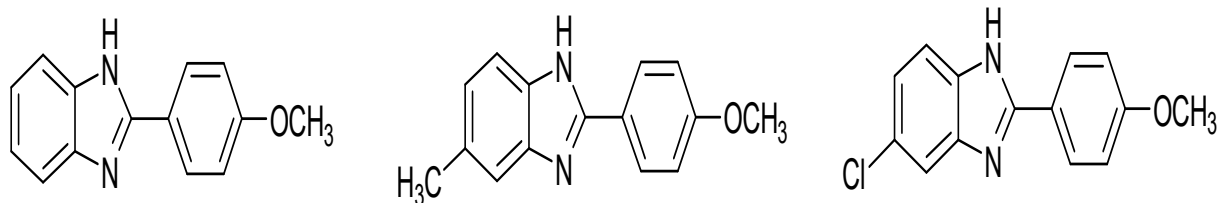


Figure 32

1.5. activité anti-corrosive

Yadav et al. [28] ont étudié l'efficacité inhibitrice de trois dérivés benzimidazoliques, ces inhibiteurs montrent des efficacités inhibitrices de corrosion de l'acier N80 dans un milieu acide allant jusqu'à 96% avec des concentrations de 10^{-5} mol/l de l'inhibiteur benzimidazolique.

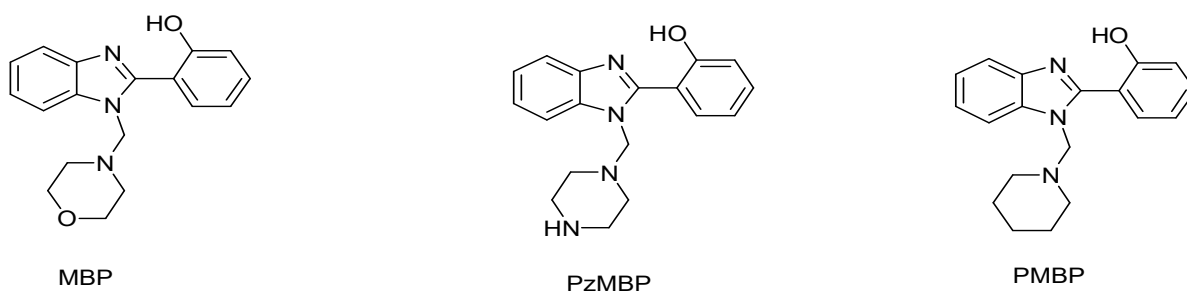


Figure 33

1.6. Capture de CO₂

Raees et al. ont préparé un nouveau polymère nanoporeux à base de benzimidazole, ce polymère constitue un bon capteur de CO₂ et peut être utilisé dans le domaine agricole. [29]

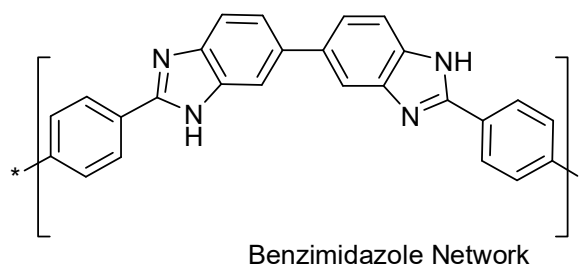


Figure 34

Partie theorique

I-synthèse de la 5-nitro-1H-benzo(d)imidazol-2(3H)-one

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par condensation de l'o- phénylendiamine substitué en position 4 par le groupement NO₂ avec le chloroformiate d'éthyle au reflux de la pyridine pendant 24 heures selon la figure 35 :

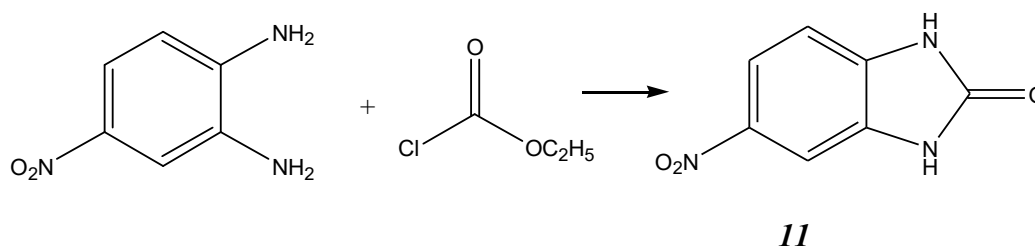


Figure 35

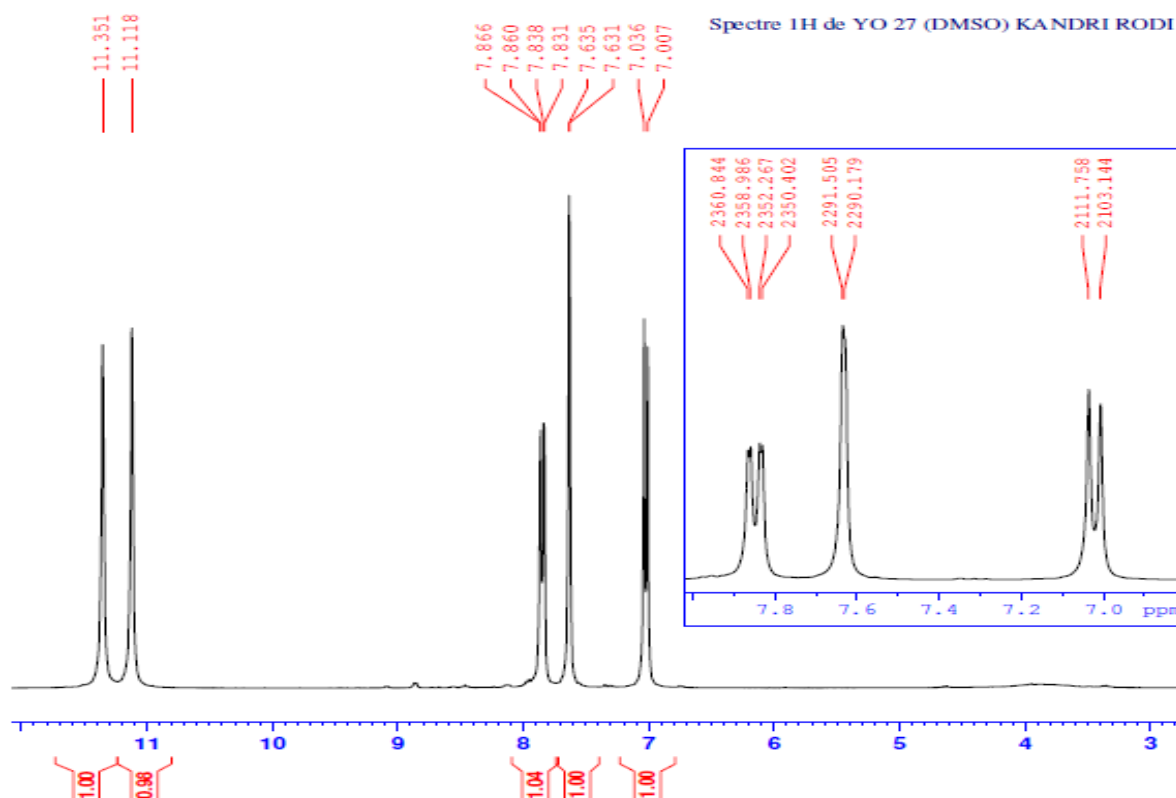


Figure 36 : Spectre de RMN¹H (DMSO-d₆; 300MHz) du composé 11

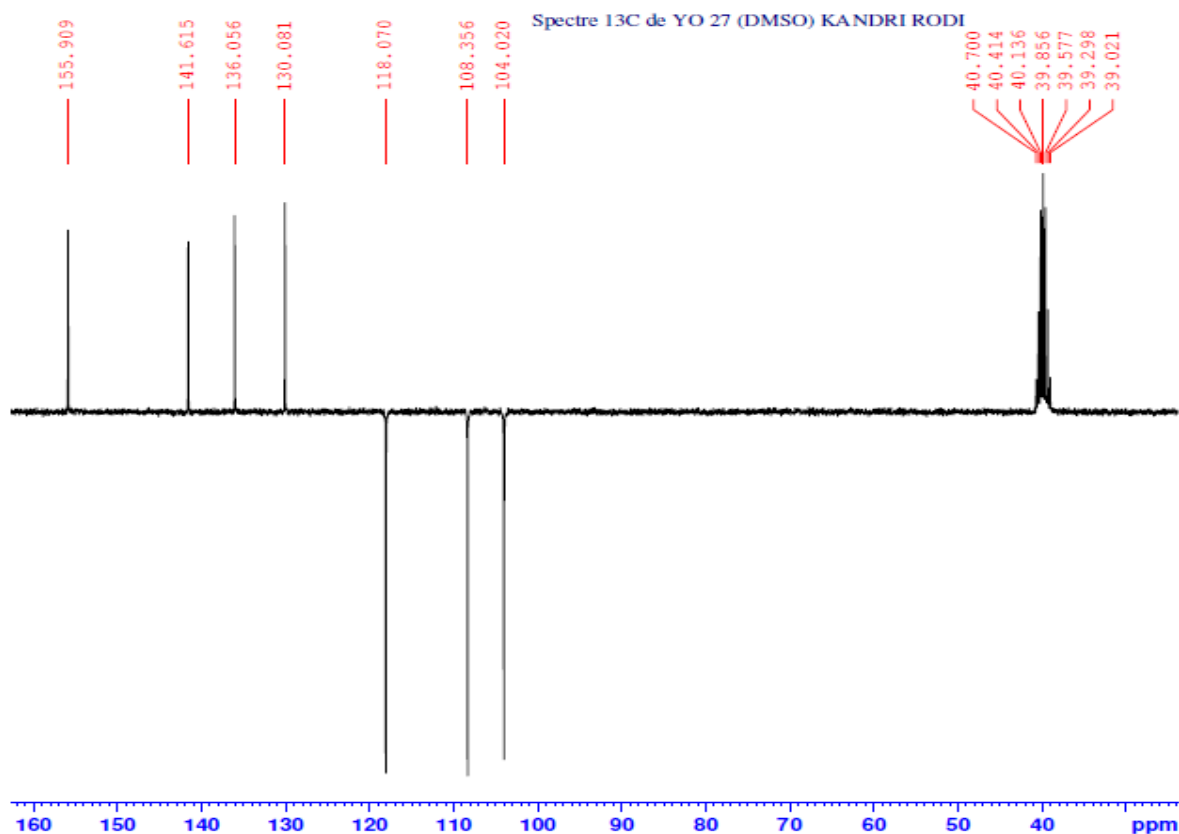


Figure 37 : Spectre de RMN¹³C (DMSO-d₆ ; 300 MHz) du composé 11

II-réactivités de 5-nitro-1H-benzo(d)imidazol-2(3H)-one

Le noyau benzimidazol-2-one comporte plusieurs sites réactifs. Il peut donc subir des réactions d'alkylation, d'acylation, de nitration et d'halogénéation ...etc. Nous nous sommes exclusivement intéressés, dans ce chapitre, à des réactions de N-alkylation.

Rappel

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 [30-31]), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [32]). Ces réactions présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [33]. Cette méthode présente plusieurs avantages :

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

- Facilité d'exécution.

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

- La CTP liquide / liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- La CTP solide / liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium 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-ones mono et di-substituées qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions N-alkylation nous ont paru être la voie la plus efficace de synthèse. Pour cela, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase : le BTBA comme catalyseur et le K_2CO_3 comme base.

1.L'action d'iodure d'éthyle sur benzimidazolone

L'action d'iodure d'éthyle sur le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans le DMF pendant 48 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 d'un produit dialkylé **12**.

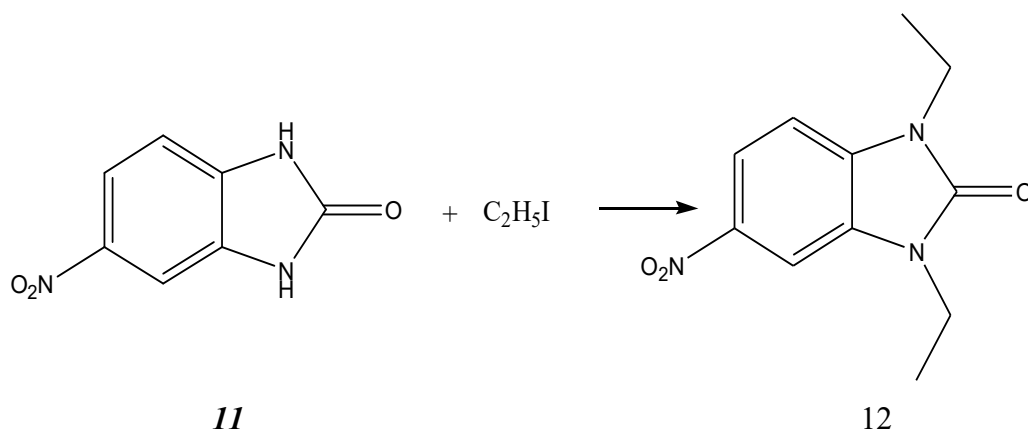


Figure 38

Caractérisation spectrale du composé 12

Le spectre RMN¹H (figure19) met en évidence un triplet relatif aux protons du groupement CH₃ à 1.195 ppm, le pic massif résonne les protons de CH₂ vers 3.96 ppm.

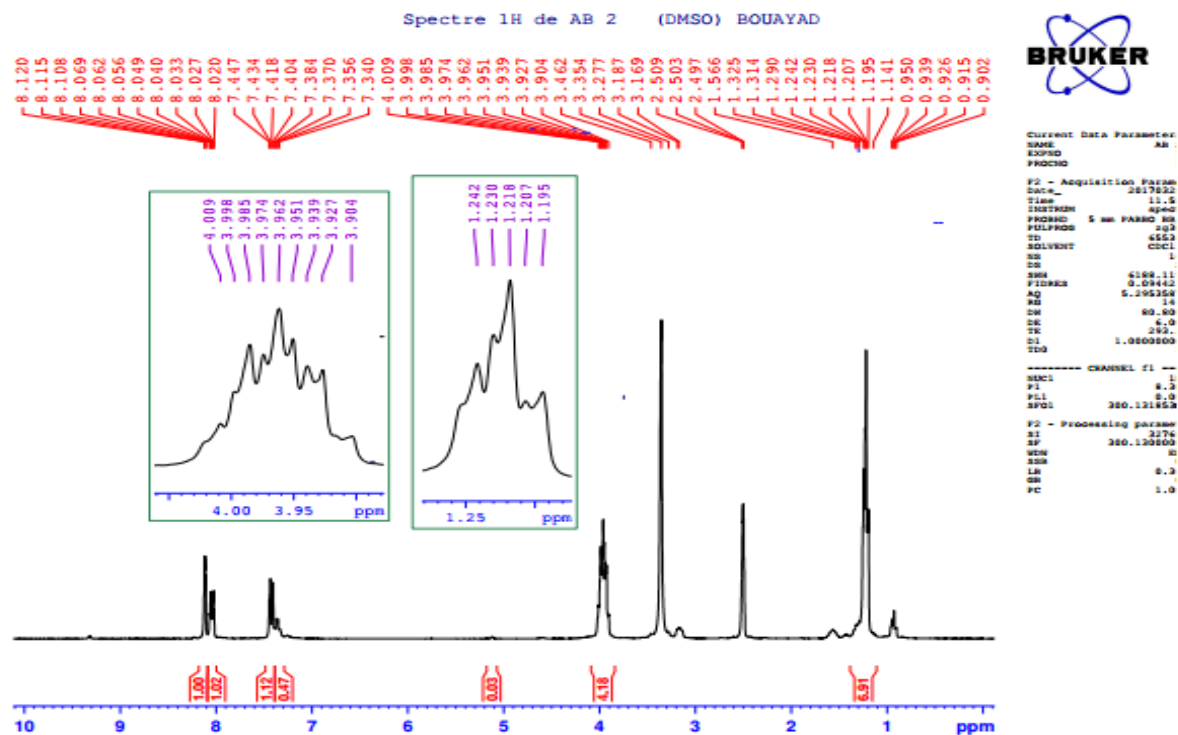


FIGURE 39: Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 12

Le spectre RMN¹³C révèle essentiellement deux signaux à 13.87 et 13.95 ppm correspondants au carbone du groupement CH₃ de la chaîne carbonée, des signaux relatifs aux carbones aliphatiques à 36.15 ppm , 36.29 ppm, et un pic à 153.73 ppm correspond au groupement carbonyle(C=O).

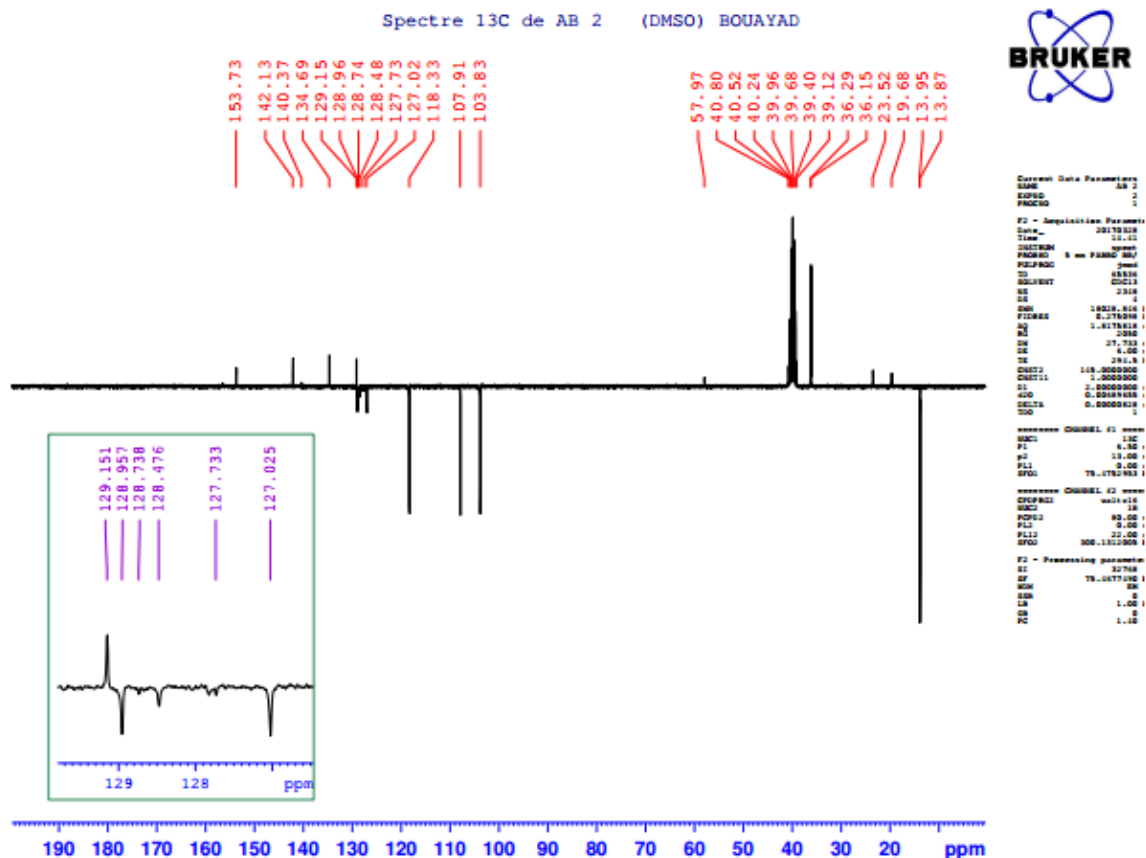


Figure 40 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 12

2.Action du chloroformiate d'éthyle

L'action du chloroformiate d'éthyle sur le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans le DMF pendant 48 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 ou 3 et conduit, par la suite, à la formation du produit monoalkylé **13** avec un bon rendement (70%).

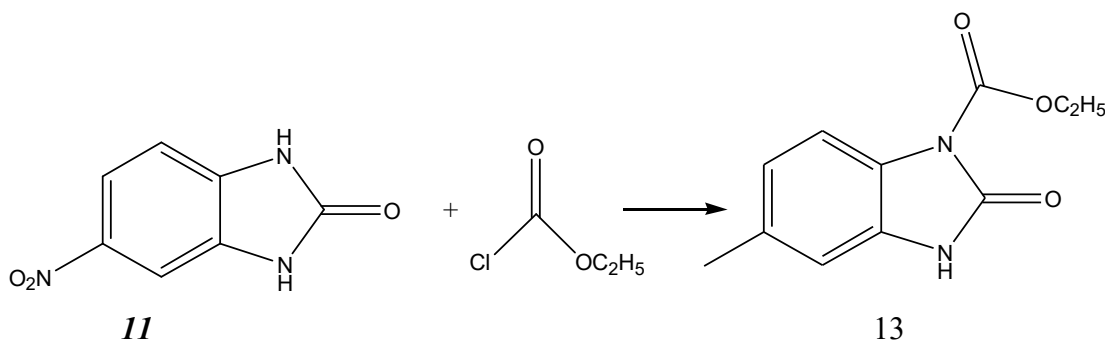


Figure 41

Caracterisation spectrale du composé 13

Le spectre RMN¹H (figure 42) met en évidence un triplet relatif au proton du groupement CH₃ à 1.39 ppm, un quadriplet à 4.44 ppm relatif au proton de CH₂, un singulet à 11.1 ppm relatif au proton du NH.

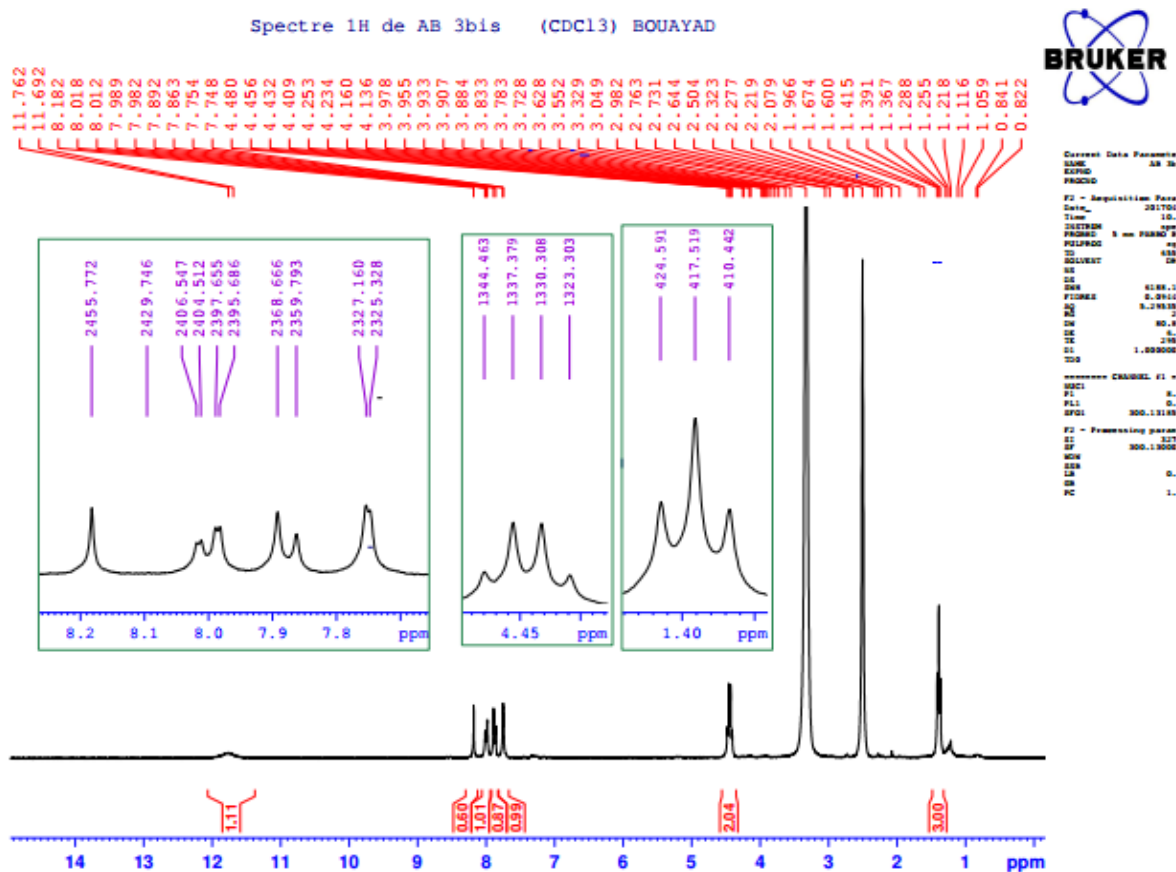


Figure 42 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 13

Le spectre RMN¹³C révèle essentiellement deux signaux à 13.87 et 13.95 ppm correspondants au carbone du groupement CH₃ de la chaîne carbonée, des signaux relatifs aux carbones aliphatiques à 36.15 ppm, 36.29 ppm, et un pic à 153.73 ppm correspond au groupement carbonyle(C=O).

3. Action du chlorure de benzyle

L'action du chlorure de benzyle sur le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans le DMF pendant 48 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 monoalkylé et dialkylé **14** et **15** avec un bon rendement (84%).

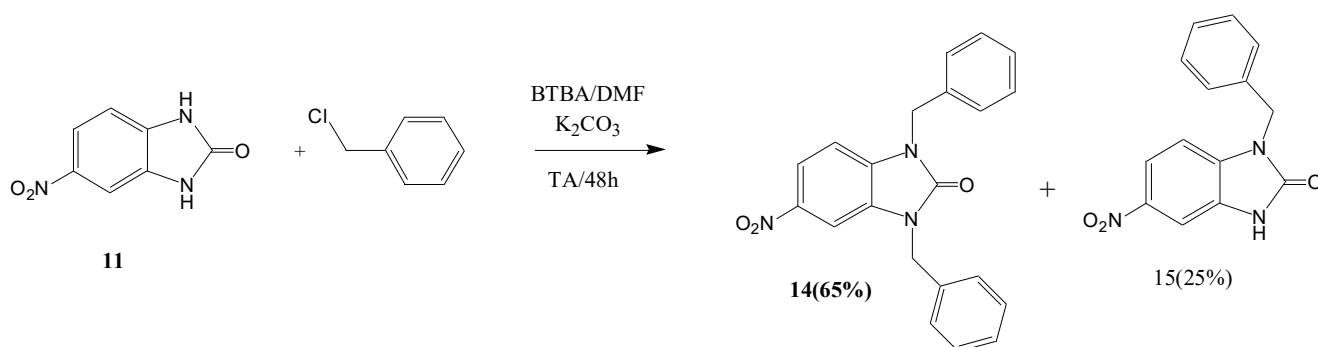


Figure 43

Caracterisation spectrale

composé 14

Le spectre RMN¹H (figure 44) met en évidence un doublet relatif au proton du groupement CH₂ à 5.10 ppm, un pic massif entre 7 et 7.4 ppm relatif au proton de d'aromatique du groupe benzylique.

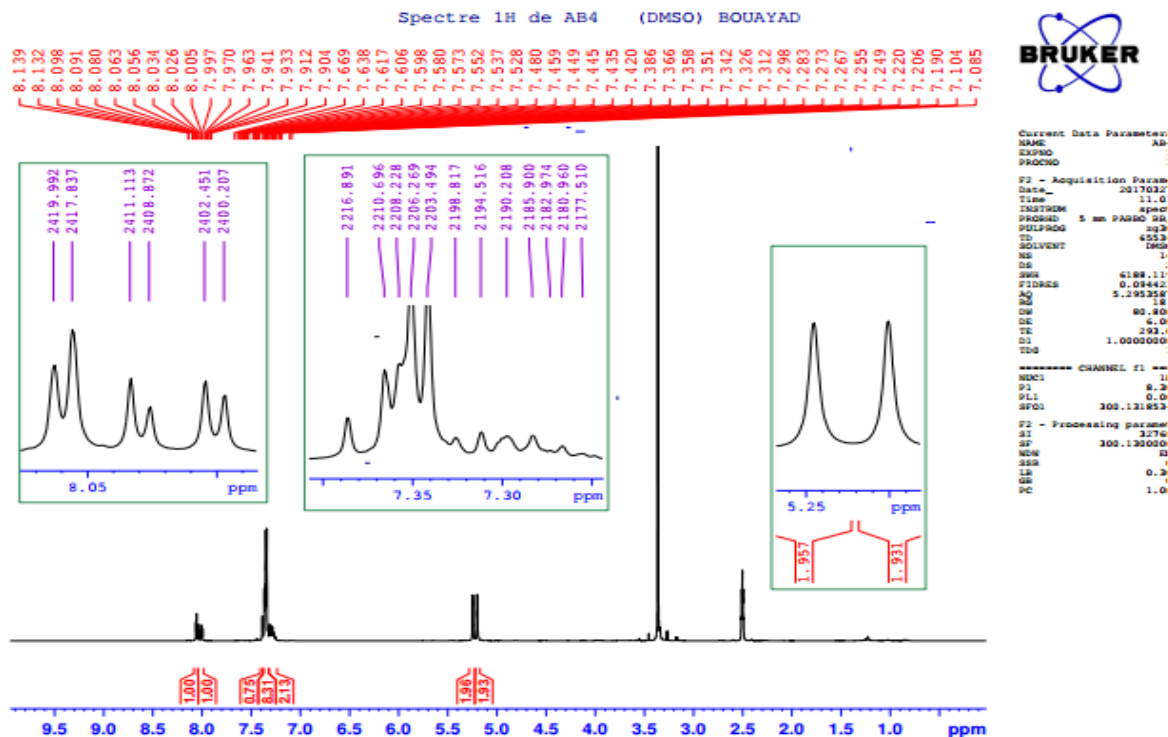


Figure 44 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 14

La RMN ¹³C révèle deux signaux à 44.51 et 44.72 ppm attribuables aux groupements méthylènes. On observe également que les deux carbones quaternaires des cycles aromatiques du groupement benzylique résonnent à 136.64 et 136.80 ppm, et un pic à 153.73 ppm correspond au groupement carbonyle (C=O).

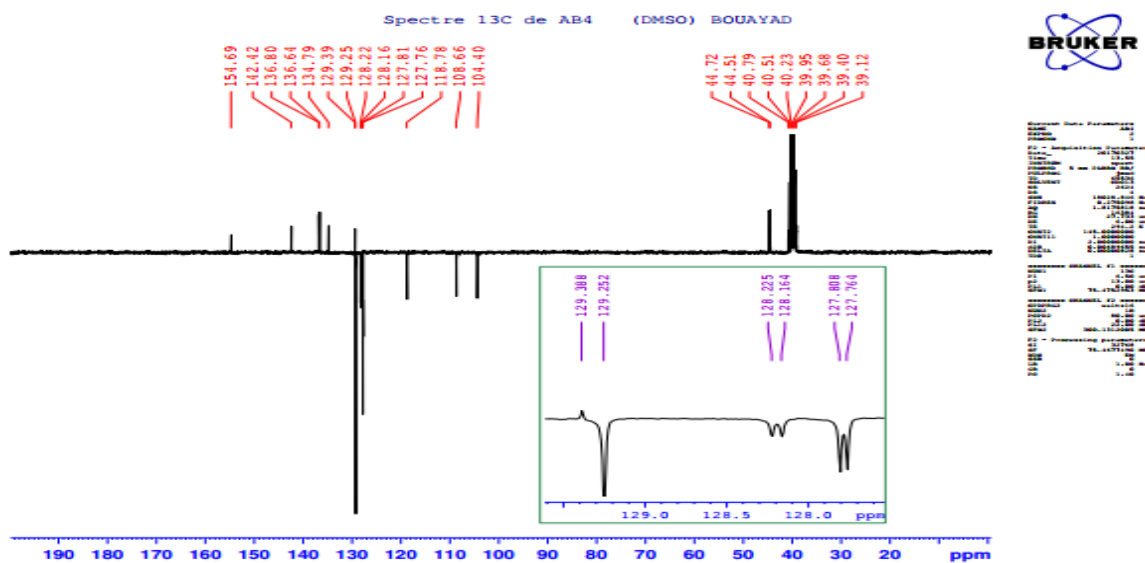


Figure 45 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 14

Composé 15

Le spectre RMN¹H (figure 46) met en évidence un doublet relatif au proton du groupement CH₂ à 5.2 ppm, un pic massif entre 7 et 7.4 ppm relatif au proton d'aromatique du groupe benzyle. un singulet à 11.85 ppm relatif au proton du NH.

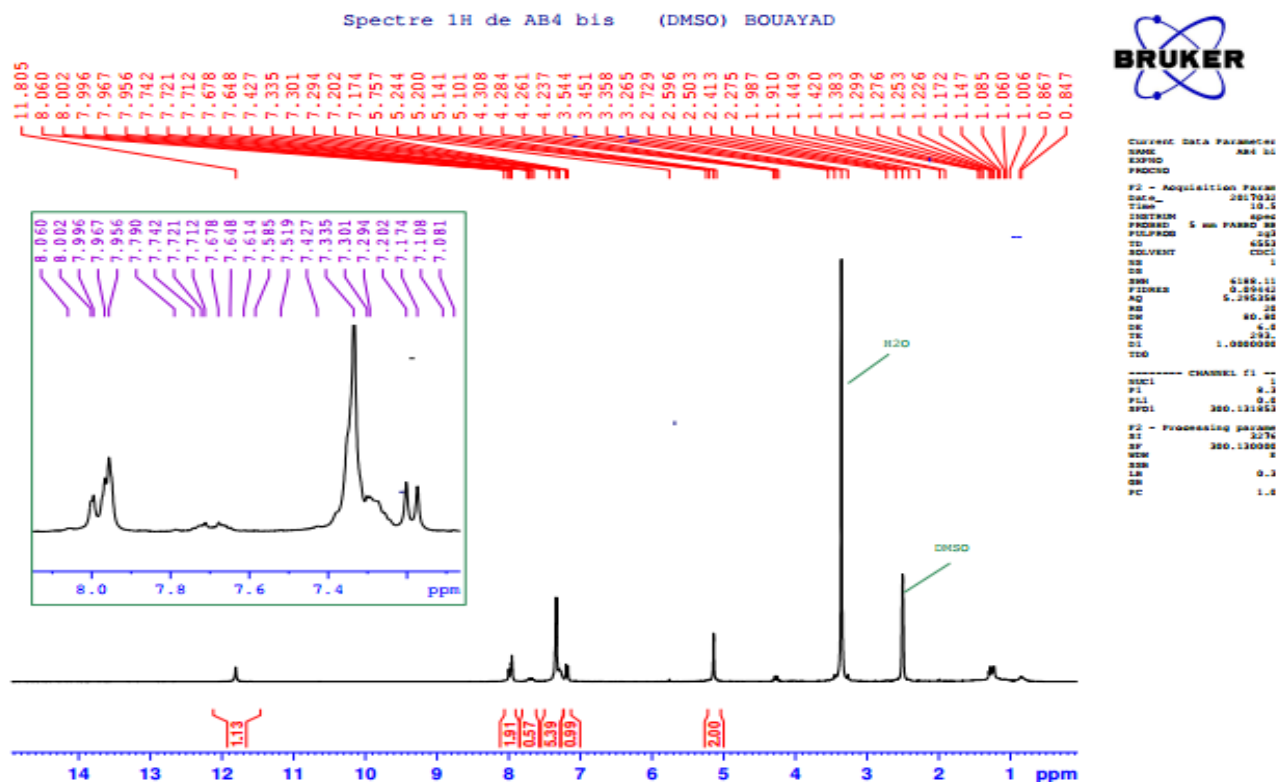


Figure 46 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 15

La RMN ¹³C révèle un signal à 43.23 ppm. On observe également que le carbone quaternaire de cycle aromatique du groupement benzyle résonne à 136.99, et un pic à 155.21 ppm correspond au groupement carbonyle(C=O).

Caractérisation spectrale du composé **16**

Le spectre de RMN ^1H (CDCl_3) révèle le signal des deux protons allyliques $-\text{CH}=\text{}$ sous forme d'un massif entre 5,86 et 5,97 ppm et d'un multiplet entre 5,21 et 5,33 ppm attribuable aux deux méthylène vinyliques $=\text{CH}_2$ deblindés par effet anisotropique. On note ainsi la présence d'un multiplet entre 4,57 et 4,60 correspondant au groupement méthylène (CH_2-N).

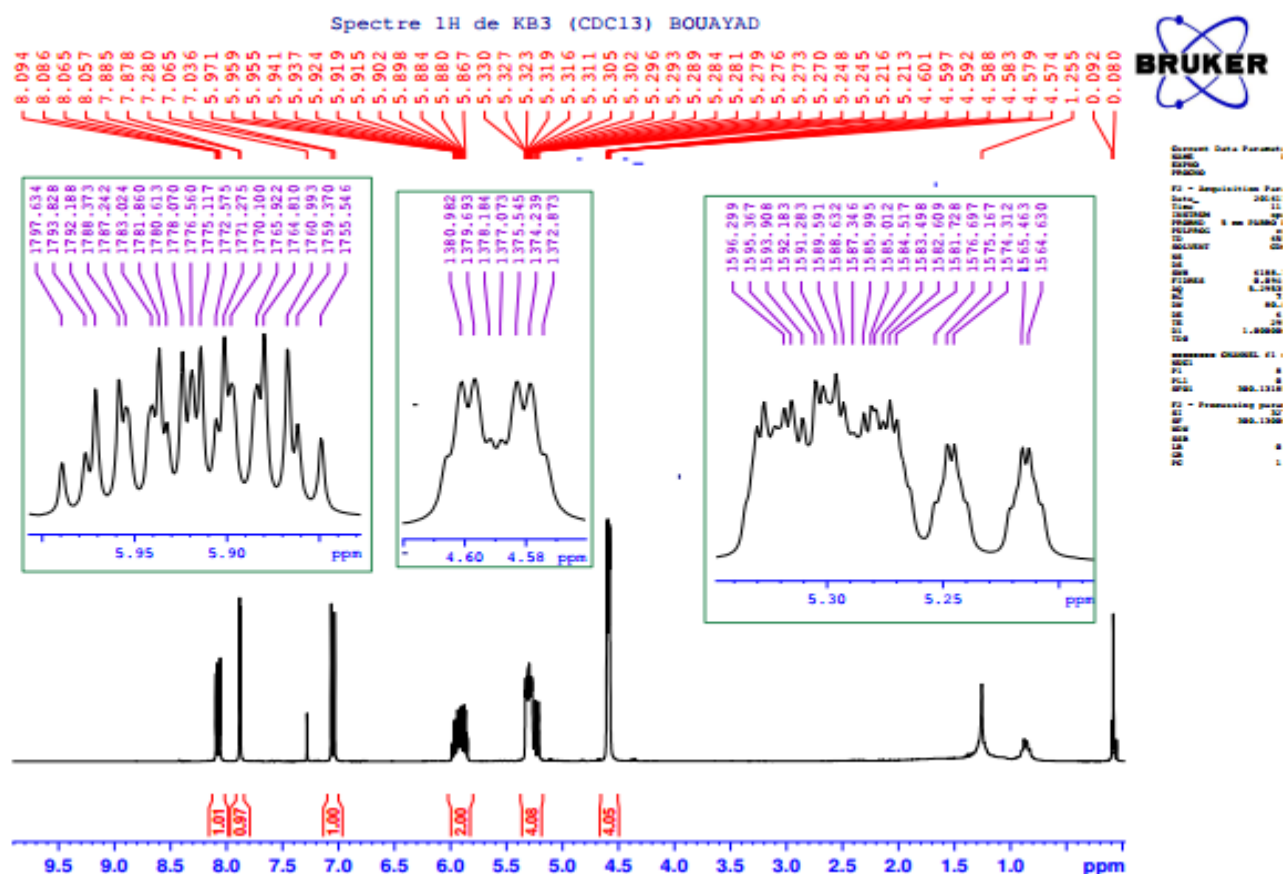


Figure 49 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **16**

Tandis que sur le spectre du RMN ^{13}C on observe les signaux des carbones allyliques CH à 130.96 et 131 ppm ainsi que les signaux de méthylène vinyliques $=\text{CH}_2$ entre 118.41 et 118.56 ppm, les signaux méthyliques à 43.88 et 43.92 ppm, le carbonyle résonne à 153.95 ppm.

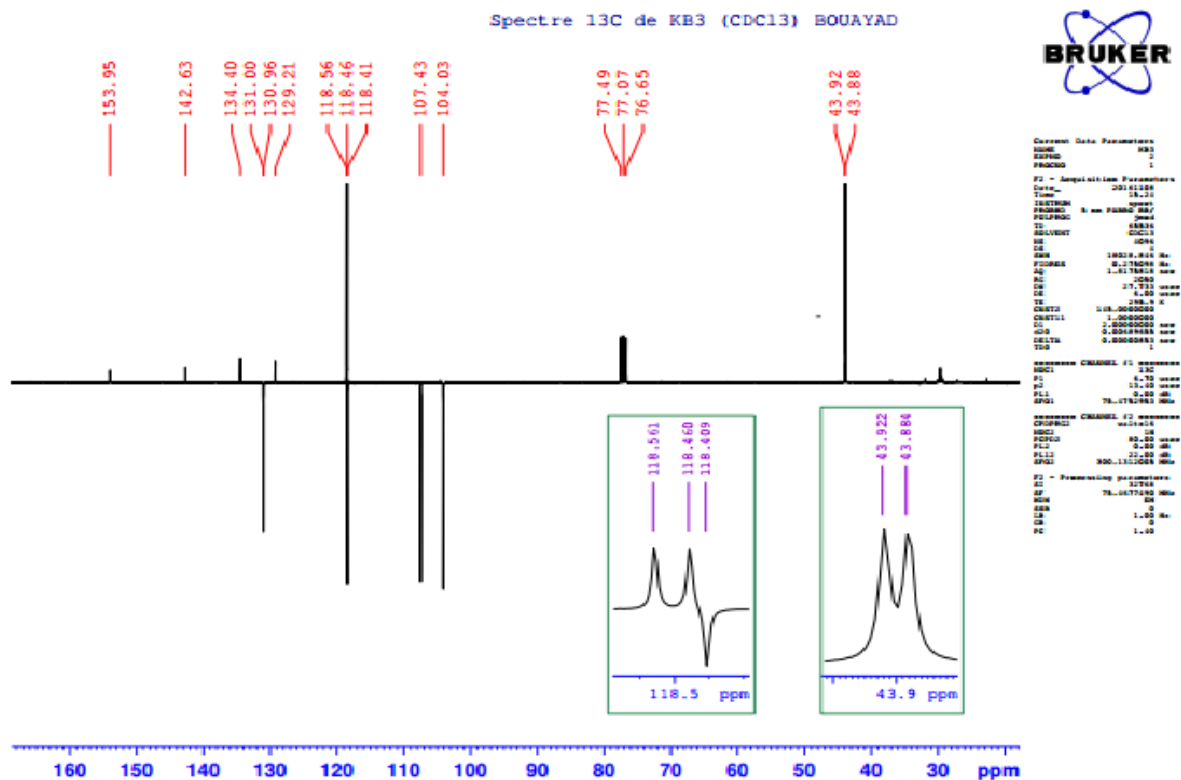


Figure 50 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **16**

Caracterisation spectrale du composé 17

On observe sur le spectre RMN¹H, un signal centré à 4.62 ppm correspond aux protons du groupement CH₂ lié à l'atome d'azote, on observe ainsi la présence d'un massif relatif au proton CH allylique entre 6.5 et 5.80 ppm, on peut noter également la présence d'un singulet relatif au proton du groupe NH à 10.56 ppm.

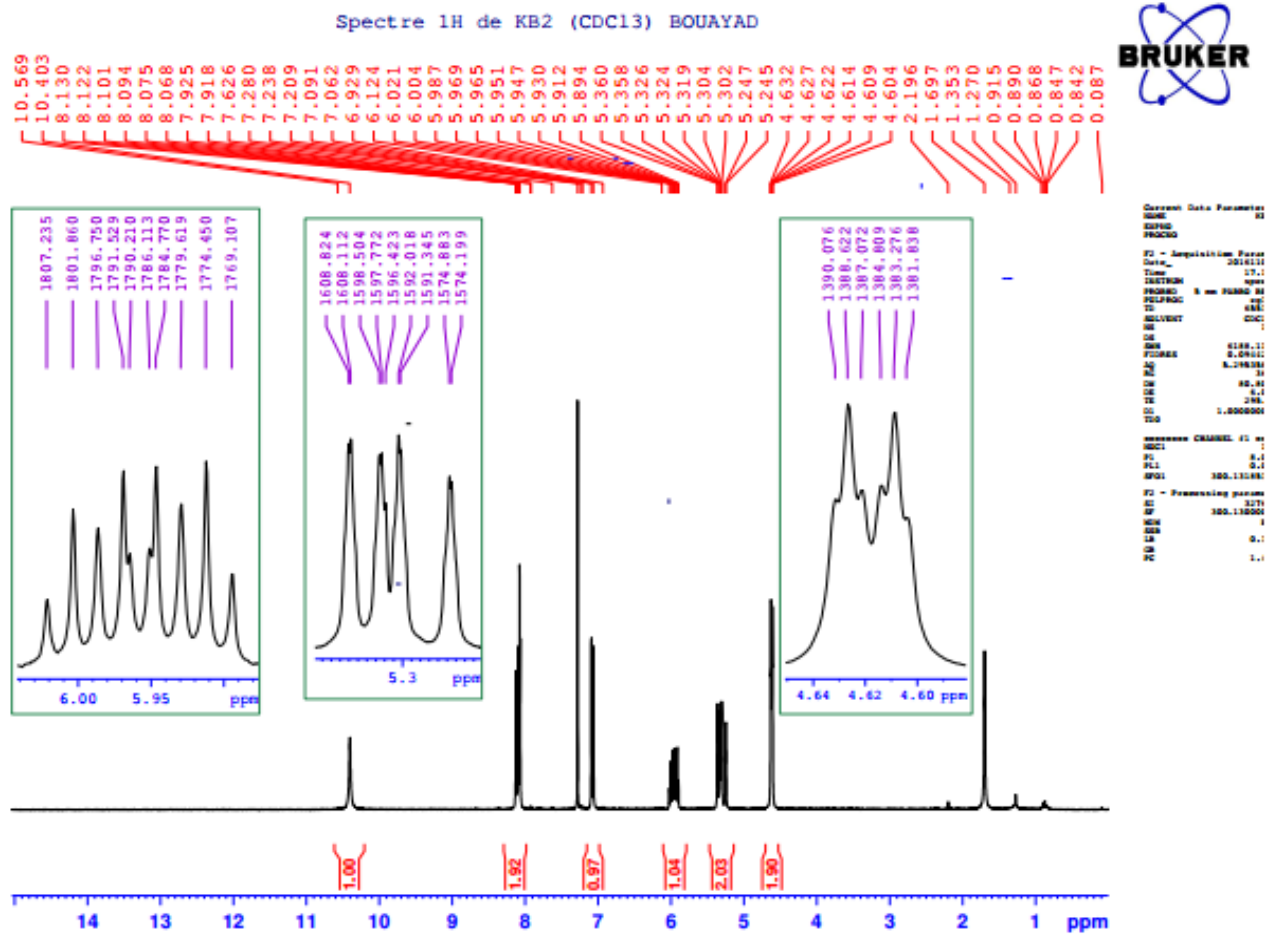


Figure 52 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) du composé 17

Tandis que sur le spectre du RMN¹³C on observe le signal du carbone allylique CH à 130.77 ppm ainsi que les signaux méthyliques à 118.52 et 43.57 ppm, le carbonyle résonne à 155.68 ppm.

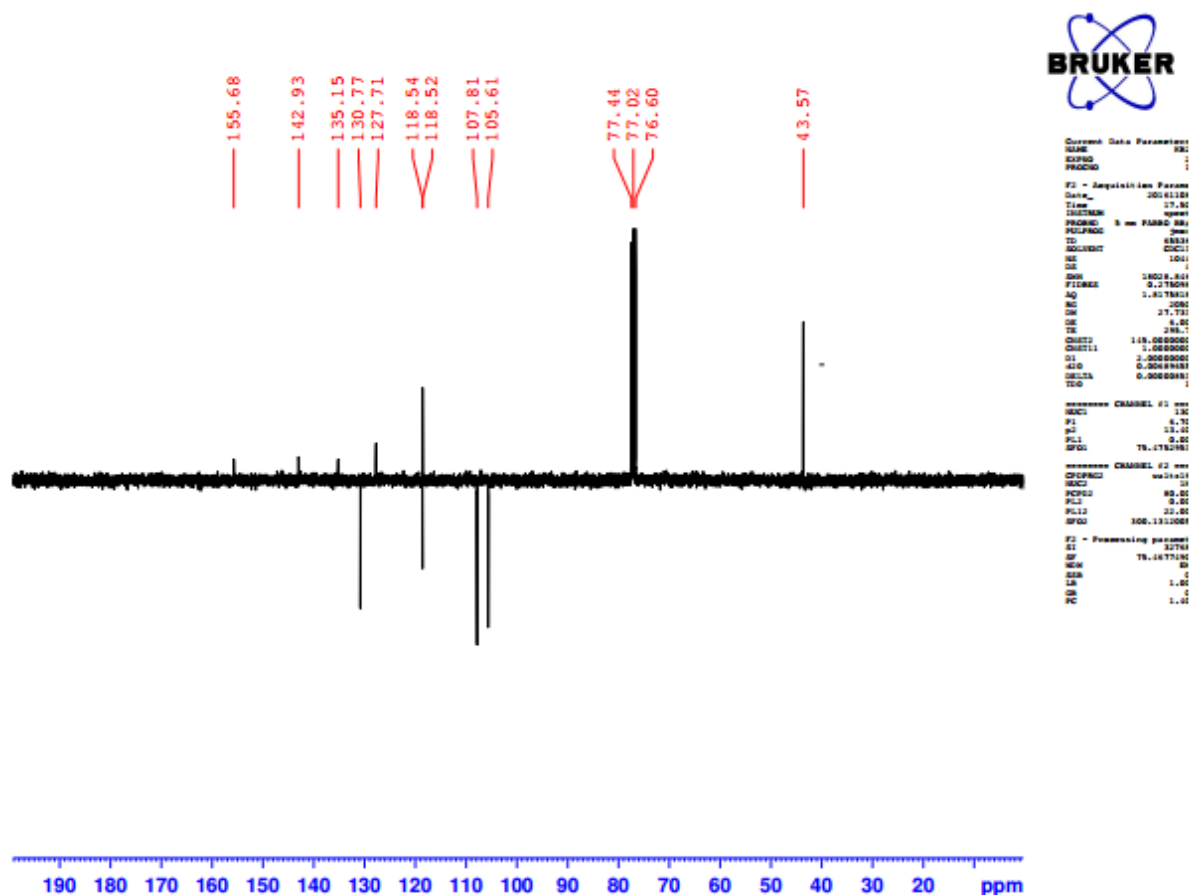


Figure 53 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 17

6. Action de la bromure de propargyle

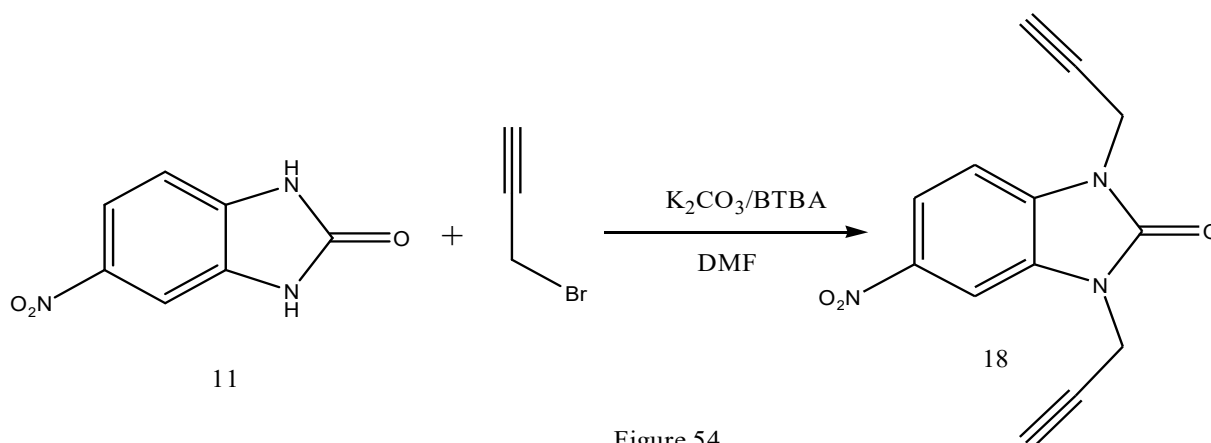


Figure 54

Caractérisation spectrale du composé 18

On observe sur le spectre RMN¹H, un signal centré à 2.65 ppm correspond aux protons du groupement CH, on observe ainsi la présence d'un signal au proton CH₂ lié par l'azote entre 4.7 et 4.9 ppm .

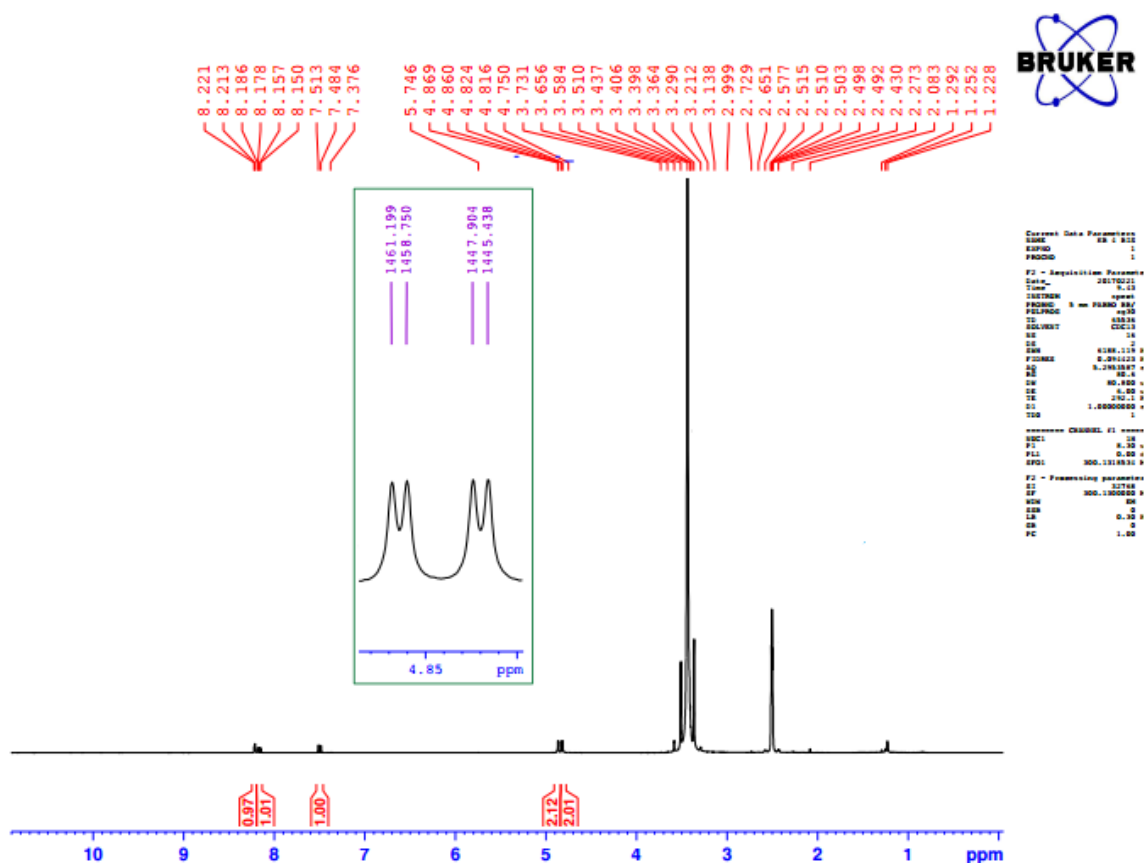


Figure 55 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) du composé **18**

Tandis que sur le spectre du RMN ^{13}C on observe le signal du carbone propargylique C à 143.13 ppm ainsi que les signaux méthyliques à 118.52 et 43.57 ppm, le carbonyle résonne à 155.68 ppm.

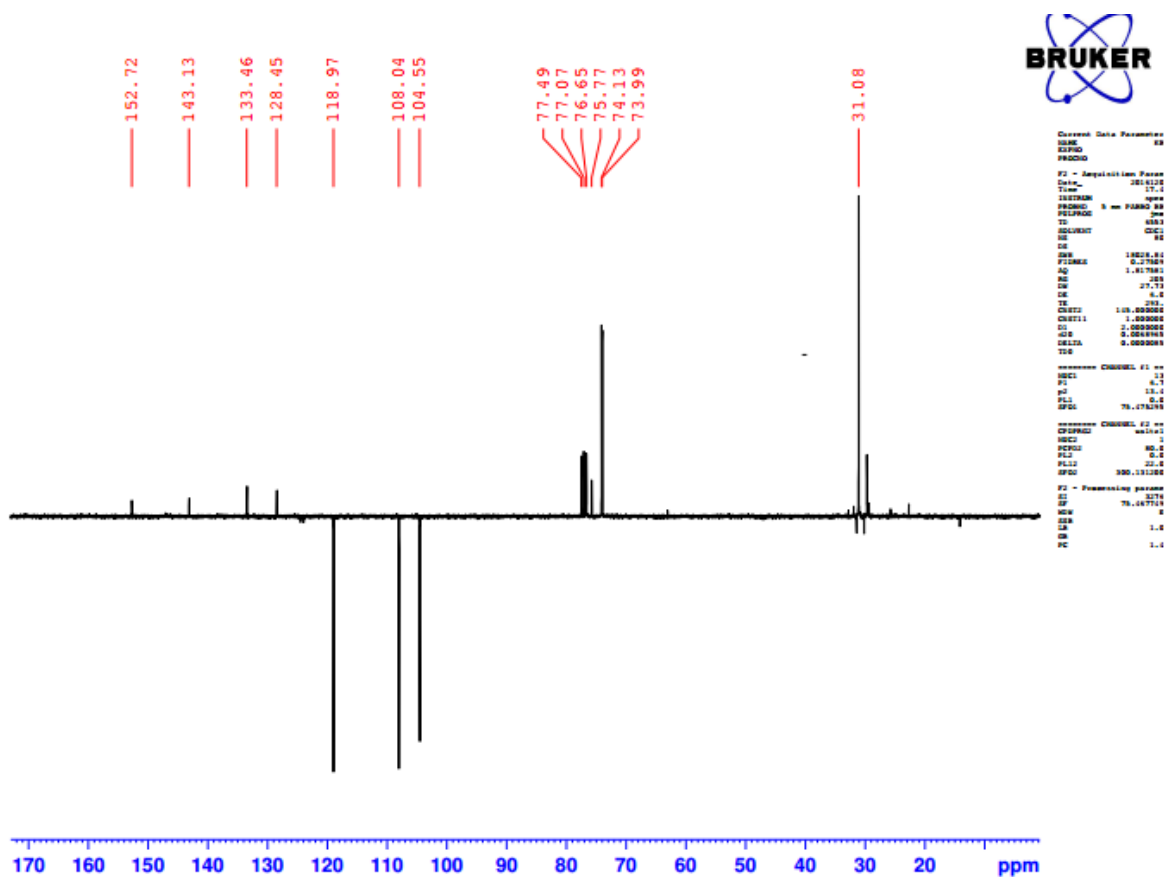


Figure 56 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé **18**

7.Action de l'iodure de méthyle

L'action d'iodure d'éthyle sur le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans le DMF pendant 48 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 dialkylé **19** avec un bon rendement .

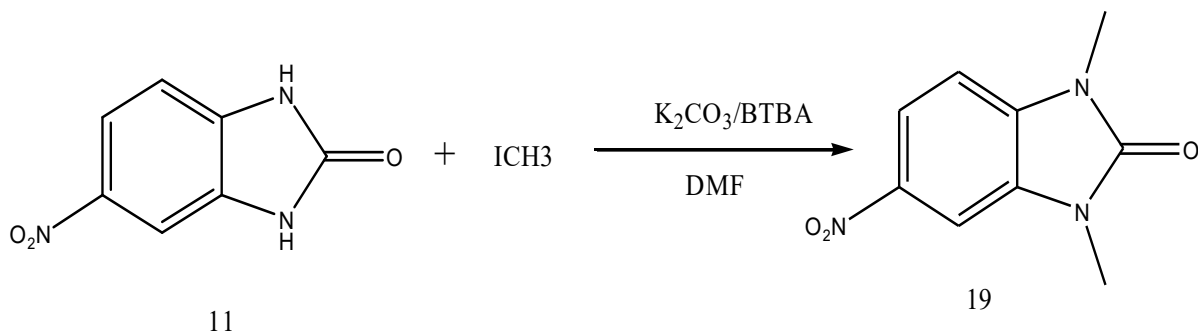


Figure 57

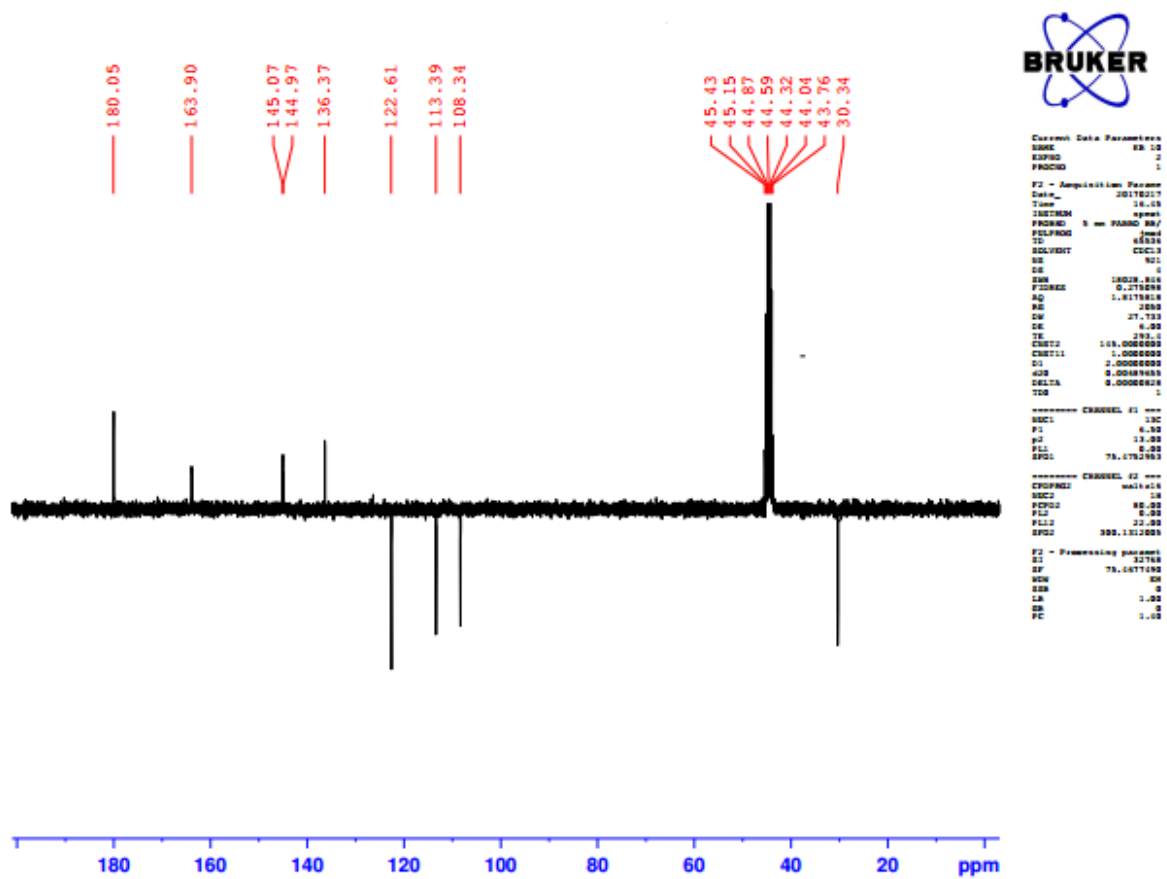


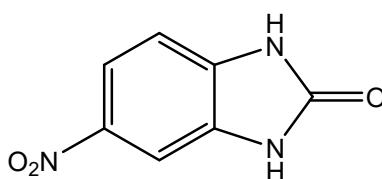
Figure 59 : Spectre de RMN¹³C (CDCl₃; 75 MHz) du composé 19

Partie expérimental

I-synthèse des benzimidazol-2-ones.

A une solution de 4g (0,037 mol) d'4-nitro-phénylendiamine dans 40 ml de pyridine pendant 15 min, on ajoute 7ml de chloroformiate d'éthyle goutte à goutte sous agitation magnétique à 0 °C pendant 30 minutes, ensuite le mélange réactionnel est porté à reflux de la pyridine pendant 24 heures. Après évaporation de la pyridine à sec, le résidu obtenu est lavé à l'eau distillée puis filtré.

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



$C_7H_5N_3O_3$ [M= 179 g/mol]

Poudre amande

$R_f=0.17$ (acétate d'éthyle/hexane : 1/2).

- **Rdt** = 70% **F** (°C) >270
- **RMN¹H** (DMSO-d₆, 300 MHz) **δ ppm** : 11.35(s, 1H, NH); 11.11(s, 1H, NH) ; 7.84(dd, 1H, H_{Ar}, J=8.7Hz) ; 7.63(d, 1H, H_{ar}, J=1.2Hz) ; 7.02(d, 1H, H_{Ar}, J=8.7Hz)
- **RMN¹³C** (DMSO-d₆) **δ ppm** : 155.90(C=O) ; 141.61, 136.05, 130.08(C_q) ; 118.07, 108.35, 104.02(CH_{Ar}).

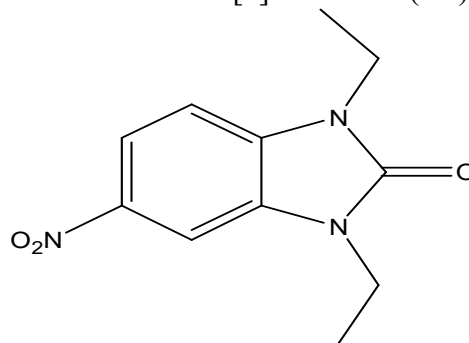
II- Alkylation de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one : 12

L'action d'iodure d'éthyle

A une solution de 0.2g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ mole) de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 20 ml de DMF on ajoute 0.34g ($2.45 \cdot 10^{-3}$ mole) de K₂CO₃, 0.03g ($0.1 \cdot 10^{-3}$ mole) de BTBA et goutte à goutte 0.2ml ($1.21 \cdot 10^{-3}$ mole) de iodure d'éthyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

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



$C_{15}H_{21}N_3O_3$ [M= 235 g/mol]

Cristaux jaunes

Rf=0.52 (éluant : acétate d'éthyle /hexane : 1/2)

Rdt=78% F(°C) = 120

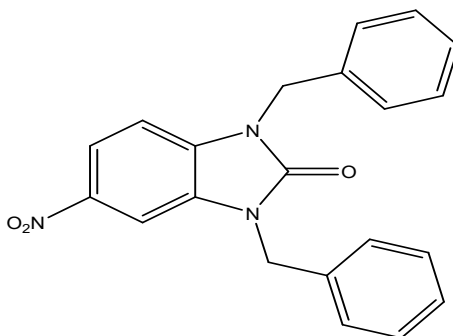
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm : 8.11(d,1H, H_{Ar}) ; 8.02(d,1H, H_{Ar} , J=2.1 Hz) ; 7.34-7.44 (d,1H, H_{Ar} , J=8.7Hz) ; 3.9-4(m, 20H, CH_2) ; 1.95(t, 3H, CH_3 , J=6Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) δ ppm : 153.73(C=O) ; 142.13, 134.96, 129.15(Cq) ; ; 118.33, 107.91, 103.83 (CH_{Ar}) ; 36.29, 36.15 ($CH_2, N-CH_2$) ; 13.87, 13.95 (CH_3).

Action du chlorure de benzyle

A une solution de 0.2g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ mole) de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 25 ml de DMF, on ajoute 0.34g ($2.45 \cdot 10^{-3}$ mole) de K_2CO_3 , 0.03g ($0.1 \cdot 10^{-3}$ mole) de BTBA et goutte à goutte 0.28ml ($2.45 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure de benzyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 6h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite. le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

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



$C_{21}H_{17}N_3O_3$ [M= 359 g/mol]

Cristaux jaunes

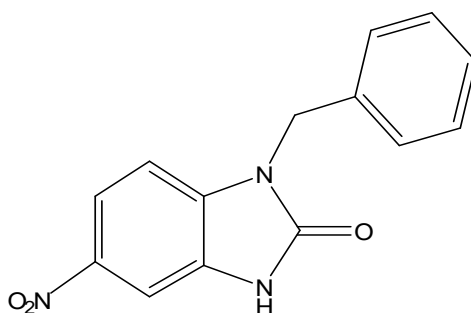
Rf= 0.68 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/2)

Rdt (%) = 72% F (°C) = 220

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 8.02(dd, 1H, H_{Ar}, J = 8.7 Hz); 7.9 (d, 1H, H_{Ar}, J=2.1 Hz); 7.41-7.23 (d, 1H, H_{Ar}, J=8.7 Hz); 5.25(s, 2H, CH₂); 5.20(s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm : 152.77 (C=O) ; 143.13, 135.12, 133.46, 128.45 (C_q); 118.97 ,108.04, 104.05(CH_{Ar}) ; 74.13, 73.99(C, CH₂)

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



C₁₄H₁₀N₃O₃ [M= 359 g/mol]

Cristaux jaunes

Rf= 0.58 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/2)

Rdt (%) = 15% F (°C) = 250

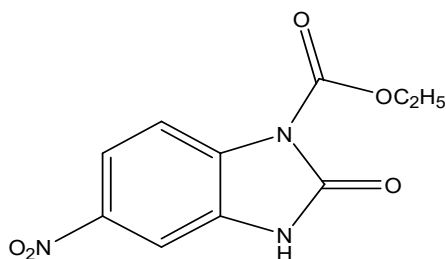
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm : 11.8(1H, NH); 7.4,7.8 (m.1H, H_{Ar}, J=2.1 Hz); 7.2-7.3 (m, 1H, H_{Ar}, J=8.7 Hz); 5.20(s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm : 155.21 (C=O) ; 141.95,136.99,134.76 ,130.55 (C_q); 118.78 ,109.05, 104.05(CH_{Ar}) ; 43.83(C, CH₂).

Action du chloroformiate d'éthyle

A une solution de 0.2g (1.11 10⁻³ mole) de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 20 ml de DMF on ajoute 0.34g (2.45.10⁻³ mole) de K₂CO₃, 0.03g (0,1.10⁻³ mole) de BTBA et goutte à goutte 0.2ml (1.34 10⁻³ mole) de chloroformiate d'éthyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).



$C_{13}H_{13}N_3O_7$ [M= 323 g/mol]
Cristaux jaunes
Rf = 0.40 (acétate d'éthyle/hexane :1/3)

Rdt % = 70 F°C=210

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm : 11.76(s, 1H, NH); 8.5-7.7(m, 4H, H_{Ar}) ; 4.44(q, 2H, CH_2); 1.39(t, 3H, CH_3).

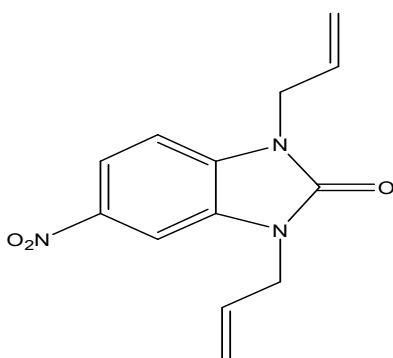
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm : 158.8 (C=O) ; 151.33 (C=O) ; 131.46, 131.17 (Cq); 128.05, 127.56, 124.40, 108.33(CH_{Ar}); 47.18(CH_2); 14,39(CH_3).

Action de la bromure d'allyle

A une solution de 0.5g de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 20 ml de DMF on ajoute 0.46g de K_2CO_3 , 0.07g de BTBA et goutte à goutte 0.3ml de bromure d'allyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

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



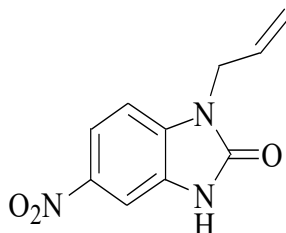
$C_{13}H_{13}N_3O_3$ [M= 259 g/mol]
Cristaux jaunes
Rf= 0.68 (acétate d'éthyle/Hexane : 1/2)

Rdt(%) = 684 F (°C) = 100

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 8.06 (dd, 1H, H_{Ar}, J₁=8.68Hz, J₂=2.15Hz) ; 7.87 (d, 1H, H_{Ar}, J = 2.14Hz) ; 7.04 (d, 1H, H_{Ar}, J=8.68Hz) ; 5.86-5.96 (m, 2H, -CH=) ; 5.20 - 5.32 (m, 4H, =CH₂) ; 4.56 - 4.59 (m, 4H, N-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 153.96 (C=O) ; 142.64, 134.39, 129.20 (C_q) ; 118.41, 107.45, 104.04 (C, CH_{Ar}) ; 130.94, 130.98 (C, -CH=) ; 118.45, 118.54 (=CH₂) ; 43.87, 43.91 (N-CH₂).

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



C₁₀H₁₀N₃O₃

M=220g/mol

Cristaux incolores

R_f= 0.4 (hexane/acetate:2/1)

Rdt%= 56 F°C=150

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 10.46(s, 1H, NH); 7-8.2(3 H, H_{ar}); 6.02-5.89(m, 1H, H_{all}) ; 5.36-5.24(m, 2H, CH₂); 4.63-4.60(m, 2H, CH₂, J=5.25Hz).

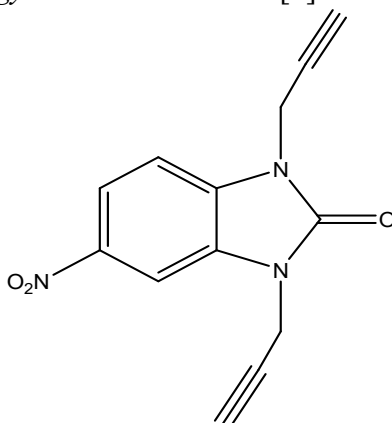
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm : 155.68(C=O); 130.77(CH_{all}); 142.93,135.15,127.71, (C_q) ; 105.61-107.8(CH_{ar}). 118.52 (CH₂,_N);43.57(CH_{2all})).

Action de le bromure de propargyle

A une solution de 0.5g de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 20 ml de DMF on ajoute 0.46g de K₂CO₃, 0.07g de BTBA et goutte à goutte 0.4ml de bromure de propargyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h.

Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

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



$C_{13}H_9N_3O_3$ M[255 g/mol]
Rf= 0.48 (hexane/acetate:2/1)

Rdt(%) = 82 **F** (°C) = 144

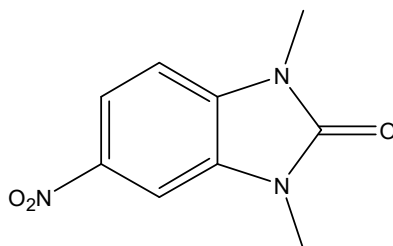
RMN 1H (CDCl₃) δ ppm : 8.17 (dd, 1H, H_{Ar} , $J_1=8.64$ Hz, $J_2=2.15$ Hz) ; 8.12 (d, 1H, H_{Ar} , $J=2.07$ Hz) ; 7.29 (d, 1H, H_{Ar} , $J=8.64$) ; 4.75 (d, 2H, CH₂, $J=1.93$ Hz) ; 4.75 (d, 2H, CH₂, $J=2.05$ Hz) ; 2.41 (t, 1H, \equiv CH, $J=2.51$ Hz) ; 2.39 (t, 1H, \equiv CH, $J=2.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl₃) 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_{Ar}) ; 73.96, 74.10 (\equiv CH) ; 31.07 (2 CH₂)).

Action de iodure d'éthyle

A une solution de 0.2g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ mole) de la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dans 20 ml de DMF on ajoute 0.34g ($2.45 \cdot 10^{-3}$ mole) de K₂CO₃, 0.03g ($0.1 \cdot 10^{-3}$ mole) de BTBA et goutte à goutte 0.4 ml de iodure de méthyle sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/2)).

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



$C_9H_9N_3O_3$ M[207 g/mol]
Rf= 0.50 (hexane/acetate:2/1)

Rdt(%) = 86 **F(°C) = 125**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δppm : 7.85(dd, 1H, H_{Af}, J= 8.7Hz) ; 7.72(d, 1H, H_{Af}, J=2.1 Hz) ; 7.06(d, 1H, H_{Af}, J=8.7 Hz) ; 1.74(s, 6H, CH₃);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) δppm : 180.05(C=O) ; 63.90, 145.04, 136.37(Cq) ; 122.61, 113.39, 108.34 (CH_{Af}) ; 30.34(CH₃).

Conclusion et perspective :

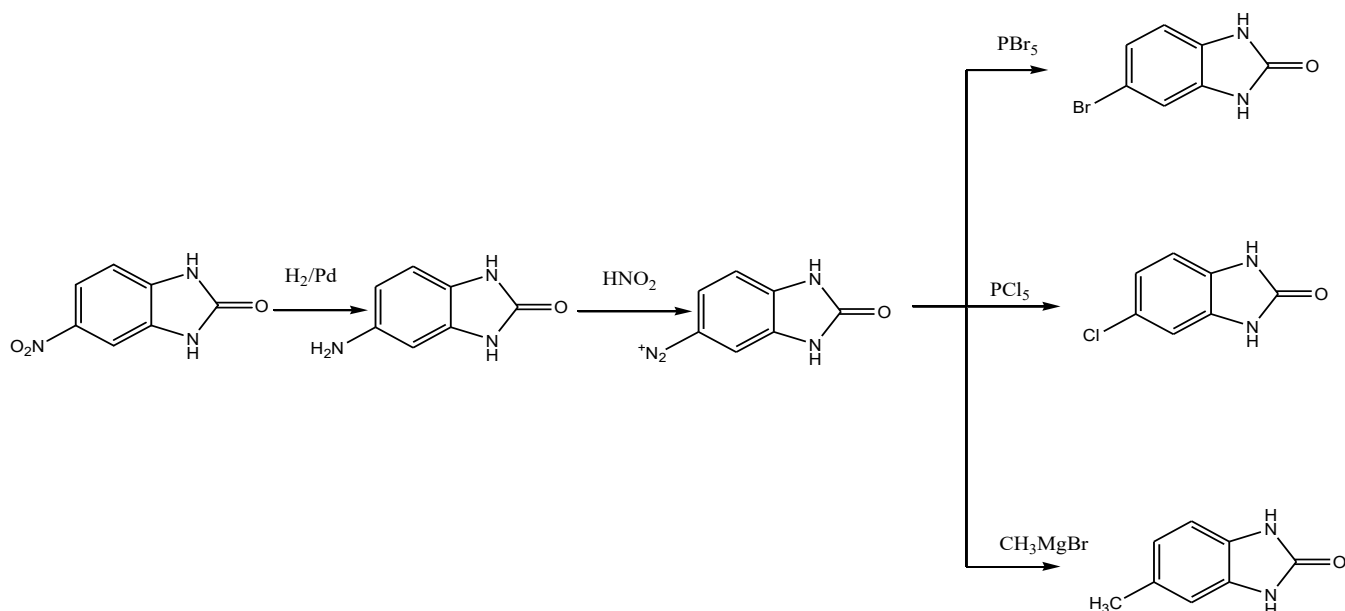
Dans ce rapport, il a été question de préparer le 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one par condensation de chloroformiate d'éthyle avec le 4-nitrophénylendiamine. Par la suite, et en vue de préparer de nouveaux dérivés de la benzimidazolone, nous avons examiné l'action de différents halogénures d'alkyles sur la 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one. Cette étude nous a permis de synthétiser de nouvelles benzimidazolones monoalkylés et dialkylés.

Les structures des hétérocycles synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN.

En perspective, nous pouvons envisager de réaliser :

- La réduction du groupement NO_2 de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one après la nitrosation ensuite, substitution par Cl, Br et CH_3 .

Selon le schéma suivant :



- Faire des études biologiques de ces oxazolines, vu leur intérêt pharmaceutique, biologiques, et industriels qui présentent,

References

- [1] P. GRIESS, *Ber.* **6**, 196, (1872).
- [2] M. Hartmann, *Ber* **23**, 1046 *Chem.* **34**, 4069,(1890).
- [3] L.C Raiford, H.Coppock, *Proc. Iowa Acad. Sci.* **46**, 218, **1939**; *Chem* **34**, 6939, (1940).
- [4] M. Bhalchandra Bhanage, S.I Fujita, Y. Ikushima and M. Arai, *Green Chem.*(**2004**)
- [5] B. El Azzoui, J. Fifani, M, Tjiou, E. M. Essassi, J. Jaud, L. Lopez et J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4667, (1999).
- [6] Chunmei Gao, Bin Li, Bin Zhang, Qinsheng Sun, Lulu Li, Xi Li, Changjun Chen, Chunyan Tan, Hongxia Liu, Yuyang Jiang *bioorganic & medicinal chemistry* **23** (2015) 1800-1807
- [7] Mentşe, E., Bektaş, H., Sokmen, B.B., Emirik, M., Çakır, D., Kahveci, B., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27** (2017) 3014-3018
- [8] R. Adlington, J. Baldwin, D. Catterick, G. Pritchard, *J. Chem. Soc.* **1**, 668 (2001).
- [9] Sharma, R., Bali, A., Chaudhari, B.B., Synthesis of methanesulphonamido-benzimidazole derivatives as gastro-sparing antiinflammatory agents with antioxidant effect, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.017>
- [10] B. El Azzoui, J. Fifani, M, Tjiou, E. M. Essassi, J. Jaud, L. Lopez et J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4667 (1999).
- [11] D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis*, **47** (2005).
- [12] B. El Azzaoui, B. Rachid, ML Doumbia, EM Essassi, H. Gornitzkab, J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8807 (2006).
- [13] P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, *Tetrahedron Letters*, **47**, 2557, (2006).
- [14] K. Bahrami, M. M. Khodaei, I. Kavianiinia, *Synthesis*, **417**, (2007).
- [15] A Sanjeev Kumar, Samir Ghosh, GN Mehta, Efficient And Convergent Synthesis Of Telmisartan, *Res. J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*,(**2010**).
- [16] C.V. Karthikeyan , R.Solomon, H. Lee, P. Trivedi, *Arabian Journal of Chemistry*,(**2013**).

- [15] A.Rao, A.Chimirri, S.Ferro, A. M.Monforte, P.Monforte, M. Zappala, *Arkivoc*, **147**, (2004).
- [17] B. El Azzaoui, B. Rachid, ML Doumbia, EM Essassi, H. Gornitzkab, J. Bellan, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8807,(2006).
- [18] 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).
- [19] C. D. Edlin ; D. Parker, *Tetrahedron Letters* **39**, 2797 (1998).
- [20] K. Fahey, F. Aldabbagh, *Tetrahedron Letters* **49**, 5235 (2008).
- [21] N.C. Desai, N.R. Shihory, G.M. Kotadiya, Priyanka Desai *European Journal of Medicinal Chemistry*, **82** (2014) 480-489
- [22] M. Rzaskowska, E. Szacon, A.A. Kaczor, S. Fidecka, E. Kedziarska, D. Matosiuk, *Med. Chem.* **10**, 460-475,(2014).
- [23] A. Kaczor, D. Matosiuk, Non-peptide receptor ligands-Recent advances. Part II- Antagonists. *Curr. Med. Chem.*, **9**, 1591-1603,(2002).
- [24] 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).
- [25] G.A. Khodarahmia, P.Y. Chen, G. Hosein, H. Elahia, and J. W. Chern, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **1**: 43-56, (2005).
- [26] Synthesis, Reaction and Spectroscopic properties of Benzimidazole', *Chemical Review*, **74**, 3, 1974.
- [27] Leila Dinparast, Hassan Valizadeh, Mir Babak Bahadori, Somaieh Soltani, Behvar Asghari, Mohammad-Reza Rashidi *Journal of Molecular Structure*, 1114, (2016) 84-94
- [28] M. Yadav, S. Kumar, T. Purkait, L.O. Olasunkanmi, I. Bahadur, E.E. Ebenso, *Journal of Molecular Liquids*, 213, (2016) 122-13
- [29] Raees Muhammad, Pawan Rekha, Paritosh Mohanty, *Greenhouse Gases: Science and Technology* **5** (2015) 1-8
- [30] R. L. Shriner et D. G. Boermars; *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1840 (1944).
- [31] J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. *Helv. Chimica Acta.*, **34**, 957 (1956).
- [32] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 565 (2002).
- [33] M. Makosza, *Modern Synthetic methods waked*, **7** (1976).

