

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES À INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

Présenté par : DIDDA Younes

Soutenu le 10 Juillet 2019

Le Jury

Président :

Dr HAMZI Imane Maitre de conférences B en chimie organique. Université de Tlemcen

Membres :

Dr LOUZIM Habiba Maitre assistante hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique.
Université de Tlemcen

Dr GANA Fatema Zohra Maitre assistante en pharmacie industrielle.
Université de Tlemcen

Encadreur :

Dr BEGHDAI Sara El Mansouria Maitre assistante hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique.
Université de Tlemcen

Remerciements

Ce travail a été réalisé, en majeure partie, au niveau du laboratoire de Chimie Thérapeutique, à la faculté de médecine Tlemcen [Université Abou Bekr Belkaid]

Avant toute chose, nous remercions **Allah** le tout puissant de nous avoir accordé la force et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail.

Nous tenons d'abord à remercier respectueusement **Dr. BEGHDADI Sara El Mansouria**, maitre assistante en Chimie Thérapeutique, de nous avoir accueilli au sein du laboratoire, d'avoir dirigé ce travail, pour ses conseils et ses orientations, ainsi que pour sa rigueur scientifique.

Nous remercions également **Dr HAMZI Imane**, maitre de conférences B en chimie organique d'avoir accepté de présider ce jury et de nous enrichi avec ses avis scientifiques.

Nous présentons nos sincères remerciements à **Dr LOUZIM Habiba**, maitre assistante en Chimie thérapeutique, **Dr. GANA Fatema Zohra**, maitre assistante en pharmacie industrielle, d'avoir accepté d'examiner et de discuter ce modeste travail.

Notre sincère gratitude s'adresse aussi à **Dr. KHALID Siham**, résidente en Chimie Thérapeutique à la faculté de Médecine d'Oran et **Dr. FELLAH Houda** résidente en Chimie analytique à la faculté de Médecine de Blida pour leurs conseils qui nous ont été précieux.

Dr. ABDOUN Fatima Zohra, maitre de conférences au département de chimie à la faculté des sciences de Tlemcen, merci pour votre aide à réaliser le test du point de fusion.

Nos remerciements ne seraient pas complets sans mentionner, **Mme SELADJI Dalila**, ingénieur de laboratoire de chimie thérapeutique qui, à travers sa disponibilité permanente en étant toujours à notre service et son soutien, on a réussi à finaliser notre étude.

On tient à remercier encore **Mr NEHAR Oussama Kheireedine** et **Mr HENNI Abdelhak**, doctorants au laboratoire de recherche de chimie inorganique et environnement à Tlemcen, de

nous avoir accueilli et orienté ainsi que **Mr BOUZIANI Mohamed**, l'ingénieur du laboratoire, qui a pris en charge l'analyse infrarouge.

Nous remercions également **Mme HIDOUR Hanaa** pour sa rapidité d'effectuer l'analyse RMN à Oran.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

« Tout obstacle renforce la détermination. Celui qui

s'est fixé un but n'en change pas..... »

Léonard De Vinci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite, mes très chers parents, mon père et ma mère, les deux meilleurs mots que j'ai prononcés, vous êtes la source de l'amour, la tendresse, le courage et l'espoir ; pour vous je porte tout mon amour. Que dieu vous garde pour moi.

A mes très chers frères : Youcef, Anes et surtout Oussama qui n'a pas cessé de m'aider.

A ma très chère sœur : Wahiba et tous les membres de sa famille

A mes chers amis : Zinou, Abdou, Ayoub, Mehdi, Oussama, Rida, Soufien.

A mes chers collègues ; avec lesquels j'ai partagé des moments inoubliables pendant les études : Zaki, Ilyes, Saleh, Khaled, Youcef, Sahraoui.

A tous ceux que j'aime et qui m'aime.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	25
-----------------------------------	-----------

PARTIE BIBIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : BENZIMIDAZOLES

I.1. Généralités.....	28
I.2. Structure chimique et nomenclature	28
I.3. Propriétés physiques des benzimidazoles	29
I.4. Les différentes méthodes de synthèse des benzimidazoles.....	31
I.4.a. Synthèse à partir des o-phénylènediamines.....	31
I.4.b. Synthèse à partir des o-nitroarylamines et des o-dinitroarènes.....	34
I.4.c. Synthèse à partir du N-benzylidène-aniline ortho substitué.....	34
I.4.d. Synthèse à partir de l'amidine	35
I.4.e. Synthèse verte du benzimidazole.....	35
I.5. Importance du système benzimidazole dans l'industrie pharmaceutique	35
I.6. Relation structure activité des dérivés benzimidazolés.....	37
I.6.a. Profil anti-cancéreux	38
I.6.b. Profil anti-infectieux	41
I.7. Conclusion	47

CHAPITRE II : BENZOTHIAZOLES

II.1. Généralités	48
II.2. Structure chimique et nomenclature	48
II.3. Propriétés physiques des benzothiazoles	49
II.4. Synthèse chimique des benzothiazoles	50
II.4.a. Utilisation du brome comme catalyseur.....	51
II.4.b. Utilisation de l'acide sulfurique comme catalyseur	52
II.4.c. Cyclisation catalysée par le cuivre et le palladium.....	52
II.5. Intérêt thérapeutique.....	52
II.6. Relation structure activité des dérivés benzothiazolés.....	54
II.6.a. Profil anti-cancéreux.....	54
II.6.b. Profil anti-infectieux.....	57
II.7. Conclusion.....	59

CHAPITRE III : TRIAZOLES

III.1. Généralités.....	60
III.2. Structure chimique et nomenclature	60
III.3. Propriétés physiques des 1,2,4-triazoles	61
III.4. Synthèse des 1,2,4-triazoles substitués.....	62
III.5. Importance du système cyclique 1,2,4-triazole.....	64
III.6. Relation structure activité des dérivés benzothiazolés.....	66
III.6.a. Profil anti-cancéreux.....	66
III.6.b. Profil anti-infectieux.....	68
III.6.c. Profil anti-convulsivant.....	72
III.7. Conclusion	75

CHAPITRE IV : HYBRIDES

IV.1. Introduction.....	76
IV.2. Activités des hybrides.....	76
IV.3. Conclusion	82

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE V : MATERIEL ET METHODES

I.Introduction	85
II. Synthèses chimiques	85
II.1 Synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole (P1).....	86
II.1.a. Purification de l' <i>o</i> -phénylènediamine	86
II.1.a.1. Réactifs	86
II.1.a.2. Matériel.....	86
II.1.a.3 Méthode.....	87
II.1.b. Synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole	88
II.1.b.1. Réactifs.....	88
II.1.b.2. Produits.....	88
II.1.b.3. Matériel	89
II.1.d.4. Méthode.....	89
II.2 Synthèse du 2-aminobenzothiazole	91
II.2.a. Réactifs	91
II.2.b. Produits.....	92

II.2.c. Matériel.....	92
II.2.d. Méthode.....	93
II.3. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)	95
II.3.a. Purification du thiosemicarbazide.....	95
II.3.a.1. Réactifs.....	95
II.3.a.2. Matériel.....	95
II.3.a.3 Méthode.....	96
II.3.b. Synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)	96
II.3.b.1. Réactifs.....	96
II.3.b.2. Produits.....	96
II.3.b.3. Matériel	97
II.3.d.4. Méthode.....	97
II.3.c. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)	99
II.3.c.1. Réactifs.....	99
II.3.c.2. Produits.....	99
II.3.c.3. Matériel.....	100
II.3.c.4. Méthode.....	100
III. IDENTIFICATION ET PURETE.....	101
III.1. Mesure du point de fusion	102
III.1.a. Principe.....	102
III.1.b. Réactifs.....	102
III.1.c. Matériel	102
III.2. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince	103
III.2.a. Principe.....	103
III.2.b. But :.....	103
III.2.c. Réactifs.....	104
III.2.d. Matériel	104
III.2.e. Méthode.....	104
III.3. Identification spectrale par analyse Infrarouge.....	105
III.3.a. Principe.....	105
III.3.b. Réactifs.....	106
III.3.c. Matériel	107
III.3.d Méthode.....	107
III.4. Identification spectrale par analyse RMN	108
III.4.a. Principe.....	108

III.4.b. Réactifs.....	109
III.4.c. Matériel	109
III.4.d Méthode.....	110

CHAPITRE VI : RESULTATS ET DISCUSSION

I. SYNTHESES CHIMIQUES.....	113
I.1. Synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole (P1)	113
I.1.a. Purification de l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	113
I.1.b. Synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole (P1)	114
I.2. Synthèse du 2-aminobenzothiazole	116
I.3. Synthèse du 1,2,4-triazol-3-thiole (P3).....	117
I.3.a. Purification du thiosemicarbazide	118
I. 3.b. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3).....	118
II. IDENTIFICATION	121
II.1. Synthèse du P1	121
II.1.a. Mesure du point de fusion	121
II.1.a.1 <i>o</i> -phénylènediamine purifié	121
II.1.a.2 Produit (P1).....	121
II.1.b. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince	122
II.1.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge.....	123
II.1.c.1 <i>o</i> -phénylènediamine purifié	123
II.1.c.2 Produit (P1).....	125
II.2. Synthèse du P2	127
II.2.a. Mesure du point de fusion	127
II.2.b. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince	127
II.2.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge.....	128
II.2.d. Identification spectrale par analyse RMN	129
II.3. Synthèse du P3	130
II.3.a. Mesure du point de fusion	130
II.3.a.1. Thiosemicarbazide purifié.....	130
II.3.a.2. Produit (P3A).....	131
II.3.a.3.Produit (P3B)	131

II.3.b. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince	132
II.3.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge	133
II.3.c.1. Thiosemicarbazide purifié	133
II.3.c.2. Produit (P3A).....	134
II.3.c.3. Produit (P3B).....	135
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	138

LISTE DES FIGURES

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : BENZIMIDAZOLES

Figure I.1: Structure du benzimidazole (a) et de la vitamine B12 (b)	28
Figure I.2 : Formation et tautomerisation du benzimidazole.....	28
Figure I.3 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDDBS du AIST	29
Figure I.4 : Spectre RMN ¹ H et RMN ¹³ C du benzimidazole dans le DMSO-d ⁶ (400 MHz) .	30
Figure I.5 : Synthèse de Hoebrecker (1872).	31
Figure I.6 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques.....	31
Figure I.7 : Bilan général et mécanisme réactionnel de synthèse du benzimidazole à partir des acides carboxyliques.....	32
Figure I.8 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides aromatiques.....	32
Figure I.9 : Synthèse du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et de l'acide formique par la méthode de Phillip (1928).	32
Figure I.10 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des aldéhydes.....	33
Figure I.11 : Synthèse du 2(3H)-benzimidazolone à partir de l'o-phénylènediamine et l'urée	33
Figure I.12 : Synthèse du 2-aminobenzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du bromure de cyanogène.....	33
Figure I.13 : Synthèse du 1,2-(1-méthyltriméthylène)benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du valérolactone.....	34
Figure I.14 : Synthèse des 2-aminobenzimidazoles substitués à partir d'o-nitroarylamine	34
Figure I.15 : Synthèse des 2-phénylbenzimidazoles à partir de N-benzylidène-aniline.	34
Figure I.16 : Synthèse des benzimidazoles à partir d'amidine.	35
Figure I.17 : Synthèse verte du benzimidazole par la méthode de Getvoldsen (2002).	35
Figure I.18 : RSA des dérivés de l'acide 1-[(4-méthoxyphényl)éthyl]-1H-benzimidazole-5-carboxylique comme agents antileucémiques (Gowda et al. 2009)	38

Figure I.19 : RSA des nouveaux dérivés du benzimidazole comme des potentiels agents antitumoraux (Xiang et al.2012).....	39
Figure I.20 : RSA des acides 2-(phényl)-3 <i>H</i> -benzo[d]imidazole-5-carboxyliques et de leurs esters méthyliques comme agents anti cancéreux du sein. (Karthikeyan et al 2013).	40
Figure I.21. RSA des dérivés du benzimidazole comme inhibiteurs de la sirtuine avec activités antitumorales (Yoon et al. 2014).	41
Figure I.22 : RSA des dérivés de benzimidazole comme inhibiteurs du HBV (Luo et al.2010)	42
Figure I.23 : RSA des dérivés du benzimidazole comme antirétroviraux (Wubulikasimu et al. 2013).	43
Figure I.24 : RSA des dérivés du 2-phénylbenzimidazole-1-acétamides comme anthelminthiques.(Sawant et al, 2011).	44
Figure I.25 : RSA des dérivés du benzimidazole en tant qu'agent antimycobactérien (Yoon et al 2013).	44
Figure I.26 : RSA des dérivés de benzimidazole substitués en position 2 par des thioéthers comme agents antimicrobiens (Joshi et Parikh 2014).	45
Figure I.27 :Etude RSA des dérivés de benzimidazole N-1 alkylés (S. Ganguly et G.Yadav 2015).	46

CHAPITRE II : BENZOTHIAZOLES

Figure II.1 : Structure du benzothiazole.	48
Figure II.2 : Structure du riluzole	48
Figure II.3 : Structure chimique du benzothiazole.	49
Figure II.4 : Spectre Infrarouge du benzothiazole d'après NIST.....	49
Figure II.5 : Spectre RMN ¹ H 400 MHz et RMN ¹³ C du benzothiazole dans le DMSO-d ⁶ ...	50
Figure II.6 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole substitué (Hugerschoff 1900)	51
Figure II.7 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole (Matsui 1998)	51
Figure II.8 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles substitués par la méthode de Desmukh (2011).	51
Figure II.9 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles substitués par la méthode de Himaja (2011).	52
Figure II.10 : synthèse du benzothiazole 2-amino-6-substitué (Allen).....	52
Figure II.11 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole (Batey).....	52

Figure II.12 : RSA des dérivés 2-(méthylène-phényle)benzothiazole substitués. (Suk-June et al. 2006).....	54
Figure II.13 : RSA des dérivés du benzothiazole-2-thiol. (Z. Wang et al. 2011).....	55
Figure II.14 : RSA des dérivés acylhydrazone du benzothiazole. (D. Osmaniye et al. 2018)	56
Figure I.15 : RSA d'une série de dérivés de benzoxazole, de benzimidazole, de benzothiazole et d'oxazole (4,5-b) pyridine substitués et leur effet contre transcriptase inverse du VIH-I(Akbay et al. 2003).....	57
Figure II.16 : RSA des dérivés de sulfonamide à noyau benzothiazole. (Bhusari et al, 2008)	58
Figure II.17 : RSA des dérivés 2- (5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl) -1,3-benzothiazole et leur activité antibactérienne testée in vitro (S. M. Shantakumar et al, 2009).....	59

CHAPITRE III : TRIAZOLES

Figure III.1 : Imidazole et son isostère triazole	60
Figure III.2 : Isomères structuraux des triazoles et leur tautomérie.	60
Figure III.3 : Spectre Infrarouge du 1,2,4-triazole d'après la base de données SDDBS du AIST	61
Figure III.4 : Spectre RMN ¹ H du triazole	61
Figure III.5 : Spectre RMN ¹³ C du triazole	62
Figure III.6 : Synthèse des dérivés des 1,2,4-triazoles 3,5-sustitués par méthode de Pellizari	62
Figure III.7 : Synthèse du 1,2,4-triazole substitué par la méthode d' Einhorn-Brunner	62
Figure III.8 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thione à partir du 1-formyl-3-thiosemicarbazide.	63
Figure III.9 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole à partir du thiosemicarbazide ou des chlorures d'acide ou la pyridine ou DMF.	63
Figure III.10 : Synthèse du 1,2,4-triazol-3-thione par la cyclo-déshydratation du thiosemicarbazide.	64
Figure III.11 : Synthèse du 5-aryl-1,2-dihydro-2- (2-hydroxyéthyl)-1,2,4-triazole-3-thione à partir d'un dérivé de l'hydrazine	64
Figure III.12 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole à partir d'hydrazine	64
Figure III.13 : RSA des analogues de la 1-acyl-1,2,4-triazole-3,5-diamine en tant qu'inhibiteurs de la CDK (R. Lin et al 2005)	67

Figure III.14: RSA des nouveaux dérivés de 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine-7-amine et leur pouvoir anticancéreux (Zhai et al. 2008).....	67
Figure III.15: RSA des dérivés condensés du 1,2,4-triazole et du 2,4-dichloro-5-fluorophényle avec des bromures de phénacyle substitués (K. Subrahmanya et al. 2009)	68
Figure III.16: RSA des dérivés de quinoléine contenant une fraction 1,2,4-triazole comme antimicrobiennes (S. Eswaran et al. 2009)	69
Figure III.17 : RSA des dérivés de 1,2,4-triazole avec un fragment 4-(4-phénylesubstitué) pipérazine (J. Xu et al.2011)	70
Figure III.18 : RSA des dérivés du 4-isopropylthiazole-4-phényl-1,2,4-triazole et leur activité antituberculeuse (S. Chandrashekar et al, 2013).....	71
Figure III.19 : RSA des dérivés de base de Schiff contenant un fragment pyridine et triazole (F. Zhang et al, 2013).	72
Figure III.20 : Divers agents anticonvulsivants contenant un fragment 1,2,4-triazole.....	73

CHAPITRE IV : HYBRIDES

Figure IV.1 : RSA des hybrides du benzothiazole et benzimidazole (M. Chaudhary et al, 2011).....	77
Figure IV.2 : RSA des hybrides du benzothiazole et 1,2,4-triazole comme des agents antimicrobiennes (N.B. Patel et I.H. Khan, 2011).	77
Figure IV.3 : RSA des dérivés hydrides du benzimidazole et 1,2,4-triazole-3-thiole (H.K Gençer et al, 2017).	78
Figure IV.4 : RSA des hybrides du benzimidazole avec le triazole et leurs effets antioxydants (N. Karaali, 2018).	79
Figure IV.5 : RSA des molécules hybrides de la fraction benzothiazole / benzoxazole et triazole (S Tariq et al, 2018).	80
Figure IV.6 : RSA des nouveaux hybrides benzothiazole-thiazolidinone contenant un fragment benzimidazole (Prakash et Ganpat L. 2018).....	81

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE V : MATERIEL ET METHODES

Figure V.1: Schéma général des synthèses réalisées.....	85
Figure V.2 : Photographies illustrant la purification de l'o-phénylènediamine.....	87
Figure V.3 : Photographies illustrant la synthèse du P1	90

Figure V.4 : Photographies illustrant la synthèse non achevée du P2a selon le premier protocole.	93
Figure V.5 : Photographies illustrant la synthèse non achevée du P2b selon le deuxième protocole.....	94
Figure V.6 : Photographies illustrant la synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)....	98
Figure V.7 : Photographies illustrant la synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).	101

CHAPITRE VI : RESULTATS ET DISCUSSION

Figure VI.1 : Aspect comparatif de l'o-phénylènediamine impur avec l'o-phénylènediamine purifié.....	112
Figure VI.2 : Aspect comparatif entre le benzimidazole impur et le benzimidazole purifié (P1).	113
Figure VI.3 : Bilan réactionnel de synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole (P1).....	113
Figure VI.4 : Aspect du produit P2b	115
Figure VI.5 : Bilan réactionnel de synthèse du 2-aminobenzothiazole (P2b).	115
Figure VI.6 : Aspect comparatif entre le thiosemicarbazide impur et le thiosemicarbazide purifié.....	116
Figure VI.7 : Aspect du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)	117
Figure VI.8 : Bilan réactionnel de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P2A)	118
Figure VI.9 : Aspect du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).....	119
Figure VI.10 : Bilan réactionnel de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)	119
Figure VI.11 : Température de fusion de l'o-phénylènediamine purifié.....	121
Figure VI.12 : Température de fusion du P1.	121
Figure VI.13 : Plaque CCM, de l'o-phénylènediamine purifié et du P1 examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 1.	122
Figure VI.14 : Spectre infrarouge de l'o-phenylenediamine purifié.....	123
Figure VI.15 : Spectre Infrarouge de l'o-phenylenediamine d'après la base de données SDBS du AIST	124
Figure VI.16 : Spectre Infrarouge du produit (P1).....	125
Figure VI.17 : Spectre Infrarouge du 1 <i>H</i> -benzimidazole d'après SDBS du AIST.....	126
Figure VI.18 : Plaque CCM, d'Aniline et du P2b examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 2.	127

Figure VI.19 : Spectre Infrarouge du produit (P2b).....	128
Figure VI.20 : Spectre Infrarouge de référence du 2-aminobenzothiazole d'après SDBS du AIST	129
Figure VI.21 : Spectre RMN ¹ H de produit (P2b)	129
Figure VI.22 : Spectre RMN ¹³ C de produit (P2b)	130
Figure VI.23 : Température de fusion du thiosemicarbazide purifié.	130
Figure VI.24 : Plaque CCM, du thiosemicarbazide purifié et P3B, examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 2.....	132
Figure VI.25 : Spectre Infrarouge du thiosemicarbazide purifié.	133
Figure VI.26 : Spectre Infrarouge du thiosemicarbazide d'après SDBS du AIST	133
Figure VI.27 : Spectre Infrarouge du produit (P3A).....	135
Figure VI.28 : Spectre Infrarouge du produit (P3B).	135
Figure VI.29 : Spectre Infrarouge du 1,2,4-triazole-3-thiole d'après SDBS du AIST	136

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : BENZIMIDAZOLES

Tableau I.I : Certains dérivés du benzimidazole d'une grande importance commerciale.	36
Tableau I.II : Résultats de l'activité antileucémique du composé 1 sur les cellules K562 et CEM (Gowda et al. 2009).....	38
Tableau I.III : Résultats de la vacuolisation cytosolique des composés 2, 3, 4, 5 sur les cellules HepG2 et HCT-116 (Xiang et al.2012).....	39
Tableau I.IV : Résultats de l'évaluation des composés 6, 7 dirigés contre des cellules cancéreuses du sein (MDA-MB231, MDA-MB468, MCF7) (Karthikeyan et al 2013).	40
Tableau I.V : Résultats du criblage des dérivés du benzimidazole comme inhibiteurs de la sirtuine et du standard avec activités antitumorales (Yoon et al. 2014).	41
Tableau I.VI : Résultats de la cytotoxicité d'un nouveau dérivé du benzimidazole (9) et du standard contre HBV (Luo et al.2010).	42
Tableau I.VII : Résultats de la cytotoxicité d'un nouveau dérivé du benzimidazole (10) contre le virus Coxsackie B3 et B6 (Wubulikasimu et al. 2013).....	43
Tableau I.VIII : Résultats de l'évaluation de l'activité anthelminthique d'un dérivé de 2-phénylbenzimidazole-1-acétamides (11) et du standard (Albendazole) contre certains vers (Sawant et al, 2011).....	44
Tableau I.IX : Résultats de la détermination de l'activité antimycobactérienne d'un nouveau dérivé du benzimidazole (12) par la méthode de dilution en gélose (Yoon et al 2013).....	45
Tableau I.X : Résultats de l'évaluation de certains benzimidazoles substitués en position 2 par des thioéthers (13, 14, 15) comme agents antimicrobiens (Joshi et Parikh 2014).	45
Tableau I.XI : Résultats de l'effet antimicrobien des dérivés de benzimidazole N-1 alkylés (15, 16 et 17) (S.Ganguly et G.Yadav 2015)	46

CHAPITRE II : BENZOTHIAZOLES

Tableau II.I : Importance biologique de certains dérivés benzothiazolés.....	53
Tableau II.II : Résultats de la cytotoxicité du composé 1 et du standard (étoposide) sur les cellules cancéreuses humaines et aux activités topo II (Suk-June et al. 2006).....	55
Tableau II.III : Résultats de l'activité antiproliférative des dérivés du benzothiazole-2-thiol. (Z. Wang et al. 2011).....	56

Tableau II.IV : Résultats des effets cytotoxiques sélectifs d'un dérivé acylhydrazone du benzothiazole (3) comparés au standard (Cisplatine). (D. Osmaniye et al. 2018).....	56
Tableau II.V : Résultats de la détermination de l'activité antivirale (anti-VIH-I) du composé 4 et des standards (AZT-TP, DdT-TP) (Akby et al. 2003).	57
Tableau II.VI : Résultats des tests in vitro des dérivés de sulfonamide à noyau benzothiazole pour l'activité antimicrobienne (4, 5 et 6) comparés aux standards . (KP Bhusari et al, 2008) 58	

CHAPITRE III : TRIAZOLES

Tableau III.I : Certains dérivés du benzimidazole d'importance commerciale	65
Tableau III.II : Substitutions du composé 1.....	67
Tableau III.III : Cytotoxicité in vitro contre deux lignées de cellules cancéreuses, Bel-7402 et HT-1080 du composé N° 2 (Zhai et al. 2008)	68
Tableau III.IV : Substitution du composé 1.....	68
Tableau III.V : Activité antifongique des dérivés de la quinoléine contenant une fraction 1,2,4-triazole contre le standard (ciclopirox) (S. Eswaran et al, 2009)	69
Tableau III.VI : Effet antifongique du dérivé 8 en le comparant au standard (J. Xu et al.2011)	70
Tableau III.VII : Evaluation in vitro de l'activité antituberculeuse de certains composés (9 et 10) avec le standard (S. Chandrashekar et al, 2013).	71
Tableau III.VIII: Effet antibactérien d'un dérivé de base de Schiff contenant un fragment pyridine et triazole (4) contre la Kanamycine B (standard) (F. Zhang et al, 2013)	72

CHAPITRE IV : HYBRIDES

Tableau IV.I : Résultat du criblage de l'activité antibactérienne des composés 1 et 2 comparés aux standards (M. Chaudhary et al, 2011)	77
Tableau IV.II : Résultats de l'activité antimicrobienne du composé 3 comparés aux standards (N.B. Patel et I.H. Khan, 2011).....	78
Tableau IV.III : Résultats de l'activité antifongique des composés 4 et 5 comparés aux standards (H.K Gençer et al, 2017).	79
Tableau IV.IV : Résultats de l'inhibition des enzymes antioxydantes et uréases des composés 6,7 et 8 et des standards (N. Karaali, 2018).....	80
Tableau IV.V : Résultat des tests des activités inhibitrices de la p38 α MAP kinase et activités anti-inflammatoires par le composé 9 et le standard (diclofénac) (S Tariq et al, 2018).....	81

Tableau IV.VI : Résultats de l'activité antimicrobienne des composés 10, 11 et 12 et des standards (Ampicilline et Griseofulvine) (Prakash et Ganpat L. 2018).	82
---	----

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE V : MATERIEL ET METHODES

Tableau V.I : Réactifs utilisés dans la purification de l'o-phénylènediamine.....	86
Tableau V.II : Matériel utilisé dans la purification de l'o-phénylènediamine.	86
Tableau V.III : Réactifs de synthèse générale du 1 <i>H</i> -benzimidazole.	88
Tableau V.IV : Produits de synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole.	88
Tableau V.V : Matériel utilisé dans la synthèse du 1 <i>H</i> -benzimidazole	89
Tableau V.VI : Réactifs de synthèse du 2-aminobenzothiazole.	91
Tableau V.VII : Produits de synthèse du 2-aminobenzothiazole.	92
Tableau V.VIII: Matériel utilisé dans la synthèse du 2-aminobenzothiazole.	92
Tableau V.IX : Réactifs utilisés dans la purification du thiosemicarbazide	95
Tableau V.X: Matériel utilisé dans la purification du thiosemicarbazide	95
Tableau V.XI : Réactifs de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A).....	96
Tableau V.XII : Produits de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A).....	96
Tableau V.XIII : Matériel utilisé dans la synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A). ..	97
Tableau V.XIV : Réactifs de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)	99
Tableau V.XV : Produits de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).....	99
Tableau V.XVI : Matériel utilisé dans la synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).....	100
Tableau V.XVII : Réactifs utilisés dans la mesure du point de fusion.	102
Tableau V.XVIII : Matériel utilisé pour la mesure du point de fusion.....	102
Tableau V.XIX : Réactifs utilisés dans la chromatographie sur couche mince.	104
Tableau V.XX : Matériel utilisé dans la séparation chromatographique.	104
Tableau V.XXI : Echantillons analysés par infrarouge.	106
Tableau V.XXII: Matériel utilisé dans l'analyse infrarouge.....	107
Tableau V.XXIII : Réactifs utilisés dans l'analyse RMN.	109
Tableau V.XXIV: Matériel utilisé dans l'analyse RMN.....	109

CHAPITRE VI : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau VI.I : Température de fusion de l'o-phénylènediamine purifié et de la référence. .	121
Tableau VI.II : Température de fusion du produit (P1) et du 1 <i>H</i> -benzimidazole.....	121

Tableau VI.III : Résultats de la chromatographie sur couche mince du P1 dans l'éluant N°1	122
Tableau VI.IV : Analyse comparative du spectre IR de l'o-phenylenediamine purifié avec le spectre de référence	124
Tableau VI.V : Analyse comparative du spectre IR du produit P1 avec le spectre du 1 <i>H</i> -benzimidazole	126
Tableau VI.VI : Résultats du P2b de la chromatographie sur couche mince dans l'éluant N°2.....	128
Tableau VI.VII : Température de fusion du thiosemicarbazide purifié et celui de référence.....	131
Tableau VI.VIII : Température de fusion du P3A et du 1-formyl-3-thiosemicarbazide.....	131
Tableau VI.IX : Température de fusion du P3B et du 1,2,4-triazole-3-thiole.	131
Tableau VI.X : Résultats de la chromatographie sur couche mince du P3 dans l'éluant N° 2.....	132
Tableau VI.XI : Analyse comparative du spectre IR du thiosemicarbazide purifié avec le spectre de référence	134
Tableau VI.XII : Analyse du spectre IR du produit (P3A)	134
Tableau VI.XIII : Analyse comparative du spectre IR du P3b avec le spectre de référence.....	136

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluoruracile.

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

AChE : Acétylcholinestérase.

AcOH : Acide acétique.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

AIST : Association Interprofessionnelle de Santé au Travail.

Ala : Alanine.

ARN : Acide ribonucléique.

AZT-TP : azidothymidine triphosphate

Bel-7402 : lignée cellulaire associée au cancer du foie.

Br₂ : Bromine.

BT : Benzothiazole.

BuChE : Butyryl cholinestérase.

C : Carbone.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CDK : Cyclin Dependent Kinase.

CHCl₃ : Chloroforme.

CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

Cu : Cuivre.

CVB3 : Coxsackie virus b3.

CVB6 : Coxsackie virus b6.

CXCR4 : Chemokine récepteur type 4.

CYP : Cytochrome P450.

Liste des abréviations

D₂O : Deuterium oxide.

DCI : Dénomination commune internationale.

DdT-TP : 2',3'-Dideoxythymidine-5'-Triphosphate

DMF : Dimethylformamide.

DMF : dimethylformamide

DMSO-d⁶ : Dimethyl sulfoxide-deutéié.

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.

FabH: Fragment antigen binding human.

Gly : Glycine.

H₂SO₄ : Acide sulfurique.

HBV : Virus de l'hépatite B.

HCl : Acide chlorhydrique.

HCMV : Cytomégalovirus.

HepG2 : lignée cellulaire associée au cancer du foie.

HSV-1 : Herpes simplex virus.

HT-1080 : Lignée cellulaire associée au fibrosarcome.

Ile : Isoleucine.

INH_R-MTB : Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis.

IR : Infrarouge.

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry.

KOH : hydroxyde de potassium.

KSCN : Thiocyanate de potassium.

MCF-7 : Michigan Cancer Foundation-7.

MCF7 : Michigan Cancer Foundation-7 (Breast cancer cells).

Liste des abréviations

MDA-MB-231 : triple negative breast cancer cell line.

MDA-MB-468 : Lignée cellulaire de cancer du sein.

MDA-MB-468 : Human breast carcinoma cell line.

MES : Acide 2-(N-morpholino)éthanosulfonique.

MES : maximal electrochoc size

Met : Méthionine.

MR : Masse relative.

MTT : 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium.

NaOH : hydroxyde de sodium.

NaSCN : Thiocyanate de sodium.

ND : Nom déposé.

NNRTIs : Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

NPY Y5 : Neuropeptide Y receptor type 5.

NS5B : L'ARN polymérase du VHC.

OH : Groupe hydroxyle.

OPD : o-phénylènediamine.

Pd : Palladium.

PE : Point d'ébullition.

Phe : Phénylalanine.

P : Produit.

Py : pyrimidine.

R : Rendement.

Réf : Référence.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

Liste des abréviations

RMN C¹³ : Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.

RMN H¹ : Résonance magnétique nucléaire du proton (H¹).

RP : Rendement de purification.

RSA : Relation structure activité.

S : Soufre.

SDBS : Spectral database system.

SH : Groupe sulfhydryle.

SIRT1 : La sirtuine 1.

SIRT2 : La sirtuine 2.

SO₂Bz : Sulfonyle Benzodiazepine.

SO₂Me : Méthyl sulfonyle.

SU11248 : Sunitinib.

T_f : Point de fusion.

Trp : Tryptophane.

Tyr : Tyrosine.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Introduction

INTRODUCTION GENERALE

La chimie hétérocyclique est une branche importante de la chimie organique. Sur plus de 20 millions composés chimiques actuellement enregistrés, environ deux tiers contiennent des systèmes hétérocycliques [1].

Nous sommes maintenant dans l'ère du post-génomique, avec de grands progrès en biologie moléculaire et en techniques à haut débit, elles nous permettent de mieux comprendre les processus biologiques et de proposer de nouvelles cibles et techniques pour le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies. Ces progrès sont dus en grande partie à l'augmentation des investissements dans la recherche et le développement pharmaceutique et biologique.[2].

Il est intéressant de se demander pourquoi la plupart des molécules bioactives possèdent des fragments hétérocycliques. Une possibilité est que les noyaux hétérocycliques aient des donneurs et / ou des accepteurs de liaisons hydrogènes dans un système de soudage semi-rigide et peuvent donc présenter une gamme diversifiée de pharmacophores. Ils sont omniprésents dans les agents bioactifs, anticancéreux, antimicrobiens etc... [3]

Les hétérocycles azotés, en particulier, présentent une gamme variée d'activités biologiques en raison notamment de leurs similitudes avec plusieurs molécules naturelles et synthétiques ayant des effets thérapeutiques connus [4]. Les triazoles, les benzothiazoles et les benzimidazoles constituent un échafaudage important en chimie médicinale et en sciences biologiques. Ils sont doués d'applications fascinantes dans la découverte et le développement de médicaments [5].

L'objectif principal de notre travail est la synthèse et l'identification de certains dérivés fonctionnalisés des systèmes hétérocycliques azotés : le benzimidazole, le 2-aminobenzothiazole et le 1,2,4-triazole-3-thiole.

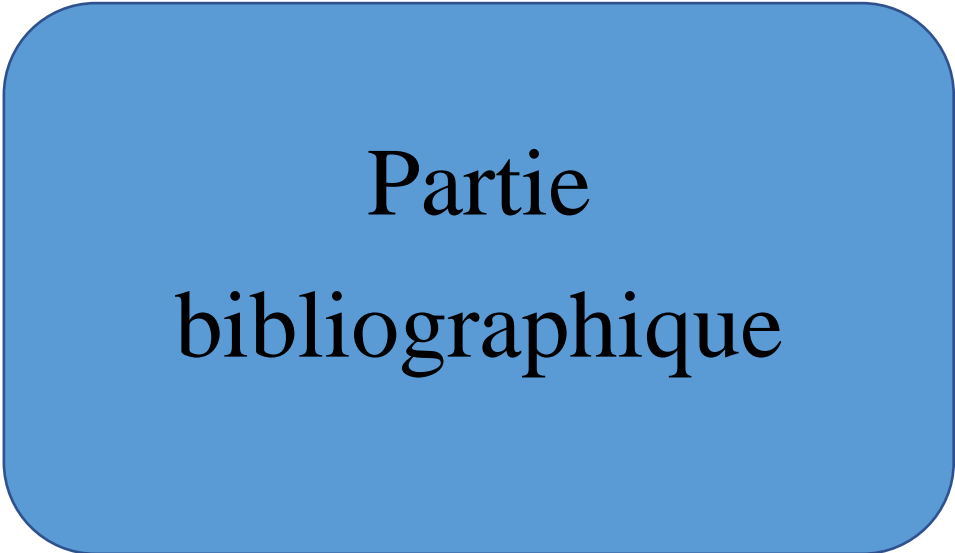
Notre travail porte sur deux grandes parties :

- ❖ La première est consacrée à une étude bibliographique subdivisée en quatre chapitres.
 - Les trois premiers traitant une étude généralisée sur les trois hétérocycles en question (benzimidazoles, benzothiazole et triazole), à savoir, leur structure, caractéristiques spectrales, les différentes méthodes de leur synthèse, des exemples de spécialités pharmaceutiques commercialisées ou en cours d'étude portant ces noyaux ainsi que certaines études de relation structure activité pharmacologique.

INTRODUCTION GENERALE

- Un autre chapitre expose l'intérêt thérapeutique que présente les molécules hybrides formées de deux ou plusieurs pharmacophores.
- ❖ La seconde partie est subdivisée en deux chapitres
 - Le premier expose le matériel et les techniques expérimentales suivies pour la synthèse, l'identification et les essais de pureté, des différents produits synthétisés.
 - Le second chapitre traite les résultats et leur discussion.

Ce manuscrit s'achève par une conclusion et des perspectives en vue d'amélioration de notre travail ou de le compléter.



Partie
bibliographique

I.1. Généralités

Parmi les pharmacophores hétérocycliques, le benzimidazole (Cf. FIG I.1) est un des composés bioactifs. Bien que les ligands benzimidazoliques et la chimie structurale suscitent un grand intérêt, ce sont leurs activités biologiques qui le suscitent encore plus.

Le début des années 1950 a été une période importante pour la découverte de l'importance biologique des structures contenant du benzimidazole et des purines étroitement liées. Le système cyclique 5,6-diméthyl-1-(α -D-ribofuranosyl) benzimidazole a été découvert en 1948 comme partie intégrante de la structure de la vitamine B₁₂ (Cf. FIG. I.1) [6].

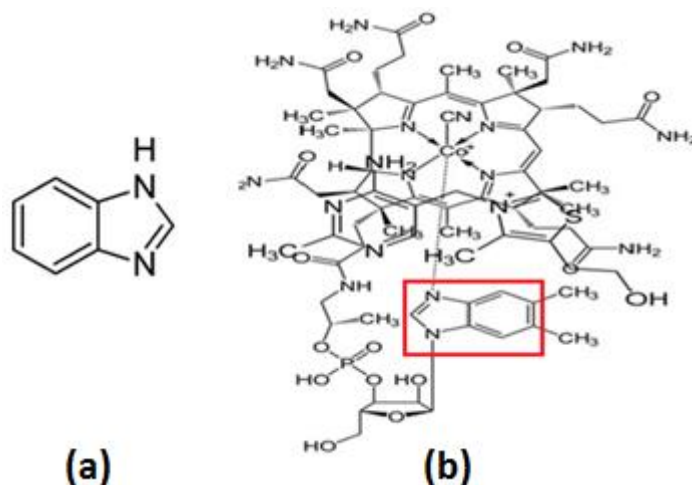


Figure I.1: Structure du benzimidazole (a) et de la vitamine B₁₂ (b)

I.2. Structure chimique et nomenclature :

❖ Structure chimique

Le benzimidazole est un système bicyclique formé d'une fusion d'un hétérocycle à cinq chaînons, imidazole, avec un benzène. Cette fusion a lieu en position 4 et 5 de l'hétérocycle pentatomique. Les benzimidazoles qui contiennent un atome d'hydrogène fixé sur l'azote en position 1 tautomérisent facilement (Cf. FIG. I.2) [7].

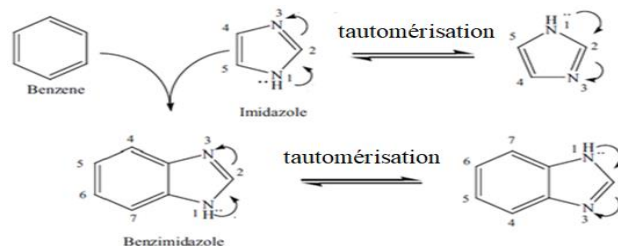


Figure I.2 : Formation et tautomerisation du benzimidazole

- ❖ **Formule brute** : $C_7H_6N_2$
- ❖ **Noms chimiques** :
 - **Nom IUPAC** : 1*H*-benzimidazole
 - **Autres**: 1,3-benzodiazole ; azindole, benzoglyoxaline [8], 1*H*-benzo [d] imidazole, *N,N'*-methenyl-*o*-phenylenediamine [9], benzoimidazole.
- ❖ **N° CAS**: 51-17-2 [10]

I.3. Propriétés physiques des benzimidazoles

Les benzimidazoles sont des cristaux tubulaires blancs [8], des plaques rhombiques et bipyramidales dans l'eau [9], $T_f = 170\text{ °C}$. Ceux comportant un azote imide (avec hydrogène en position 1) sont habituellement plus solubles dans les solvants polaires et moins solubles dans les solvants organiques [11].

- ❖ **Etude spectrale** :
 - **Spectroscopie infrarouge (IR)**

Le spectre infrarouge du benzimidazole (*Cf. FIG. I.3*) montre une forte bande d'absorption autour de $1400\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ correspondant à la vibration d'élongation de la liaison $C=N$. Il est très difficile de distinguer les vibrations d'élongation des liaisons $C-H$ qui se produisent dans la plage des fréquences $3300\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ ou des liaisons $-NH$ larges autour de $3300\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ [12] [13].

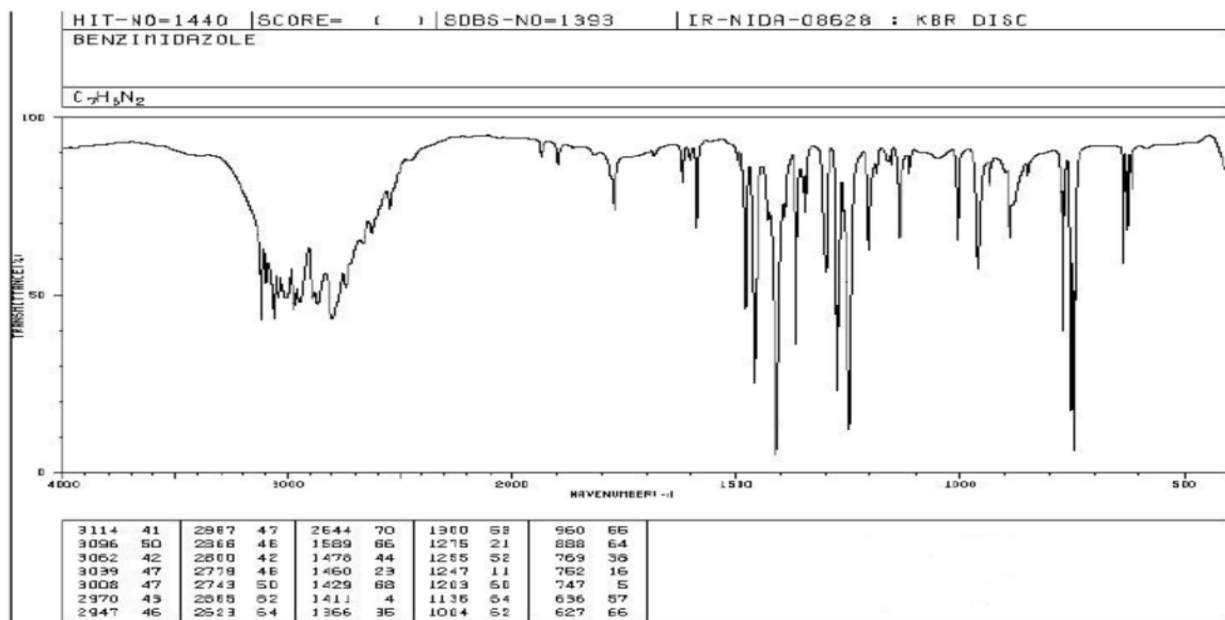


Figure I.3 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDBS du AIST [14]

- Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La tautomérisation des 1*H*-benzimidazoles est suffisamment rapide pour que les composés soient observés sous forme d'espèce unique sur l'échelle de temps de RMN à température ambiante. Les benzimidazoles portant des substituants en positions 4 (ou bien 7) et 5 (ou bien 6) semblent constituer plutôt un seul composé qu'un mélange tautomère. Toutefois, le remplacement du proton NH par un groupe alkyle ou un autre substituant entraîne la formation d'une paire de composés régioisomères. Ainsi, la régiospécificité est une considération dans la synthèse de tous les benzimidazoles N-substitués qui portent des substituants quelconques en position C4-C7.

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du benzimidazole (Cf. FIG. I.4) représentent une simple combinaison du fragment imidazole et du noyau benzénique. Dans le spectre RMN ^1H , l'hydrogène en position 2 de l'imidazole apparaît sous la forme d'un singulet à 8,20 ppm, alors que les protons ($\text{H}_4 + \text{H}_7$) et ($\text{H}_5 + \text{H}_6$) liés au benzène apparaissent comme des multiplets et présentent, respectivement, des déplacements chimiques avoisinant 7,60 ppm et 7,20 ppm.

Dans le spectre RMN ^{13}C du benzimidazole, C2 est toujours le plus éloigné avec des déplacements chimiques de 143,3 ppm. En même temps, les déplacements chimiques des groupes C4 + C7 et C5 + C6 sont respectivement de l'ordre de 117,0 ppm et de 124,6 ppm [15].

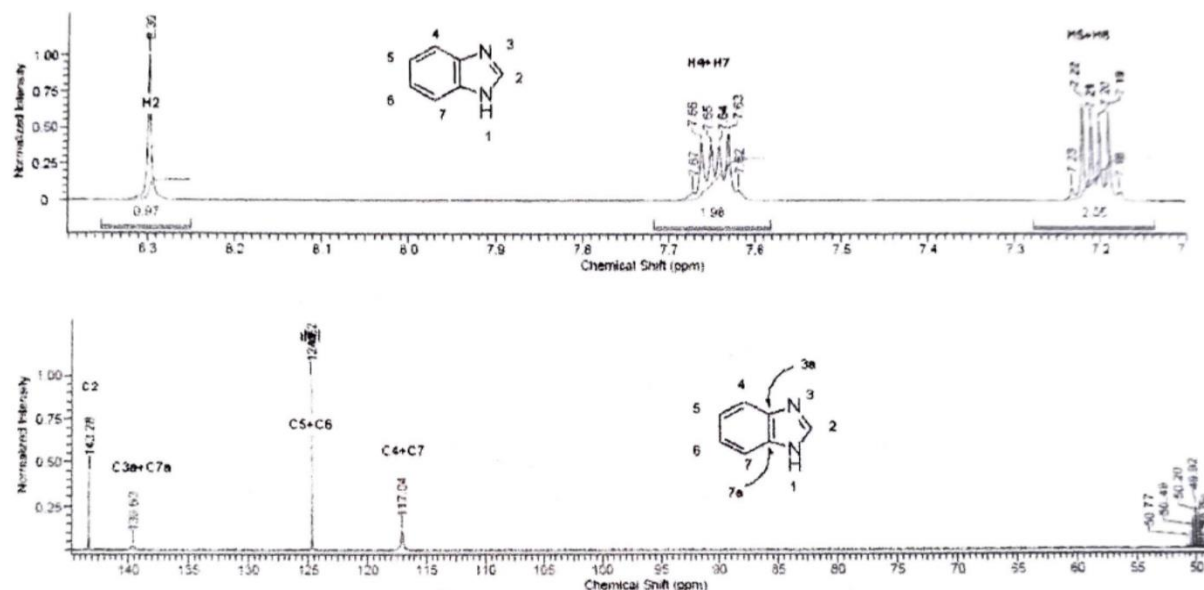


Figure I.4 : Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du benzimidazole dans le DMSO-d₆ (400 MHz)

I.4. Les différentes méthodes de synthèse des benzimidazoles

I.4.a. Synthèse à partir des o-phénylènediamines

Le noyau benzimidazole ne semble pas très répandu dans la nature. Historiquement, le premier benzimidazole a été préparé en **1872** par **Hoebrecker**, qui a obtenu du 2,5 (ou 2,6) diméthylbenzimidazole (2) par réduction du 2-nitro-4-méthylacétanilide (1) (Cf. FIG. I.5) [11].

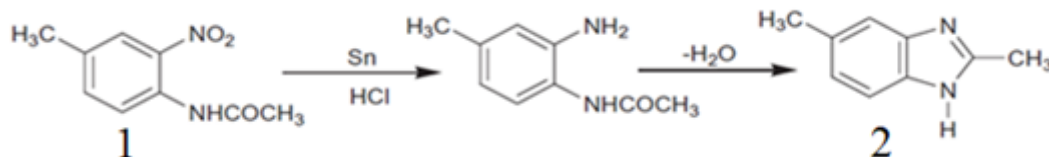


Figure I.5 : Synthèse de Hoebrecker (1872).

I.4.a.1. Par réaction avec des acides carboxyliques

Une étude documentaire a révélé que les o-phénylènediamines réagissent facilement avec la plupart des acides carboxyliques pour donner des benzimidazoles substitués en 2, généralement à très bon rendement. La réaction s'effectue en chauffant les réactifs ensemble dans un bain de vapeur sous reflux ou à température élevée, ou en les chauffant dans un tube scellé (Cf. FIG. I.6) [16].

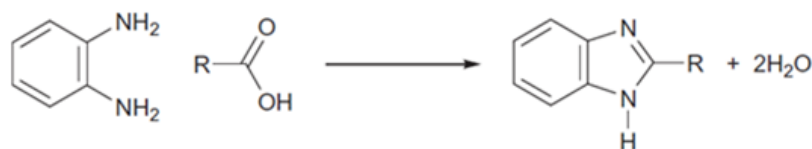
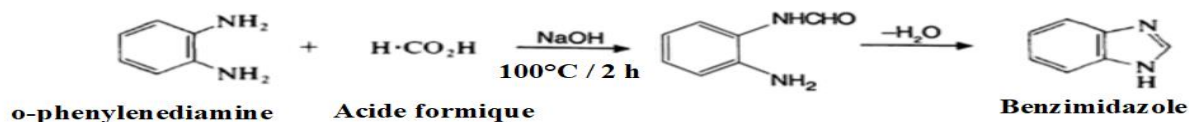


Figure I.6 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques.

- **Principe de cette réaction**

Lorsque les deux liaisons carbone-azote du benzimidazole sont déconnectées, on obtient de l'o-phénylènediamine et de l'acide formique. Par conséquent, la synthèse du benzimidazole est affectée par le simple fait de chauffer l'o-phénylènediamine et l'acide formique ensemble (c'est une condensation).

Le schéma réactionnel suivant représente le cheminement de synthèse du benzimidazole.



Mécanisme:

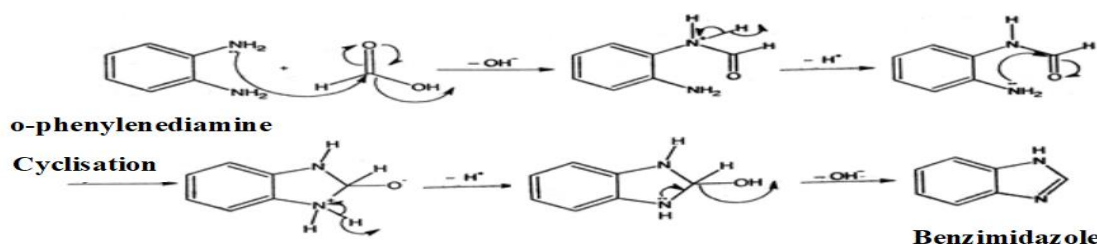


Figure I.7: Bilan général et mécanisme réactionnel de synthèse du benzimidazole à partir des acides carboxyliques.

- Rithe et al.** ont rapporté que divers dérivés de benzimidazole substitués en position 2 ont été préparés, à un rendement modéré à bon (72 à 90 %), en une seule réaction par condensation d'o-phénylènediamine (0,01 mole) et d'un acide aromatique différent (0,01 mole) en présence du chlorure d'ammonium comme catalyseur à 80-90 °C (Cf. FIG. I.8). La réaction est économiquement viable [17].

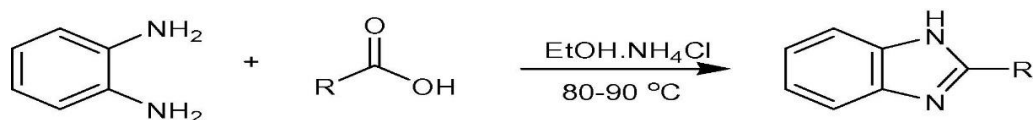


Figure I.8 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides aromatiques.

- Le Dr. Phillips et al.** (1928) ont chauffé l'o-phénylènediamine au reflux avec de l'acide formique en présence du HCl (4N) à une température de 80 à 120 °C pendant 2 à 4 h (Cf. FIG. I.9). Cette méthode fournit 80 à 90% de benzimidazole substitué en position 2 [18].

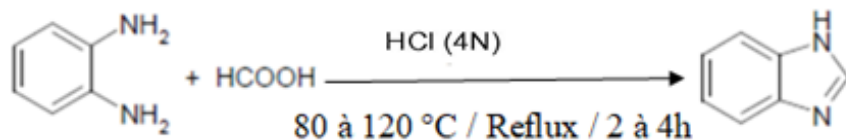


Figure 1.9 : Synthèse du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et de l'acide formique par la méthode de Phillip (1928).

I.4.a.2. Par réaction avec des aldéhydes

Dans des conditions correctes, les aldéhydes peuvent réagir avec les *o*-phénylènediamines pour donner des benzimidazoles substitués en position 2 (Cf. FIG. I.10) [19].

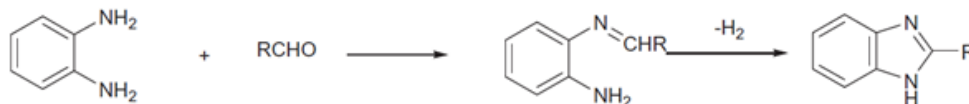


Figure I.10 : Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et des aldéhydes.

I.4.a.3. par réaction avec l'urée

Rathod et al. ont utilisé du chlorhydrate d'*o*-phénylènediamine qui, lorsqu'il est chauffé avec de l'urée à 130°C, donne du 2(3*H*)-benzimidazolone (Cf. FIG. I.11) [16].

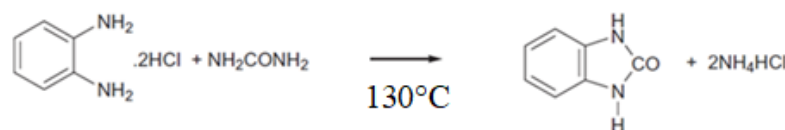


Figure I.11 : Synthèse du 2(3*H*)-benzimidazolone à partir de l'*o*-phénylènediamine et l'urée.

I.4.a.4. Par réaction avec des nitriles

Le bromure de cyanogène réagit avec les *o*-phénylènediamines pour donner des 2-aminobenzimidazoles avec un bon rendement. (Cf. FIG. I.12) [20].



Figure I.12 : Synthèse du 2-aminobenzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du bromure de cyanogène.

I.4.a.5. Par réaction avec les lactones

La valérolactone (5-méthyl-2,3-dihydrofuran-2(3H)-one) chauffée à reflux avec de la *o*-phénylènediamine à 130 °C, pendant 1 à 2 h, en présence d'acide chlorhydrique, donne un rendement de 76% en 1,2-(1-méthyltriméthylène)benzimidazole (Cf. FIG. I.13) [18].

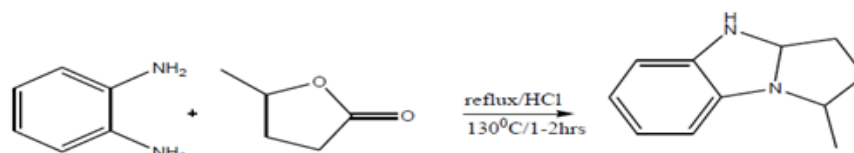


Figure I.13 : Synthèse du 1,2-(1-méthyltriméthylène)benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du valérolactone.

I.4.b. Synthèse à partir des *o*-nitroarylamines et des *o*-dinitroarènes

Les benzimidazoles sont synthétisés à partir d'*o*-nitroarylamines, en utilisant un agent réducteur comme le nickel. Lors de la réduction, les *o*-nitroarylamines sont transformées en 1-carbamate-2-aminobenzimidazole, qui est encore chauffé entre 60 à 80 °C, donne un excellent rendement en benzimidazole substitué en 2 (Cf. FIG. I.14). Cette procédure est utilisée dans les industries pour la production de grandes quantités de benzimidazole car son rendement est très élevé [18].

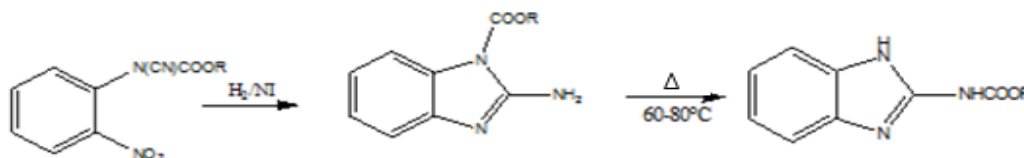


Figure I.14 : Synthèse des 2-aminobenzimidazoles substitués à partir d'*o*-nitroarylamine.

I.4.c. Synthèse à partir du *N*-benzylidène-aniline ortho substitué

Le *N*-benzyl-2-nitroaniline, chauffé au reflux, en présence d'un réducteur, le phosphate de triéthyle, à une température comprise entre 80 et 100 °C pendant 2 h donne un rendement de 89% en 2-phénylbenzimidazole (Cf. FIG. I.15) [18].

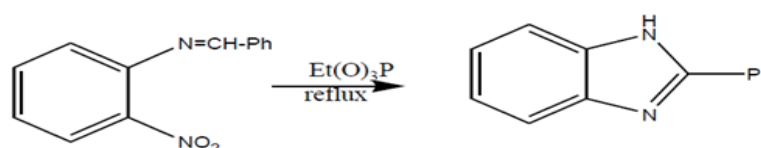


Figure I.15 : Synthèse des 2-phénylbenzimidazoles à partir de *N*-benzylidène-aniline.

I.4.d. Synthèse à partir de l'amidine

Le dérivé d'amidine réagit avec le chlorure de phénylsulfonyle dans la pyridine à 10°C pendant 1 à 2 h (Cf. FIG. I.16), et produit le benzimidazole substitué en 2 avec un rendement de 81% [18].

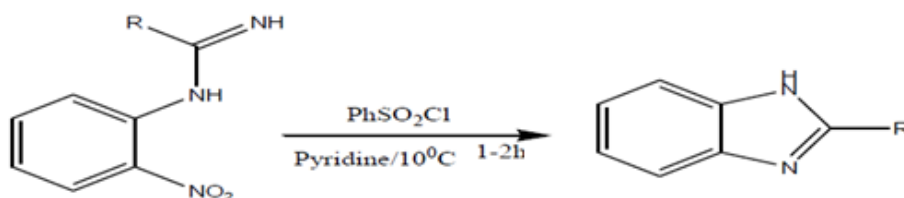


Figure I.16 : Synthèse des benzimidazoles à partir d'amidine.

I.4.e. Synthèse verte du benzimidazole

- **Getvoldsen et al.** ont synthétisé, en 2002, le benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et de l'acide formique à des températures de 70 °C, 100 °C, 150 W (jusqu'à 132 °C) en 2h, 45 min, <2 min, respectivement (Cf. FIG. I.17). Toutes ces techniques ont donné des rendements supérieurs à 80 % [21]

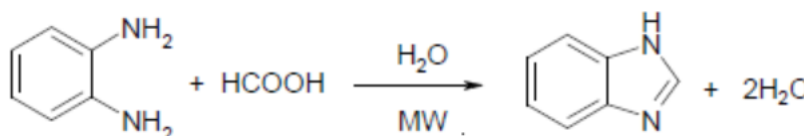


Figure I.17 : Synthèse verte du benzimidazole par la méthode de **Getvoldsen** (2002).

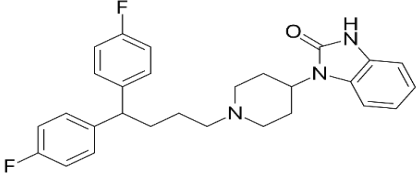
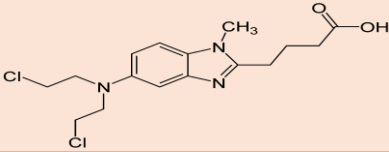
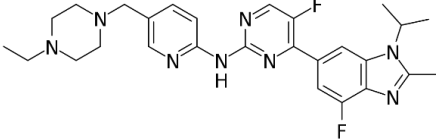
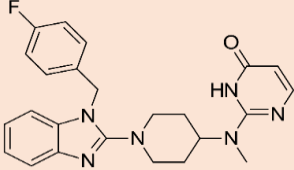
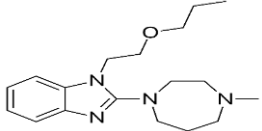
I.5. Importance du système benzimidazole dans l'industrie pharmaceutique

Une large gamme de benzimidazoles et leurs dérivés sont utilisés dans les produits pharmaceutiques présentant des activités thérapeutiques variées, anticancéreuses [22], bactéricides [23], fongicides [24], analgésiques [25] et antiviraux [26]. Certains ont des applications cardiovasculaires [27] ou encore anti-VIH [28].

Le tableau I.I. expose les dénominations et la structure de certains d'entre eux.

Tableau I.I: Certains dérivés du benzimidazole d'une grande importance commerciale.

Usage	Médicament		Structure chimique
	DCI	ND	
<i>anti-helmentique</i>	Mébendazole	VERMOX®	
	Flubendazole	FLUVERM®	
	Albendazole	ZENTEL®	
<i>Antitacéureux (inhibiteurs de pompe à protons)</i>	Oméprazole	MOPRAL®	
	Ésoméprazole	INEXIUM®	
	Lansoprazole	LANZOR®	
	Pantoprazole	EUPANTOL®	
	<i>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II type I (ATI)</i>	Candesartan ciléxétil	ATACAND®
Telmisartan		MICARDIS®	
Azilsartan		EDARBI®	
Droperidol		DROLEPTAN®	
Dompéridone		MOTILIUM®	

Usage	Médicament		Structure chimique
	DCI	ND	
<i>Antipsychoïque</i>	Pimozide	ORAP®	
	Bendamustine	LEVACT®	
<i>Anticancereux</i>	Abémaciclib	VERZENIOS®	
	Mizolastine	MIZOLLEN®	
	Emedastine	EMADINE®	

I.6. Relation structure activité des dérivés benzimidazolés

Les benzimidazoles ont attiré de nombreux chercheurs dans le monde entier en évaluant leur importance thérapeutique potentielle. Ces molécules sont connues pour leur rôle crucial dans le traitement de nombreuses maladies par le biais de divers mécanismes. La substitution du noyau benzimidazole est une étape primordiale dans le processus de découverte du médicament. Par conséquent, il est nécessaire de rassembler les dernières informations pour comprendre l'état actuel du noyau benzimidazole dans la découverte de médicaments. Dans les présentes études, les dérivés du benzimidazole ayant différentes activités pharmacologiques sont décrits sur la base d'une étude SAR utilisant un modèle de substitution structurelle autour du noyau et vise à passer en revue les travaux rapportés concernant la chimie et les activités pharmacologiques de ces dérivés du lors des dernières années.

I.6.a. Profil anticancéreux

En 2009, Gowda *et al.* ont préparé de nouveaux dérivés 2-substitué de l'acide 1-(4-méthoxyphényléthyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxylique (Cf. FIG. I.18) et leur évaluation biologique a été effectuée pour déterminer leur activité anti-leucémique. Parmi les composés synthétisés, le Composé **1** 1-(4-méthoxyphényléthyl)-2-(4-fluoro-3-nitrophényl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxylate de méthyle (Cf. Tableau I.II) induit une mort cellulaire maximale dans les cellules leucémiques avec une valeur CI₅₀ de 3µM [29]. L'étude SAR est également illustrée à la figure I.18.

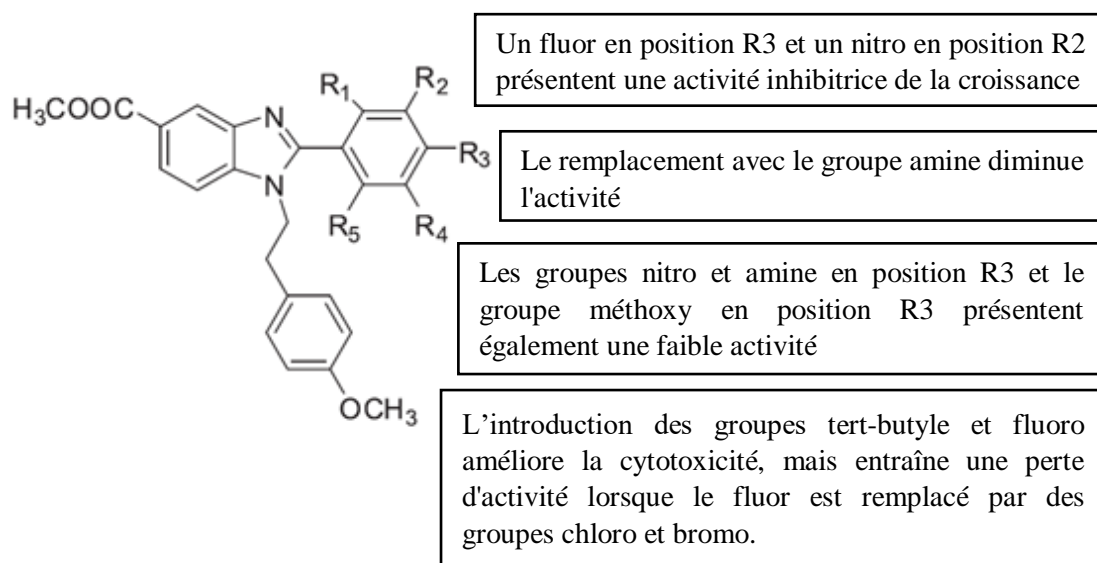


Figure I.18 : RSA des dérivés de l'acide 1-[(4-méthoxyphényl)éthyl]-1*H*-benzimidazole-5-carboxylique comme agents antileucémiques (Gowda *et al.* 2009) .

Tableau I.II : Résultats de l'activité antileucémique du composé 1 sur les cellules K562 et CEM (Gowda *et al.* 2009).

Composé	R1	R2	R3	R4	R5	CI ₅₀ (µM)	
						K562	CEM
1	H	NO2	F	H	H	3	4

Xiang *et al.*(2012) ont rapporté la synthèse de nouveaux dérivés du benzimidazole, benzothiazole et benzoxazole comme agents antitumoraux potentiels (Cf. FIG. I.19). Après l'étude, les composés **2**, **3**, **4**, **5** se sont avérés constituer une meilleure classe d'agents antitumoraux[30]. Ils ont découvert également que ces composés agissent par un nouveau

mécanisme différent, la vacuolisation cytosolique (Cf. Tableau I.III). Une étude RSA a également été effectuée, elle est résumée dans la figure I.19.

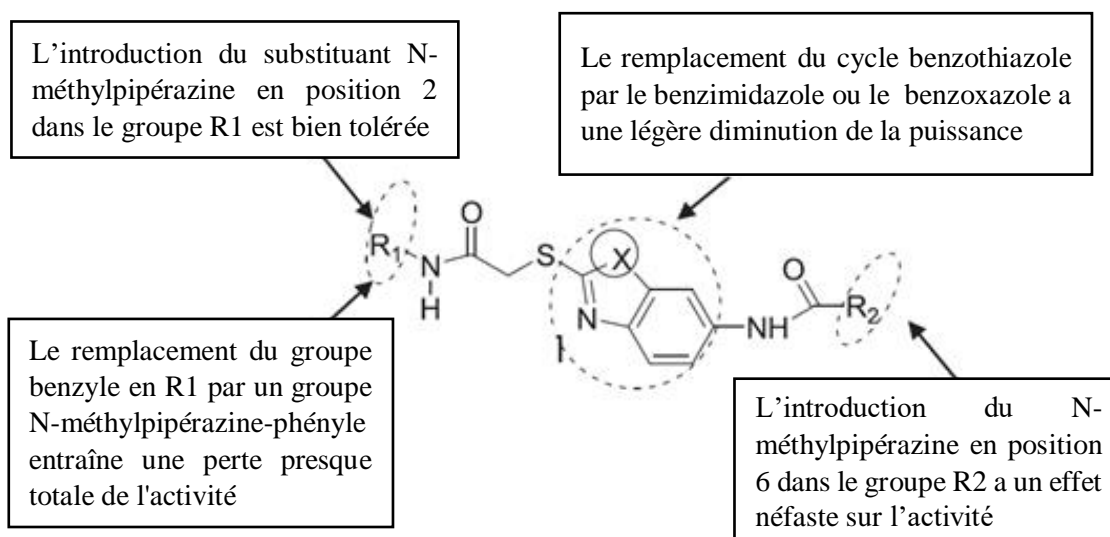


Figure I.19 : RSA des nouveaux dérivés du benzimidazole comme des potentiels agents antitumoraux (Xiang *et al.*2012).

Tableau I.III : Résultats de la vacuolisation cytosolique des composés 2, 3, 4, 5 sur les cellules HepG2 et HCT-116 (Xiang *et al.*2012).

Composé	R ₁	R ₂	X	IC ₅₀ (µM)	
				HepG2	HCT-116
2	N-methylpiperazine- phenyl	Chloromethyl	S	>40.0	>40.0
3	N-methylpiperazine- phenyl	2-Methoxyphenyl	S	2.1	1.25
4	N-methylpiperazine- phenyl	2-Methoxyphenyl	N	14.6	3.9
5	N-methylpiperazine- phenyl	2-Methoxyphenyl	O	12.2	2.61

Karthikeyan *et al.* (2013) ont décrit certains acides 2-phényl-3*H*-benzo[d]imidazole-5-carboxyliques et leurs esters méthyliques (Cf. FIG. I.20) comme des puissants agents anti cancéreux du sein. Parmi les dérivés de l'acide carboxylique, le composé **6**, avec une double substitution par un hydroxy en 3 et 4 du cycle aryle, est le plus actif tandis que parmi les dérivés

de l'ester méthylique, le composé **7**, avec des substitutions 2-hydroxy et 5-fluoro dans le cycle aryle, est le plus puissant[31] comme le montre le tableau I.IV.

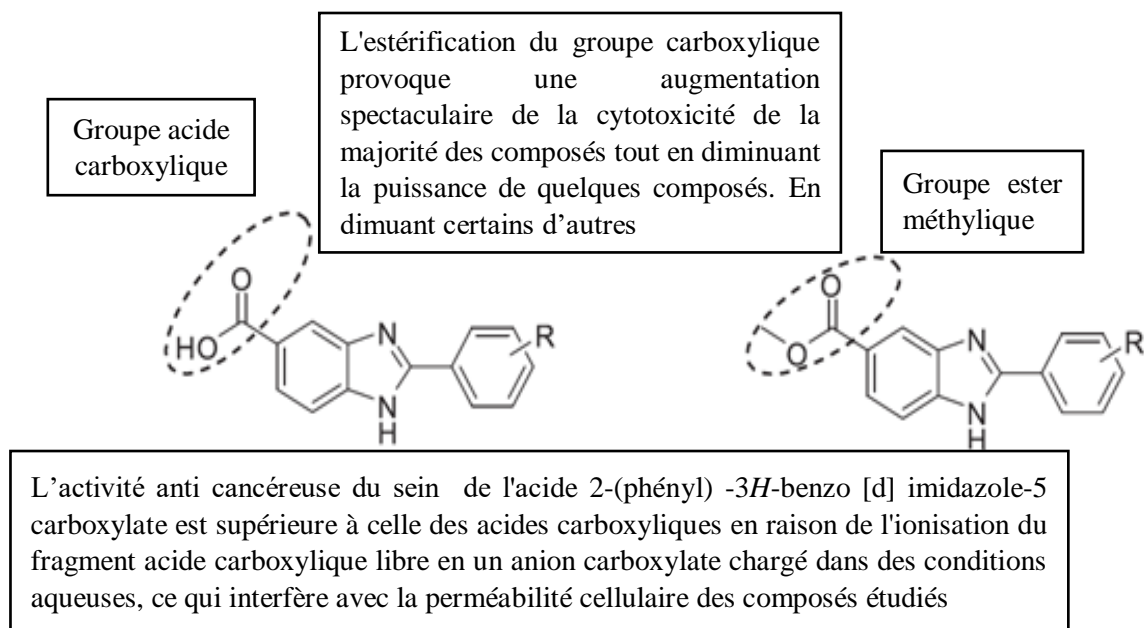


Figure I.20 : RSA des acides 2-(phényl)-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxyliques et de leurs esters méthyliques comme agents anti cancéreux du sein. (Karthikeyan *et al* 2013).

Tableau I.IV : Résultats de l'évaluation des composés 6, 7 dirigés contre des cellules cancéreuses du sein (MDA-MB231, MDA-MB468, MCF7) (Karthikeyan *et al* 2013).

Composé	R	IC ₅₀ (μM)		
		MDA-MB231	MDA-MB468	MCF7
6	3,4-di-OH	12.85	11.85	9.23
7	2- OH, 5-F	6.23	4.09	0.18
Cisplatine (Standard)	-	23.65	31.02	25.77

En 2014. **Yoon et al.** ont effectué la synthèse et le criblage de nouveaux dérivés du benzimidazole comme inhibiteurs de la Sirtuine (SIRT1 et SIRT2) à activité antitumorale (Cf. FIG. I.21). Tous les composés de la série présentaient une meilleure inhibition sur SIRT2 en comparaison avec SIRT1. Parmi eux, le composé **8** a montré une bonne activité inhibitrice sur les deux SIRT1 (IC₅₀ = 58,43 μM) ainsi que pour SIRT2 (CI₅₀ = 45,12 μM) (Cf. Tableau I.V). De plus, les essais de cytotoxicité cellulaire ont également montré de bons résultats et une activité antitumorale contre deux lignées cellulaires cancéreuses différentes MCF-7 et MDA-

MB-468, dérivées du cancer du sein [32]. L'étude SAR a également été réalisée pour connaître la contribution des différents groupes fonctionnels dans la modulation de l'activité, comme le montre la figure I.21.

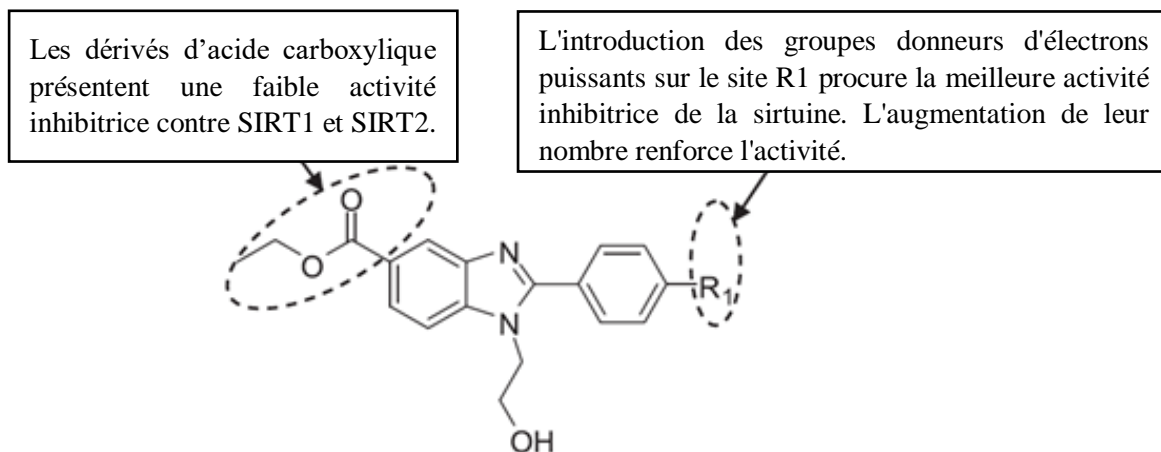


Figure I.21. RSA des dérivés du benzimidazole comme inhibiteurs de la sirtuine avec activités antitumorales (Yoon et al. 2014).

Tableau I.V : Résultats du criblage des dérivés du benzimidazole comme inhibiteurs de la sirtuine et du standard avec activités antitumorales (Yoon et al. 2014).

Composé	R ₁	IC ₅₀ SIRT1 inhibition (μM)	IC ₅₀ SIRT2 inhibition (μM)
8	Dimethylamino	58.43	45.12
Standard: Cambinol	-	47.9	52.89

I.6.b. Profil anti-infectieux

I.6.b.1. Activité antivirale

Le benzimidazole et ses dérivés présentent une activité antivirale par interaction avec différentes enzymes. On peut citer le cytomégalo virus humain (HCMV), le virus d'herpès humain simplex (HSV-1), le virus d'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et l'hépatite C (HBV et HCV).

Luo et al. (2010) ont étudié l'activité du virus de l'hépatite B (HBV) et la cytotoxicité de nouveaux dérivés du benzimidazole (*Cf. FIG. I.22*), dans la lignée cellulaire HepG2.2.15. Le composé **9**, avec une CI₅₀ < 0,41 μM et un IS > 81,2, s'est révélé le plus prometteur. Sa cytotoxicité (CC₅₀ = 33,3 μM) était plus de six fois moindre à celle de la Lamivudine (CC₅₀ =

5 μM), sa sélectivité était presque trois fois supérieure à celle de la Lamivudine (Cf. Tableau I.VI) [33]. L'étude SAR est illustrée sur la figure I.22.

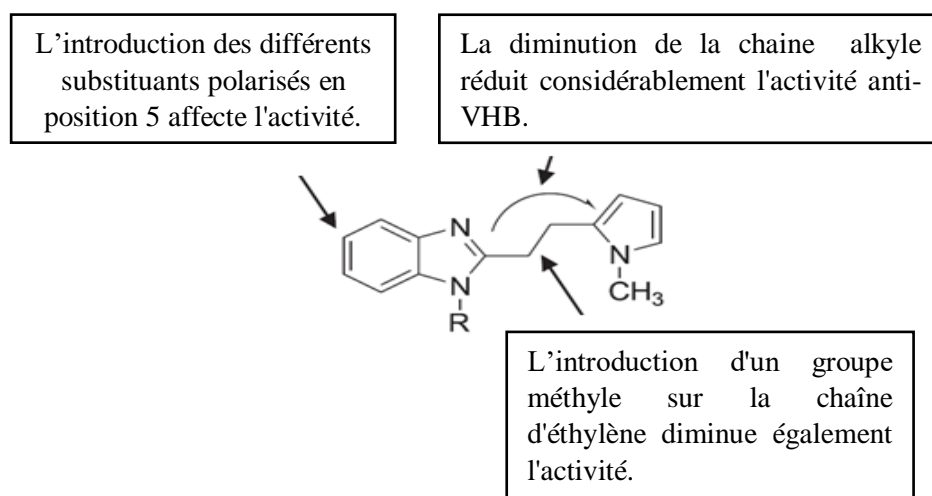


Figure I.22 : RSA des dérivés de benzimidazole comme inhibiteurs du HBV (Luo *et al.*2010)

Tableau I.VI : Résultats de la cytotoxicité d'un nouveau dérivé du benzimidazole (9) et du standard contre HBV (Luo *et al.*2010).

Composé	R	CI ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
9	2-benzyl	<0.41	33.3
<i>Lamivudine</i> (Standard)	-	-	5

Wubulikasimu *et al.* (2013) ont rapporté la synthèse d'une nouvelle série de benzimidazoles portant un autre noyau hétérocyclique comme oxadiazole, thiadiazole, triazole (Cf. FIG. I.23). puis ils ont évalué leur activité contre les virus Coxsackie B3 et B6 dans les cellules Vero. Les composés contenant en position 2, des fragments 2'-pyridyle, 3'-pyridyle et 4'-pyridyle et, en position 4 ou 5, des oxadiazoles, thiadiazole ou triazole ont montré des activités contre CVB3 et CVB6 comme le montre le tableau I.VII. Le composé **10** (CI₅₀ = 1,08 μM , SI = 61,7 par rapport au CVB3) s'est révélé être le candidat le plus prometteur comme composé principal pour un médicament anti-entéroviral [34].

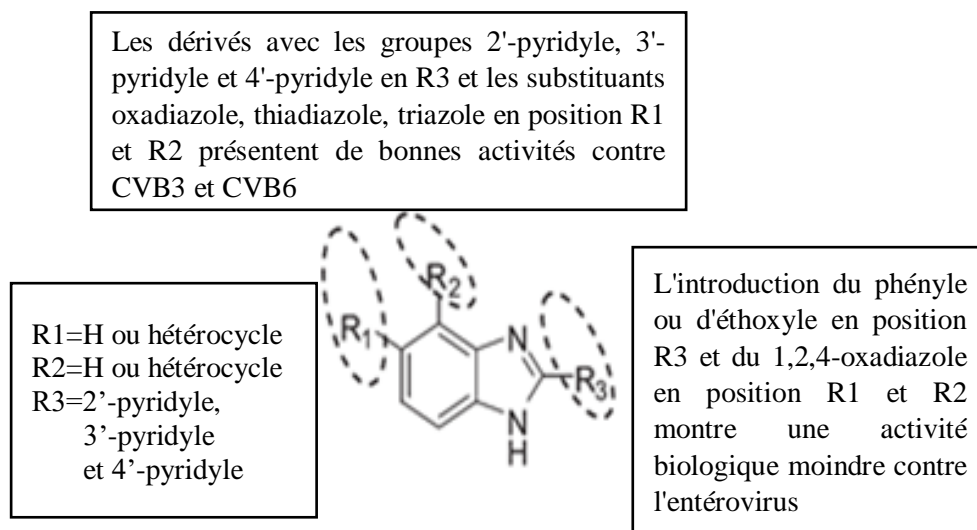


Figure I.23 : RSA des dérivés du benzimidazole comme antirétroviraux (Wubulikasimu et al. 2013).

Tableau I.VII : Résultats de la cytotoxicité d'un nouveau dérivé du benzimidazole (10) contre le virus Coxsackie B3 et B6 (Wubulikasimu et al. 2013).

Composé	R1	R2	R3	C ₅₀ (µM)			SI	
				CVB	CVB3	CVB6	CVB3	CVB6
10		H		66.67	1.08	3.25	61.7	20.5
Ribavirine	-			2000	384.9	384.9	5.2	5.2

I.6.b.2. Activité anthelminthique

En 2011, **Sawant et al.** ont signalé la synthèse et l'évaluation biologique de certains dérivés du 2-phénylbenzimidazole-1-acétamides (Cf. FIG. I.24) comme des anthelminthiques. Certains des composés de la série se sont avérés plus actifs pour paralyser les vers, tandis que d'autres étaient plus puissants pour causer la mort des vers en comparant avec le standard, l'albendazole. Parmi la série, le composé **11** était le plus puissant pour paralyser les vers et causer leur mort[35] (Cf. Tableau. I.VIII).

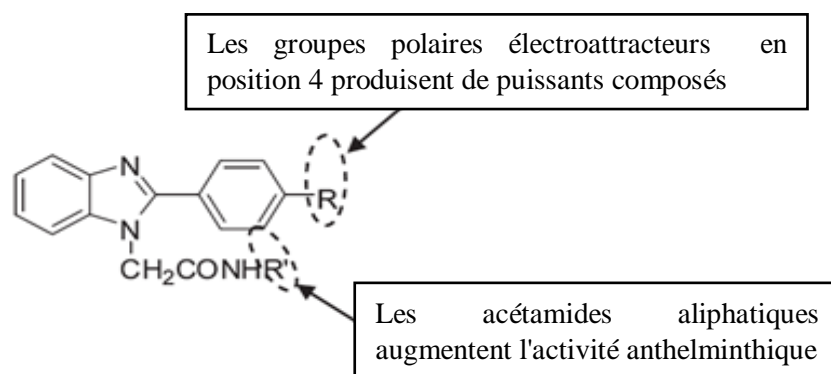


Figure I.24 : RSA des dérivés du 2-phénylbenzimidazole-1-acétamides comme anthelminthiques.(Sawant *et al*, 2011).

Tableau I.VIII : Résultats de l'évaluation de l'activité anthelminthique d'un dérivé de 2-phénylbenzimidazole-1-acétamides (11) et du standard (Albendazole) contre certains vers (Sawant *et al*, 2011).

Composé	R	R'	Temps de paralysie (min)	Temps de mort (min)
11	NO ₂	Et	14.60 ± 3.53	47.22 ± 1.03
Albendazole (Standard)	-	-	21.43 ± 1.16	55.44 ± 1.65

I.6.b.3. Activité antibactérienne et antimycosique

Yoon et al.(2013) ont signalé la synthèse et le criblage de nouveaux dérivés du benzimidazole (*Cf. FIG. I.25*) comme agents antimycobactériens par la méthode de dilution en gélose. Parmi les composés examinés, le numéro 12 s'est révélé le plus actif avec une CMI de 0,112 µM contre MTB-H37Rv et 6,12 µM contre INHR-MTB, respectivement [36] montrées sur le tableau I.IX.

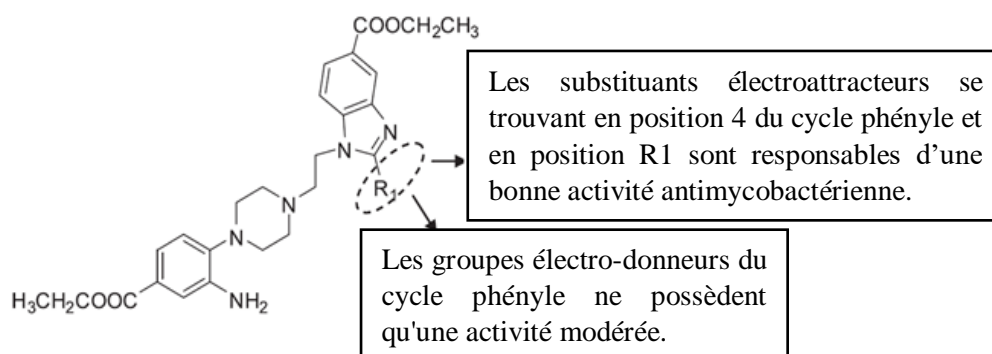
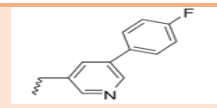
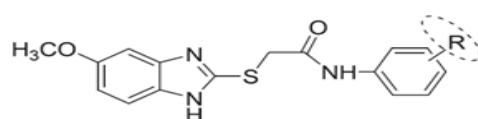


Figure I.25 : RSA des dérivés du benzimidazole en tant qu'agent antimycobactérien (*Yoon et al* 2013).

Tableau I.IX : Résultats de la détermination de l'activité antimycobactérienne d'un nouveau dérivé du benzimidazole (12) par la méthode de dilution en gélose (Yoon et al 2013).

Composé	R1	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	INH-résistant
		H37Rv (CMI, µM)	(CMI, µM)
12		0.112	6.12

Joshi et Parikh ont décrit, en 2014, la synthèse et l'évaluation de certains dérivés du benzimidazole (Cf. FIG. I.26), comme agents antimicrobiens contre *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *E. coli* et *Aspergillus niger*. Il a été clairement observé que les dérivés **13, 14, 15**, avec des groupes fonctionnels électro-attracteurs, sont plus actifs que ceux porteurs de groupes électro-donneurs [37].



L'introduction de groupes fonctionnels électrons-attracteurs en position R augmente l'activité.

Figure I.26 : RSA des dérivés de benzimidazole substitués en position 2 par des thioéthers comme agents antimicrobiens (Joshi et Parikh 2014).

Tableau I.X : Résultats de l'évaluation de certains benzimidazoles substitués en position 2 par des thioéthers (13, 14, 15) comme agents antimicrobiens (Joshi et Parikh 2014).

Composé	R	CMI (µM)					
		B. Gram-positif		B. Gram-négatif		Champignon	
		<i>S. Aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. Coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
13	3-Cl	125	125	125	62.5	125	250
14	3-F, 4-Cl	125	125	62.5	62.5	125	250
15	4-F	125	250	62.5	125	125	125
Fluconazole		–	–	–	–	125	62.5
Ciprofloxacine		62.5	125	125	125	–	–

Certains dérivés du benzimidazole (Cf. FIG. I.27), ont été déclarés par S.Ganguly et G.Yadav (2015) comme antimicrobiens. Ils ont incorporé une chaîne alkyle comme liant en position N-1. Les composés **16, 17** et **18** ont montré une activité significative contre

Staphylococcus aureus et *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*, mais moins que le médicament standard ciprofloxacine (Cf. Tableau. I.XI). Dans le cas des souches fongiques comme *Candida albicans* et *Aspergillus niger*, la plupart des composés présentaient une activité comparable ou supérieure à celle du fluconazole, un médicament standard. Une étude d'amarrage moléculaire liée à cette série a également été rapportée précédemment [38]. Une relation structure-activité (SAR) a également été réalisée, comme le montre la figure I.27 [39].

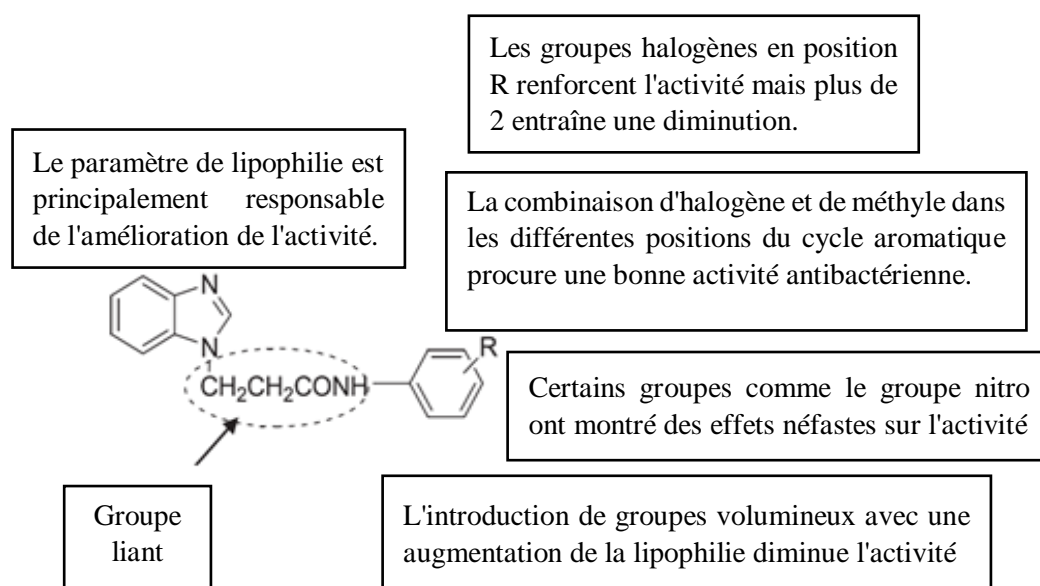


Figure I.27 : Etude RSA des dérivés de benzimidazole N-1 alkylés (S.Ganguly et G.Yadav 2015).

Tableau I.XI : Résultats de l'effet antimicrobien des dérivés de benzimidazole N-1 alkylés (15, 16 et 17) (S.Ganguly et G.Yadav 2015)

Composé	CMI (µM)						
	R	B. Gram positif		B. Gram négatif			
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>S. typhi</i>	<i>K. pneumoniae</i>
16	2-SH	3.125	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
17	2-Cl,4-CH3	3.125	3.125	6.25	6.25	6.25	6.25
18	3,4-di-Cl	3.125	3.125	6.25	6.25	6.25	6.25
Ciprofloxacine		≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1

I.7. Conclusion

Dans des recherches en perspective, des nouvelles et puissantes entités chimiques peuvent être explorées. Cela pourrait révolutionner le monde de la médecine au cours du prochain siècle. En raison de la résolution de plusieurs problèmes tels que la résistance, la toxicité ou la faible biodisponibilité. Il est nécessaire de modifier les agents existants, ce qui entraînera une amélioration de l'activité ou son changement. La combinaison des modifications en positions 1, 2 et 5 de la molécule a fourni les médicaments les plus actifs. Cependant, les positions 4, 6 et 7 du benzimidazole doivent être encore explorées pour des nouvelles activités biologiques passionnantes.

Ces recherches consisteront peut-être à générer des nouveaux médicaments plus sûrs et plus efficaces qui répondent aux besoins croissants des patients atteints des infections.

Au cours des dernières années, des nombreux efforts ont été consacrés aux médicaments à base de triazole, car ceux-ci possèdent une bonne activité. Par conséquent, d'autres molécules peuvent être découvertes en combinant des hétérocycles benzimidazole-triazole. Ce concept présente la prochaine étape majeure dans le développement des médicaments encore plus puissants et moins toxiques.

II.1. Généralités

Le benzothiazole (*Cf. FIG. II.1*) et ses dérivés appartiennent à une famille extrêmement importante de composés synthétiques des systèmes hétérocycliques[40]. Cet échafaudage des hétéro-azoles fusionnés au benzène est retrouvé dans plusieurs composés biologiquement actifs.

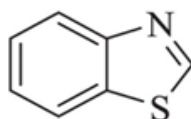


Figure II.1 : Structure du benzothiazole.

L'attention des biologistes a été attirée sur cette série lorsque le profil pharmacologique du riluzole, ou le 6-trifluorométhoxy-2-benzothiazolamine (*Cf. FIG. II.2,*) a été déterminé (1950). Il s'agit d'un composé doué d'activité inhibitrice de la neurotransmission induite par les acides aminés excitateurs, le glutamate [41-43]. Il est utilisé actuellement pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Depuis lors, les dérivés benzothiazolés ont été étudiés de manière approfondie et se sont avérés des molécules possédant un profil de réactivité chimique varié ainsi qu'un large spectre d'actions biologiques [44].

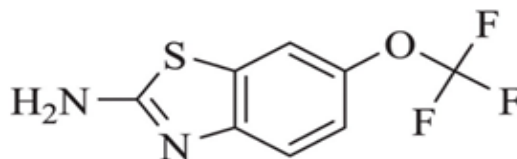


Figure II.2 : Structure du riluzole

Le cycle benzothiazole possède des activités pharmacologiques diverses : des activités antibactériennes [45], antipaludéennes [46], antimicrobiennes [47] et fongicides [48]. Ils sont également utiles en tant qu'agents antitumoraux [49], anti-inflammatoires [50], anthelminthiques [51] et anti-VIH [52].

II.2. Structure chimique et nomenclature

❖ Structure chimique

Chimiquement, le benzothiazole est issu de la fusion d'un cycle benzénique avec le 1,3-thiazole au niveau des atomes de carbone 4 et 5 (*Cf. FIG. II.3*). Le benzothiazole est donc un système aromatique bicyclique [53].

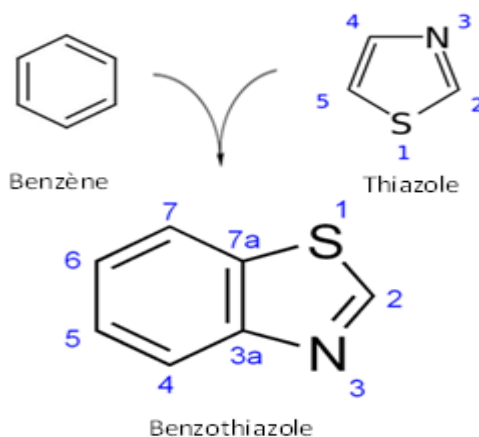


Figure II.3 : Structure chimique du benzothiazole.

- ❖ **Formule brute :** $C_7 H_5 N S$
- ❖ **Noms chimiques :**
 - **Nom IUPAC :** 1,3-benzothiazole
 - **Autres :** benzo[1,3-d]thiazole [54]
- ❖ **N° CAS :** 95-16-9 [55]

II.3. Propriétés physiques des benzothiazoles :

Le benzothiazole est un liquide jaune avec une odeur désagréable [56], ce sont aussi des cristaux pellets larges [8], $T = 2,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Il est très soluble dans l'éther, soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'eau.[9]

❖ **Etude spectrale :**

- **Spectroscopie infrarouge (IR)**

Le spectre IR du benzothiazole est représenté sur la figure II.4. On retrouve des bandes caractéristiques de vibration des liaisons C-C et C-H aromatiques ainsi que la liaison N-C.

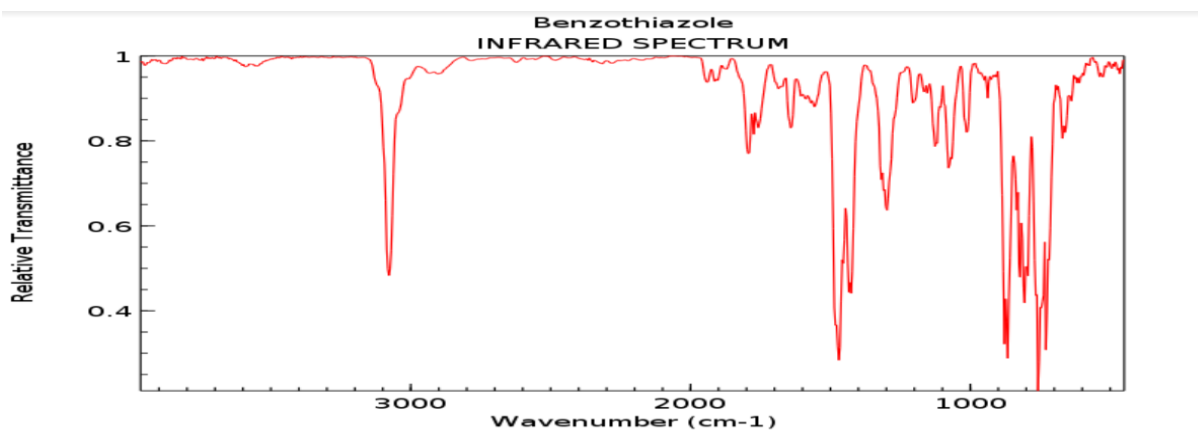


Figure II.4 : Spectre Infrarouge du benzothiazole d'après NIST.

- Résonance magnétique nucléaire

La figure II.5 expose le spectre RMN ^1H du benzothiazole non substitué. Comme prévu, tous les pics se situent dans la région aromatique et apparaissent plus en aval que d'habitude. Il est à noter que le 2H apparaît en particulier à 9,03 ppm, contre environ 7,46 de celui du benzoxazole non substitué, indiquant clairement l'effet de désossage de la présence de soufre au lieu d'oxygène dans le cycle.

Les données de la RMN ^{13}C du benzothiazole non substitué montrent que les pics de C3a et C7a sont déblindés. Le pic C2 apparaît en haut de champ par rapport à celui du 1,3-thiazole[15].

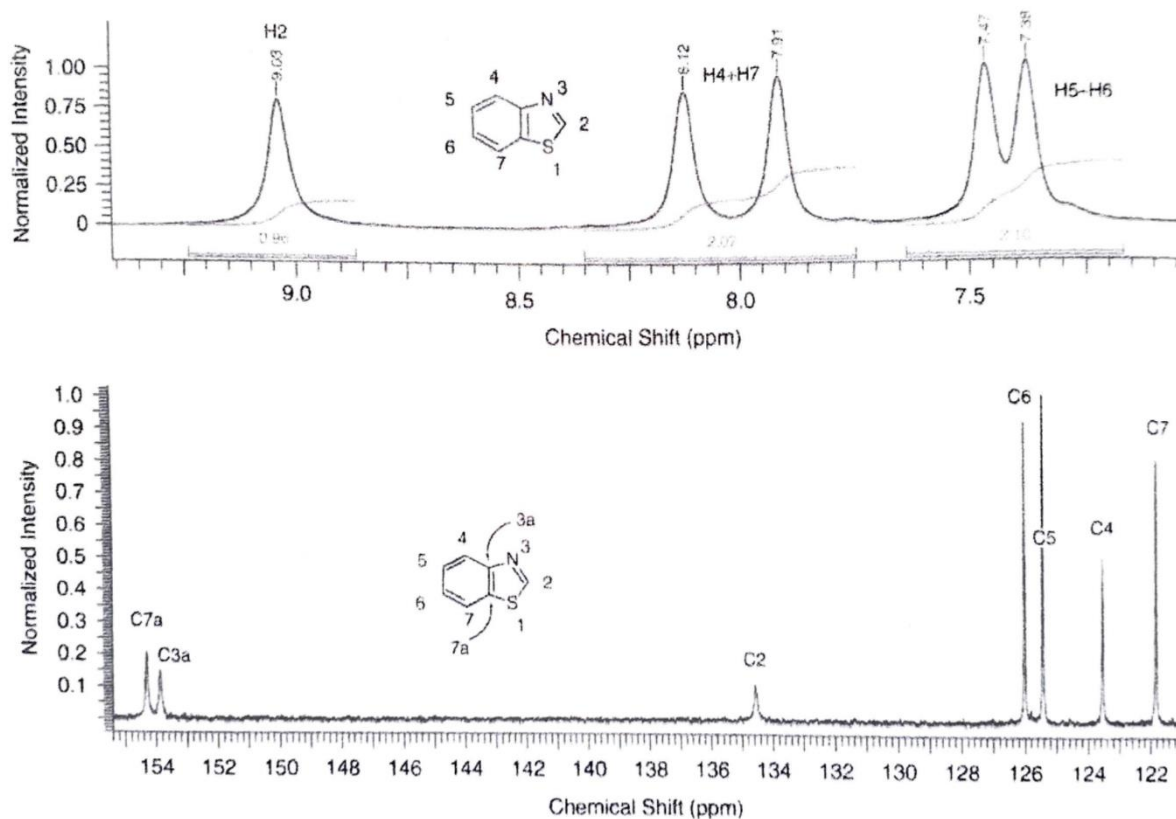


Figure II.5 : Spectre RMN ^1H 400 MHz et RMN ^{13}C du benzothiazole dans le DMSO- d_6

II.4. Synthèse chimique des benzothiazoles

Dans les années 1950, après la découverte du riluzole et son succès comme inhibiteur de la neurotransmission. Un certain nombre de dérivés du 2-aminobenzothiazole a été intensivement synthétisé et étudié [57].

Plusieurs méthodes ont été rapportées, dont les plus courantes pour la synthèse des dérivés 2-aminobenzothiazole sont citées ci-après.

II.4.a. Utilisation du brome comme catalyseur

Récemment, plusieurs méthodes qui utilisent le brome comme catalyseur ont été rapportées.

- **Hugerschoff** au début des années 1900 a synthétisé le 2-aminobenzothiazole (*Cf. FIG. II.6*) et a découvert qu'une arylthiourée peut être cyclisée avec du brome liquide dans du chloroforme pour former un 2-aminobenzothiazole [58].

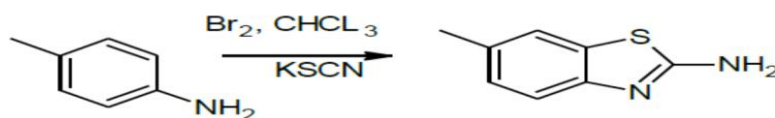


Figure II.6 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole substitué (Hugerschoff 1900)

- **Matsui et al.** (1998) ont préparé le 2-aminobenzothiazole (*Cf. FIG. II.7*) par la réaction d'aniline avec du thiocyanate de potassium en présence de brome à 35 °C pendant 15h, ils ont obtenu un rendement de 69% [59].

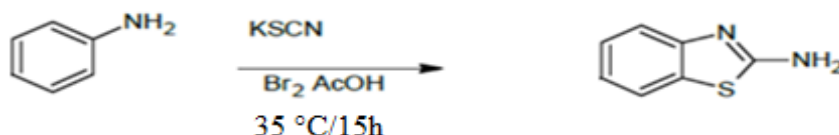


Figure II.7 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole (Matsui 1998)

- **Desmukh et al.** ont enregistré en 2011 la synthèse des 1,3-benzothiazol-2-amine substitués (*Cf. FIG. II.8*) par la réaction d'aniline substituée et le thiocyanate de potassium (KSCN) en présence d'acide acétique glacial et du brome (gl. CH₃COOH / Br₂) à une température inférieure à 10 °C, ce qui a permis d'obtenir des rendements bons à excellents [60].

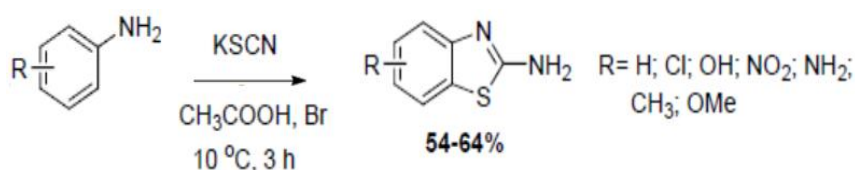


Figure II.8 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles substitués par la méthode de **Desmukh** (2011).

- Une série de 2-aminobenzothiazoles substitués a été synthétisée en 2011 à partir des diverses anilines substituées (Cf. FIG. II.9) par **Himaja et al.** avec utilisation du thiocyanate de potassium (KSCN) en présence du brome / acide acétique glacial [60].

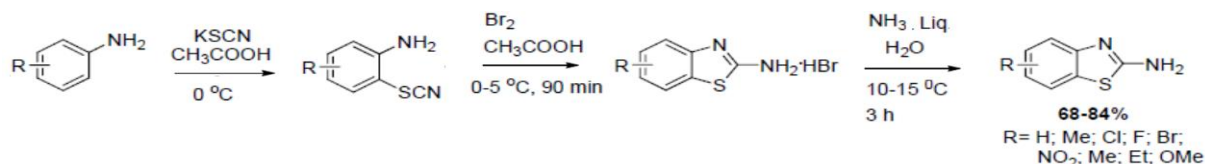


Figure II.9 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles substitués par la méthode de **Himaja** (2011).

II.4.b. Utilisation de l'acide sulfurique comme catalyseur

- **Allen** a utilisé du thiocyanate de sodium et a cyclisé l'aniline p-substituée en benzothiazole 2-amino-6-substitué (Cf. FIG. II.10) en présence d'acide sulfurique, en tant que catalyseur [61].

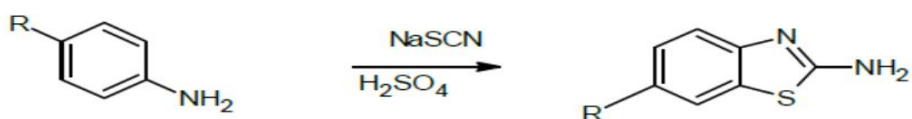


Figure II.10 : synthèse du benzothiazole 2-amino-6-substitué (Allen)

II.4.c. Cyclisation catalysée par le cuivre et le palladium

Batey et al. ont rapporté la synthèse des 2-aminobenzothiazoles par le biais de méthodologies analogues à la formation de liaisons C-S. Ils l'ont construit à l'aide de catalyseurs au cuivre et au palladium. La formation de ces liaisons intramoléculaires a été réalisée par couplage croisé entre l'halogénure d'aryle et la thiourée. (Cf. FIG. II.11) [62].

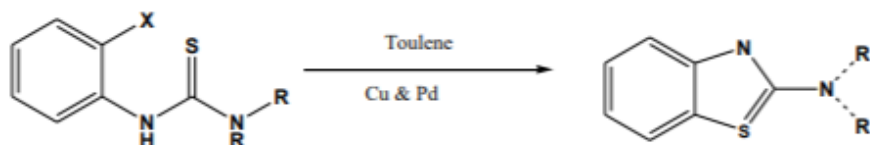


Figure II.11 : Synthèse du 2-aminobenzothiazole (Batey)

II.5. Intérêt thérapeutique

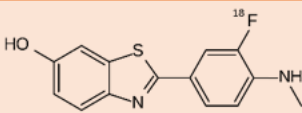
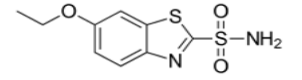
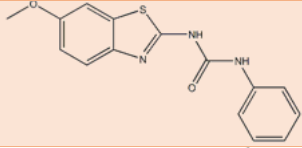
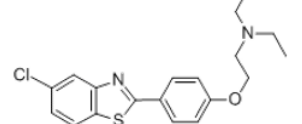
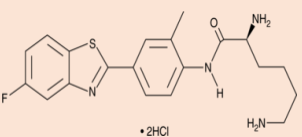
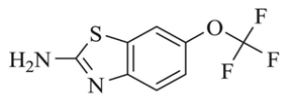
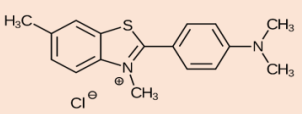
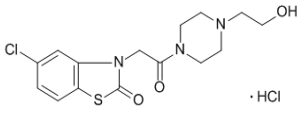
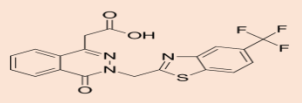
Étant un composé hétérocyclique, les benzothiazoles trouvent une utilisation, dans la recherche, comme produit de départ pour la synthèse des structures plus complexes,

généralement bioactives. L'aromaticité de ce noyau le rend relativement stable, bien qu'en tant qu'un hétérocycle, il possède des sites réactifs permettant sa fonctionnalisation [63].

Cette stabilité est l'une des facteurs impliqués dans l'importance modérée, plus ou moins, des produits pharmaceutiques portant ce noyau.

Le tableau ci-après, expose l'importance biologique de certains dérivés benzothiazolés commercialisés ou en cours de recherche.

Tableau II.I : Importance biologique de certains dérivés benzothiazolés.

Usage	Médicament (DCI et/ou ND)	Structure chimique	Réf
Radiopharmaceutique	Vizamyl FLUTEMETAMOL (18F)®		[64]
Diurétique	Ethoxzolamide		[65]
Antiviral et immunosuppresseur	Frentizole		[66]
Antiseptique	Haléthazole		[67]
Antitumoral (sous phase I dans les essais cliniques)	Phortress		[68]
Antagoniste du glutamate	Riluzole		[69]
Agent d'imagerie amyloïde	Thioflavine-T		[70]
Anti-inflammatoire	Tiamamide		[71]
Antidiabétique	Zopolrestat		[72]

II.6. Relation structure activité des dérivés benzothiazolés

Les benzothiazoles, bien que peu nombreux, mais présentent des activités variées. L'impact de la fonctionnalisation du système de base sur l'activité biologique est décrit ci-après.

II.6.a. Profil anticancéreux

Suk-June et al. (2006) ont introduit une méthode combinatoire pour la synthèse des dérivés de 2-(méthylène-phényle)benzothiazole substitués (*Cf. FIG. II.12*) puis ont rapporté leurs activités antitumorales en mesurant la cytotoxicité sur les cellules cancéreuses humaines et l'activité anti-topoisomérase II. Ensuite, les résultats ont été comparés à un standard, l'étoposide.

La plupart des composés ont présenté une inhibition modérée des cellules souches cancéreuses à une concentration de 100 μM . cependant, le composé **1** avait l'activité inhibitrice la plus forte avec une CI_{50} de 71,7 μM , comparable à celle du standard (étoposide, $\text{CI}_{50} = 78,4 \mu\text{M}$). Le composé **1** a également montré une cytotoxicité potentielle sélective vis-à-vis des cellules cancéreuses leucémiques myéloïdes ($\text{CI}_{50} = 0,02 \mu\text{M}$) par rapport aux autres cellules cancéreuses (*Cf. Tableau. II.II*)

Les autres résultats ont permis de résumer la relation structure activité de ces dérivés dans la figure II.12.[73].

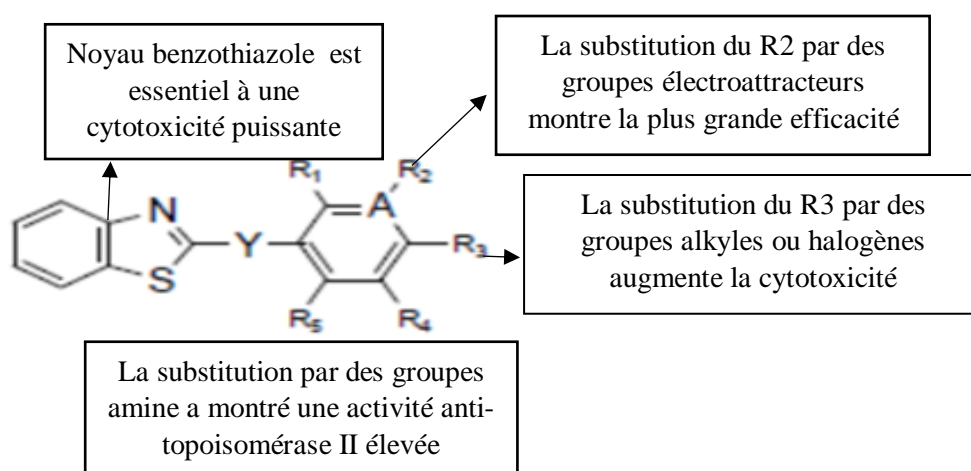
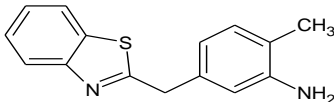


Figure II.12 : RSA des dérivés 2-(méthylène-phényle)benzothiazole substitués. (Suk-June et al. 2006).

Tableau II.II : Résultats de la cytotoxicité du composé 1 et du standard (étoposide) sur les cellules cancéreuses humaines et aux activités topo II (Suk-June et al. 2006).

Composé	Structure	(CI ₅₀ , μM)	% d'inhibition anti-topoisomérase II
		HL-60	
1		0.02	89
Etoposide (Standard)	-	0.14	58

Z. Wang et al. (2011) ont rapporté une nouvelle série de dérivés de benzothiazole-2-thiol (*Cf. FIG. II.13*) et leurs activités antiprolifératives évaluées *in vitro*. Les données acquises par le test MTT ont montré que la plupart des composés présentaient de bonnes activités inhibitrices et que certains étaient même meilleurs que la cisplatine. Les résultats de l'analyse de la cyrtométrie en flux et des analyses morphologiques ont montré que le composé **2** induisait l'apoptose dans les cellules cancéreuses d'une manière dépendante de la concentration (*Cf. Tableau. II.III*), suggérant une nouvelle méthode d'évaluation de l'activité antitumorale des dérivés du benzothiazole. Ces résultats fournissent des informations utiles pour la conception de nouveaux dérivés de benzothiazole ayant une meilleure efficacité en tant qu'agents antitumoraux.

L'exploitation des résultats antiprolifératifs des autres composés synthétisés dans ce travail a permis d'établir une étude SAR de ces dérivés résumée dans la figure II.13. [74].

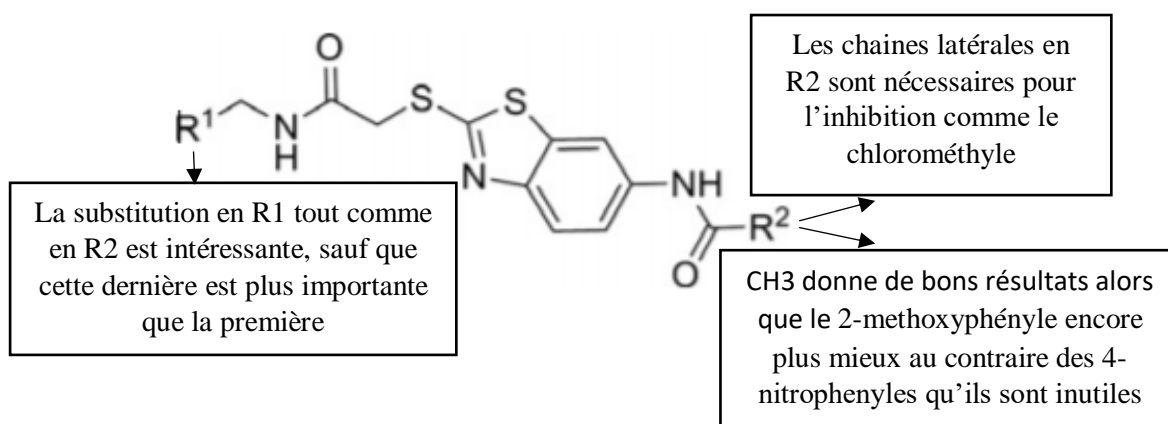


Figure II.13 : RSA des dérivés du benzothiazole-2-thiol. (Z. Wang et al. 2011)

Tableau II.III : Résultats de l'activité antiproliférative des dérivés du benzothiazole-2-thiol.
(Z. Wang et al. 2011)

Composé	R1	R2	IC ₅₀ (μ M)		Souches cancéreuses		
			HepG2	MCF-7	HCT116	A549	SKRB-3
2	4-Chlorophenyl	2-Méthoxyphenyl	0.6	1.1	1.5	2.0	1.2
Cisplatin	-	-	16.3	8.4	17.9	27.2	18.1

D. Osmaniye et al. (2018) ont déterminé des nouvelles structures à base du benzothiazole qui pourraient être bénéfiques dans la conception de nouveaux agents anticancéreux, sélectifs et moins toxiques, en introduisant l'acétohydrazone N-substitué (Cf. FIG. II.14) et ont évalué leur activité anticancéreuse contre des souches des cellules cancéreuses. Il a été déterminé que le composé **3**, le composé principal de la série, possède des effets cytotoxiques sélectifs importants sur les cellules cancéreuses et qui sont même supérieurs à celle de la cisplatine (Cf. Tableau. II.IV) [75].

L'étude SAR est également illustrée sur la figure I.14.

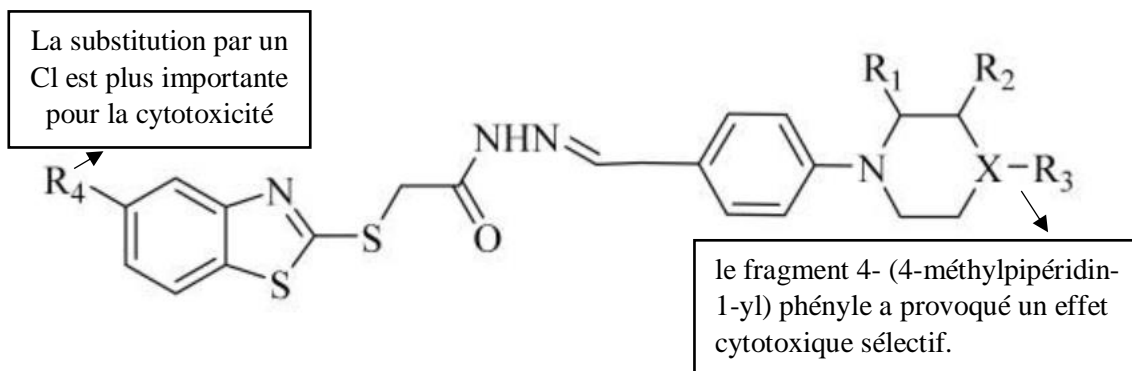


Figure II.14 : RSA des dérivés acylhydrazone du benzothiazole. (D. Osmaniye et al. 2018)

Tableau II.IV : Résultats des effets cytotoxiques sélectifs d'un dérivé acylhydrazone du benzothiazole (**3**) comparés au standard (Cisplatine). (D. Osmaniye et al. 2018)

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	IC ₅₀ (mM)		
						C6	MCF-7	HT-29
3	H	H	CH ₃	Cl	CH	0.03	0.10	0.30
Cisplatine	-					0.03	0.05	0.06

II.6.b. Profil anti-infectieux

Une série de dérivés de benzoxazole, de benzimidazole, de benzothiazole et d'oxazole (4,5-b) pyridine substituées en position 2, 5 et 6 (Cf. FIG. II.15) a été évaluée en 2003 par Akbay et al. pour son activité antivirale contre l'enzyme transcriptase inverse du VIH-I [76]. Les résultats ont montré que le composé 4 possède une bonne activité antivirale (CI₅₀ = 0,34 μmol / L) par rapport aux standards (AZT-TP, DdT-TP) (Cf. Tableau. II.V).

L'étude SAR est illustrée à la figure II.15.

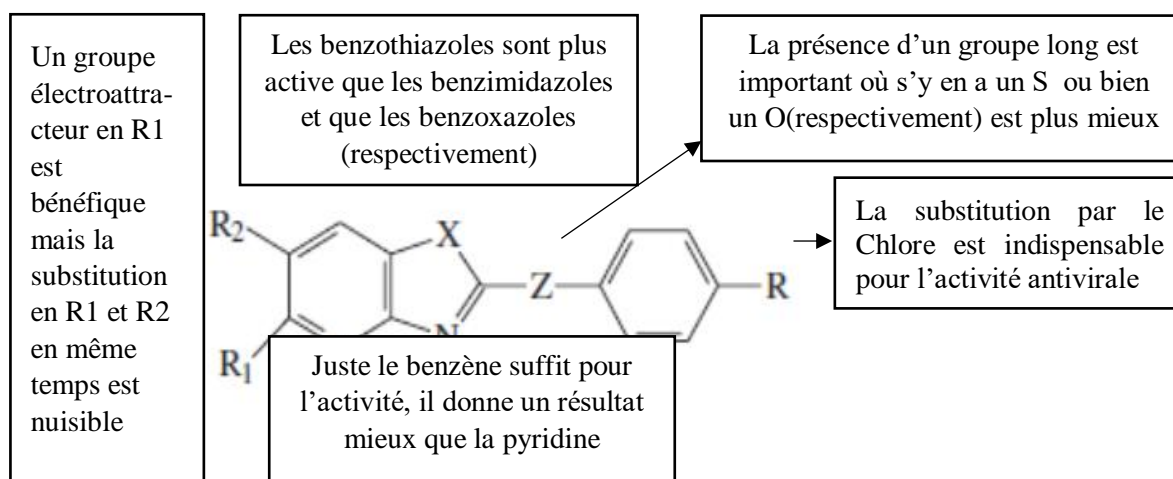


Figure I.15 : RSA d'une série de dérivés de benzoxazole, de benzimidazole, de benzothiazole et d'oxazole (4,5-b) pyridine substitués et leur effet contre transcriptase inverse du VIH-I(Akbay et al. 2003).

Tableau II.V : Résultats de la détermination de l'activité antivirale (anti-VIH-I) du composé 4 et des standards (AZT-TP, DdT-TP) (Akbay et al. 2003).

Composé	R1	R2	Y	X	Z	R	IC ₅₀ (μ mol/l)
4	H	H	C	S	CH ₂ O	Cl	0.34
AZT-TP				-			0.003
DdT-TP				-			0.075

KP Bhusari et al. (2008) ont synthétisé une série de dérivés de sulfonamide à noyau benzothiazole (Cf. FIG. II.16) par condensation du 2-aminobenzothiazole avec des dérivés du chlorure de 4-acétamidobenzène sulfonyle. Tous les composés ont été testés, in vitro, pour l'activité antibactérienne contre *B. subtilis* et *E. coli*, l'activité antifongique contre *C. albicans* et l'activité antimycobactérienne contre la souche H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*.

Ces composés ont montré une puissance d'activité modérée à élevée contre les différentes souches bactériennes. Les produits **5**, **6** et **7** ont montré une activité antibactérienne, antifongique et antimycobactérienne importante. (Cf. Tableau. II.VI). L'activité antimycobactérienne de tous les composés au 14^{ème} jour est inférieure à celle au 7^{ème} jour, ce qui signifie que les composés à tester se métabolisent avec le temps dans l'environnement biologique. Ainsi, cela donne une perspective d'étudier le métabolisme et la toxicité en utilisant une méthode de dosage appropriée et mériterait des recherches plus poussées avec une dérivation [77]. Une étude RSA a également été effectuée, comme le montre la figure II.16.

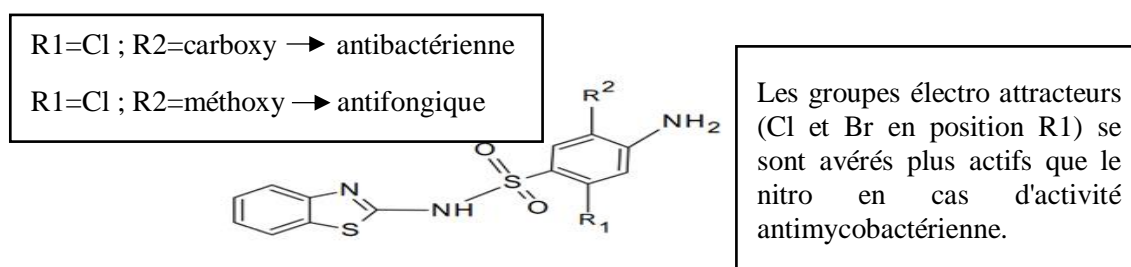
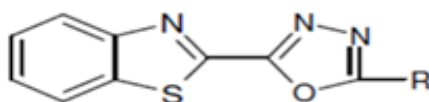


Figure II.16 : RSA des dérivés de sulfonamide à noyau benzothiazole. (Bhusari et al, 2008)

Tableau II.VI : Résultats des tests in vitro des dérivés de sulfonamide à noyau benzothiazole pour l'activité antimicrobienne (4, 5 et 6) comparés aux standards . (KP Bhusari et al, 2008)

Composé	R1	R2	Activité				
			antibactérienne		antifongique	antimycobactérienne	
			(CMI µg / ml)		(CMI µg / ml)	(CMI µg / ml)	
			B. subtilis	E.coli	C. albicans	M. tuberculosis	
					7 jours	14 jours	
5	Cl	Me	20	13	7	17.3	18.4
6	Cl	Carboxy	3	5	6	18.4	19.6
7	Cl	Méthoxy	13	15	3	18.3	19.7
Ampicilline			1	2	-	-	-
Streptomycine			2	3	-	1.7	2.6
Griséofulvine			-	-	1	-	-
Isoniazide			-	-	-	1.4	2.2

S. M. Shantakumar et al. (2009) ont évalué de nouveaux dérivés 2- (5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-1,3-benzothiazole (Cf. FIG. II.17) pour leur activité antibactérienne in vitro à une concentration de 100 µg / ml en utilisant la ciprofloxacine comme médicament standard contre les souches bactériennes Gram positif et Gram négatif telles que *B. subtilis*, *Bacillus pumilis*, *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa* par la méthode de diffusion discale. [78].



La substitution du phényle par des groupes électroattracteurs est indispensable pour l'activité antibactérienne
Br = Cl < 2Cl < NO₂

Figure II.17: RSA des dérivés 2- (5-substitués-1,3,4-oxadiazole-2-yl) -1,3-benzothiazole et leur activité antibactérienne testée in vitro (S. M. Shantakumar et al, 2009)

II.7. Conclusion

La littérature susmentionnée révèle que le benzothiazole est un échafaudage hétérocyclique polyvalent ayant un fort potentiel de développement de nouvelles entités chimiques pour le traitement cytotoxique des maladies infectieuses et du cancer.

L'activité antibactérienne et antifongique à large spectre des dérivés de benzothiazole pourrait conduire à une nouvelle série d'antimicrobiens.

Les dérivés de benzothiazole ont démontré aussi une activité anti-inflammatoire prometteuse.

III.1. Généralités

Le triazole, connu également sous le nom de pyrrodiazole [79], constitue, avec ses dérivés, une classe importante de composés hétérocycliques[80]. Il a été synthétisé pour la première fois par **Fischer** en 1878. Actuellement, Plus de 0,2 million de dérivés de 1,2,4-triazole ont été rapportés dans la littérature [81].

Ce noyau a retenu l'attention des chercheurs en raison de sa vaste gamme d'applications dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques et l'industrie des matériaux[82]. Son introduction dans la chimie médicinale vient juste après le succès que les imidazoles ont connu. En effet, Les triazoles sont les isostères des imidazoles dans lesquels l'atome de carbone est remplacé isostériquement par un azote (*Cf. FIG. III.1*) [83].

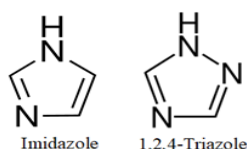


Figure III.1 : Imidazole et son isostère triazole

III.2. Structure chimique et nomenclature

Le triazole existe, en fonction de la position de l'atome d'azote dans l'hétérocycle, sous deux formes isomères: les 1,2,3-triazoles et les 1,2,4-triazoles (*Cf. FIG. III.2*). Ces deux isomères structuraux présentent une tautomérie ; chacun d'entre eux peut exister sous deux formes tautomères. Par exemple, le 1,2,3-triazole peut exister sous les formes *1H*-1,2,3-triazole et *2H*-1,2,3-triazole [84].

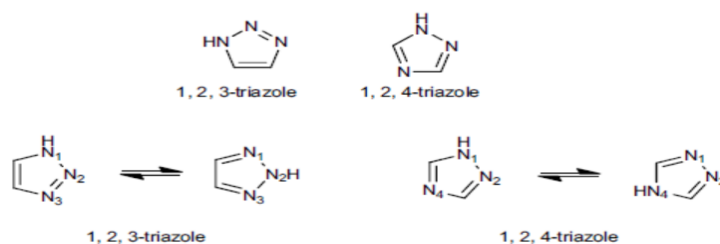


Figure III.2 : Isomères structuraux des triazoles et leur tautomérie.

- ❖ **Formule brute** : $C_2H_3N_3$
- ❖ **N° CAS** : 288-88-0 pour le 1,2,4-triazole
288-35-7 pour le 1,2,3-triazole.

III.3. Propriétés physiques des 1,2,4-triazoles

❖ Etude spectrale

Le 1,2,4-triazole est un solide cristallin incolore avec un T_f de 119-121 °C [15].

- Spectroscopie infrarouge (IR)

On peut retrouver dans la figure ci-dessous les pics correspondants aux vibrations des liaisons C=N, N-N et N-H.

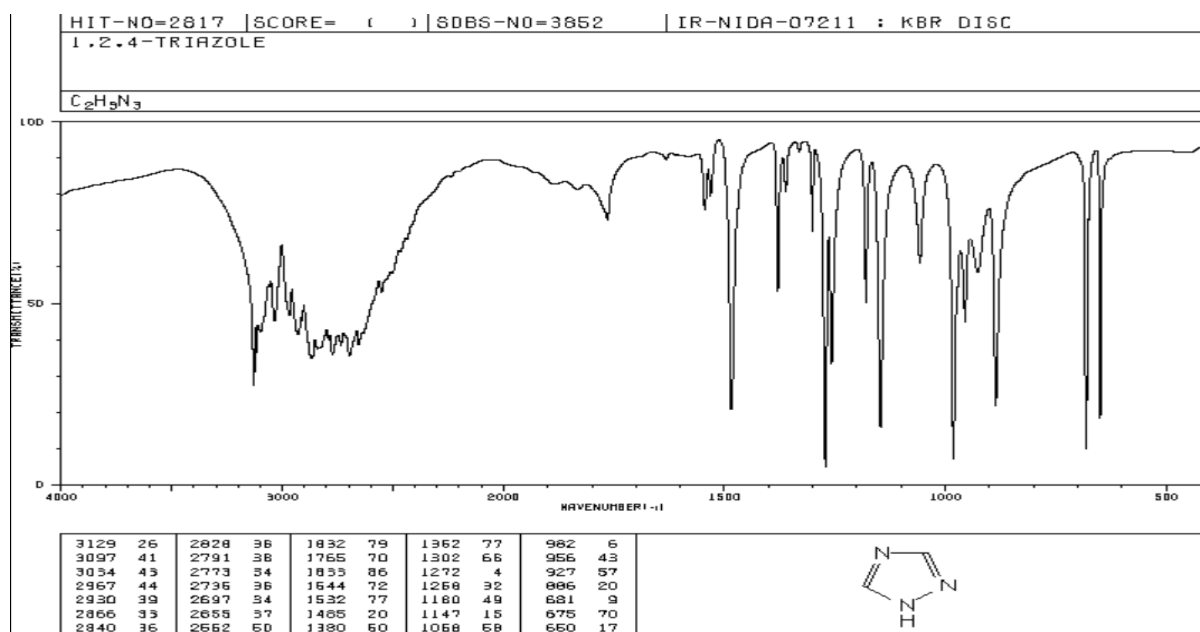


Figure III.3 : Spectre Infrarouge du 1,2,4-triazole d'après la base de données SDBS du AIST [14].

- Résonance magnétique nucléaire

Dans le spectre RMN ^1H du 1,2,4-triazole (Cf. FIG. III.4), le décalage chimique à la fois pour H3 et pour H5 est identique (en raison de la tautomérisation des atomes d'azote) à 8,32 ppm. Comme d'autres hétérocycles contenant du NH, le déplacement chimique du NH du triazole dépend en grande partie du solvant utilisé pour la réalisation du spectre RMN.

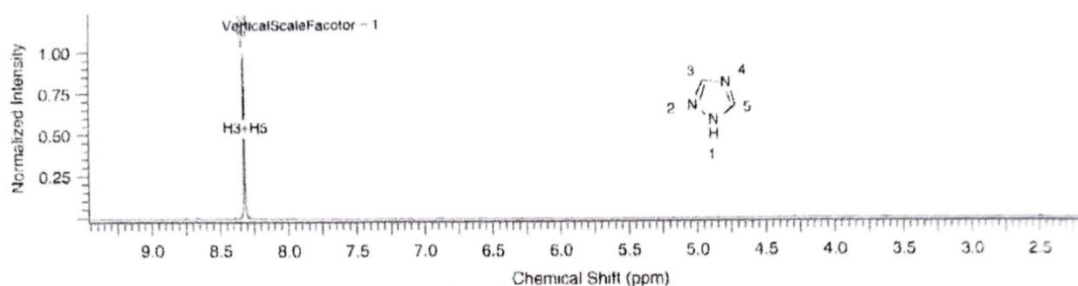


Figure III.4 : Spectre RMN ^1H du 1,2,4-triazole.

Dans le spectre RMN ^{13}C des 1,2,4-triazoles (Cf. FIG. III.5), le décalage chimique pour C3 et pour C5 est le même encore, en raison de la tautomérisation entre les atomes d'azote, à 145,98 ppm [15].

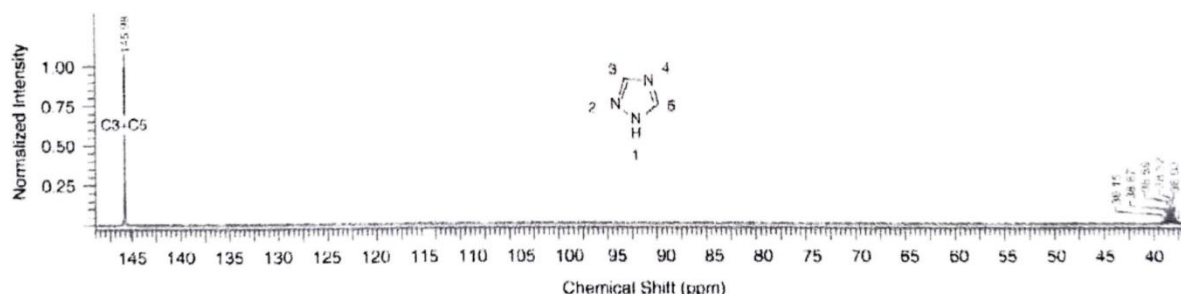


Figure III.5 : Spectre RMN ^{13}C du 1,2,4-triazole

III.4. Synthèse des 1,2,4-triazoles substitués

Les 1,2,4-triazoles substitués peuvent être synthétisés par plusieurs méthodes, parmi elles celle de **Pellizari** et **d'Einhorn-Brunner**.

❖ Réaction de Pellizari

La synthèse des dérivés de 1,2,4-triazole par un mélange d'amide et d'acylhydrazide (Cf. FIG. III.6) est généralement appelée réaction de **Pellizzari** (1905), généralement en bon rendement [85].



Figure III.6 : Synthèse des dérivés des 1,2,4-triazoles 3,5-sustitués par méthode de **Pellizzari**.

❖ Réaction d'Einhorn-Brunner

La synthèse du 1,2,4-triazoles par condensation des hydrazines entre elles ou avec les diacylamines en présence d'un acide faible (Cf. FIG. III.7) est connue sous le nom de réaction d'**Einhorn-Brunner** [86].



Figure III.7 : Synthèse du 1,2,4-triazole substitué par la méthode d'**Einhorn-Brunner**.

Synthèse du 3-mercapto-1,2,4-triazole et ses dérivés

Par ailleurs, vu l'importance industrielle du dérivé 3-mercapto-1,2,4-triazole et de son tautomère 1,2,4-triazol-3-thione, plusieurs synthèses ont été réalisées à partir des dérivés de thiosemicarbazide ou d'hydrazide. On cite parmi elles :

❖ **Synthèse à partir du thiosemicarbazide**

Le thiosemicarbazide est un réactif de base pour des réactions variées.

Principe :

Les 1,2,4-triazole-3-thioles sont obtenus par une cyclisation intramoléculaire déshydratante après une acylation du thiosemicarbazide (condensation).

- **Freund** a décrit la première synthèse de 1,2,4-triazole-3-thione (Cf. FIG. III.8), par chauffage à sec du 1-formyl-3-thiosemicarbazide à une température supérieure à 190 °C en 1896 (78%) [87].

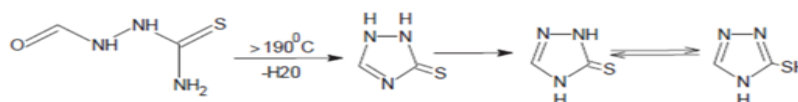


Figure III.8 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thione à partir du 1-formyl-3-thiosemicarbazide.

- D'autre part, **H. Beyer** et al. (1960) ont fait réagir des chlorures d'acide carboxylique ou de la pyridine (Py) ou diméthylformamide (DMF) avec du thiosemicarbazide (80 °C/15 min) pour donner le 1-formyl-3-thiosemicarbazide qui, sans purification, est cyclisé dans un milieu alcalin en 1,2,4-triazol-3-thiones correspondants (100 °C/20 min) (Cf. FIG. III.9) avec des rendements faibles à moyens (68 à 74%) [88-91].

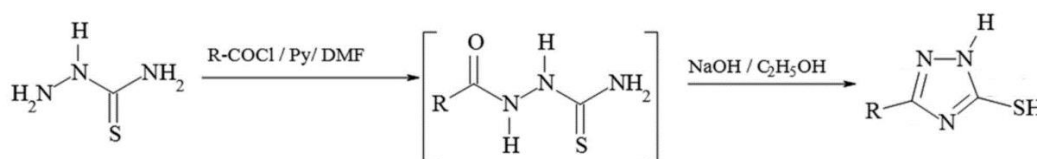


Figure III.9 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole à partir du thiosemicarbazide ou les chlorures d'acide ou la pyridine ou DMF.

- Aussi, selon **C. Ainsworth**, en 1955, la cyclo-déshydratation des thiosemicarbazides en milieu alcalin (80 °C/1h) après un traitement avec l'acide formique (80 °C/30 min) produit le 1,2,4-triazol-3-thiole (70 à 80%) (Cf. FIG. III.10)[92-97]. Il a été rapporté que les composés existent principalement sous forme de thione [98].

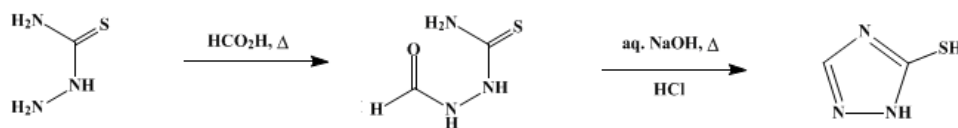


Figure III.10 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thione par la cyclo-déshydratation du thiosemicarbazide.

❖ Synthèse à partir des dérivés d'hydrazine ou d'hydrazides

L'hydrazine est aussi assez importante pour la synthèse de ce type de 1,2,4-triazole 3-substitué.

- Le dérivé de ce réactif (2-hydrazinoéthanol) une fois réagit avec l'isothiocyanate d'aryle dans du benzène anhydre et en présence de l'acide p-toluènesulfonique produit le 5-aryl-2-(2-hydroxyéthyl)-1,2,4-triazole-3-thione (Cf. FIG. III.11)[99].

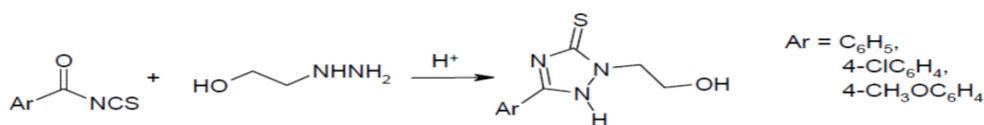


Figure III.11 : Synthèse du 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyéthyl)-1,2,4-triazole-3-thione à partir d'un dérivé de l'hydrazine .

- Par ailleurs, l'action d'un dérivé d'hydrazide avec le thiocyanate d'ammonium dans de l'acide chlorhydrique bouillant, aboutit au 1-(2-benzothiazolylcarbonyl)-thiosemicarbazide. Lors du chauffage de ce dernier avec l'hydroxyde de sodium, il se transforme par cyclisation intramoléculaire en 3-(2-benzothiazolyl)-1,2,4-triazoline-5-thione (Cf. FIG. III.12) [100].

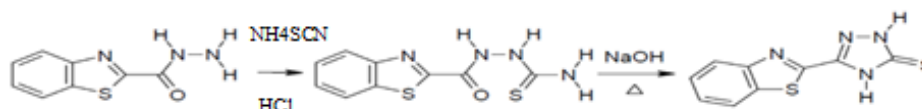


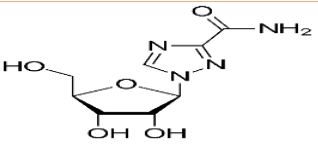
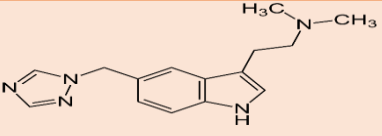
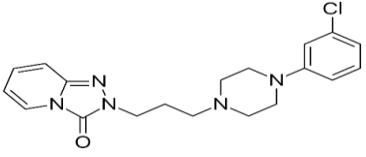
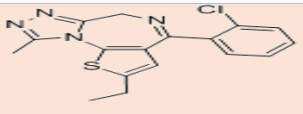
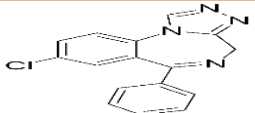
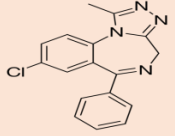
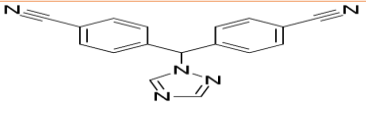
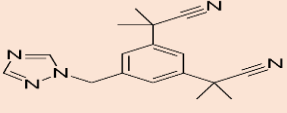
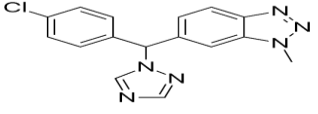
Figure III.12 : Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole à partir d'hydrazine

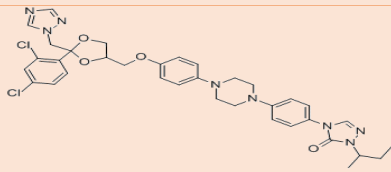
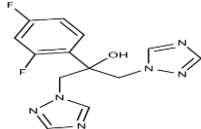
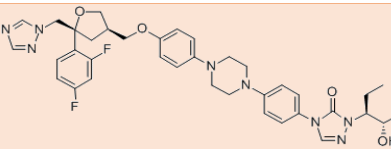
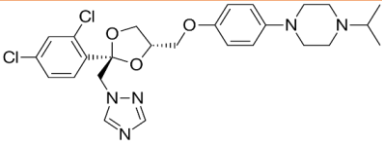
III.5. Importance du système cyclique 1,2,4-triazole

Le 1,2,4-triazole et ses dérivés possèdent des activités très différentes. On peut citer l'effet antibactérien[101-105] , antifongique [106, 107], anticancéreux [108-114], antituberculeux [115, 116], anti-inflammatoire [117, 118], analgésique [119], antiviral [120, 121], anti-nociceptif [122], anti-convulsif [123-126], anti anti-corrosif [127], antihéroïnique [128], antioxydant [129-131], inhibiteur d'uréase et de lipase [132], hypoglycémiant [133], anti-

migraineux, anti-prolifératif, sédatif, diurétique, relaxant musculaire et anti-VIH [134]. Certains dérivés du 1-2-4-triazole commercialement importants sont représentés au tableau III.I.

Tableau III.I : Certains dérivés du benzimidazole d'importance commerciale

Usage	Médicament		Structure chimique
	DCI	ND	
Antiviral	Ribavirin	REBETOL®	
Anti-migraineux	Rizatriptan	MAXALT®	
Anxiolytique	Trazodone	TRAZODONE®	
	Etizolam	ETILAAM-1®	
	Estazolam	NUCTALON®	
	Alprazolam	XANAX®	
Anticancéreux	Letrozole	FEMARA®	
	Anastrozole	ARIMIDEX®	
	Vorozole	RIVIZOR®	

Usage	Médicament		Structure chimique
	DCI	ND	
Antifongique	Itraconazole	SPORANOX®	
	Fluconazole	TRIFLUCAN®	
	Posaconazole	NOXAFIL®	
	Terconazole	TERAZOL®	

III.6. Relation structure activité des dérivés benzothiazolés

L'étude biologique des 1,2,4-triazoles a révélé son importance dans la présentation de divers attributs pharmacologiques. Cette fraction est soulignée par divers médicaments, ce qui met en évidence son importance. Les récents développements de divers chercheurs ont montré l'importance de ce noyau, dans la littérature décrite ci-après.

III.6.a. Profil anticancéreux

R. Lin et al. (2005) ont synthétisé une série d'analogues de 1-acyl-1,2,4-triazole-3,5-diamine (*Cf. FIG. III.13*) en tant qu'inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline (CDK) compétitifs pour l'ATP, qui inhibent également la prolifération cellulaire *in vitro* dans divers cellules de cancers humains tels que le mélanome, le cancer du côlon, de la prostate, des ovaires et du sein. Les CDK sont nécessaires à la régulation de la division cellulaire eucaryote et son inhibition peut permettre de contrôler la prolifération cellulaire non régulée en inhibant l'entrée des cellules dans la mitose. Le composé **1** (*Cf. tableau. III.II*) montre une efficacité *in vivo* significative à une concentration de 0,45 μM contre le modèle de xénogreffe de tumeur du

mélanome humain A375 chez la souris nude [135]. Une étude RSA a également été effectuée, comme le montre la figure III.13.

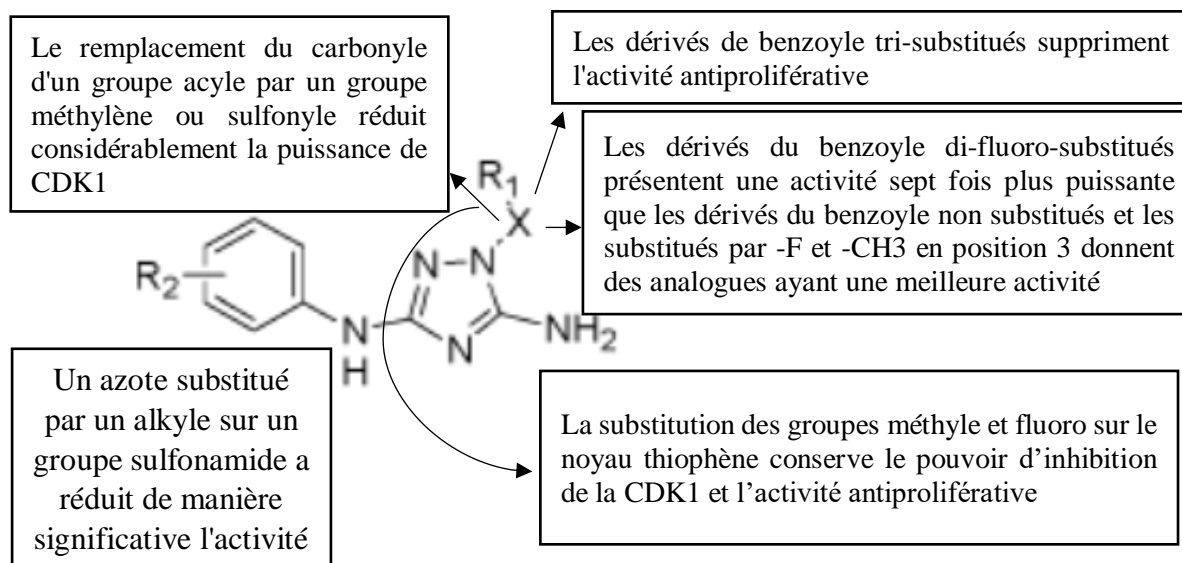


Figure III.13 : RSA des analogues de la 1-acyl-1,2,4-triazole-3,5-diamine en tant qu'inhibiteurs de la CDK (R. Lin et al 2005)

Tableau III.II : Substituions du composé 1.

Composé	R ₁	R ₂	X
1	CO	(2,6-F ₂)-C ₆ H ₃	4-SO ₂ NH ₂

Zhai et al. (2008) ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de 1,2,4-triazolo [1,5,a] pyrimidine-7-amine (Cf. FIG. III.14) puis ont évalué leur cytotoxicité in vitro contre deux lignées de cellules cancéreuses, Bel-7402 et HT-1080. Parmi les composés testés, le composé 2 (Cf. tableau. III.III) est considéré comme une piste prometteuse pour d'autres modifications structurales. Les résultats de cette étude SAR(Cf. FIG. III.14), fourniront des informations utiles pour la conception de nouveaux produits en tant qu'agent cytotoxique [136].

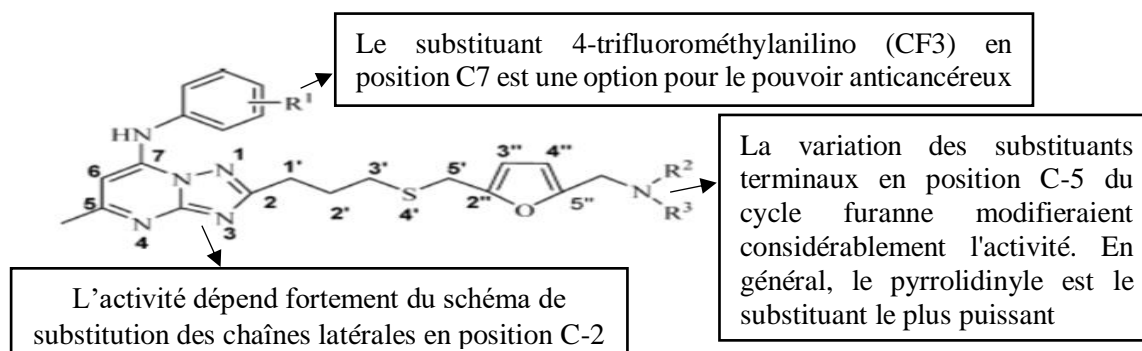



Figure III.14: RSA des nouveaux dérivés de 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine-7-amine et leur pouvoir anticancéreux (Zhai et al. 2008)

Tableau III.III : Cytotoxicité in vitro contre deux lignées de cellules cancéreuses, Bel-7402 et HT-1080 du composé N° 2 (Zhai et al. 2008)

Composé	R ¹	R ² -N-R ³	CI ₅₀ (µM)	
			Bel-7402	HT-1080
2	4-CF ₃		15.0	7.8
Cisplatin	-	-	35	22

En 2009, les dérivés condensés du 1,2,4-triazole et du 2,4-dichloro-5-fluorophényle avec des bromures de phénacyle substitués (Cf. FIG. III.15) sont également étudiés par **K. Subrahmanya et al**, pour l'activité anticancéreuse. Parmi les composés testés sur soixante lignées de cellules cancéreuses, le composé **3** (Cf. tableau. III.IV) a montré une activité antiproliférative prometteuse avec une valeur de CI 50 de l'ordre de 1,06 à 25,4 µM. L'étude SAR est illustrée sur la figure III.11 [137] .

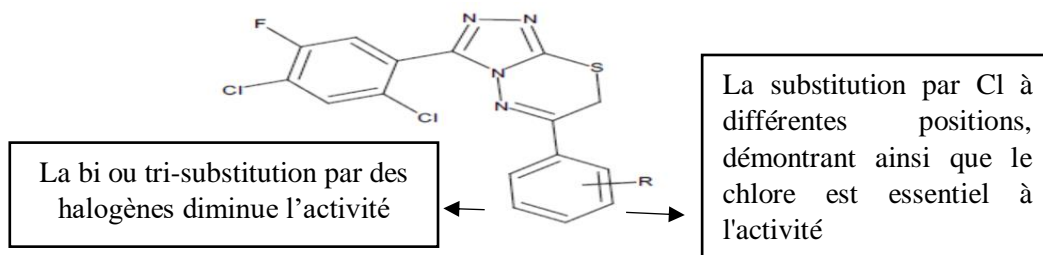


Figure III.15: RSA des dérivés condensés du 1,2,4-triazole et du 2,4-dichloro-5-fluorophényle avec des bromures de phénacyle substitués (K. Subrahmanya et al. 2009)

Tableau III.IV : Substitution du composé 1.

Composé	R ₁
3	4-Cl

III.6.b. Profil anti-infectieux

S. Eswaran et al. (2009) ont rapporté la synthèse des dérivés de la quinoléine contenant une fraction 1,2,4-triazole (Cf. FIG. III.16) comme agents antifongiques contre *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffeii* et *Trichophyton mentagrophytes*. Les composés **4**, **5**, **6** et **7** (Cf. tableau. III.V) ont présenté une activité modérée contre toutes les

souches de champignons. Les résultats ont montré que la combinaison de la quinoléine et du noyau triazole confère un effet biologique accru contre toutes les souches bactériennes [138].

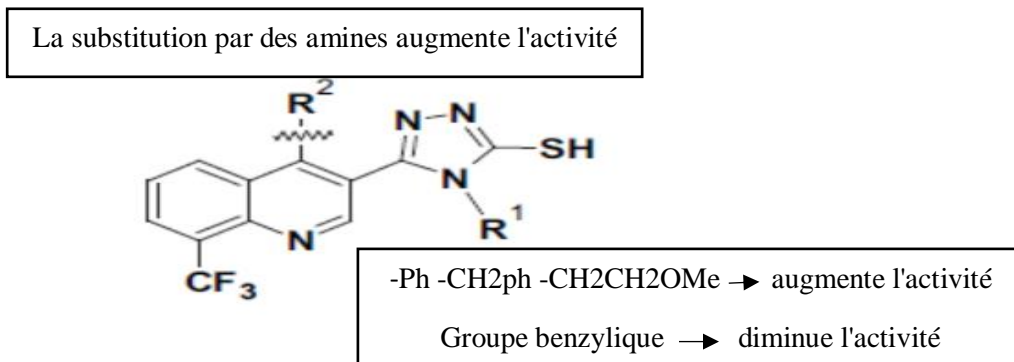


Figure III.16 : RSA des dérivés de quinoléine contenant une fraction 1,2,4-triazole comme antimicrobiennes (S. Eswaran et al, 2009)

Tableau III.V : Activité antifongique des dérivés de la quinoléine contenant une fraction 1,2,4-triazole contre le standard (ciclopirox) (S. Eswaran et al, 2009)

Composé	R1	R2	CMI µg/ml			
			<i>P. marneffei</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
4	CH2-Ph	Cyclohexyl amine	12.5	12.5	12.5	12.5
5	CH2-Ph	Dimethyl butylamine	12.5	12.5	12.5	12.5
6	CH2-Ph	Piperidine-4-propanol	12.5	12.5	12.5	12.5
7	CH2-Ph	Morpholine	12.5	12.5	12.5	12.5
Ciclopirox olamine	-		6.25	3.125	3.125	6.25

J. Xu et al. (2011) ont décrit les dérivés du 1,2,4-triazole avec une chaîne latérale 4-(4-phényle substitué) pipérazine (Cf. FIG. III.17), puis ont évalué leur activité antifongique en effectuant un test in vitro contre huit champignons pathogènes humains et en déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'activité antifongique. Tous les composés présentent une activité antifongique puissante contre la souche *Candida albicans* par rapport au Fluconazole (standard), [139].

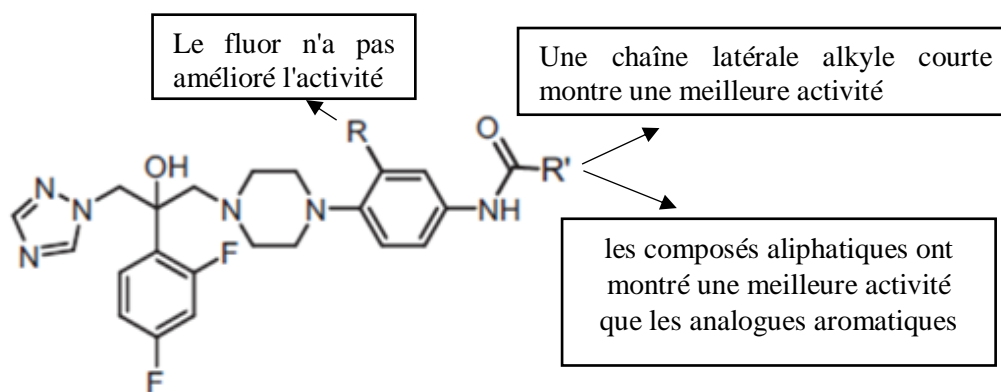


Figure III.17 : RSA des dérivés de 1,2,4-triazole avec un fragment 4-(4-phénylesubstitué) pipérazine (J. Xu et al.2011)

Tableau III.VI : Effet antifongique du dérivé 8 en le comparant au standard (J. Xu et al.2011)

Composé	CMI µg/mL									
	R	R'	<i>C. alb</i>	<i>C. par</i>	<i>C. tro</i>	<i>C. neo</i>	<i>A. fum</i>	<i>T. rub</i>	<i>F. com</i>	<i>M. gyp</i>
8	H	CF ₃	0.0009	0.0039	0.0009	0.0156	1	0.0156	0.0156	0.0039
Fluconazole			4	1	1	1	64	0.25	16	0.25
Itraconazole			1	0.25	0.25	1	1	0.0156	0.25	0.0156
Ketoconazole			0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	1	0.0625	0.0625	0.0039
Voriconazole			0.0156	1	0.25	0.0156	>64	0.0039	0.0156	0.0039
Amphotéricine B			1	0.0156	0.0625	1	4	1	16	0.0039

En 2013, **S. Chandrashekar et al.** ont synthétisé divers dérivés de 4-isopropylthiazole-4-phényl-1,2,4-triazole (Cf. FIG. III.18) et évalué in vitro leurs activités antimicrobiennes. Certains composés présentait une activité significative. Le criblage antituberculeu, in vitro, de cette série a montré que tous les composés étaient actifs, en particulier les composés **9** et **10** qui ont présenté une excellente activité antituberculeuse contre la souche Mtb H37Rv, avec des CMI égales, respectivement, à 8 et à 4 µg / ml, en le comparant au médicament de première ligne, l'isoniazide. L'activité antimicrobienne in vitro prometteuse et le profil de faible toxicité des composés de la classe des isopropylthiazoles offre une piste prometteuse dans le monde de la tuberculose [140].

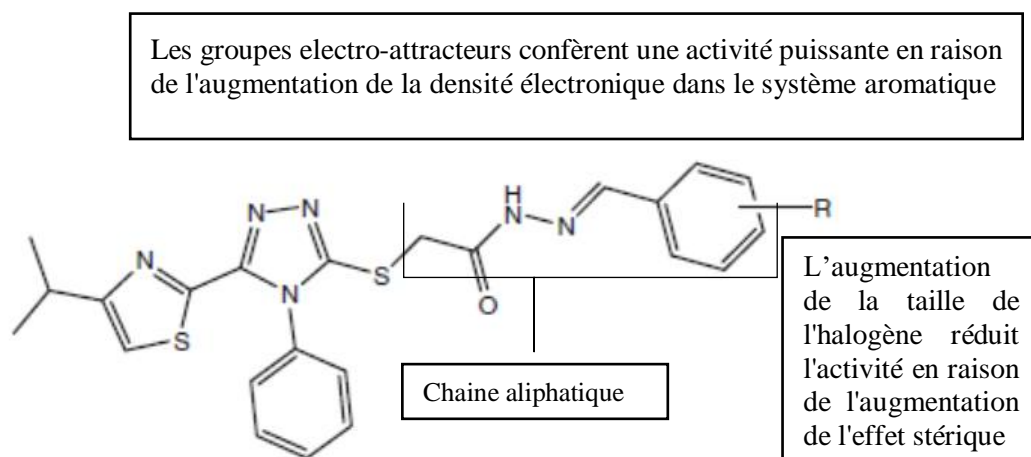


Figure III.18 : RSA des dérivés du 4-isopropylthiazole-4-phényl-1,2,4-triazole et leur activité antituberculeuse (S. Chandrashekar et al, 2013).

Tableau III.VII : Evaluation in vitro de l'activité antituberculeuse de certains composés (9 et 10) avec le standard (S. Chandrashekar et al, 2013).

Composé	Chaine aliphatique	MTB H37Rv CMI (µg/mL)
9	(4"-hydroxybenzylidene) acetohydrazide	8
10	((5"-chloro phenyl-1",3",4"-oxadiazol-2"-yl) méthyle)	4
Isoniazide	-	0,25

En 2013, **F. Zhang et al.** ont synthétisé une série de dérivés de bases de Schiff contenant un fragment pyridine et triazole (Cf. FIG. III.19) et ont évalués, par la suite, leur activité antibactérienne contre *E. coli*. L'étude SAR a montré que le composé **11** a l'activité antibactérienne la plus efficace avec une CMI de 0,39 mg /ml contre les souches bactériennes testées et a révélé l'activité inhibitrice la plus puissante contre *E. coli* FabH avec CI_{50} de 5,2 µM [141].

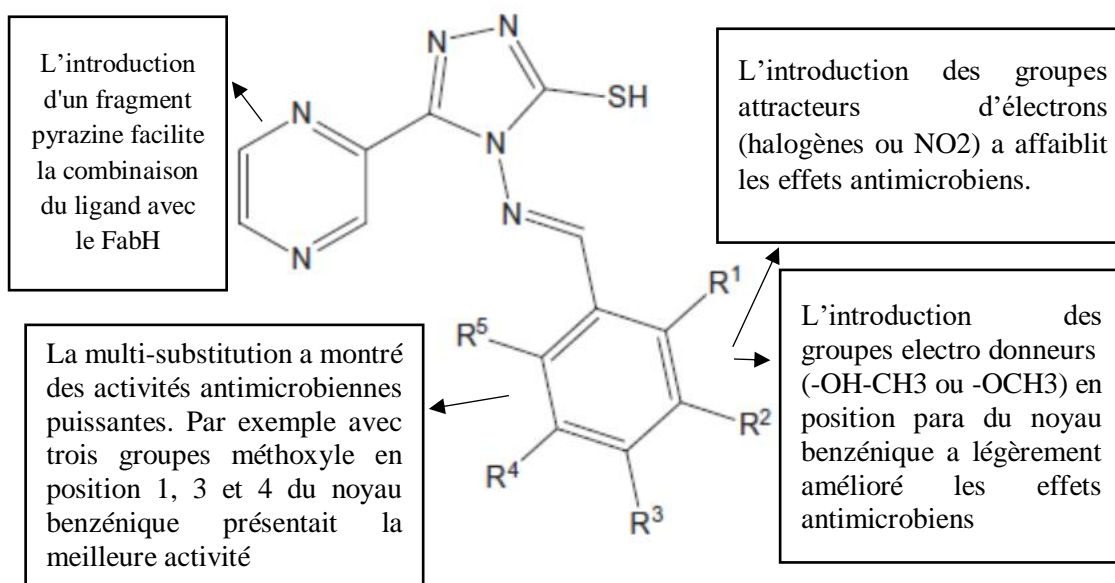


Figure III.19 : RSA des dérivés de base de Schiff contenant un fragment pyridine et triazole (F. Zhang et al, 2013).

Tableau III.VIII: Effet antibactérien d'un dérivé de base de Schiff contenant un fragment pyridine et triazole (4) contre la Kanamycine B (standard) (F. Zhang et al, 2013)

Composé	R1	R2	R3	R4	R5	<i>E. coli</i> CMI (mg/ml)
11	OH	H	H	H	H	0.39
Kanamycine B			-			13.13

III.6.c. Profil anticonvulsivant

Différents dérivés du 1,2,4-triazole ont été conçus par divers chercheurs et qui possèdent également une activité intéressante (Cf. FIG. III.20). Une série de 1- (2-naphtyl) -2- (1,2,4-triazol-1-yl) éthanone-oximes (12) et d'éthers d'oxime (13) ont été synthétisés sous forme d'analogues de la nafimidone. Les composés sont criblés en tant qu'agents anticonvulsivants à l'aide du modèle au pentylentétrazole et à la saisie par électrochoc maximal (MES). Sur la base des données biologiques, il a été constaté que la taille de la substitution ortho sur les éthers d'oxime affecte considérablement l'activité. Les composés similaires à des substitutions plus faibles tels que méthyle, éthyle, propyle et allyle présentent une meilleure activité par rapport aux composés possédant des substitutions plus importantes comme les groupes benzyle et benzyle substitués. L'introduction de chaînes alkyles ramifiées ou non saturées sur des éthers n'affecte pas l'activité [142].

Dans une autre étude, les triazol-1-ylchromanones (14) et les triazol-4-ylchromanones (15) possèdent également une activité anticonvulsivante. Parmi eux, le composé, avec $X = O$ et $R = R_1 = H$, montre une activité puissante pour retarder les crises par rapport au valproate [143]. Deux séries d'aryl/alkyl-azoles (16) et (17) contenant du 1,2,4-oxadiazole sont également évaluées pour leur activité anticonvulsivante. D'après les données biologiques, le 5-phényl-3-(1,2,4-triazol-1-ylméthyl) -1,2,4 oxadiazole présente une activité anticonvulsivante puissante. Les études de modélisation moléculaire montrent que le groupe chloro au niveau de la position para du noyau phényle est importante pour l'activité [144]. Certains nouveaux (aryl/alkyl) thiazoles incorporés par des azolés constitués d'un cycle aryle lipophile lié par un pont alkylène à l'azote d'un cycle azole sont également en cours d'étude pour leur activité anticonvulsivante. D'autre part, les études biologiques ont révélé que le 1 - [(2-phénylthiazol-4-yl) méthyl]-1H-1,2,4-triazole (18) et son analogue 4-chlorophényle (19) présentaient l'activité anticonvulsivante la plus élevée [145].

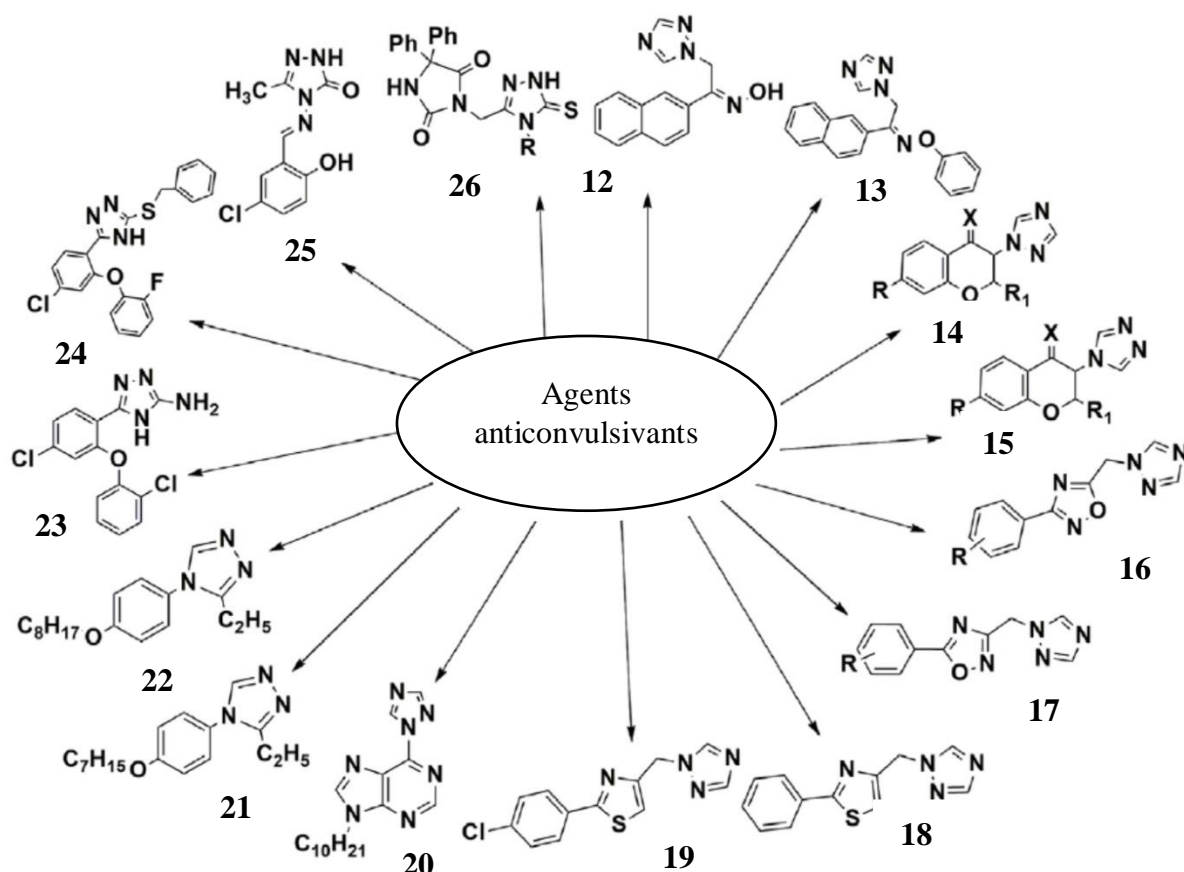


Figure III.20 : Divers agents anticonvulsivants contenant un fragment 1,2,4-triazole

Plusieurs triazoles à base de purine possèdent également une activité anticonvulsivante. Le composé 9-décyl-6- (1H-1,2,4-triazol-1-yl) -9H-purine (20) s'est révélé être le composé le

plus actif. Les études SAR ont révélé que le noyau triazole est important pour l'activité et que son remplacement par d'autres hétérocycles tels que l'imidazole, le méthylimidazole et le pyrazole donne des composés avec une activité réduite et une neurotoxicité plus élevée. La liaison du cycle purine et du 1,2,4-triazole via un atome de soufre abolit l'activité, ce qui indique que le triazole isolé agit comme un centre actif par rapport au triazole incorporé à la purine [146].

La synthèse de 4-alkoxyphényl-3-éthyl-1,2,4-triazoles en utilisant trois composants (amines primaires, acylhydrazines et diméthylacétal DMF) dans un seul récipient, est également étudiée pour son activité anticonvulsivante à l'aide du test MES. Deux composés, le 3-éthyl-4-(4-heptyloxyphényl)-1,2,4-triazole (21) et le 3-éthyl-4-(4-octyloxyphényl)-1,2,4-triazole (22), ont une activité plus élevée par rapport à la phénytoïne. Dans les études SAR, il est observé que la substitution chloro est préférée au groupe fluoro sur le noyau phényle et que l'ordre d'activité des dérivés chlorés est 2-Cl > 2,6-Cl > 4-Cl > 3-Cl [147]. Certains 3-(2-phénoxy) phényl-1,2,4-triazoles sous forme d'analogues non rigides simples de l'estazolam, qui est un agoniste bien connu des benzodiazépines, sont également rapportés. Les résultats d'activité in vivo de ces composés chez des souris ont révélé que le noyau triazole comportant un groupe amino en position C-5 améliorait l'activité anticonvulsivante et que les autres substituants entraînaient une activité de l'ordre de NH₂ > OEt > SMe > SO₂Me > SO₂Bz > SH > OH. Les composés portant une substitution chloro en position C-2 du groupe phénoxy et en position C-4 du noyau phényle présentent une meilleure activité que les analogues non substitués. Le composé (23) (dérivé 2-chlorophénoxy) s'avère être le composé le plus puissant de la série synthétisée [148].

Les phénoxybenzyl-3-mercapto-1,2,4-triazoles et les 5-(4-chloro-2-(2-fluorophénoxy) benzyl)-3-benzylthio-4H-1,2,4-triazoles (24) possédaient la plus grande affinité avec la liaison, augmentant ainsi l'activité anticonvulsivante par rapport au diazépam. Les études biologiques indiquent que la substitution ortho sur le fragment phénol et la substitution chloro sur le noyau central du triazole entraînent une augmentation de l'affinité de liaison au récepteur de la benzodiazépine. Le remplacement du groupe chlore par un groupe fluoro sur le cycle phénoxy augmente également l'activité [149]. Dans une autre étude, des dérivés de 1,2,4-triazol-3-one substitués en 5 ont également été rapportés pour l'activité anticonvulsivante. Parmi les composés testés, l'analogue 5-méthyle (25) montre une activité anticonvulsivante prometteuse [150]. Divers hybrides du triazole-3-thione phénytoïne (26) synthétisés par la réaction de cyclisation du thiosemicarbazide ont également été rapportés, dont quatre présentant des

activités anticonvulsivantes éthyle, phényle, méthoxyphényle et chlorophényle. Les composés ayant un cycle aromatique en position N-4 de la triazole-3-thione présentaient une activité plus accrue [151].

III.7. Conclusion

Le noyau 1,2,4-triazole est un hétérocycle émergent plusieurs composés possédants des intérêts thérapeutiques variés.

Ces dérivés peuvent être utilisés pour synthétiser de nouveaux hybrides pouvant agir en tant qu'agents à ciblage multiple.

IV.1. Introduction

Ces dernières années, l'hybridation moléculaire de deux ou plusieurs pharmacophores actifs au sein d'une même molécule est devenue l'une des approches les plus prometteuses en matière de découverte de médicaments, notamment la chimiothérapie anticancéreuse [152, 153]. Cependant, connecter chimiquement le composant du médicament ou le pharmacophore avec son site d'action reste la tâche ardue de cette stratégie. Les avantages de l'utilisation des molécules hybrides par rapport à la thérapie combinée et aux médicaments à plusieurs composants se résument dans la rentabilité et la réduction du risque d'interactions indésirables des médicaments. De plus, le profil pharmacocinétique d'une molécule hybride est comparativement plus prévisible que l'utilisation d'une combinaison de médicaments ou d'un seul composant.

Un hybride hétérocyclique est une association de molécules bioactives prises séparément. Le développement de nouveaux médicaments et produits pharmaceutiques est actuellement une question cruciale pour les chercheurs universitaires et l'industrie pharmaceutique [154, 155]. Une large gamme de propriétés synthétiques et médicinales démontrées par des hybrides hétérocycliques a incité les chimistes des sciences organiques et médicinales à poursuivre la synthèse de nouveaux motifs et à cribler leurs pharmacophores. Les hétérocycles contenant de l'azote, notamment la famille des azoles, font l'objet d'un intérêt continu pour la synthèse organique en raison de leur présence omniprésente dans les produits naturels pharmacologiquement actifs, les matériaux fonctionnels polyvalents, ainsi que dans les produits pharmaceutiques et agrochimiques extrêmement puissants [156, 157].

IV.2. Activités des hybrides

Manish Chaudhary et al, (2011) ont synthétisé certains nouveaux dérivés de benzothiazole contenant un groupement benzimidazole (*Cf. Figure. IV.1*). Tous les composés nouvellement synthétisés ont été criblés pour une activité antibactérienne à une concentration de 200 µg / ml et 100 µg / ml en utilisant du DMF comme contrôle. La Novobiocine, la Kanamycine et l'Amikacine ont été utilisées comme standards contre les bactéries Gram positif et négatif. Les données du tableau IV.I indiquent que parmi les composés synthétisés, les composés **1** et **2** exercent une activité à large spectre. Cependant, les composés testés ont une activité bien inférieure à celle des agents antibactériens classiques. D'après les résultats, il est clair qu'ils seraient d'une meilleure utilité dans le développement de médicaments pour lutter

contre les infections bactériennes [158], une étude RSA a été également effectuée, comme le montre la figure IV.1.

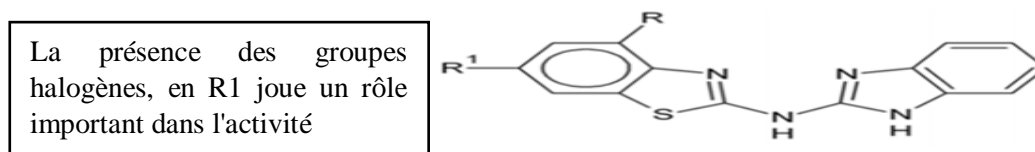


Figure IV.1 : RSA des hybrides du benzothiazole et benzimidazole (M. Chaudhary et al, 2011)

Tableau IV.I : Résultat du criblage de l'activité antibactérienne des composés 1 et 2 comparés aux standards (M. Chaudhary et al, 2011)

Composé	R	R1	<i>E. coli</i>		<i>K. species</i>		<i>M. luteus</i>		<i>S. aureus</i>	
			200 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	100 µg/mL	200 µg/mL	100 µg/mL
1	H	Br	18	16	09	08	18	16	16	13
2	H	F	16	14	11	10	16	14	12	10
Novobiocin100 µg/mL			18		07		35		15	
Kanamycin100 µg/mL			28		07		25		18	
Amikacin100 µg/mL			22		16		32		18	

Des séries d'analogues plus récents, les 1,2,4-triazoles, ont été synthétisées par N.B. Patel et I.H. Khan (2011) en introduisant le 2-hydrazino-benzothiazoles dans des 1,3,4-triazoles et ont été consultées pour leur activité antimicrobienne et antituberculeuse (Cf. Figure IV.2). Les antimicrobiens prometteurs se sont également révélés être de meilleurs médicaments antituberculeux. En particulier, le composé 3, en raison de sa meilleure activité contre la souche H37Rv 5 (Cf. Tableau IV.II) comme le montre la RSA figurée ci-dessous, il est donc le meilleur choix pour la préparation de nouveaux dérivés afin d'améliorer l'activité antituberculeuse à l'avenir [159].

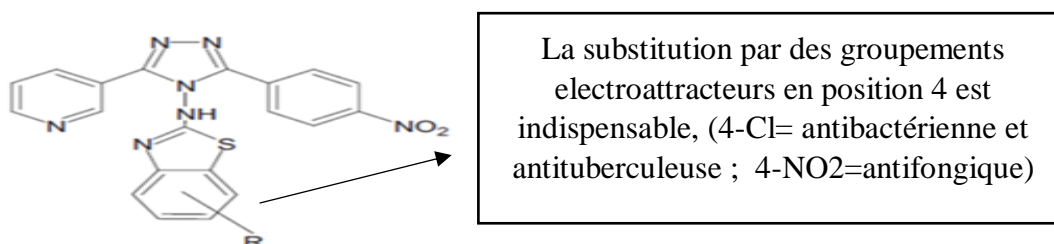


Figure IV.2 : RSA des hybrides de benzothiazole et 1,2,4-triazole comme des agents antimicrobiennes (N.B. Patel et I.H. Khan, 2011).

Tableau IV.II : Résultats de l'activité antimicrobienne du composé 3 comparés aux standards (N.B. Patel et I.H. Khan, 2011).

Composé	R	CMI (µg/mL)				
		<i>S. Aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv
3	4-Cl	100	62.5	100	500	50
Ampicilline		250	100	100		
Griseofulvine					500	
Rifampicine						40

En 2017, **H.K Gençer et al.** ont synthétisé et évalué des nouveaux dérivés benzimidazolés associés aux 1,2,4-triazole-3-thioles en tant qu'agents antifongiques donnent des résultats prometteurs. Les composés 5w et 5ad exercent un bon profil antifongique (Cf. Figure. IV.3).

En outre, des études toxicologiques et ADME ont indiqué la puissance relative des composés 4 et 5 (Cf. Tableau IV.III). Les résultats du dosage de l'ergostérol et des études de la microscopie à fluorescence ont révélé que le mécanisme d'action des composés est associé à l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, laquelle peut entraîner une altération de la fluidité de la membrane, de la biogenèse de la membrane plasmique et des champignons. En conséquence, toutes ces données pourraient ouvrir la voie aux chercheurs pour la synthèse de composés similaires possédant un profil antimicrobien amélioré [160].

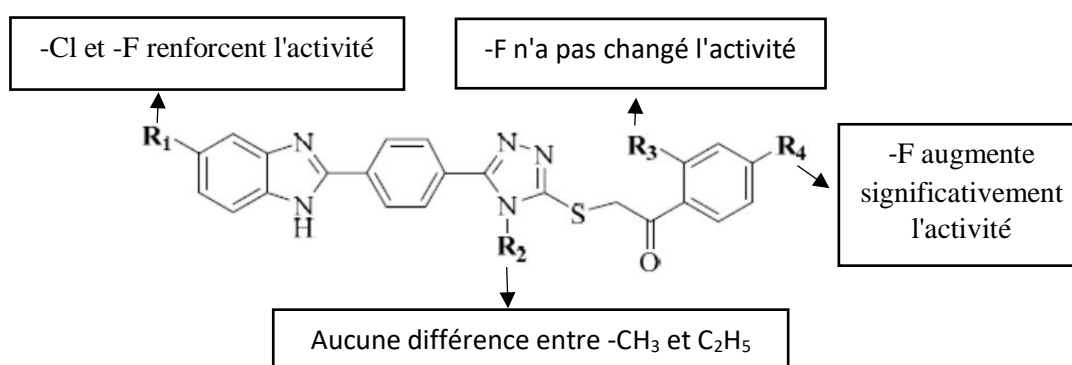


Figure IV.3 : RSA des dérivés hybrides du benzimidazole et 1,2,4-triazole-3-thiole (**H.K Gençer et al**, 2017).

Tableau IV.III : Résultats de l'activité antifongique des composés **4** et **5** comparés aux standards (H.K Gençer et al, 2017).

Composé	R1	R2	R3	R4	C. <i>albicans</i>	C. <i>glabrata</i>	C. <i>krusei</i>	C. <i>parapsilopsis</i>
4	F	CH3	H	F	0.78	0.78	0.78	0.78
5	F	C2H5	F	F	0.78	0.78	1.56	0.78
Ketoconazole					0.78	1.56	1.56	1.56
Fluconazole					0.78	1.56	1.56	0.78

N. Karaali (2018) a synthétisé des nouveaux dérivés de benzimidazole contenant l'hybridation du cycle 5,6-dichlorobenzimidazole avec différents groupes bioactifs tels que les groupes carbothioamide, morpholine, triazole et thiadiazole (Cf. Figure. IV.4). En outre, l'inhibition des enzymes antioxydantes et uréases de ces composés a été examinée dans cette étude. La plupart des composés synthétisés ont montré une activité antioxydante bonne et modérée. En particulier les composés **6**, **7** et **8** ont montré une activité antioxydante efficace lors des tests de capacité de balayage des radicaux % ABTS (Cf. Tableau IV.IV). L'étude SAR a montré que les différences, l'emplacement et le nombre de substituants affectent de manière significative les activités de ces composés [161].

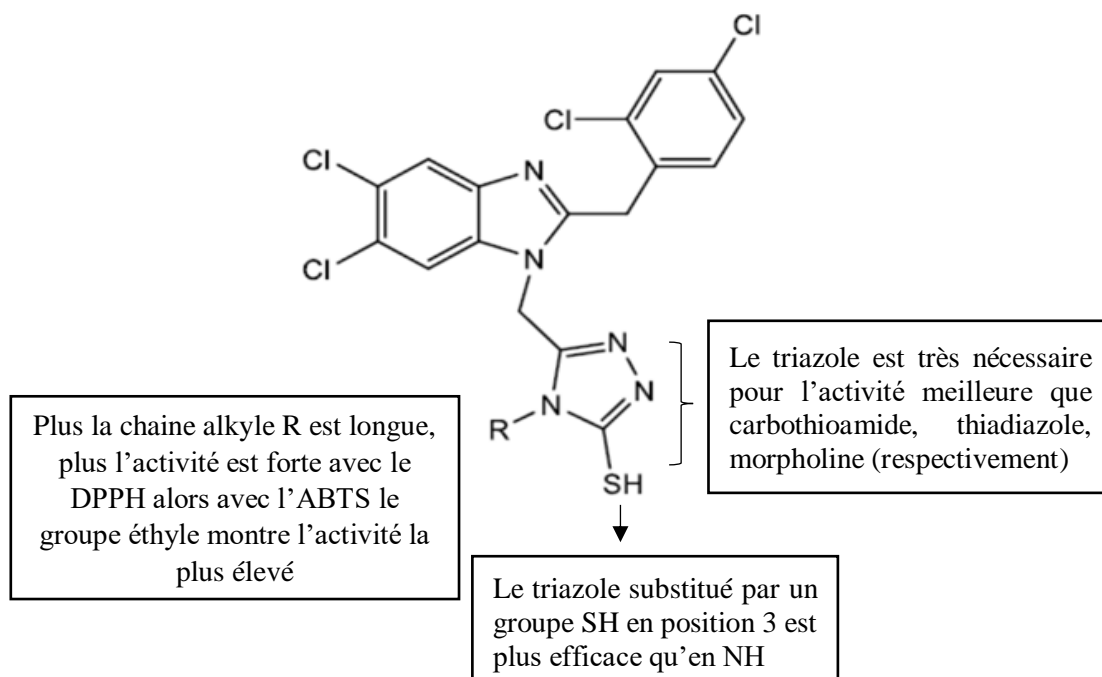


Figure IV.4 : RSA des hybrides du benzimidazole avec le triazole et leurs effets antioxydants (N. Karaali, 2018).

Tableau IV.IV : Résultats de l'inhibition des enzymes antioxydantes et uréases des composés **6,7** et **8** et des standards (**N. Karaali**, 2018).

Composé	R	Balayage des radicaux %			
		Méthode DPPH•		Méthode ABTS•+	
		120 µg/mL	30 µg/mL	6 µg/mL	3 µg/mL
6	-CH3	35.00	20.14	54.71	40.00
7	-C2H5	39.29	19.57	54.29	38.00
8	<i>p</i> -BrC6H4	74.43	26.57	38.57	29.14
Catechin		90.71	90.71	90.71	85.43
Acide Ascorbique		90.71	90.71	90.71	75.00
Trolox®		90.71	85.86	90.71	67.57

En 2018, **S Tariq et al.** ont préparé des molécules hybrides de la fraction benzothiazole/benzoxazole et triazole (Cf. *Figure. IV.5*) puis les ont testées pour leurs activités inhibitrices de la p38α MAP kinase et anti-inflammatoires.

Parmi la série, le composé **9** a présenté l'activité la plus élevée à la fois in vitro et in vivo (Cf. *Tableau IV.V*). Il a également montré une réduction significative du potentiel ulcérogène et de la peroxydation lipidique par rapport au médicament standard, ce qui met en évidence son profil prometteur en matière de sécurité gastro-intestinale. En outre, la liaison moléculaire du composé **9** présentait une bonne interaction avec le site actif de la p38α MAP kinase [162].

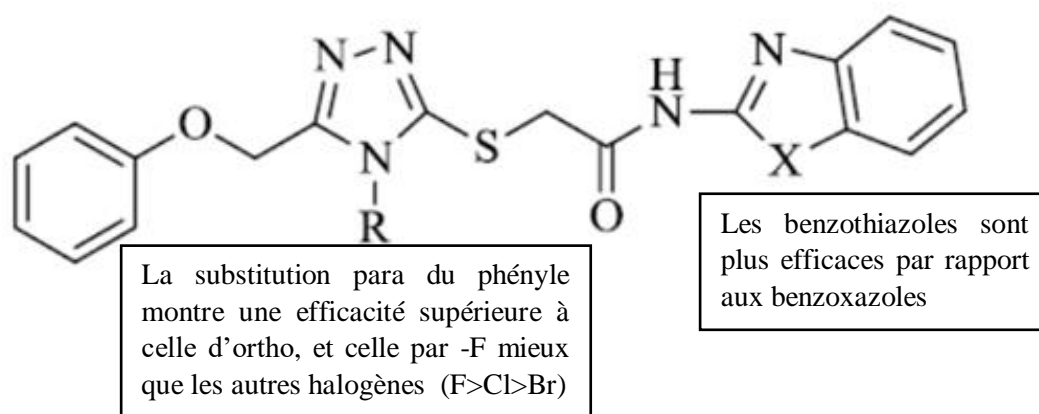


Figure IV.5 : RSA des molécules hybrides de la fraction benzothiazole / benzoxazole et triazole (**S Tariq et al**, 2018).

Tableau IV.V : Résultat des tests des activités inhibitrices de la p38 α MAP kinase et activités anti-inflammatoires par le composé 9 et le standard (diclofénac) (S Tariq et al, 2018).

Composé	R	X	% d'inhibition de la dénaturation en albumine	Activité inhibitrice de la p38 α MAP kinase	Peroxydation lipidique (mmol MDA / 100 mg de tissu) \pm SEM
			% d'inhibition de dénaturation	IC50 (μ M) \pm SEM	
9	S	<i>p</i> -F-C6H4-	85.36	0.031 \pm 0.14	4.850 \pm 0.036
Diclofénac			82.54	---	6.795 \pm 0.089

Une série des hybrides moléculaires du benzothiazole contenant un fragment benzimidazole (Cf. Figure. IV.1) a été synthétisée en 2018 par **Prakash et Ganpat L.** et leur activité pharmacologique a été analysée dans le but de découvrir de nouveaux agents antifongiques ou antibactériens puissants. Les composés synthétisés (**10**, **11** et **12**) sont des meilleurs agents antibactériens (Cf. Tableau IV.VI) et peuvent être développés en tant qu'agents chimio-thérapeutiques puissants. Cette approche de synthèse ouvre la porte à la synthèse d'une variété de nouveaux hybrides moléculaires pour le développement de nouveaux agents antibactériens [163], L'étude SAR est également illustrée à la figure IV.6.

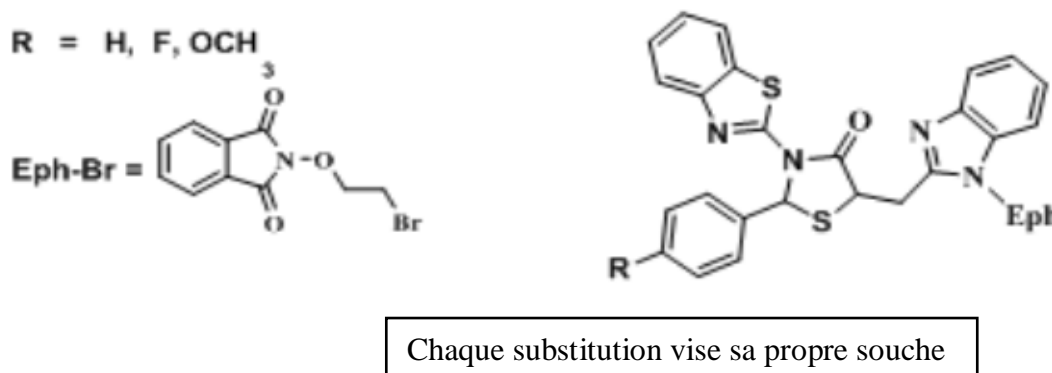


Figure IV.6 : RSA des nouveaux hybrides benzothiazole-thiazolidinone contenant un fragment benzimidazole (**Prakash et Ganpat L.** 2018).

Tableau IV.VI : Résultats d'activité antimicrobienne des composés 10,11 et 12 et des standards (Ampicilline et Griseofulvine) (Prakash et Ganpat L. 2018).

Composé	Activité antibactérienne (CMI, µg/mL)				Activité antifongique (CMI, µg/mL)		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. clavatus</i>
10 (R=H)	250	250	200	125	250	1000	1000
11 (R=F)	100	100	250	100	1000	500	500
12 (R=OCH)	62.5	200	62.5	100	1000	100	500
Ampicilline	250	100	100	-	-	-	-
Griseofulvine	-	-	-	-	500	100	100

IV.3. Conclusion

L'hybridation moléculaire est une technique utilisée pour optimiser les effets biologiques, y compris l'efficacité et la spécificité. Ces molécules hybrides ont montré des propriétés biopharmaceutiques profondes et améliorées, notamment des profils d'efficacité par effet additif ou synergique.

Ils ont un potentiel énorme en tant que molécules plus prometteuses et en tant que structures pilotes pour la conception de nouveaux médicaments candidats dans le domaine de la découverte.

Partie pratique

Matériel
&
Méthodes

I. Introduction

L'étude expérimentale porte sur :

I.1. La synthèse chimique de trois hétérocycles :

- ❖ 1*H*-benzimidazole (P1).
- ❖ 2-aminobenzothiazole (P2).
- ❖ 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B). ce produit est d'abord obtenu à partir d'un dérivé formylé de thiosemicarbazide, on le désignera par P3A.

Les réactifs de synthèse des produits P1 et P3A ont été d'abord purifiés et identifiés par mesure du point de fusion et analyse infrarouge.

NB : pour chaque synthèse on fait 2 essais.

La figure V.1 résume un schéma général des synthèses réalisées dans notre travail.

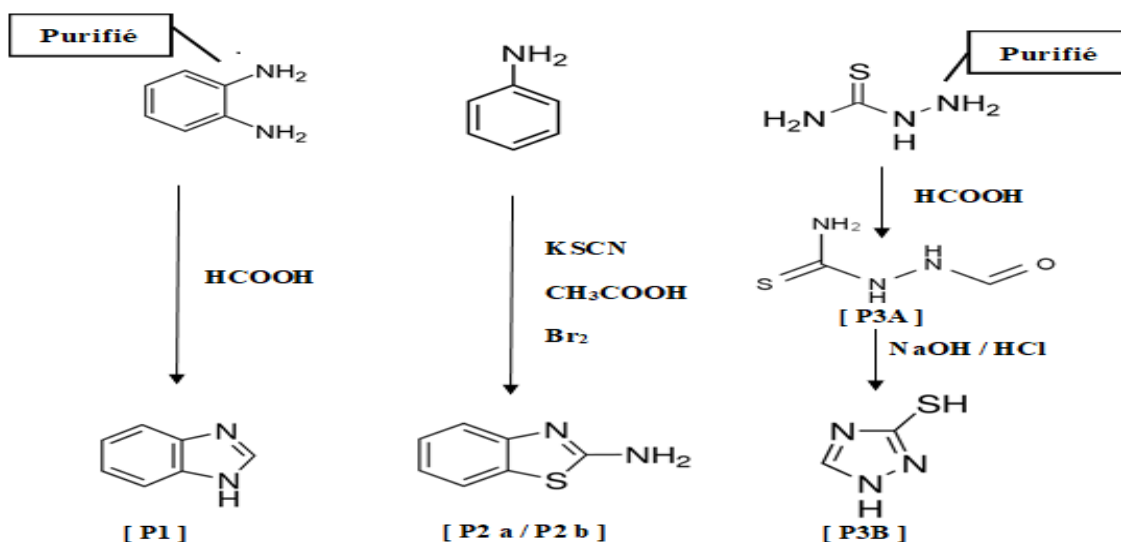


Figure V.1: Schéma général des synthèses réalisées.

I.2. L'identification et estimation de la pureté des quatre produits, par :

- ❖ Chromatographie sur couche mince
 - ❖ Mesure du point de fusion
 - ❖ Infrarouge
 - ❖ RMN.....
- }P3A } P1, P2b, P3B
}P2b

II. Synthèses chimiques

II.1 Synthèse du 1*H*-benzimidzole (P1)

En général, L'o-phénylènediamine et ses dérivés sont sensibles à l'air et / ou à l'humidité. La présence de l'un ou de l'autre tend à accélérer la détérioration de la couleur [54].

L'o-phénylènediamine se présente sous forme de cristaux blancs, or celui présent au laboratoire a un aspect différent (cristaux brunâtres).







D'où la nécessité d'opérer une purification par une recristallisation sous vide.

II.1.a. Purification de l'o-phénylènediamine :

II.1. a.1. Réactifs

Dans cette purification, on a utilisé les réactifs dont les caractéristiques sont résumées au tableau V.I.

Tableau V.I : Réactifs utilisés dans la purification de l'o-phénylènediamine [54].

Réactifs	Caractères	Laboratoire	Toxicité
<p>o-phénylènediamine impure</p> <p>N° CAS : 95-54-5</p>	<p>Mr = 108,144 g /mol</p> <p>T_f = 98-102 ° C</p> <p>Pe = 256-258 ° C</p> <p>d = 1,27 g/cm³</p>	<p>SIGMA</p> <p>ALDRICH</p>	   <p>Toxicité aiguë Irritation des yeux Danger pour l'environnement</p>
<p>Chloroforme</p> <p>N° CAS : 67-66-3</p>	<p>Mr = 119,369 g / mol</p> <p>T_f = -63,6 ° C</p> <p>Pe = 61,1 ° C</p> <p>d = 1,48 à 20 ° C</p> <p>Très soluble dans l'eau</p> <p>Miscible avec l'alcool, le benzène, l'éther, l'éther de pétrole et les huiles</p>	<p>VWR</p> <p>CHEMICALS</p>	   <p>Toxicité aiguë Danger pour l'environnement Noct ou irritant</p>

II.1. a.2. Matériel

On a utilisé le matériel et la verrerie disponibles dans notre laboratoire :

Tableau V.II : Matériel utilisé dans la purification de l'o-phénylènediamine.

Prise de Masse	- Balance de précision GIBER model : GIBERTINI, Max:1010g E =0.01 g, T= -1010 g +15e/+30°C	- Bécher (50 ml)	- Spatule
Purification	<p>- Agitateur magnétique chauffant</p> <ul style="list-style-type: none"> { AREHeating Magnetic Stirrer VELP SCIENTIFICA <p>-Etuve:</p> <ul style="list-style-type: none"> { Model: JOUAN SA { 240±10 V ~ 1000w 50/60Hz 	<ul style="list-style-type: none"> - Cristallisoir - Fiole à vide - Büchner 80mm - papier filtre - Joint conique - Trompe à eau 	<ul style="list-style-type: none"> - Bécher 150ml - Éprouvette 25ml - Spatule

II.1. a.3. Méthode :**❖ Choix du solvant de recristallisation**

Vu que l'OPD est soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther et peu soluble dans le chloroforme. Ce dernier solvant a été choisi pour la purification.

❖ Protocole

La figure V.2 représente les photographies illustrant la recristallisation de l'o-phénylènediamine.

- Dans un erlen de 250 ml, introduire 18.72 g d'o-phénylènediamine.
- Ajouter le chloroforme par fraction de 40 ml (qsp chloroforme = 187 ml) puis chauffer le mélange jusqu'à dissolution totale pendant 10 min.
- Refroidir* la solution : un précipité est formé, le filtrer sous vide, rincer le produit solide avec du chloroforme refroidi (une double filtration sous vide est réalisée pour améliorer le rendement de purification).
- Laisser sécher le précipité dans l'étuve à température 60°C pendant 3h.

*Remarque : Dans toutes les manipulations réalisées dans notre travail, le refroidissement se faisait d'abord à température ambiante, ensuite dans un bain d'eau glacée.

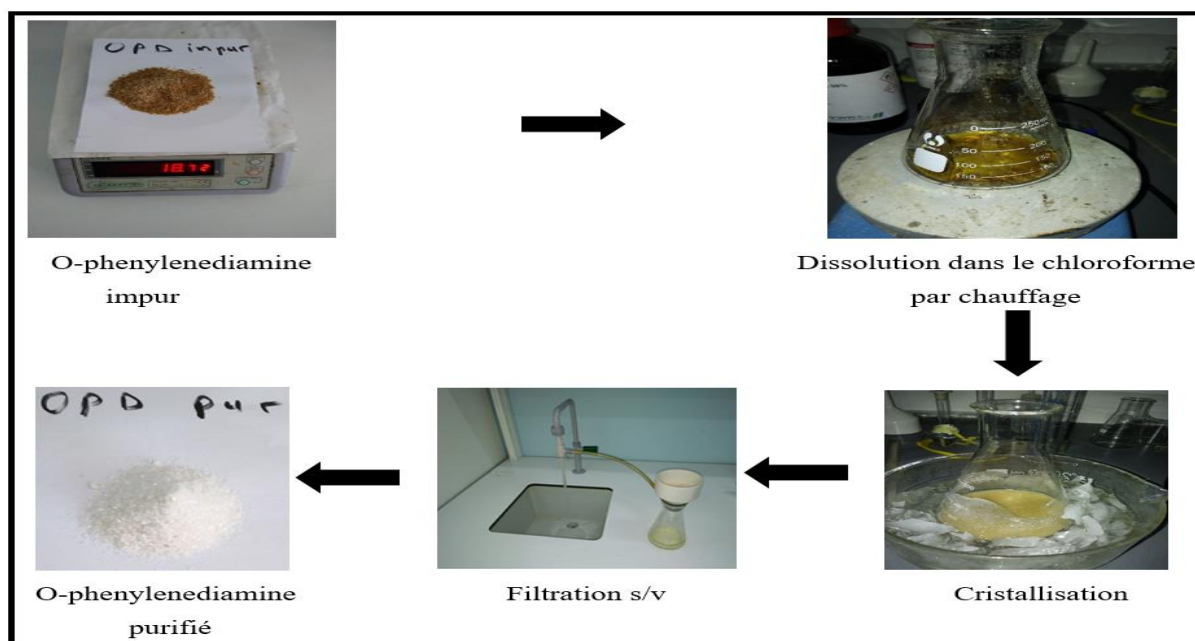
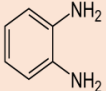

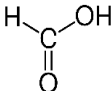


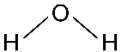


Figure V.2 : Photographies illustrant la purification de l'o-phénylènediamine.

II.1.b. Synthèse de 1H-benzimidazole :

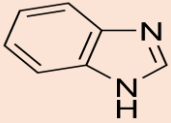

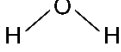
II.1.b.1 Réactifs

Tableau V.III : Réactifs de synthèse générale du 1H-benzimidazole [54].

Etape	Réactifs	Structure	Caractères	Laboratoire	Toxicité
Synthèse	o-phénylènediamine purifié		Poudre cristalline Blanche	Purifié au laboratoire	
	Acide formique 98% N° CAS: 64-18-6		Mr = 46.03g.mol ⁻¹ T _f = 8.3°C Pe = 101°C d = 1,22 à 20 ° C	VWR Chemicals	
	Soude (pastilles) 100.5% N°CAS : 1310-73-2	NaOH	Mr= 40 g.mol ⁻¹ T _f = 318 °C Pe = 1388°C d = 2.13 à 20°C	SIGMA Aldrich	
Isolement / Purification	Eau distillée		-	-	-
	Charbon actif	-	-	-	-

II.1. b.2. Produits

Tableau V.IV : Produits de synthèse du 1H-benzimidazole.

Produit	Structure	Caractères	Toxicité
Benzimidazole		Poudre blanche cristalline. Mr = 118,139 g.mol ⁻¹ Pf = 170,5 ° C	
Eau distillée		-	-

II.1. b.3. Matériel

Tableau V.V : Matériel utilisé dans la synthèse du 1H-benzimidazole

Prise d'essai	- Balance de précision Model:GIBERTINI, Max : 1010 g, E =0.01 g,T = - 1010 g+15e/+30°C		- Becher 50ml - Spatule
Synthèse	- Montage à reflux : Chauffe ballon : WiseTherm® Réfrigèrent, longueur :300mm Potence Tuyaux		- Ballon bicol à fond rond 250 ml
Isolément	Préparation d'une solution NaOH 10%	- Balance de précision, Model:GIBERTINI, Max : 1010 g, E =0.01 g, T = - 1010 g+15e/+30°C - Agitateur magnétique chauffant : { ARE Heating Magnetic Stirrer VELP SCIENTIFICA	- Fiole jaugée (50ml) - Spatule - Bécher (50ml) - Barreau magnétique
		- Bécher 250ml - Baguette en verre - Fiole à vide 250ml - Trompe à eau	- Büchner - Papier filtre - Joint conique
Purification	- Agitateur magnétique chauffant :ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA - Etuve : { Model: JOUAN SA 240±10ù V ~ 1000w 50/60Hz		- Bechers (150ml et 50 ml) - Erlenmeyer de 250 ml - Fiole à vide (250ml) - Büchner / Papier filtre - Baguette en verre - Joint conique - Trompe à eau

II.1. b.4. Méthode :

Comme toute synthèse ordinaire, le produit P1 est d'abord obtenu chimiquement, puis, est isolé du mélange réactionnel. Enfin, purifié.

❖ Synthèse chimique :

La figure IV.3 représente les photographies illustrant la synthèse de P1.

• Préparation de 50 ml d'une solution de NaOH à 10 %

Dans une fiole jaugée de 50 ml, dissoudre complètement 5 g de pastilles de soude, dans une quantité minimale d'eau distillée. Compléter avec ce même solvant jusqu'au trait de jauge.

• Technique de synthèse

- Dans un ballon bicol de 250 ml, introduire 5,4 g (0,5 mole) d'o-phénylènediamine purifié avec 3,2 cm³. (3,46 g) d'acide formique à 98% (0,75 mole).

- Le mélange est chauffé au bain-marie entre 102 et 103°C pendant deux heures.
- Après refroidissement, une solution d'hydroxyde de sodium à 10% est ajoutée lentement, jusqu'au virage du papier pH à la valeur 10 (environ 4 ml).

❖ **Isolement du benzimidazole impur**

Le benzimidazole brut est recueilli dans un Büchner, par filtration sous vide, suivie d'un rinçage avec l'eau distillée froide (environ 25 cm³), et ceci après l'avoir laissé se cristalliser dans un bain de glace.

❖ **Purification (recristallisation à chaud puis à froid)**

Faire dissoudre le benzimidazole impur dans 75 cm³ de l'eau bouillante dans un bécher de 150 ml. La solution est digérée pendant quinze minutes avec environ 2 g de charbon actif jusqu'à dissolution totale puis est filtrée rapidement à chaud. Le filtrat est refroidi entre 10 et 15 °C puis filtré à nouveau sous vide. Le produit solide obtenu est rincé avec 10 cm³ d'eau froide et enfin séché à 100 °C.

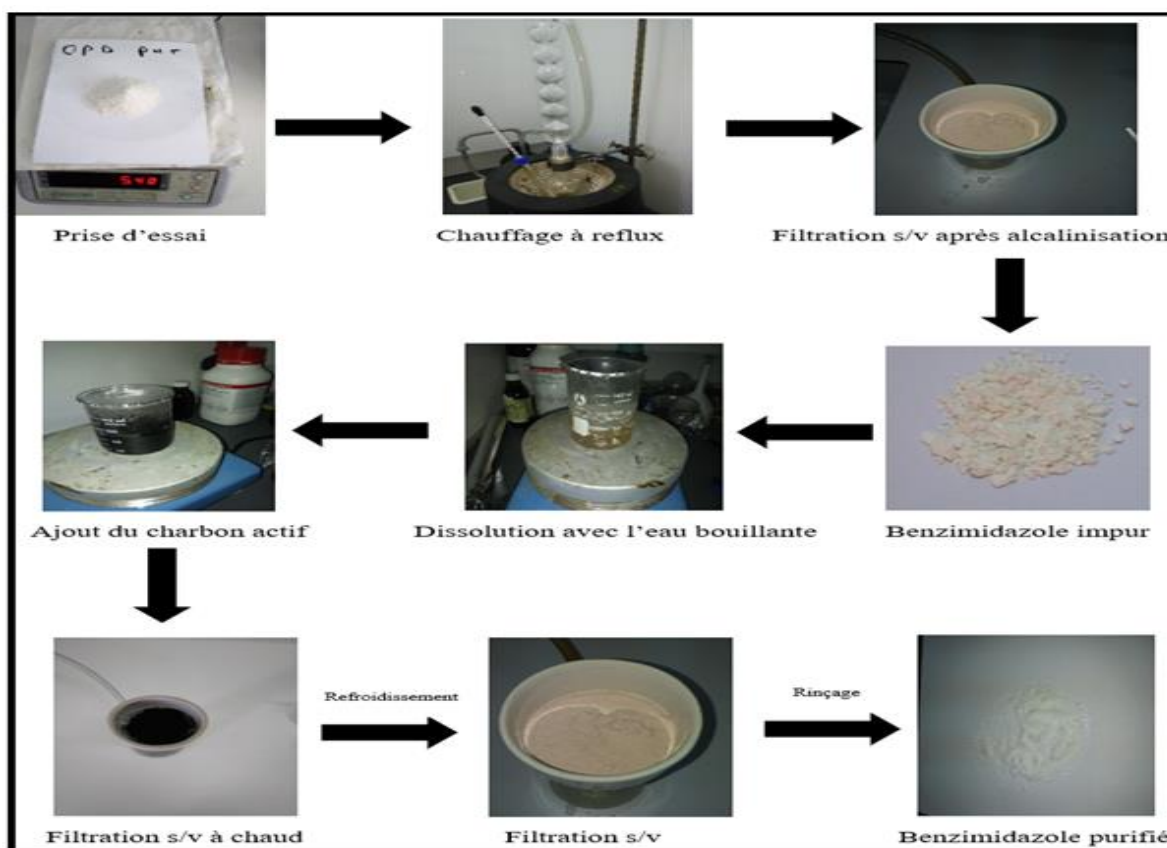


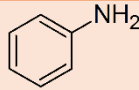


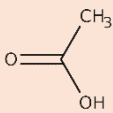


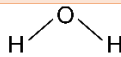
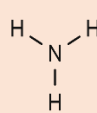

Figure V.3 : Photographies illustrant la synthèse du P1

II.2 Synthèse de 2-aminobenzothiazole

Les dérivés du 2-aminobenzothiazole sont souvent synthétisés à partir de l'aniline.

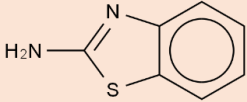

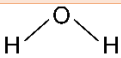
II.2.a. Réactifs

Tableau V.VI : Réactifs de synthèse du 2-aminobenzothiazole [54].

Etape	Réactifs	Structure	Caractères	Laboratoire	Toxicité
Synthèse	Aniline N° CAS : 62-53-3		Mr=93,129 g / mol T _f = -6 °C Pe = 184,1 °C d = 1,023 Liquide huileux jaunâtre à brunâtre	VWR Chemicals	
	Thiocyanate de potassium N° CAS : 333-20-0	KSCN	Mr = 97,17 g / mol T _f = 173 °C Pe = 500 °C d = 1,9 Cristaux hygroscopiques incolores à blancs	Biochem	
	Acide acétique N° CAS : 64-19-7		Mr= 60,052 g / mol T _f = 16,6 °C Pe = 117,9 °C d = 1,05	Honeywell	
	Brome N° CAS : 7726-95-6	<u>Br₂</u>	Mr = 159,80 g / mol T _f = -7,2 °C d = 3.102 à 25°/4 °C Liquide fumant brun rougeâtre foncé avec une odeur âcre	VWR Chemicals	
	Chlorure de Sodium	NaCl	-	-	-
Isolement / Purification	Eau distillée		-	-	-
	Solution d'ammoniaque 25% N° CAS : 7664-41-7		Mr = 17.031g/mol T _f = -77.7 °C Pe = -33 °C	Honeywell	

II.2.b. Produits

Tableau V.VII : Produits de synthèse du 2-aminobenzothiazole.

Produit	Structure	Caractères	Toxicité
2-aminobenzothiazole N° CAS : 136-95-8		Mr=150.199 g/mol T _f =132.0°C légèrement soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, éther et chloroforme	 Nocif ou irritant
Eau distillée		-	-

II.2.c. Matériel

Tableau IV.VIII: Matériel utilisé dans la synthèse du 2-aminobenzothiazole.

Prise d'essai	- Balance de précision Model : GIBERTINI , Max : 1010 g, E =0.01 g, T = - 1010 g+15e/+30°C	- Becher 50ml - Eprouvette 50ml - Spatule
Synthèse	- Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA - Thermomètre à immersion : ZEAL , -10°C/ +150°C, 76 mm	- Erlenmeyer de 500 ml - Pipette gradué de 2ml - Potence / pince - Barreau magnétique - Pompes pipette 2 ml
Isolement	- Bécher 250ml - Baguette en verre - Fiole à vide 250ml - Büchner	- Papier filtre - Joint conique - Trompe à eau - Papier pH
	Préparation d'une solution NaOH 10%	- Balance de précision Model : GIBERTINI , Max:1010 g, E=0.01g, T = - 1010g+15e/+30°C - Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA
Purification	- Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA - Etuve : { Model: JOUANSA 240±10 V ~ 1000w 50/60Hz	- Baguette en verre - Büchner - Papier filtre - Joint conique - Trompe à eau

II.2.d. Méthode

La synthèse du 2-aminobenzothiazole a été réalisée selon deux protocoles différents avec deux essais pour le second :

1/ Premier protocole : avec utilisation du brome dilué dans l'acide acétique.

2/ Deuxième protocole : avec utilisation de l'eau de brome.

Les produits obtenus de ces protocoles sont désignés respectivement par P2a et P2b.

❖ Technique

1/ Synthèse selon le premier protocole (P2a)

Vu que la réaction avec le brome est exothermique, la manipulation a été réalisée en utilisant un bain de glace avec un sel inorganique, le chlorure de sodium, qui permet d'abaisser la température jusqu'à $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ [164].

- Dans un bécher de 150 ml, mélanger, 0,46 g d'aniline avec 10 ml d'acide acétique.
- Ajouter 1,94 g de thiocyanate de potassium, sous agitation magnétique, jusqu'à dissolution totale.
- Laisser refroidir le mélange dans un bain de glace salé, pendant une heure en maintenant l'agitation. La température est surveillée : elle ne doit pas dépasser $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Introduire, goutte à goutte, la solution de brome dans l'acide acétique (respectivement 0,5 ml dans 5 ml). La température du mélange doit être comprise dans l'intervalle de température $[5 - 10]\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Après l'addition du brome, laisser le mélange réactionnel réagir pendant une nuit. Il sera trempé dans la glace pilée puis alcalinisé par une solution aqueuse froide d'ammoniac 25% jusqu'au pH 9-10.

La figure V.4, représente les photographies illustrant la synthèse selon le premier protocole ; seulement, vu l'impossibilité de récupérer des cristaux après une nuit, la manipulation n'a pas pu être achevée.

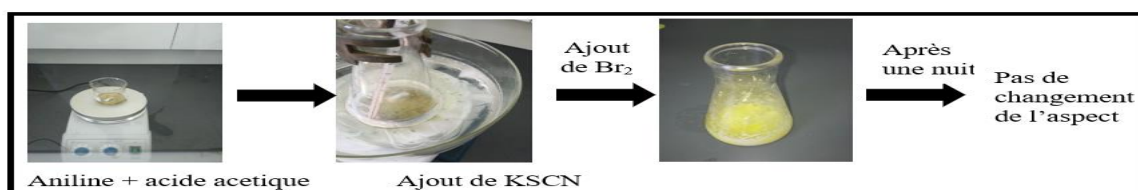


Figure V.4 : Photographies de synthèse non achevée du P2a selon le premier protocole.

2/ Synthèse selon le deuxième protocole (P2b)

Le produit synthétisé selon le deuxième protocole (avec l'eau de brome) et issu du second essai est désigné par P2b.

- Dans un bécher de 150 ml, introduire 1,86 g d'aniline et 1,94 g de thiocyanate de potassium. Ajouter l'acide acétique (14 ml pour le premier essai et 20 ml pour le deuxième essai).
- Verser le mélange dans un erlenmeyer de 500 ml et le refroidir dans un bain de glace sous agitation.
- Ajouter 1,03 ml de l'eau de brome goutte à goutte en prenant soin d'éviter l'élévation de température au-delà de 10 ° C.
- Une fois tout le brome ajouté, la solution est agitée durant 2 heures.
- Laisser reposer pendant une nuit durant laquelle un précipité orange s'est formé.
- Ajouter 6 ml d'eau distillée puis chauffer à 85 °C au bain Marie et filtrer à chaud.
- Solubiliser le résidu orange dans 10 ml d'acide acétique glacial en chauffant à nouveau à 85 °C. refiltrer à chaud.
- Refroidir le filtrat et le neutraliser avec une solution d'ammoniaque à 25% jusqu'à pH 6 : un précipité jaune foncé est apparu.
- Le recristalliser dans du benzène pour obtenir le 1,3-benzothiazol-2-amine.

La figure V.5, représente les photographies illustrant la synthèse utilisant la solution concentrée de l'eau de brome, sachant qu'elle n'a pas pu être achevée suite à l'absence de formation de précipité orange après une nuit de repos.

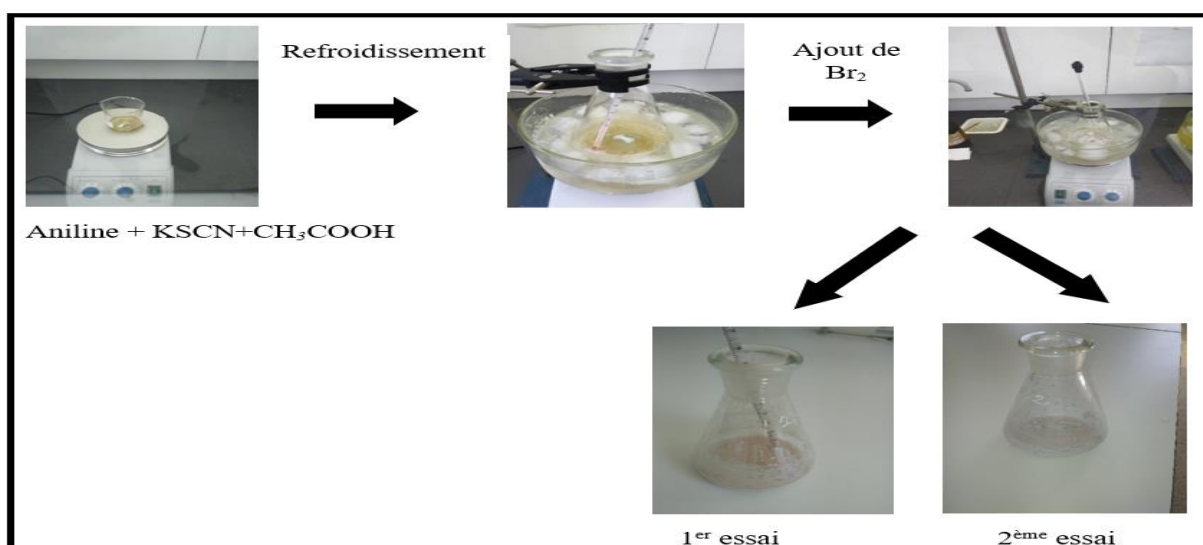


Figure V.5 : Photographies illustrant la synthèse non achevée du P2b selon le deuxième protocole.

II.3. Synthèse de 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)




Le 1,2,4-triazole-3-thiole est synthétisé en deux étapes successives, la première étape consiste en la formylation du thiosemicarbazide, elle aboutit au 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A) qui se cyclise en seconde étape en 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).

Le thiosemicarbazide se présente sous forme de poudre cristalline blanche, or ceci ne correspond pas à l'aspect de celui présent au laboratoire. D'où la nécessité d'opérer une purification par une recristallisation sous vide.

II.3.a. Purification du thiosemicarbazide

II.3.a.1. Réactifs

Tableau V.IX : Réactifs utilisés dans la purification du thiosemicarbazide [54].

Réactifs	Caractères	Laboratoire	Toxicité
Thiosemicarbazide N° CAS: 79-19-6	Mr = 91,132 g / mol T _f = 183,0 ° C Très soluble dans l'eau à chaud et peu soluble à froid et peu soluble dans l'éthanol à chaud.	Fluka	 Toxicité aiguë
Ethanol N° CAS : 64-17-5	Mr =46 g.mol ⁻¹ T _f = -115°C Pe =78-79°C d = 0.79 Miscible dans les solvants polaires et apolaires.	Honeywell	 Inflammable  Nocif ou irritant
Eau distillée	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	-	-

II.3.a.2. Matériel

Tableau V.X: Matériel utilisé dans la purification du thiosemicarbazide

Prise de Masse	- Balance de précision Model : GIBERTINI, Max :1010 g, E=0.01g, T = - 1010g+15e/+30°C	- Bécher (50 ml) - Spatule
Purification	- Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA - Etuve : { Model: JOUANSA 240±10ù V ~ 1000w 50/60Hz	- Eprouvette (20 ml 50 ml) - Cristalliseur - Fiole à vide - Büchner 80mm - Joint conique - Trompe à eau - Bécher 150ml - Spatule - Papier filtre

II.3. a.3. Méthode

❖ **Choix du solvant de recristallisation**

Le thiosemicarbazide est très soluble dans l'eau chaude et peu soluble dans l'éthanol à chaud. D'où la nécessité de les mélanger ensemble à fin de récupérer un bon rendement de produit pur.

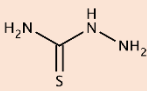

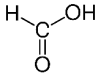


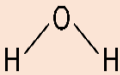
❖ **Protocole**

- Préparer un mélange eau/éthanol (60 ml/20 ml).
- Dans un bécher de 150 ml, introduire 10 g du thiosemicarbazide et y ajouter le mélange hydro-alcoolique. Chauffer jusqu'à dissolution totale.
- Refroidir la solution dans un bain de glace : un précipité est formé, le filtrer sous vide après rinçage avec l'eau distillée.
- Sécher le précipité dans l'étuve à température 100 °C pendant 1h.

II.3.b. Synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)

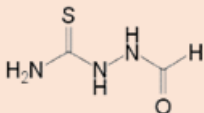

II.3.b.1 Réactifs

Tableau V.XI : Réactifs de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A) [54].

Etape	Réactifs	Structure	Caractères	Laboratoire	Toxicité
Synthèse	Thiosemicarbazide Purifié		Mr=119.142 g/mol Poudre cristalline Blanche	Purifié au laboratoire	 Toxicité aiguë
	Acide formique 98% N° CAS: 64-18-6		Mr =46.03g.mol-1 T _f = 8.3°C Pe = 101°C d = 1,22 à 20 ° C	VWR CHEMICALS	 Corrosif  Comburant
Isolement	Eau distillée		-	-	-

II.3. b.2. Produits

Tableau V.XII : Produits de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)

Produit	Structure	Caractères	Toxicité
1-formyl-3-thiosemicarbazide		Poudre blanche cristalline. pf= 177à 178° C	 Nocif ou irritant

II.3. b.3. Matériel

Tableau V.XIII : Matériel utilisé dans la synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A).

Prise d'essai	- Balance de précision Model : GIBERTINI, Max:1010 g E=0.01g, T = - 1010g+15e/+30°C	- Becher 50ml - Spatule
Synthèse	<p>- Montage à reflux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA <ul style="list-style-type: none"> Refrigèrent, longueur :300mm Potence Tuyaux <p>- Thermomètre à immersion : ZEAL , -10°C/ +150°C, 76 mm</p>	- Ballon monocol 100ml - Barreau magnétique
Isolement	- Bécher 250ml	- Entonnoir - Papier filtre

II.3.b.4. Méthode

❖ Préparation de l'acide formique 90%

On a l'acide formique de 98% (% massique) avec d= 1.22 et on doit prendre 400 ml

$$\begin{array}{l} 1220 \text{ g S}^\circ \text{HCOOH} \longrightarrow 1000 \text{ ml S}^\circ \text{HCOOH} \\ X \longrightarrow 400 \text{ ml S}^\circ \text{HCOOH} \end{array}$$

Donc X = 488 g S° HCOOH

Mais notre synthèse demande l'acide formique de 90% :

$$\begin{array}{l} 90 \text{ g HCOOH} \longrightarrow 100 \text{ g S}^\circ \text{HCOOH} \\ X' \longrightarrow 488 \text{ g S}^\circ \text{HCOOH} \end{array}$$

Donc X' = 439,20 g HCOOH

Alors puisqu'on a au laboratoire celui de 98% :

$$\begin{array}{l} 98 \text{ g HCOOH} \longrightarrow 100 \text{ g S}^\circ \text{HCOOH} \\ 439.20 \text{ g HCOOH} \longrightarrow Y \end{array}$$

Y= 448 ,16 g S° HCOOH

Donc pour 488 g de solution HCOOH 90%, on doit prendre 448 ,16 g de solution HCOOH 98% ; en termes de volume, on le convertit comme ci- après :

$$\begin{array}{l} 1220 \text{ g HCOOH} \longrightarrow 1000 \text{ ml S}^\circ \text{HCOOH} \\ 448,16 \text{ g S}^\circ \text{HCOOH} \longrightarrow Z \end{array}$$

Z= 367,34 ml S° HCOOH.

Donc pour 400 ml d'acide formique 90%, on prend que 367,34 ml d'acide formique 98% et pour cette synthèse on a besoin que du 1/100^{ème} càd que 3,67 ml.

❖ Synthèse

Chauffer à reflux, dans un bain Marie, 3,67 ml d'acide formique 98%, introduite dans un ballon monocol de 100 ml, pendant 15 minutes à 80° C, puis ajouter 1,82 g (2 moles) de thiosemicarbazide purifié. Agiter jusqu'à dissolution totale de ce réactif. Le chauffage est poursuivi pendant 30 minutes au cours desquelles les cristaux du 1-formyl-3-thiosemicarbazide se séparent.

❖ Isolement et purification

Ajouter 6 ml d'eau bouillante sur le mélange refroidi, la solution laiteuse obtenue est filtrée sur un papier filtre cannelé. Après avoir laissé reposer pendant 1 h, le filtrat est refroidi dans un bain de glace et le 1-formyl-3-thiosemicarbazide qui se sépare est recueilli par filtration sous vide puis séché à l'étuve pendant 1 h.

La figure V.6, représente les photographies illustrant la synthèse de 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A).

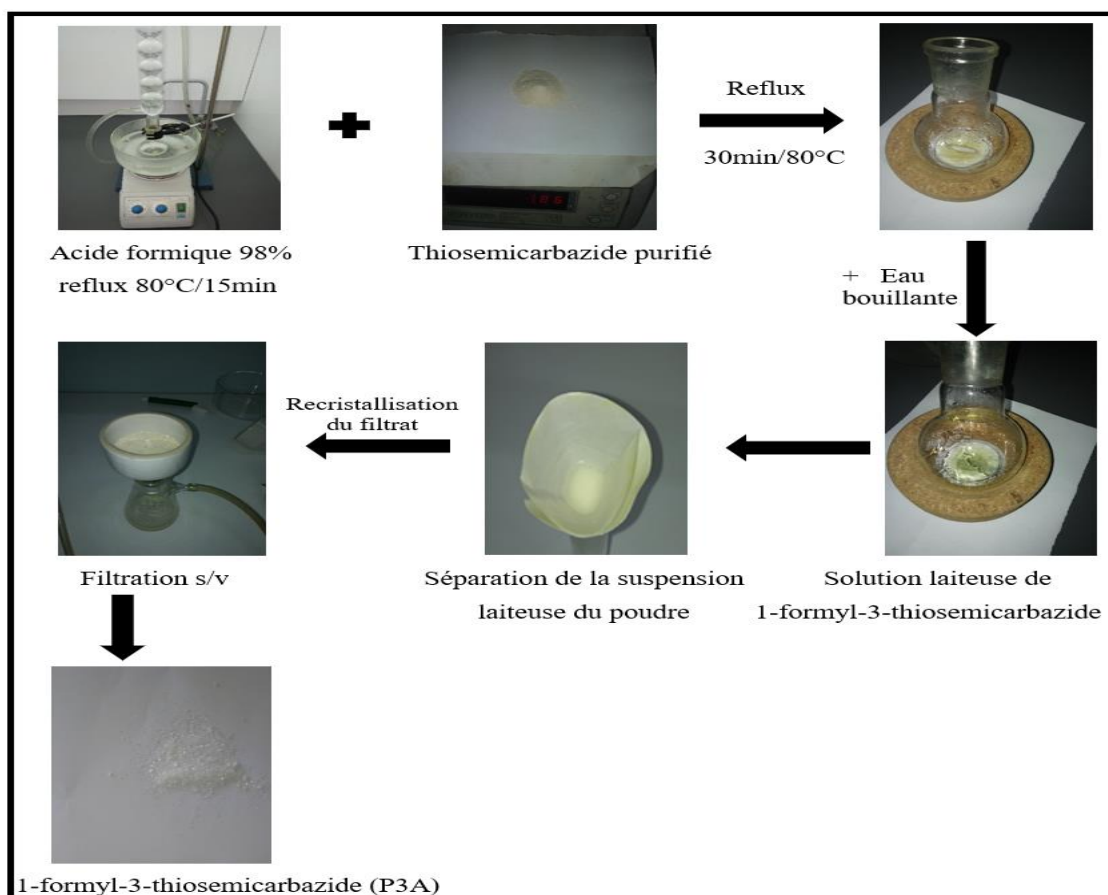
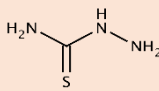


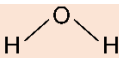



Figure V.6 : Photographies illustrant la synthèse de 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A).

II.3.c. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)

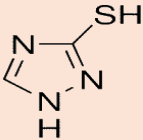

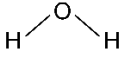
II.3.c.1 Réactifs

Tableau V.XIV : Réactifs de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B) [54].

Etape	Réactifs	Structure	Caractères	Laboratoire	Toxicité
Synthèse	1-formyl-3-thiosemicarbazide		Poudre blanche cristalline. pf= 177à 178° C	Synthétisé au laboratoire	 Nocif ou irritant
	Soude (pastilles) 100.5% N°CAS : 1310-73-2	NaOH	Mr= 40 g.mol ⁻¹ T _f = 318 °C Pe =1388°C d = 2.13 à 20°C	SIGMA Aldrich	 Corrosif
	Eau distillée		-	-	-
Isolement / Purification	Acide Chlorhydrique N° CAS: 7647-01-0	HCl	Mr =36.461 g.mol ⁻¹ T _f = -30°C Pe = 48°C d = 1,19 à 20°C pureté=37%	SIGMA Aldrich	 Corrosif

II.3. c.2. Produits

Tableau V.XV : Produits de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)

Produit	Structure	Caractères	Toxicité
1,2,4-triazole-3-thiole		Mr = 101.127 g/mol Pf = 220 à 222 ° C	 Nocif ou irritant
Eau distillée		-	-

II.3. c.3. Matériel

Tableau V.XVI : Matériel utilisé dans la synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).

Prise d'essai	- Balance de précision Model : GIBERTINI , Max :1010 g E=0.01g, T = - 1010g+15e/+30°C	- Becher 50ml - Spatule
Synthèse	- Montage à reflux : - Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA <div style="margin-left: 20px;"> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">{</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">Réfrigèrent, longueur :300mm Potence Tuyaux</div> </div>	- Ballon monocol 100ml - Bécher 50ml - Barreau magnétique
Purification	- Agitateur magnétique chauffant : ARE Heating Magnetic Stirrer/ VELP SCIENTIFICA - Etuve : <div style="margin-left: 20px;"> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">{</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">Model : JOUANSA 240±10V ~ 1000w 50/60Hz</div> </div>	- Baguette en verre - Büchner - Papier filtre - Joint conique - Trompe à eau

II.3. c.4. Méthode

❖ Synthèse

La figure V.7, représente les photographies illustrant la synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).

Dans un ballon monocol porté sur un montage à reflux, dissoudre avec agitation magnétique 0,3 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml de l'eau distillée. Puis introduire 0,89 g du 1-formyl-3-thiosemicarbazide et le chauffer dans un bain Marie à 80 °C pendant 1 heure.

❖ Isolement et purification

- La solution est refroidie dans un bain de glace puis est traitée avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est refroidi à nouveau pendant deux heures, le précipité du 1,2,4-triazole-3-thiole est recueilli par filtration sous vide.
- Le dérivé triazolé est dissous dans 4 ml. d'eau bouillante et la solution est filtrée à travers un papier filtre cannelé. Le filtrat est refroidi dans un bain de glace pendant 1 heure, puis le thiol est recueilli par filtration sous vide et séché à l'étuve à 100 °C.

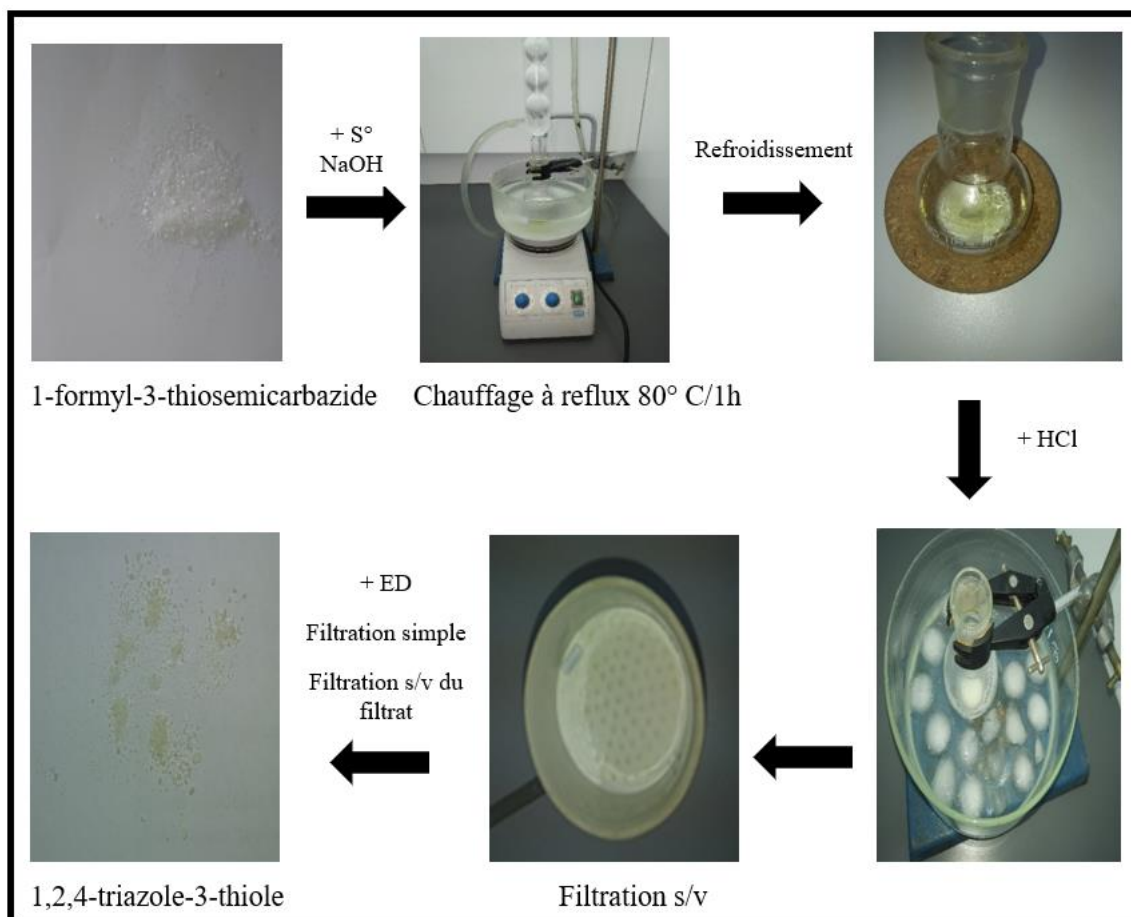


Figure V.7 : Photographies illustrant la synthèse de 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).

III. IDENTIFICATION ET PURETE

Dans cette partie, les produits des trois synthèses (P1, P2b, P3A, P3B) sont identifiés par des analyses spectrales (IR et/ou RMN) et par mesure du T_f et leur pureté est estimée par une analyse séparative (CCM) et la mesure du T_f .

- ❖ Chromatographie sur couche mince
 - ❖ Mesure du point de fusion
 - ❖ Infrarouge
 - ❖ RMN.....P2b
-P3A } P1, P2, P3B

Par ailleurs, les deux réactifs de synthèses qui ont été purifiés sont identifiés et leur pureté est contrôlée.

- ❖ Mesure du point de fusion
 - ❖ Infrarouge
-o-phénylènediamine et thiosemicarbazide purifiés

III.1. Mesure du point de fusion

III.1.a. Principe

Le point de fusion correspond à la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée T_f est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté, la présence d'impuretés dans le composé entraînant une diminution de la température de fusion.

Divers appareils permettent de mesurer cette valeur. Un des plus courants est le **banc Kofler**. Il est constitué d'une plaque en acier inox chauffée selon un gradient de température et d'une échelle. La mesure de ce paramètre physique est rapide et précise à plus ou moins un degré Celsius, mais ne convient qu'aux substances dont le T_f est inférieur à 260 °C.

III.1.b. Réactifs

Tableau V.XVII : Réactifs utilisés dans la mesure du point de fusion.

Echantillon	Etalons	Solvant pour nettoyage
o-phénylènediamine purifié	Benzil 95.0 °C	Acétone
P1	Acétanilide 114,5°C Benzanilide 163 °C	
P2b	Benzanilide 163 °C	
Thiosemicarbazide purifié	Benzanilide 163 °C	
P3A	Benzanilide 163 °C	
P3B	Benzanilide 163 °C	

III.1.c. Matériel

Tableau V.XVIII : Matériel utilisé pour la mesure du point de fusion

-Banc kofler : Model : HEIZBANK

{ Puissance : 100w
 Alimentation : 220V-50/60Hz
 Température : +50°C à +260°C

Micro spatule
Papier Josef

III.1.d. Méthode

La mesure s'effectue en 2 étapes :

- ❖ Etalonnage du banc avec une ou deux substances étalons.
- ❖ Détermination précise du point de fusion de l'échantillon.

- Mettre sous tension le banc 40 minutes avant utilisation afin que le gradient de température s'établisse correctement, dans une pièce sans courants d'air et à l'abri des solvants inflammables.
- Nettoyer le banc en partant de la zone chaude vers la zone froide.
- Placer sur la plaque chauffante dans la zone froide et à l'aide de micro spatule une quantité minimale de l'échantillon en poudre et le glisser d'une façon oblique vers la zone chaude. Lorsque les grains fondent, placer le stylet à la limite solide-liquide et lire la température de fusion indiquée sur le curseur [165].

Remarque : cette même technique doit être d'abord réalisée avec la substance étalon figurant dans le tableau V.XVII.

III.2. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince

III.2.a. Principe

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode physique qui permet de séparer les constituants d'un mélange à analyser par un phénomène appelé élution. Cette séparation est basée sur la différence d'affinité des différents constituants entre les deux phases: stationnaire (fixe) et mobile.

La phase stationnaire est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, appelée éluant. Cet éluant représente un solvant ou un mélange de solvants. Chaque constituant, migre d'une certaine hauteur caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale.

$$R_f = \frac{\text{Hauteur de la tache}}{\text{Hauteur du front du solvant}}$$

Révélation de la CCM : Chaque tache correspond à un constituant, elle peut apparaître :

- A l'œil nu : si le produit est coloré.
- Sous la lampe UV (les noyaux aromatiques par exemple).
- Avec un révélateur chimique : KMnO_4 , KOH ...si le produit n'est pas coloré [165].

III.2.b. But :

Réaliser une analyse séparative des produits des trois différentes synthèses :

- Synthèse 1 : produit (P1) (BZI)
- Synthèse 2 : produit (P2b) (BZT)
- Synthèse 3 : produit (P3B) (Tri)

III.2.c. Réactifs

Tableau V.XIX : Réactifs utilisés dans la chromatographie sur couche mince.

		Réactifs	Laboratoire
Synthèse	N° 1	o-phénylèndiamine	Sigma Aldrich
		Produit de synthèse 1(P1)	Synthétisé
	N° 2	Aniline	VWR PROLABO (1)
		Produit de synthèse 2 (P2b)	Synthétisé
	N° 3	Thiosemicarbazide	Fluka
		Produit de synthèse 3 (P3B)	Synthétisé
Solvant de dissolution		Acétate d'éthyle	(1)
Eluant		n-hexane	(1)
		Acétate d'éthyle	(1)

III.2.d. Matériel

Pour la CCM, on a utilisé le matériel suivant figurant au tableau suivant.

Tableau V.XX : Matériel utilisé dans la séparation chromatographique.

-Lampe UV (254 nm) VILBER LOURMAT : 4 W- 365 nm tube, 4W- 254 nm tube, Puissance : 8W	- Plaque CCM TLC Silica gel 60 F254
- Cuve chromatographique	- Tubes à hémolyse
- Pipette graduée 10 ml	- Pipette pasteur
- Pipette graduée 5 mL	- Portoir
	- Spatule

III.2.e. Méthode

On réalise 3 CCM (une CCM pour chaque synthèse).

❖ **Préparation des deux éluants :**

- Éluant N° 1 : n-hexane/AcOEt , 3: 7 (v/v) pour la synthèse N° 1
- Éluant N° 2 : n-hexane/AcOEt , 6: 4 (v/v) pour les synthèses N°2 et N° 3

❖ **Préparation des solutions des échantillons :**

Dans six tubes à hémolyse, dissoudre une quantité suffisante de chacun des six échantillons (o-phénylènediamine purifié et P1), (Aniline et P2b), (Thiosemicarbazide purifié et P3B) dans l'acétate d'éthyle.

❖ Protocole de CCM

- Remplir la cuve chromatographique par l'éluant ; la recouvrir, afin que l'atmosphère dans la cuve soit saturée en vapeurs d'éluant.
- Tracer sur la plaque chromatographique un trait fin au crayon de papier à 1 cm du bord inférieur : c'est la ligne du dépôt.
- A l'aide des pipettes pasteur, prélever une goutte de chaque solution des 6 échantillons et la déposer sur le bord inférieur. Laisser sécher à l'air libre.
- Déposer la plaque verticalement dans la cuve et la recouvrir.
- Après une bonne élution, Faire sortir la plaque du bécher et la laisser sécher après avoir tracé la ligne du front du solvant.
- Examiner les plaques à l'air libre puis sous la lampe UV (254 nm).

III.3. Identification spectrale par analyse Infrarouge

III.3.a. Principe

La spectroscopie infrarouge est l'un des outils spectroscopiques les plus utilisés pour caractériser une molécule. Cette technique d'analyse (non destructrice) est particulièrement fine : elle permet de caractériser les liaisons entre atomes et leur mode de vibration. On peut ainsi faire l'analyse fonctionnelle d'une molécule en déterminant l'ensemble des groupes chimiques qui la constitue.

Toutefois, ce procédé ne permet pas de distinguer entre eux les énantiomères, ni les diastéréoisomères.

Le domaine infrarouge concerne les longueurs d'onde comprises entre 800 nm et 50 μm environ. En pratique, on travaille sur une bande de longueur d'onde comprise entre 2,5 et 25 μm . Les spectres infrarouges utilisent non pas la longueur d'onde λ mais le nombre d'onde qui est l'inverse de celle-ci. Le domaine d'étude est donc compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

La zone du spectre comprise entre 1500 et 600 cm^{-1} contient plusieurs bandes difficiles à interpréter : on l'appelle la **région d'empreintes (digitales)**. Elle est toutefois utile pour déterminer l'identité du composé. Lorsque les bandes de cette zone sont identiques, on a affaire à la même molécule (d'où son nom).

L'autre région entre 1500 et 4000 cm^{-1} plus facilement exploitable est celle des **groupes fonctionnels**.

Dans la gamme de rayonnement infrarouge étudié, les transitions concernées sont des transitions vibrationnelles, c'est pourquoi la spectroscopie correspondant à cette gamme de fréquences est appelée spectroscopie de vibration.

Il existe deux types de vibrations :

- **Les vibrations d'élongation** : ce sont des mouvements relatifs suivant leur axe de liaison, il y a 2 types : étirements (**stretching**) symétriques et antisymétriques.
- **Les vibrations de déformation** : ce sont des mouvements avec variation des angles de liaison, on trouve communément des composés organiques vibrer en : cisaillement (**scissoring**), basculement (**rocking**), agitation hors du plan (**wagging**) et torsion (**twisting**).

Chaque pic d'absorption se caractérise par sa position au niveau du spectre (nombre d'onde), son intensité d'absorption, ainsi que sa forme.

III.3.b. Réactifs

La poudre utilisée pour la compression de l'ensemble des six échantillons anhydres est le bromure de potassium.

Tableau V.XXI : Echantillons analysés par infrarouge.

Numéro de synthèse	Numéro d'échantillon (N° Ech)
1	Ech N°1: o-phénylènediamine purifié
	Ech N°2: P1
	Ech N°3: P2b
2	Ech N°4: Thiosemicarbazide purifié
	Ech N°5: P3A
3	Ech N°6: P3B

III.3.c. Matériel

Ce tableau regroupe le matériel utilisé dans cette analyse.

Tableau IV.XXII: Matériel utilisé dans l'analyse infrarouge

Spectrophotomètre IR à transformée de fourrier (FT-IR) : Type : PerkinElmer	Presse hydraulique (Pastilleuse)	Mortier en Aghate avec pilon
	Moule à pastiller	Support pour pastille

III.3.d Méthode

❖ Préparation de l'échantillon en pastille de KBr

- Incorporer les échantillons en poudre (o-phénylènediamine purifié, P1, P2b, thiosemicarbazide purifié, P3A et P3B), parfaitement anhydre, l'un après l'autre, à un support qui n'absorbe pas dans l'IR moyen (KBr).
- Préparer un mélange homogène de poudre (échantillon + KBr) et le broyer finement puis le déposer dans un moule.
- Soumettre le tout à une très forte pression dans une presse hydraulique puis les extraire sous forme d'une pastille.

❖ acquisition des spectres d'absorption (FTIR)

- Placer le porte-échantillon contenant la pastille (KBr-ech) dans le compartiment de mesure du spectrophotomètre sur le trajet du faisceau incident.
- Le signal enregistré par le détecteur du spectrophotomètre prend en compte, non seulement l'absorption du rayonnement d'IR par l'échantillon à étudier, mais aussi par l'air présent dans le compartiment de mesure et éventuellement par le KBr s'il n'est pas complètement anhydre.
- Il faut donc enregistrer un spectre de bruit de fond (**background**) de l'air (éventuellement d'une pastille de KBr pur).
- Soustraire du spectre obtenu avec la pastille contenant l'échantillon, cela permet de se débarrasser des absorptions parasites.
- Les spectres sont enregistrés en transmittance.

III.4. Identification spectrale par analyse RMN

La RMN est un outil précieux en chimie qui peut renseigner sur la structure, les mouvements et les réactions des molécules, mais aussi sur les dynamiques d'échange (équilibres conformères, tautomères, liaisons hydrogènes).

III.4.a. Principe

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est fondée sur la mesure de l'absorption de la radiation de radiofréquence (RF) par un noyau atomique dans un champ magnétique fort.

La spectroscopie par RMN constitue l'un des plus puissants instruments de détermination de la structure des espèces organiques aussi bien qu'inorganiques. Cette technique s'est également montrée utile dans la détermination quantitative des espèces absorbantes.

Cette technique s'applique à différents noyaux d'atomes (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P ...).

La RMN du proton se limite à l'étude des noyaux d'atomes d'hydrogène qui sont désignés sous terme de "proton" car ils sont constitués d'un seul et unique proton.

Elle est particulièrement intéressante en raison de l'abondance d'atomes d'hydrogène dans les molécules organiques.

Lorsqu'un proton est plongé dans un champ magnétique, il se comporte comme un petit aimant. Il dispose de deux états d'énergie E_1 et E_2 d'autant plus éloignés que le champ magnétique est intense.

Il peut passer de l'état E_1 à l'état E_2 en absorbant un rayonnement électromagnétique d'une fréquence ν telle que $E_2 - E_1 = h\nu$. Cette absorption correspond à un phénomène appelé **résonance**. La fréquence de résonance ν_{ref} d'un proton est modifiée par la présence d'électrons dans son environnement qui diminuent l'intensité du champ magnétique perçu par le proton. C'est ce qu'on appelle **l'effet écran**. La fréquence de résonance d'un proton au sein d'une molécule dépend donc des liaisons et atomes voisins. Il est par conséquent possible de déterminer l'environnement chimique d'un proton en étudiant sa fréquence de résonance.

Un spectre RMN comporte des pics ou séries de pics appelés "**signaux**" correspondants à la résonance des différents protons présents dans la molécule. Ces signaux sont placés sur un axe horizontal indiquant une grandeur appelée "**déplacement chimique**" notée δ et exprimée en partie par million (**ppm**). Le déplacement chimique reflète le décalage entre la fréquence de résonance des protons de la molécule étudiée et une fréquence de résonance prise pour référence. En général la fréquence prise pour référence est la fréquence de résonance des protons de la molécule de tétraméthylsilane (**TMS**).

Une molécule contient des protons identiques qui seront représentés par un seul pic dont l'aire est proportionnelle au nombre de protons présents. Le spectre RMN du proton aura donc plusieurs signaux avec différents déplacements chimiques, représentant les différents environnements et non le nombre de protons présents.

L'intégration des signaux afin d'obtenir l'aire sous les pics permet de connaître le nombre total de protons présents.

- **Détermination de la structure d'une molécule à l'aide d'un spectre RMN**

La RMN s'utilise en général en complément de méthodes permettant d'identifier la formule brute de la molécule (spectrométrie de masse par exemple). Elle peut aussi s'employer en complément de la spectroscopie infrarouge qui permet d'identifier la présence de certaines fonctions chimiques ou certains types de liaisons.

Pour des composés simples, il est également possible de comparer le spectre obtenu à une banque de donnée de spectres de molécules connues.

En connaissant la formule brute de la molécule, la RMN permet de déterminer sa structure à partir des éléments suivants :

La valeur des déplacements chimiques des différents signaux permet d'identifier certaines liaisons et groupements chimiques : des fourchettes de déplacements chimiques sont connues suivant le type de groupement ou liaison.

La courbe d'intégration permet de déterminer le nombre de protons équivalents entre eux et les proportions entre les différents types de protons.

La multiplicité des pics permet de connaître le nombre de protons portés par les carbones voisins.

III.4.b. Réactifs

Tableau V.XXIII : Réactifs utilisés dans l'analyse RMN.

Produit analysé	Solvant de dissolution	Solvant de nettoyage
P2b	DMSO-d ⁶	2-propanol

III.4.c. Matériel

Tableau V.XXIV : Matériel utilisé dans l'analyse RMN.

Spectromètre équipé pour la RMN : bruker avance III , 300 MHz, multi noyaux	Tubes RMN
--	-----------

III.4.d Méthode

Préparation de la RMN, matière première :

- Mettre environ 10 mg d'échantillon à analyser dans un tube propre de RMN.
- Dissoudre le produit de départ dans un solvant deutéré ~0.7 mL (DMSO-d⁶), une hauteur adéquate du solvant pour un bon spectre est de 4,5 à 5 cm.
- Boucher le tube soigneusement et écrire le nom de l'échantillon sur la PAC.
- Agiter l'échantillon doucement pour s'assurer que tout le produit s'est dissous. Prendre soin d'éviter tout contact entre le solvant et la PAC, qui pourrait conduire à une contamination possible de l'échantillon.
- Insérez le tube soigneusement dans un cône d'hélice. Le cône d'hélice tournera une fois inséré dans l'aimant pour s'assurer que l'ensemble de l'échantillon subit un champ magnétique homogène. Nettoyez l'extérieur du tube et spinner avec du 2-propanol afin d'éliminer les traces de doigts et de la saleté.
- Place la casserole dans une profondeur d'échantillonnage de calibre pour s'assurer que le fond du tube RMN n'est pas inséré trop profondément dans la sonde RMN comme qui peut éventuellement endommager le spectromètre. Différentes sondes ont des profondeurs différentes. L'utilisateur doit être conscient de la jauge de profondeur spécifique.
- Placer l'échantillon dans le spectromètre RMN.
- A l'issue de la mesure de RMN, traiter le spectre et assigner les pics dans le spectre.

Résultats
&
discussions

I. SYNTHÈSES CHIMIQUES

I.1. Synthèse du 1*H*-benzimidazole (P1)I.1.a. Purification de l'*o*-phénylènediamine

I.1.a.1. Aspect

❖ Résultat

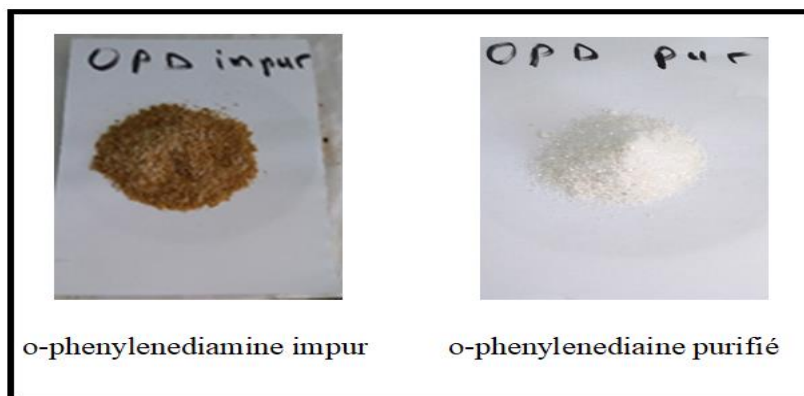


Figure VI.1 : Aspect comparatif de l'*o*-phénylènediamine impur avec l'*o*-phénylènediamine purifié.

Après recristallisation, l'*o*-phénylènediamine purifié se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

❖ Discussion

Selon la littérature, l'*o*-phénylènediamine se présente sous forme de cristaux blancs [54]. L'aspect de l'*o*-phénylènediamine purifié répond donc aux données de la bibliographie.

La comparaison entre l'aspect de l'*o*-phénylènediamine impur et l'*o*-phénylènediamine purifié justifie la nécessité de cette étape avant de l'utiliser comme réactif de synthèse de 1*H*-benzimidazole.

I.1.a.2. Calcul du rendement de purification (RP.1)

❖ Résultat

Le rendement de purification RP.1 :

$$\text{RP.1} = (\text{pesée de l}'o\text{-phénylènediamine pur}) / (\text{pesée l}'o\text{-phénylènediamine impur}) \times 100$$

$$\text{RP.1} = (13,3) / (18,72) \times 100$$

$$\text{RP.1} = 71,05 \%$$

❖ Discussion

Le chloroforme a été choisi comme solvant de recristallisation, malgré qu'il soit très volatil. Mais, vu que l'*o*-phénylènediamine est peu soluble dans ce solvant et de plus, un essai d'une faible quantité de ce solvant à froid avec l'*o*-phénylènediamine a permis d'avoir un aspect plus ou moins blanc, ce réactif a été choisi avec assurance.

La valeur du rendement de purification (71,05 %) confirme notre choix en prenant en considération l'importance des impuretés présentes dans le produit initial.

I.1.b. Synthèse du *1H*-benzimidazole (P1)

I.1.b.1. Aspect

❖ Résultat

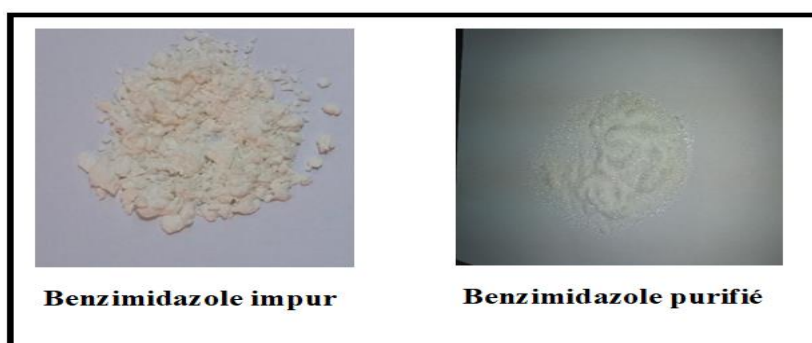


Figure VI.2 : Aspect comparatif entre le benzimidazole impur et le benzimidazole purifié (P1).

Le produit P1 purifié a l'aspect d'une poudre de cristaux fins, en aiguille de couleur blanche.

❖ Discussion

Selon les données de référence bibliographique, le benzimidazole se présente sous forme d'une poudre cristalline sensiblement blanche [8, 9]. Le résultat obtenu est alors conforme aux données de la littérature.

I.1.b.2. Calcul du rendement de synthèse R1

❖ Résultat

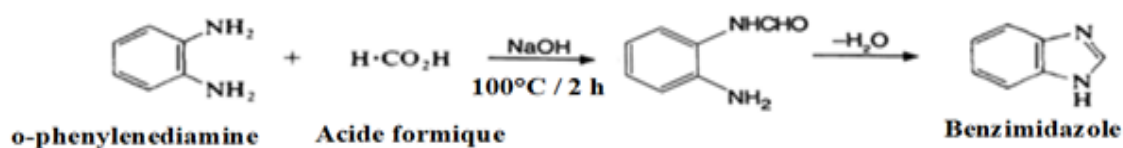


Figure VI.3: Bilan réactionnel de synthèse du *1H*-benzimidazole (P1)

$$R1 = \frac{\text{Masse pratique du produit P1 (pesée)}}{\text{Masse théorique du produit P1}} \times 100$$

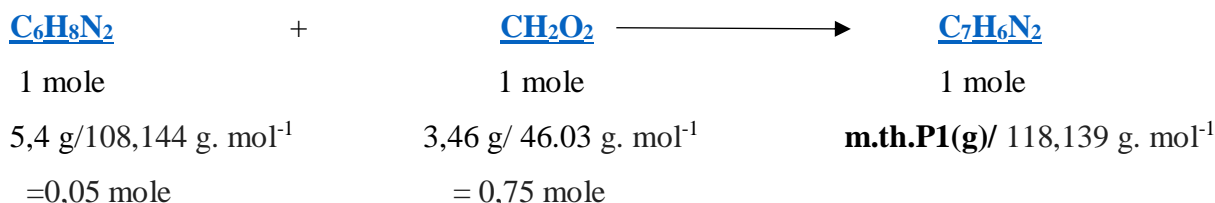
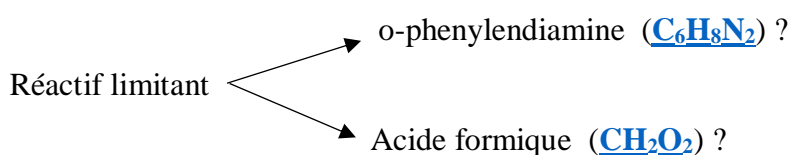
Le rendement est calculé à partir de la moyenne des pesées du mélange des deux produits, issus des deux essais, réalisés dans les mêmes conditions et par la même équipe.

Les masses des réactifs pour les 2 essais :

- ❖ Pesée P1 = 4.0 g
- ❖ Calcul de la masse théorique du P1 (m.th. P1)

Avant de calculer la masse théorique du P1, il convient de rechercher d'abord le réactif limitant.

❖ Recherche du réactif limitant



Donc l'o-phenyldiamine (C₆H₈N₂) est le réactif limitant.

Ceci, permet de calculer la masse théorique du P1 qui est de:

$$\text{m.th.P1} = 0.05 \times 118,139 = 5.90 \text{ g}$$

Le rendement de la première synthèse est, alors, de :

$$R1 = \frac{4}{5,9} \times 100$$

$$R1 = 67,79 \%$$

❖ Discussion

Dr. Phillips et ses collaborateurs ont synthétisé le 1*H*-benzimidazole en utilisant les mêmes réactifs (OPD et l'acide formique), à une température de 80 à 120 °C pendant 2 à 4 h, avec du HCl (4N) comme solvant de recristallisation et ont abouti à un rendement de 80 à 90% [18].

Getvoldsen et ses collaborateurs (2002), utilisent toujours les mêmes réactifs, à des températures de 70 °C, 100 °C, 150 W (jusqu'à 132 °C) en 2h, 45 min, <2 min, respectivement, et ont abouti à un rendement de 80 % [21].

Le Rendement de synthèse du produit P1 est de 71,05 %, il est moins que celui issus des travaux précédents. Ceci est dû probablement à :

- La nature du solvant de recristallisation (eau distillée)
- La température (102 à 103°C)
- La durée de la réaction (2h)
- La nature du Büchner
- L'utilisation du charbon actif dans la purification
- La quantité d'eau distillée utilisée pour le rinçage du produit

I.2. Synthèse du 2-aminobenzothiazole

I.2.a.1. Aspect

❖ Résultat

Dans le premier protocole, l'aspect de la solution laissée au repos la nuit n'as pas changé. Après avoir rajouter la glace et alcaliniser la solution par l'ammoniaque, aucun précipité ne s'est formé.

Dans le second protocole, aucun précipité orangé ne s'est formé durant la nuit (dans les 2 essais), on a rajouté comme meme l'eau distillée et chauffé mais aucun précipité n'a été recuilli à l'exception d'un produit (nommé P2b) dont la l'aspect est montré dans la figure ci-dessous.



Figure VI.4 : Aspect du produit P2b

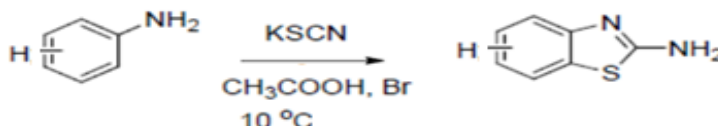


Figure VI.5: Bilan réactionnel de synthèse du 2-aminobenzothiazole (P2b).

❖ Discussion

1/ Synthèse selon le premier protocole (P2a)

Himaja et ses collaborateurs (2011) ont synthétisé le 1,3-benzothiazol-2-amine N-substituée en suivant les mêmes étapes, ils versent le mélange brome / acide acétique, après

refroidissement à 0°C, la réaction d'aniline avec le thiocyanate de potassium et l'acide acétique à une température comprise entre 0 et 5 °C pendant 90 min avec un rendement de 68 à 84% [60].

Dans notre synthèse, on n'a pas eu de précipité, ceci est peut-être dû à :

- La difficulté du contrôle de la température lors de l'ajout du brome.
- L'absence du maintien du refroidissement de la solution durant la nuit.
- La non purification d'aniline.

2/ Synthèse selon le deuxième protocole (P2b)

Desmukh et ses collaborateurs (2011) ont synthétisé le 1,3-benzothiazol-2-amine N-substituée en suivant les mêmes étapes, à une température inférieure à 10 °C pendant 3 h et ont abouti à un rendement de 54 à 64% [60].

Dans notre synthèse, on n'a pas eu de précipité orange, ceci est dû probablement à :

- La durée (2 heures pour la solubilisation est insuffisante).
- La difficulté du contrôle de la température lors de l'ajout du brome.
- La non purification d'aniline.

I.3. Synthèse du 1,2,4-triazol-3-thiole (P3)

I.3.a. Purification du thiosemicarbazide

I.3.a.1. Aspect

❖ Résultat

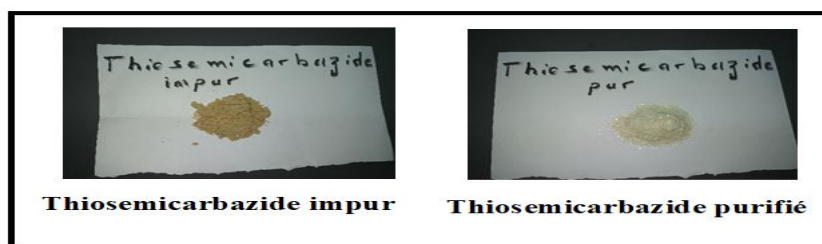


Figure VI.6 : Aspect comparatif entre le thiosemicarbazide impur et le thiosemicarbazide purifié.

Après recristallisation, le thiosemicarbazide purifié se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

❖ Discussion

Selon la littérature, le thiosemicarbazide se présente sous forme de cristaux blancs. L'aspect de le thiosemicarbazide purifié répond donc aux données de la bibliographie [54].

La comparaison entre l'aspect de le thiosemicarbazide impur (sensibilité à l'air et/ou à l'humidité) et le thiosemicarbazide purifié justifie la nécessité de cette étape avant de l'utiliser comme réactif de synthèse de 1,2,4-triazole-3-thiole.

I.3.a.2. Calcul du rendement de purification (RP.3)**❖ Résultat**

Le rendement de purification RP.3 :

$$\text{RP.3} = (\text{pesée du thiosemicarbazide purifié}) / (\text{pesée thiosemicarbazide impur}) \times 100$$

$$\text{RP.3} = (6,7) / (10) \times 100$$

$$\text{RP.3} = 67 \%$$

❖ Discussion

Le mélange eau/éthanol (3/1) a été choisi comme solvant de recristallisation, malgré que le thiosemicarbazide soit très soluble dans l'eau et dans l'éthanol.

Le rendement de purification est de 67 %, relativement bon. Il pourrait peut être amélioré en utilisant un büchner à verre fritté ou la modification du pourcentage du mélange du solvant de recristallisation.

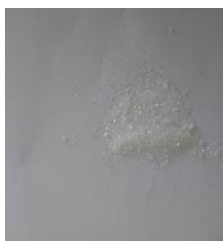
I. 3.b. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3)**I.3.b.1. Synthèse de 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)****I.3.b.1.a. Aspect**

Figure VI.7 : Aspect du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P3A)

❖ Résultat

Le produit P3A a l'aspect d'une poudre de cristaux, de couleur blanche.

❖ Discussion

Selon la littérature, le 1-formyl-3-thiosemicarbazide se présente sous forme d'une poudre cristalline [54]. Le résultat obtenu est alors conforme aux données bibliographiques.

I.3.b.1.b. Calcul du rendement de synthèse RP.3A

❖ Résultat

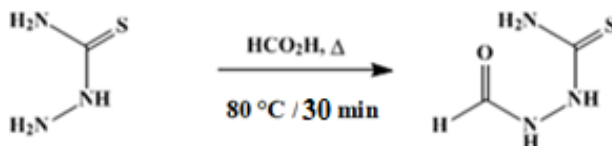


Figure VI.8 : Bilan réactionnel de synthèse du 1-formyl-3-thiosemicarbazide (P2A)

$$R3A = \frac{\text{Masse pratique du produit P3A (pesée)}}{\text{Masse théorique du produit P3A}} \times 100$$

Le rendement est calculé à partir de la moyenne des pesées du mélange des deux produits, issus des deux essais, en même temps et réalisés dans les mêmes conditions et par la même équipe.

Les masses des réactifs pour les 2 essais :

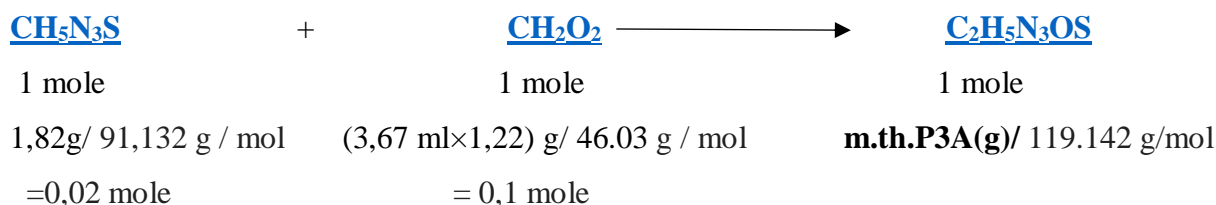
❖ Pesée P3A = 0,96 g

❖ Calcul de la masse théorique du P3A (m.th. P3A) :

Avant de calculer la masse théorique du P3A, il convient de rechercher d'abord le réactif limitant.

❖ Recherche du réactif limitant :

Réactif limitant $\begin{cases} \rightarrow \text{Thiosemicarbazide (CH}_5\text{N}_3\text{S) ?} \\ \rightarrow \text{Acide formique (CH}_2\text{O}_2\text{) ?} \end{cases}$



Donc le thiosemicarbazide (CH₅N₃S) est le réactif limitant.

Ceci, permet de calculer la masse théorique du P3A qui est de :

$$\text{m.th.P3A} = 0.02 \times 119.142 = 2,38 \text{ g}$$

Le rendement de cette synthèse est, alors, de :

$$R3A = \frac{0,96}{1,82} \times 100$$

$$R3A = 52,74\%$$

❖ Discussion

C. Ainsworth, a utilisé le même protocole avec ses réactifs pour arriver au 1-formyl-3-thiosemicarbazide avec un rendement de 79 à 81% [91], une valeur relativement meilleure au résultat obtenu.

I.3.b.2. Synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)

I.3.b.2.a. Aspect



Figure VI.9 : Aspect du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B).

❖ Résultat

Le produit P3B a l'aspect d'une poudre de couleur blanche.

❖ Discussion

Selon la littérature décrite, le 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B) se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche [91]. Le résultat obtenu est conforme aux données bibliographiques.

I.2.b.2.b. Calcul du rendement de synthèse R2B

❖ Résultat

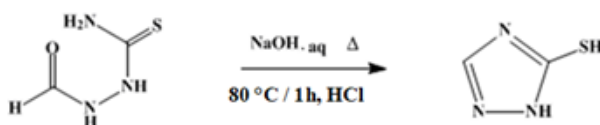


Figure VI.10 : Bilan réactionnel de synthèse du 1,2,4-triazole-3-thiole (P3B)

$$R3B = \frac{\text{Masse pratique du produit P3B (pesée)}}{\text{Masse théorique du produit P3B}} \times 100$$

Le rendement est calculé à partir de la pesée du produit, issu d'un seul essai.

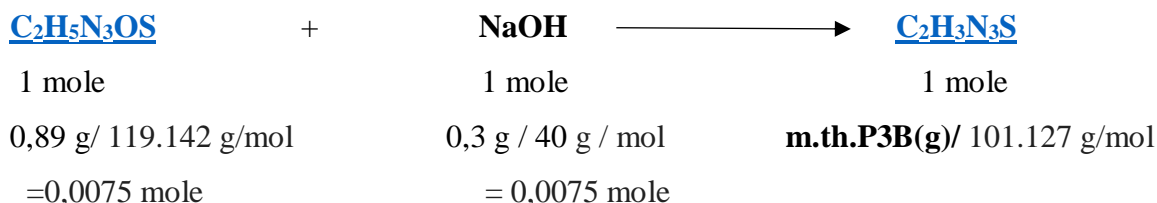
❖ Pesée P3B = 0,32 g

❖ Calcul de la masse théorique du P3B (m.th. P3B) :

Avant de calculer la masse théorique du P3B, il convient de rechercher d'abord le réactif limitant.

❖ Recherche du réactif limitant :

Réactif limitant $\begin{cases} \rightarrow \text{1-formyl-3-thiosemicarbazide (C}_2\text{H}_5\text{N}_3\text{OS) ?} \\ \rightarrow \text{Hydroxyde de sodium (NaOH) ?} \end{cases}$



Donc le 1-formyl-3-thiosemicarbazide (C₂H₅N₃OS) est le réactif limitant.

Ceci, permet de calculer la masse théorique du P3B qui est de :

$$\text{m.th.P3B} = 0.0075 \times 101.127 = 0,75 \text{ g}$$

Le rendement de cette synthèse est, alors, de :

$$R3B = \frac{0,32}{0,75} \times 100$$

$$R3B = 42,66 \%$$

❖ Discussion

C. Ainsworth. a poursuivi son travail dans les mêmes conditions pour cycliser le 1-formyl-3-thiosemicarbazide et pour avoir le 1,2,4-triazole-3-thiole avec un rendement de 78 % [91].

Le rendement obtenu est modéré, probablement c'est dû à un excès d'utilisation du solvant lors de la purification.

II. IDENTIFICATION

II.1. Synthèse du P1

II.1.a. Mesure du point de fusion

II.1.a.1 o-phénylènediamine purifié

❖ Résultat

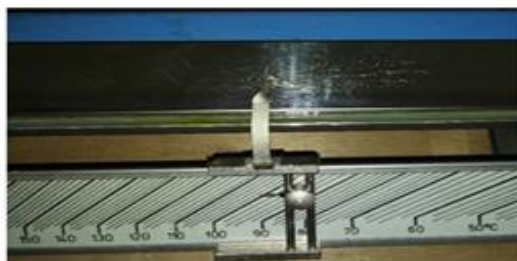


Figure VI.11 : Température de fusion de l’o-phénylènediamine purifié.

Tableau VI.I : Température de fusion de l’o-phénylènediamine purifié et de la référence.

Echantillon	o-phénylènediamine purifié	o-phénylènediamine (référence) [54]
T_f (°C)	101	98-102

❖ Discussion

La purification de l’o-phenylenediamine a été efficace et satisfaisante, elle a libéré les impuretés présentes et cela est confirmé par l’aspect comparatif illustré sur la figure VI.11.

II.1.a.2 Produit (P1)

❖ Résultat



Figure VI.12 : Température de fusion du P1.

Tableau VI.II : Température de fusion du produit (P1) et du 1H-benzimidazole.

Echantillon	Produit (P1)	1H-benzimidazole [11]
T_f (°C)	170	170.5

❖ Discussion

Le produit P1 est le benzimidazole, sous réserve des résultats IR.

II.1.b. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince

II.1.b.1 Produit (P1)

❖ Résultat

On désigne l'o-phénylènediamine par ODP et au 1H-benzimidazole par BZI.

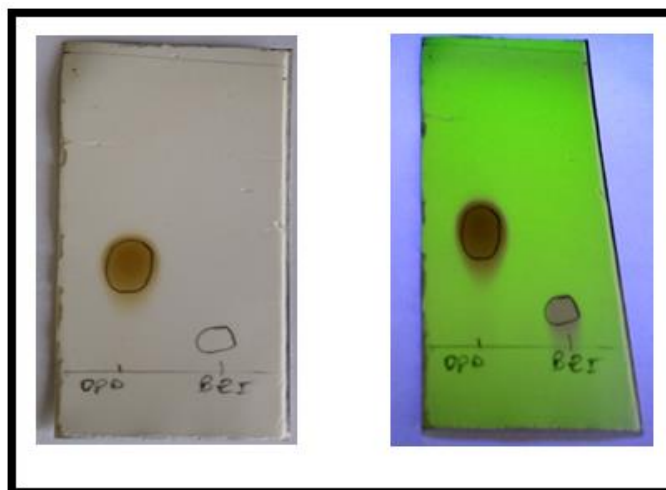


Figure VI.13 : Plaque CCM, de l'o-phénylènediamine purifié et P1 examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 1.

Front du solvant :

Eluant N°1 : La hauteur du front du solvant est égale à 5.3 cm

Le résultat de CCM est exposé dans le tableau suivant :

Tableau VI.III : Résultats de la chromatographie sur couche mince du P1 dans l'éluant N°1 : [n-hexane/AcOEt, 3:7 (v/v)]

Produit	Migration (cm)	Rf	Couleur	
			Visible	Lampe UV (254 nm)
o-phénylènediamine purifié	1.8	0.3	Marron cuivre	Violé foncé fluoresçant
P1	0.6	0.1	-	Bleu violacé fluoresçant

❖ Discussion

- **O-phénylènediamine :** une seule tache ce qui prouve qu'il est pur
- **P1 :** une seule tache, donc ce produit est pur

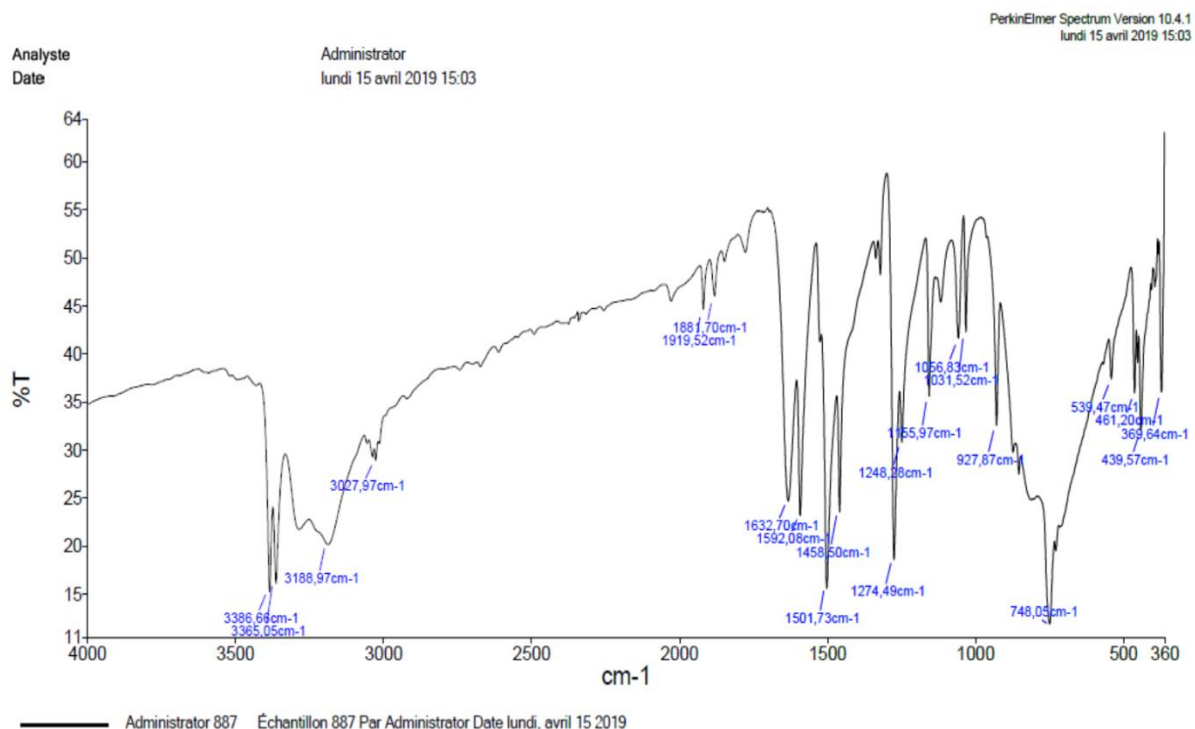
Le Rf du réactif utilisé est différent de celui du produit obtenu, la réaction est donc totale. La fluorescence oriente vers la présence d'une aromaticité.

II.1.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge

II.1.c.1. O-phénylènediamine purifié

❖ **Résultat**

Le spectre IR de l'o-phénylènediamine purifié et le spectre de référence sont reportés dans les figures VI.14 et IV.15.



3386,53	15,1	1591,22	23,1	1031,42	41,74
3364,87	15,98	1500,66	15,75	927,69	32,17
3223,22	21,26	1458,43	23,3	744,84	12,64
3027,99	28,54	1273,83	18,51	539,48	36,9
1919,31	44,03	1248,17	30,45	461,22	35,47
1882,38	45,43	1155,25	35,46	439,13	31,57
1631,77	24,45	1057,09	41,09	369,76	35,56

Figure VI.14 : Spectre infrarouge de l'o-phénylènediamine purifié

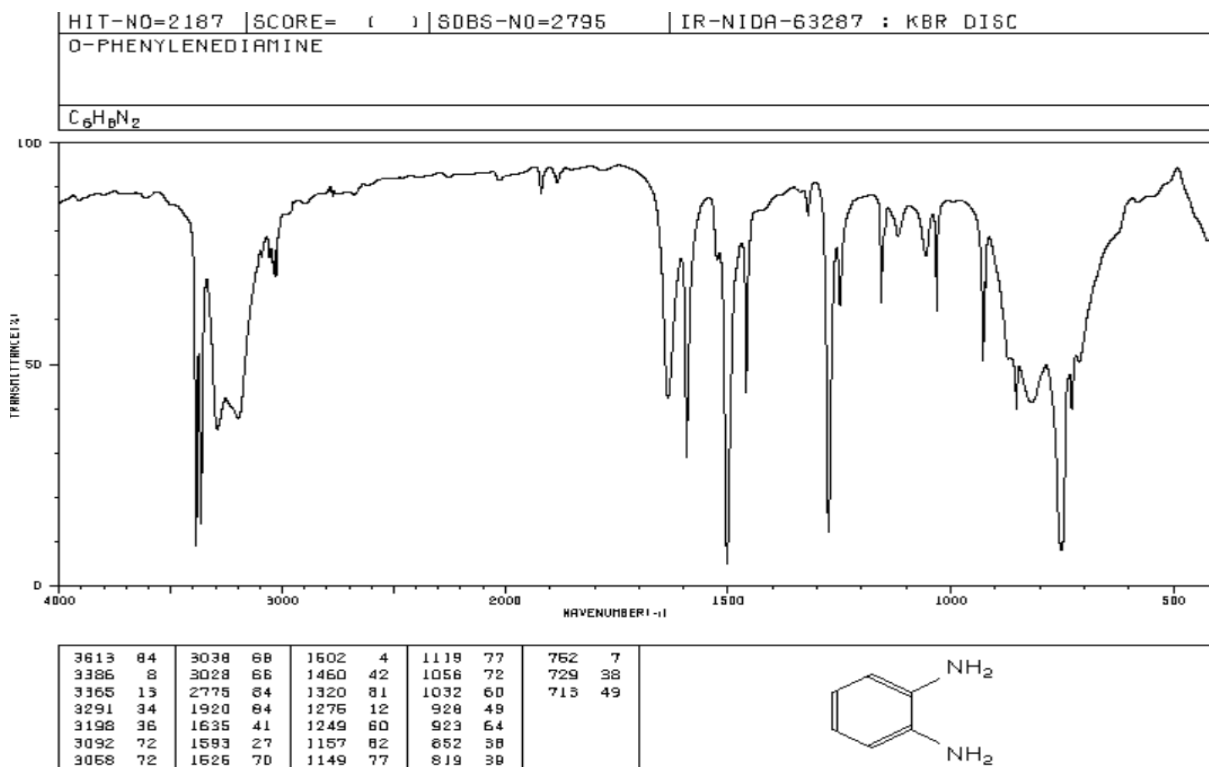


Figure VI.15 : Spectre Infrarouge de l'o-phenylenediamine d'après la base de données SDDBS du AIST

L'exploitation des résultats du spectre de référence et du spectre pratique a permis d'établir le tableau comparatif suivant :

Tableau VI.IV : Analyse comparative du spectre IR de l'o-phenylenediamine purifié avec le spectre de référence

<i>Spectre de référence en cm-1</i>	<i>Spectre pratique (OPD purifié) en cm-1</i>	<i>Attribution des pics</i>
3386	3386	N-H vibration d'élongation (variable, double) asymétrique
3365	3364	N-H vibration d'élongation (variable, double) symétrique
3028	3027	=C-H vibration d'élongation, multi bandes (faible, moyenne) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1920	1919	C-H vibration aromatique combiné (multiple, faible)
1635	1631	N-H vibration de déformation forte
1593	1591	C-N vibration d'élongation forte
1460	1458	C=C vibration d'élongation (forte, variable) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1276	1273	C-H vibration de déformation (variable) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1249	1248	C-N vibration aromatique forte
1157	1155	C-H vibration de déformation (faible) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]

1058	1057	C-N vibration de valence hors plan, faible intensité .
1032	1031	C-H vibration de déformation (faible) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
928	927	C-H vibration de déformation hors du plan, moyenne intensité

❖ Discussion

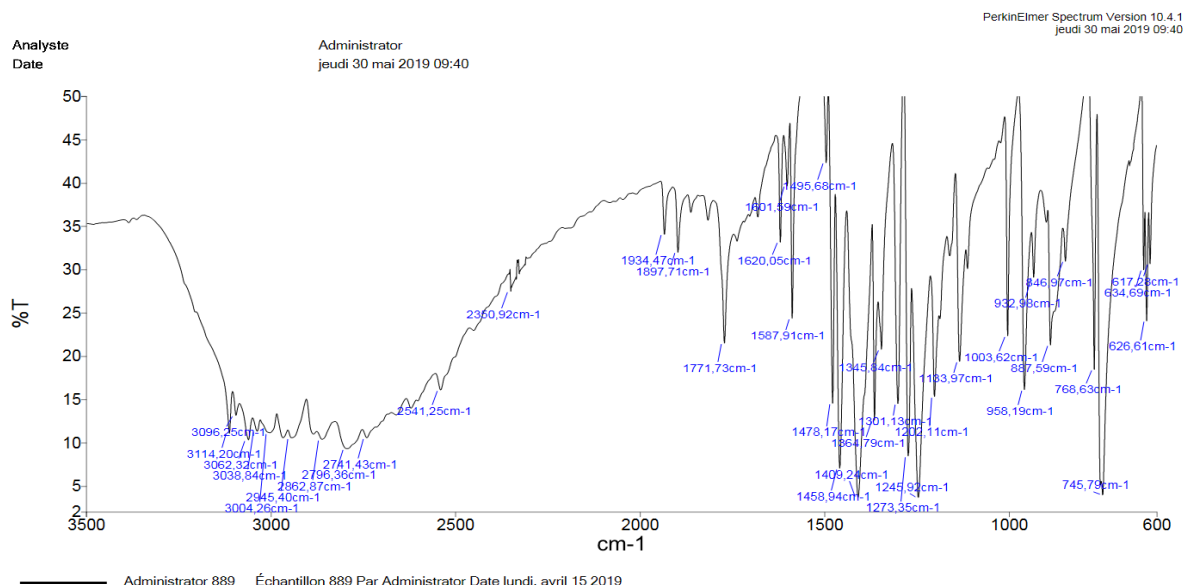
La présence de certaines bandes caractéristiques sur le spectre pratique confirme l'existence des groupements fonctionnels présents dans l'o-phénylènediamine tels que :

N-H (3386), C-N (1591), C=C aromatique (1460). La superposition du spectre pratique avec le spectre de référence montre une analogie, ce qui confirme l'inertie de l'o-phénylènediamine vis-à-vis du solvant de purification et confirme donc son identité.

II.1.c.2. Produit (P1)

❖ Résultat

Le spectre IR pratique (P1) est illustré dans la figure ci-dessous :



3114,56	11,14	2541,14	16,12	1478,35	14,62	1132,52	20,05	P1
3096,01	13,19	2348,48	28,09	1458,24	7,26	1003,44	22,42	
3063,3	10,4	1934,27	34,14	1406,95	4,34	957,63	16,29	
3039,14	11,35	1897,27	32,11	1364,51	12,71	932,94	29,16	
3005,73	11,17	1771,44	21,57	1345,86	20,81	888,94	22,57	
2952,72	11,22	1619,99	33,22	1301,65	14,66	846,88	31,02	
2865,97	10,49	1601,61	39,72	1272,89	8,54	768,73	18,52	
2791,14	9,35	1587,77	24,43	1245,26	3,76	745,39	4,01	
2741,34	10,58	1495,77	42,41	1201,26	15,65	634,77	30,04	

Figure VI.16 : Spectre Infrarouge du produit (P1)

Le spectre IR de référence de benzimidazole, repris du **SDBS** est reporté sur la figure ci-dessus.

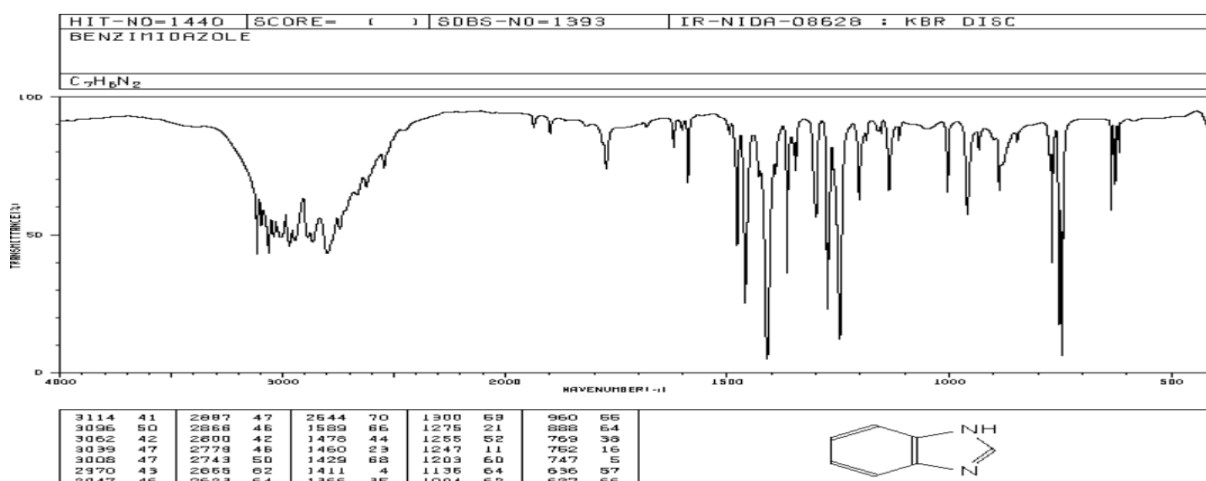


Figure VI.17 : Spectre Infrarouge du 1H-benzimidazole d'après SDDBS du AIST

Tableau VI.V : Analyse comparative du spectre IR du produit P1 avec le spectre du 1H-benzimidazole

Spectre de référence en cm ⁻¹	Spectre pratique (P1) en cm ⁻¹	Attribution des pics
3114	3114	=C-H vibration d'elongation
3096	3096	N-H vibration d'elongation faible intensité, multiple
3062	3063	-
3039	3039	=C-H vibration d'elongation, multi bandes (faible, moyenne) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1589	1587	C=N vibration d'elongation moyenne combiné au C=C
1476	1478	N-H vibration de déformation (moyenne)
1460	1458	C=C vibration d'elongation (forte, variable) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1366	1364	C-N vibration d'elongation (secondaire aromatique), faible intensité
1300	1301	C-N vibration d'elongation (secondaire aromatique), hors plan, faible intensité
1275	1272	C-N tertiaire aromatique vibration d'elongation (faible intensité)
1247	1245	C-H vibration de déformation (variable) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
1203	1201	C-N vibration aromatique forte
1136	1132	C-H vibration de déformation (faible) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]

1004	1003	C-H vibration de déformation (faible) [1,2-bisubstitué, 4H adjacents]
960	957	C-H vibration de déformation hors du plan, moyenne intensité
888	888	-
769	768	-
747	745	N-H vibration de déformation aromatique forte hors plan
636	634	-

II.3.b.2. Discussion

La présence de certaines bandes caractéristiques sur le spectre pratique confirme l'existence des groupements fonctionnels présents dans le benzimidazole tels que :

C=N (1587 cm^{-1}), C-H (3114 cm^{-1}), -NH larges autour de 3096 cm^{-1} .

La superposition du spectre pratique avec le spectre de référence montre une analogie, ce qui confirme l'identité du produit P1 : le 1H-benzimidazole.

II.2. Synthèse du P2

II.2.a. Mesure du point de fusion

II.2.a.1 Produit (P2b)

❖ Résultat

Pas de fusion sur le long de la plaque métallique du banc Kofler.

❖ Discussion

L'absence de la fusion du produit, nous mène à suspecter qu'on a un sel.

II.2.b. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince

II.1.b.1 Produit (P2b)

❖ Résultat : On désigne le P2b par BZT

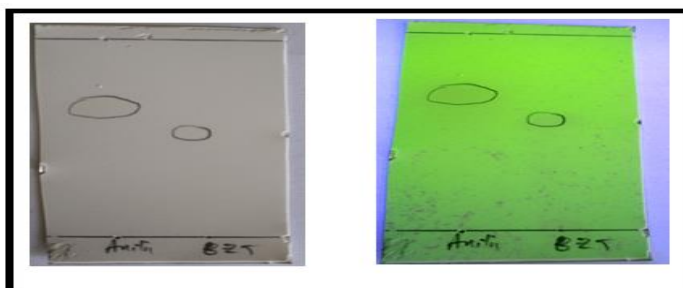


Figure VI.18 : Plaque CCM, d'Aniline et P2b examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 2.

Front du solvant :

- ❖ Eluant N°2 : La hauteur du front du solvant est égale à 5.4 cm

Le résultat de CCM est exposé dans le tableau suivant :

Tableau VI.VI : Résultats du P2b de la chromatographie sur couche mince dans l'éluant

N°2 : [n-hexane/AcOEt, 6:4 (v/v)]

Produit	Migration (cm)	Rf
Aniline	3.5	0.6
P2b	2.8	0.5

❖ Discussion

- **Aniline** : une seule tache ce qui prouve qu'il est pur.
- **P2b** : une seule tache ce qui prouve qu'il est pur.

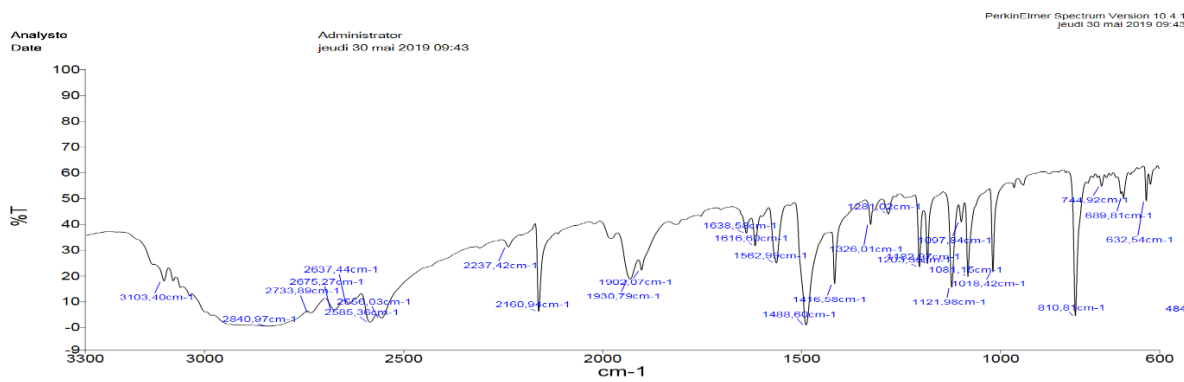
Cette séparation entre le réactif utilisé et le produit obtenu comme la montre la figure VI.17 indique que le réactif est consommé. Malgré, la faible différence entre les RF (Cf. Tableau VI.VI), on peut dire qu'on a un seul produit.

II.2.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge

II.2. c.1. Produit (P2b)

❖ Résultat

Le Spectre Infrarouge du produit (P2b) est reporté sur la figure VI.19.



3103,69	18,02	2237,21	31,33	1487,5	1,04	1097,76	41,04	
2869,76	0,65	2160,34	6,65	1416,42	16,98	1080,75	20,1	P2b
2733,84	5,51	1930,87	18,78	1325,87	40,1	1018,26	21,57	
2674,58	6,58	1902,07	22,23	1281,75	44,22	810,34	4,81	
2637,69	9,09	1638,79	36,64	1203,25	23,5	744,81	54,96	
2584,71	2	1616,16	31,86	1182,94	24,8	692,19	52,39	
2555,98	3,54	1564,25	25,34	1121,55	15,77	632,47	49,22	

Figure VI.19 : Spectre Infrarouge du produit (P2b).

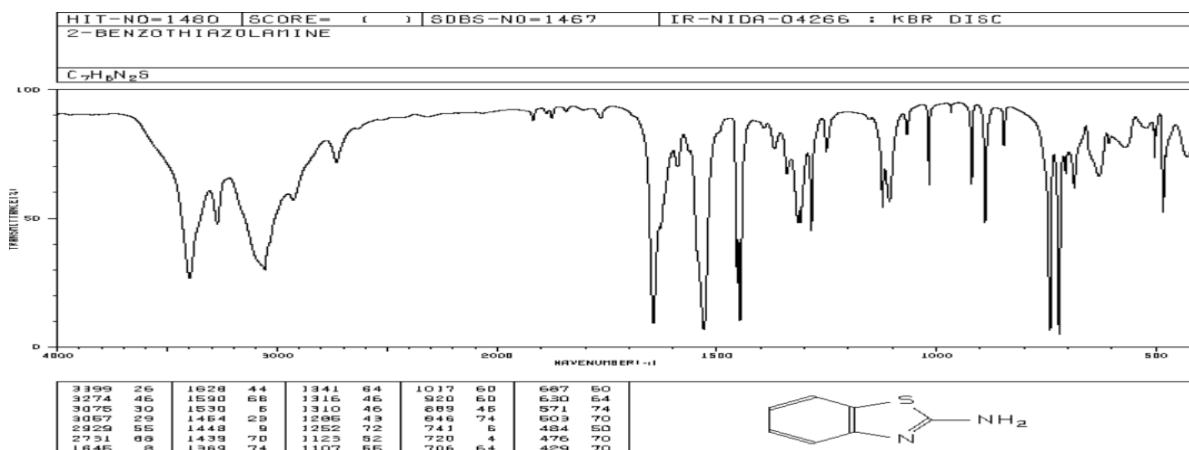


Figure VI.20 : Spectre Infrarouge de référence du 2-aminobenzothiazole d’après SDBS du AIST

❖ Discussion

La non superposition des spectres IR de référence du 2-aminobenzothiazole avec le P2b confirme que le produit synthétisé ne lui correspond pas.

Cependant, on note la présence dans notre produit synthétisé, des bandes caractéristiques de vibration de déformation des liaisons C-H aromatiques (1281 cm⁻¹, 744 cm⁻¹, 689 cm⁻¹). Avec des possibilités de correspondance du pic à 2585 cm⁻¹ à la vibration de valence de la liaison S-H, à 1638 cm⁻¹ à la liaison N-H I^{aire}, à 1562 cm⁻¹ à la liaison N-H II^{aire}.

II.2.d. Identification spectrale par analyse RMN

II.2. d.1. Produit (P2b)

II.2. d.1.a. RMN ¹H du produit P3b

❖ Résultat

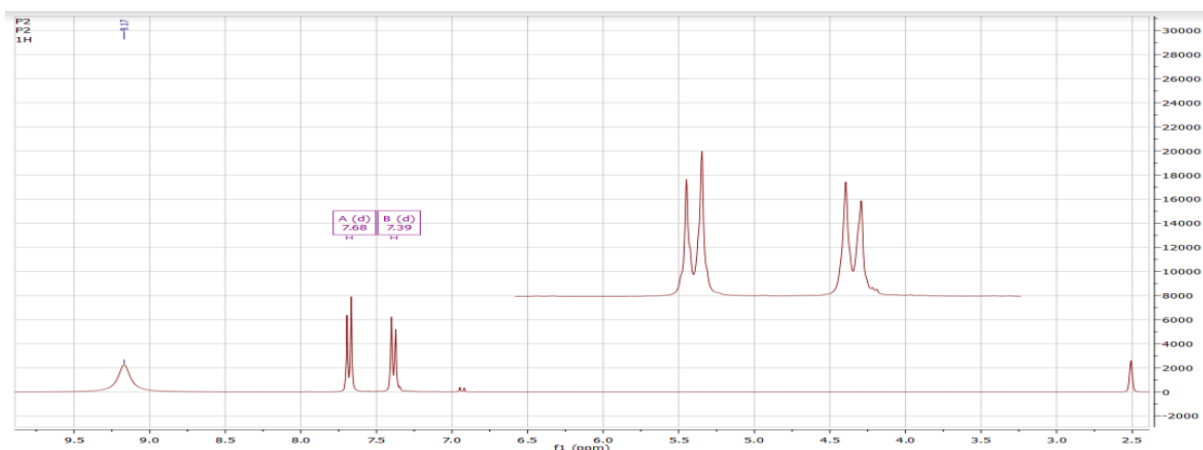


Figure VI.21 : Spectre RMN ¹H de produit (P2b)

❖ Discussion

Le pic à 2.5 correspond au solvant DMSO deutéré. Les autres doublets peuvent correspondre à la résonance des protons aromatiques puisqu'ils sont situés entre 7 et 7.75

Le singulet large entre 9.0 et 9.3 ppm peut correspondre à un proton lié à un azote mais mobile. Cet élargissement du pic est expliqué par une tautomérie.

II.2.d.1.b. RMN ^{13}C du produit P2b

❖ Résultat

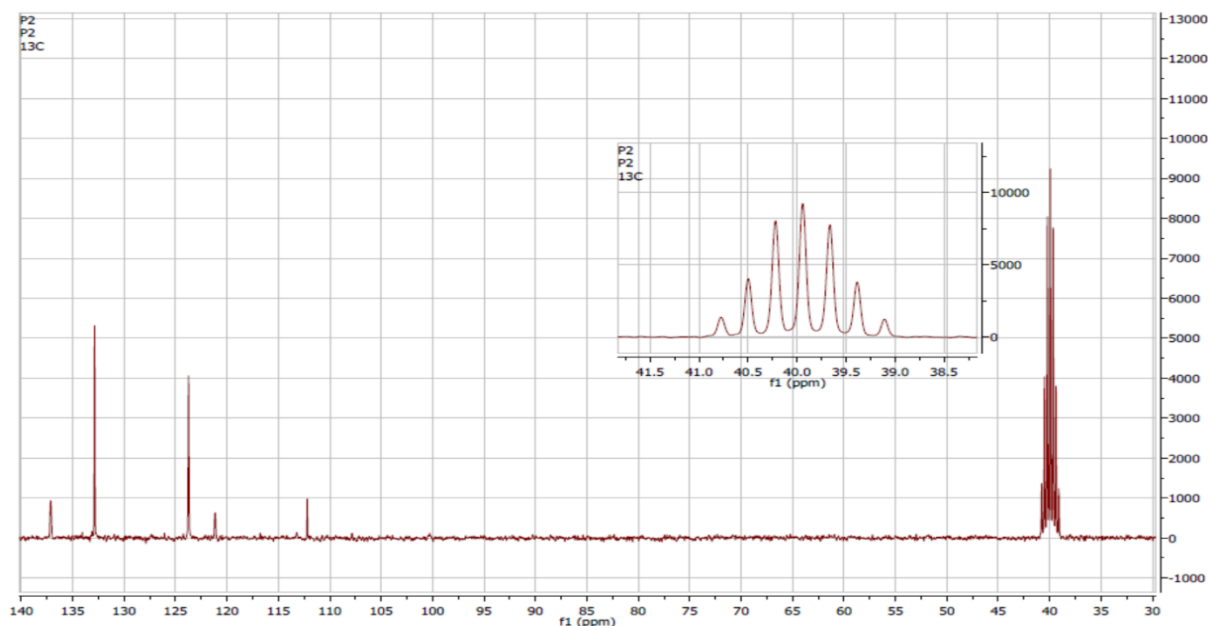


Figure VI.22 : Spectre RMN ^{13}C de produit (P2b)

❖ Discussion

Le septuplet à 40 ppm correspond à la résonance du solvant deutéré.

Les autres singulets sont attribués au carbones du P2b.

II.3. Synthèse du P3

II.3.a. Mesure du point de fusion

II.3.a.1. Thiosemicarbazide purifié

❖ Résultat

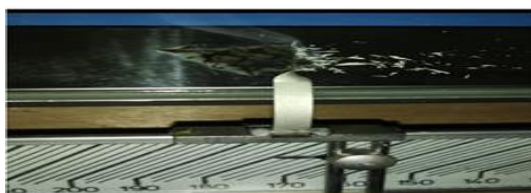


Figure VI.23 : Température de fusion du thiosemicarbazide purifié.

Tableau VI.VII : Température de fusion du thiosemicarbazide purifié et celui de référence.

Echantillon	Thiosemicarbazide purifié	Thiosemicarbazide (référence) [54]
T_f (°C)	181	183

❖ Discussion

Un léger écart entre le point de fusion du thiosemicarbazide purifié sec avec celui de référence p (2 °C) peut être expliqué par la présence des impuretés.

II.3.a.2. Produit P3A

❖ Résultat

Tableau VI.VIII : Température de fusion du P3A et du 1-formyl-3-thiosemicarbazide.

Echantillon	P3A	1-formyl-3-thiosemicarbazide [91]
T_f (°C)	176	177-178

❖ Discussion

Un léger écart (1°C) entre les deux valeurs peut orienter vers le produit attendu mais confirme en même temps la présence des impuretés.

II.3.a.2. Produit P3B

❖ Résultat

Tableau VI.IX : Température de fusion du P3B et du 1,2,4-Triazole-3-thiole.

Echantillon	P3B	1,2,4-Triazole-3-thiole (référence) [15]
T_f (°C)	221	220-222

❖ Discussion

Pour le P3B les résultats sont identiques. On peut s'assurer que le produit P3B est identifié : il s'agit du 1,2,4-triazole-3-thiole, sous réserve des résultats IR.

II.3.a. Caractérisation par une technique séparative : chromatographie sur couche mince

II.3.a.1. Produit P3B

❖ **Résultat**

On désigne par Thio au thiosemicarbazide purifié et par Tri au 1,2,4-Triazole-3-thiole.

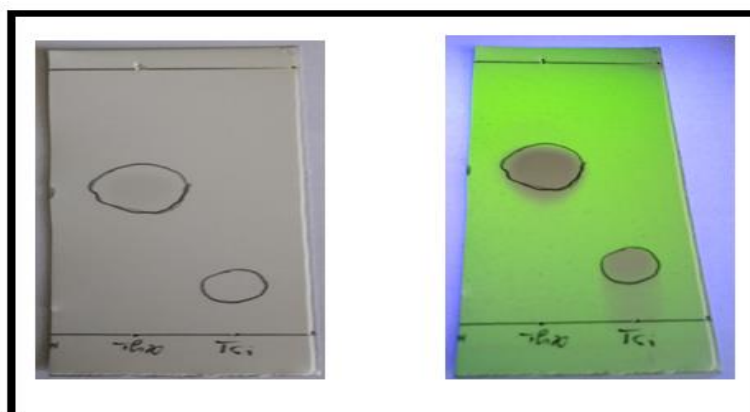


Figure VI.24 : Plaque CCM du thiosemicarbazide purifié et P3B examinée au visible puis sous UV dans l'éluant N° 2.

Front du solvant :

❖ Eluant N°2 : La hauteur du front du solvant est égale à 6 cm.

Le résultat de CCM est exposé dans le tableau suivant :

Tableau VI.X : Résultats de la chromatographie sur couche mince dans l'éluant N°2 : [n-hexane/AcOEt, 6:4 (v/v)]

Produit	Migration (cm)	Rf	Couleur	
			Visible	Lampe UV (254 nm)
Thiosemicarbazide purifié	3.3	0.5	Gris	Violé
P2	1.1	0.2	-	Bleu violacé

❖ **Discussion**

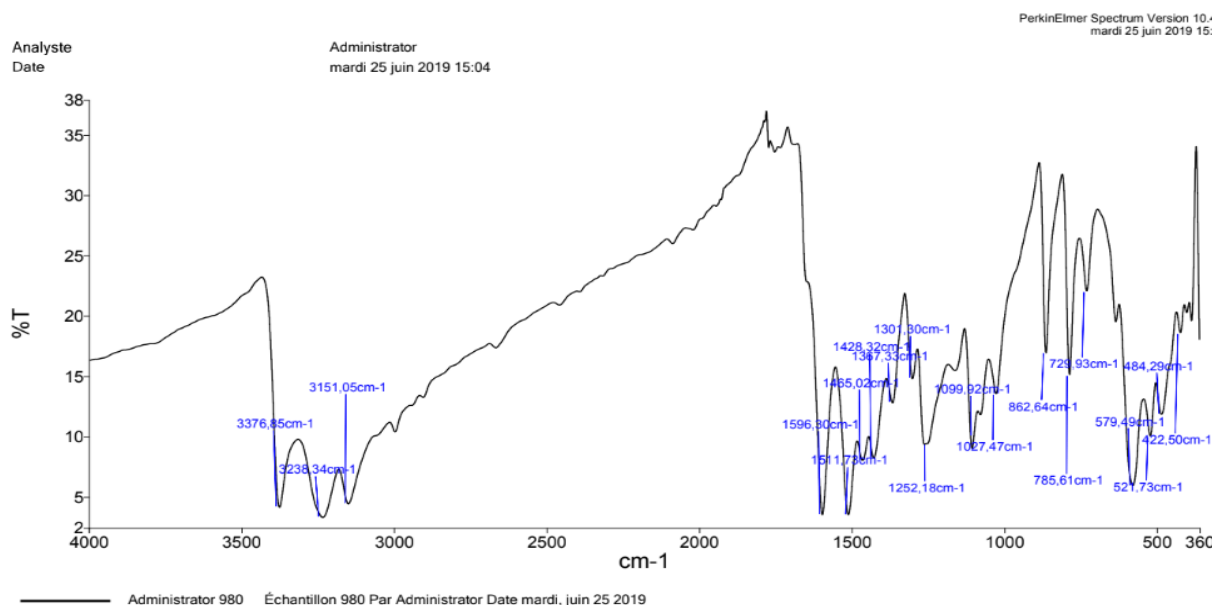
- **Thiosemicarbazide purifié :** une seule tache ce qui prouve qu'il est pur
- **P2 :** une seule tache ce qui prouve qu'il est pur

Cette bonne séparation entre le réactif utilisé et le produit obtenu comme la montre la figure VI.22, ainsi la différence entre les RF (Cf. Tableau. VI.XI) confirme que la réaction était totale et tout réactif de base a été transformé.

II.3.c. Identification spectrale par analyse Infrarouge

II.3.c.1. Thiosemicarbazide purifié

❖ Résultat



3376,85	4,14	1428,32	8,2	862,64	17,04
3238,34	3,28	1367,33	12,81	785,61	15,18
3151,05	4,41	1301,3	14,82	729,93	22,13
1596,3	3,53	1252,18	9,42	579,49	5,94
1511,73	3,5	1099,92	10,03	521,73	10,08
1465,02	8,02	1027,47	13,58	484,29	11,86

Figure VI.25 : Spectre Infrarouge du Thiosemicarbazide purifié.

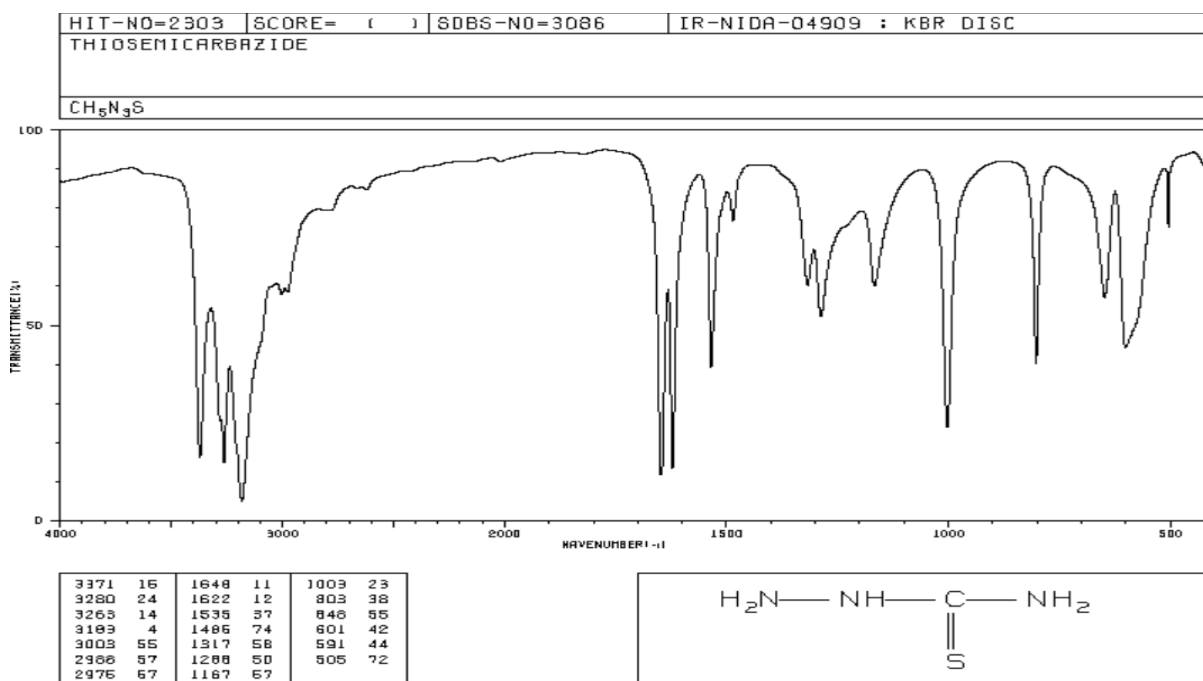


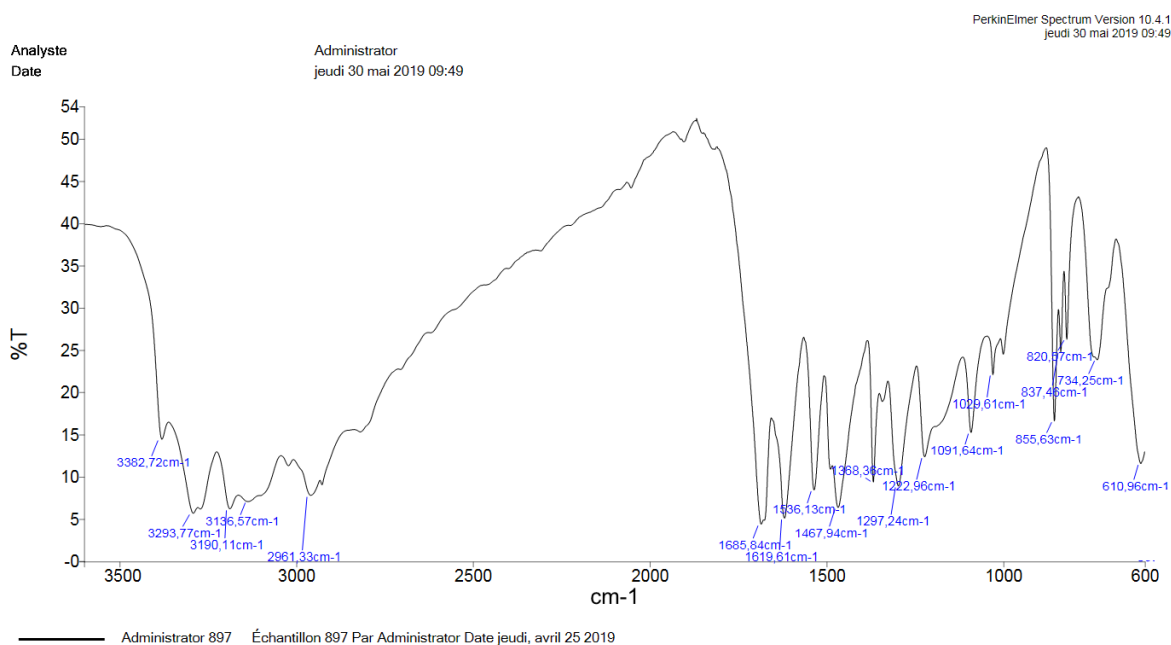
Figure VI.26 : Spectre Infrarouge du thiosemicarbazide d'après SDBS du AIST

Tableau VI.XI : Analyse comparative du spectre IR du thiosemicarbazide purifié avec le spectre de référence

<i>Spectre référence en cm^{-1}</i>	<i>Spectre pratique thiosemicarbazide purifié en cm^{-1}</i>
3371	3376
3153	3151
1255	1252

II.3.c.3. Produit P3A

❖ **Résultat**



3381,94	14,49	1618,88	1208,68	1090,92	15,31	P3A
3284,52	6,25	1534,95	1090,92	1029,48	22,15	
3189,61	6,21	1468,32	1029,48	855,48	16,64	
3138,03	7,09	1367,98	855,48	837,55	24,86	
2954,94	7,95	1297,64	8,92	820,41	26,34	
1682,93	1297,64	1208,68	14,91	738,56	24,13	

Figure VI.27 : Spectre Infrarouge du produit (P3A).

Tableau VI.XII : Analyse du spectre IR du produit (P3A)

<i>Tables de référence Nb d'ondes en cm^{-1}</i>	<i>Spectre pratique (P3A) Nb d'ondes en cm^{-1}</i>	<i>Attribution des pics</i>
3550 - 3350	3382	N-H primaire vibration d'élongation (variable, double) asymétrique

3450 - 3250	3284	N-H primaire vibration d'élongation (variable, double) symétrique
3000 – 2850	2954	C-H vibration de déformation dans le plan, forte intensité
1820 - 1670	1682	C=O vibration d'élongation forte
1650 – 1550	1618	N-H secondaire vibration de déformation
1360 - 1080	1090	C-N vibration d'élongation moyenne faible

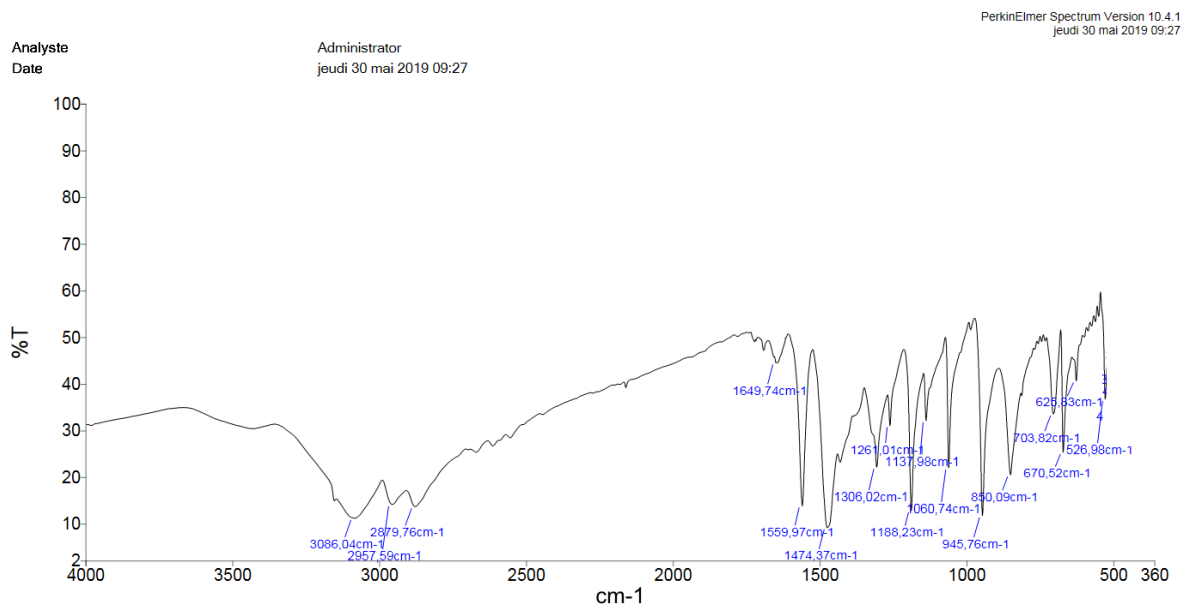
❖ Discussion

Le protocole de synthèse de notre produit a été achevé et la présence des bandes caractéristiques sur le spectre pratique confirme l'existence des groupements fonctionnels caractéristiques sur le 1-formyl-3-thiosemicarbazide, ce qui oriente que le produit P3A correspond au produit attendu.

II.3.c.3. Produit P3B

❖ Résultat

Le spectre IR de produit P3A est reporté dans la figure VI.28.



Administrator 958 Échantillon 958 Par Administrator Date dimanche, mai 26 2019

3087,91	11,17	1306,7	22,19	848,28	21
2955,83	14,12	1260,95	31,02	702,59	33,58
2876,86	13,67	1187,82	12,89	670,42	25,26
1645,83	44,54	1137,52	32,19	625,78	40,59
1560,05	13,8	1059,85	22,57	522,3	42,66
1470,8	9,36	945,19	11,88	436,25	54,27

P3B

Figure VI.28 : Spectre Infrarouge du produit (P3B).

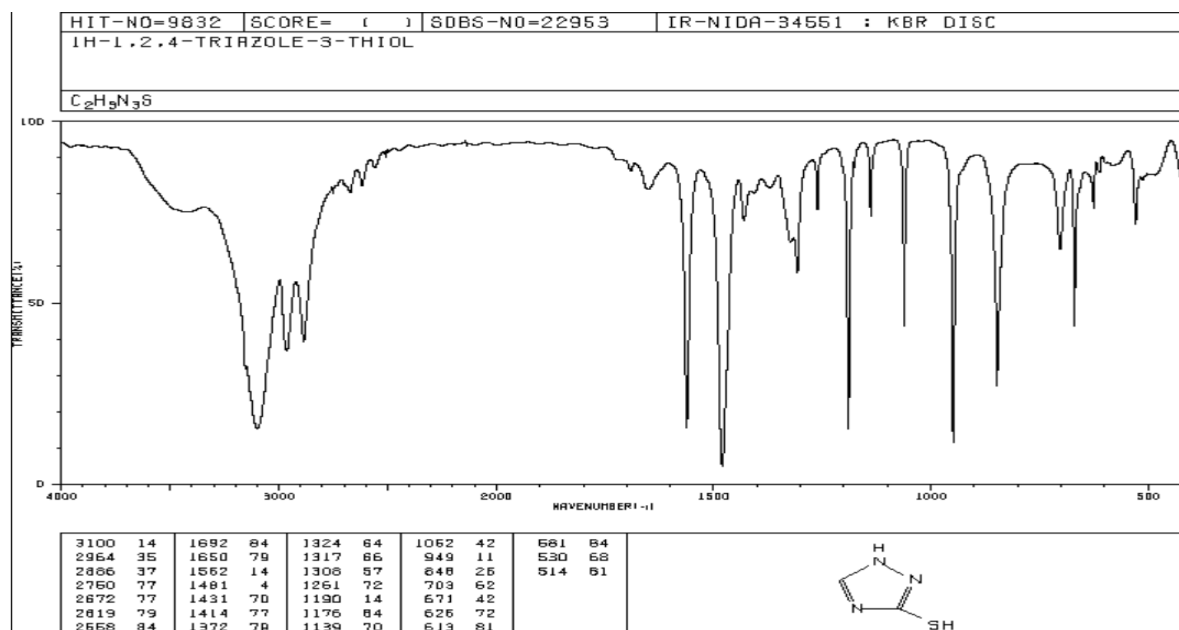


Figure VI.29 : Spectre Infrarouge du 1,2,4-triazole-3-thiole d’après SDBS du AIST


Tableau VI.XIII : Analyse comparative du spectre IR du P3b avec le spectre de référence.

<i>Spectre de référence</i> Nb d’ondes en cm-1	<i>Spectre pratique</i> (P3B) Nb d’ondes en cm-1	<i>Attribution des pics</i>
3100	3087	Vibration de valence N-H
1650	1645	Association vibration de valence C=N avec vibration de déformation N-H
1552	1560	Vibration de déformation N-H
1306	1306	vibration de la liaison C-N (amine secondaire aromatique)
1139	1137	vibration de valence de la liaison C=S (forme tautomère)

❖ Discussion

La présence de certaines bandes caractéristiques sur le spectre pratique confirme l’existence des groupements fonctionnels présents dans le 1,2,4-triazole-3-thiole tels que : C=S (forme tautomère), C-N (amine secondaire aromatique), Association de vibration de valence C=N avec vibration de déformation N-H (tautomérie).

La superposition du spectre pratique avec le spectre de référence montre une analogie, ce qui confirme l’identité du produit P3B.



Conclusion
&
perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La recherche en chimie hétérocyclique s'est orientée, ces dernières années, vers la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'obtention de molécules biologiquement actives. Les méthodes de synthèse sont si nombreuses et performantes que la question n'est plus de savoir si la préparation d'une cible moléculaire est réalisable, mais plutôt avec quelle perfection va l'être.

L'objectif du présent travail est de synthétiser des hétérocycles à intérêt thérapeutique. Vu l'importance des systèmes azolés, nous nous sommes intéressés aux composés : 1*H*-benzimidazole, 2-aminobenzothiazole et le 1,2,4-triazole-3-thiole.

En premier temps, on a synthétisé le 1*H*-benzimidazole avec une bonne efficacité (rendement de 67,79 %). La modulation de la durée ou la température du chauffage ou l'utilisation d'un autre solvant de recristallisation ou encore d'autres agents adsorbants (afin de minimiser la quantité d'eau du rinçage) aurait pu l'améliorer. Le contrôle analytique du produit issu a confirmé la structure du composé en question.

Ensuite, on a voulu synthétiser le 2-aminobenzothiazole en utilisant le brome comme catalyseur, mais ceci n'a pas pu être achevé avec deux protocoles différents (utilisation de l'eau du brome et avec du brome dans l'acide acétique). On a obtenu un intermédiaire avec des caractéristiques structurales différentes.

Enfin, suite au très grand problème que rencontre les hôpitaux avec les infections nosocomiales et la multi-résistance microbienne aux antibiotiques, on a synthétisé le 1,2,4-triazole-3-thiole avec un rendement relativement bon : 42,66 %. Cette substance est ensuite identifiée et sa pureté est contrôlée, elle constituera un précurseur pour la synthèse d'autres molécules ayant des intérêts thérapeutiques variés tels que des antifongiques ou des anxiolytiques. .

Tous les produits synthétisés ont été identifiés puis leur pureté a été testée.

L'identification s'est effectuée par la mesure du point de fusion dont les résultats des produits des deux synthèses (1) et (3) étaient satisfaisants. Par contre, celui de la synthèse (2) ne l'était pas.

L'identification s'est aussi réalisée par une étude spectrale : analyse infrarouge. Cette analyse a prouvé son importance dans l'identification des groupements fonctionnels de la structure des différents produits synthétisés.

La pureté des produits est effectuée par mesure de point de fusion qui a conclu à une pureté très satisfaisante pour le 1*H*-benzimidazole, et quelques impuretés pour le produit de la

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

synthèse (3) et qui ont l'abaissé, avec des écarts faibles. Cependant, y a pas eu de fusion du produit (P2b) au banc Kofler.

La pureté a été aussi déterminée par une analyse séparative : chromatographie sur couche mince, qui a confirmé les résultats précédents.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire à proton et carbone a été réalisée pour analyser le produit (P2b). Elle a conclu à un intermédiaire dont les caractéristiques sont différentes du produit final.

Une analyse HPLC des produits synthétisés pourrait améliorer les résultats de leur pureté en identifiant la présence des impuretés spécifiques et en déterminant leur teneur. Elle permet également de les doser en substances actives. Seulement elle nécessite la disponibilité des étalons.

L'intérêt thérapeutique des produits synthétisés pourrait être démontré par des essais précliniques sur culture cellulaire (pour l'activité cytotoxique) ou sur animaux de laboratoire (pour l'activité anti-inflammatoire).



Annexe

Esters of aromatic acids	C-O str.	1300-1250	7.69-8.00	s.
Vinylic and phenolic acetates	C-O str.	1220-1200	8.20-8.33	s.
Esters of α , β unsat. aliphatic acids	C-O str.	1310-1250	7.63-8.00	s.
d) Aldehydes	C-H str., asym.	2880-2650 975-780	3.47-3.77 10.26-12.82	w.-m., d. w.
e) Ketones				
CH ₃ -CO	CH ₃ def.	1360-1355	7.35-7.38	s.
CH ₂ -CO-	-CH ₂ def.	1435-1405	6.97-7.12	s.
	C=O str., overtone	3550-3200	2.82-3.13	w.
f) Amides				
primary, free NH	N-H str.	3540 - 3480 3420-3380	2.83-2.88 2.92-2.96	s. s.
bonded NH	N-H str.	3360-3320 3220-3180	2.98-3.01 3.11-3.15	m. m.
Free or bonded NH	N-H def. plus C-N str.	1650-1620 (amide II band) 1620-1590 (amide II band)	6.06- 6.17 6.17-6.29	s. s.
Secondary, free NH	N-H, cis str. N-H, trans str.	3440-3420 3460-3430	2.91-2.93 2.89-2.92	s. s.
bonded NH	N-H, cis str. N-H, trans str. N-H, cis and trans. str. N-H def. (amide V band)	3180-3140 3330-3270 3100-3070 Ca.700 (amide V band)	3.15-3.19 3.00-3.06 3.23-3.26 Ca 14.30	m. m. w. conc. dependent
	N-H def. plus C-N str.	1305-1200 (amide III band)	7.67-8.33	m.
Acyclic compound	N-H def. plus C-N str.	1570-1515 (amide II band) 1550-1510 (amide II band)	6.37-6.60 6.45-6.62	s. s.

10. Compounds containing nitrogen-oxygen bond

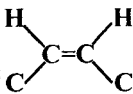
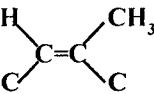
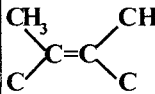
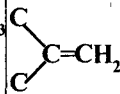
Nitrates (O-NO ₂),	NO ₂ str.. asym	1590-1500	6.29-6.67	s.
nitramines.nitro	NO ₂ , str.. sym.	1390-1250	7.20-8.00	w.
(compounds CC-NO ₂)	C-N vib.	920-830	10.88-12.05	m., -s
Nitroso compounds	(R-C-N=O)			
alkyl, aromatic	N=O str.	1550-1500	6.45-6.67	s.
(α-halogeno, aliphatic	N=O str.	1620-1560	6.17-6.47	s.
Nitrites (R-O-N=O)				
trans form	N=O str.	1680-1650	5.95-6.05	v., -s,
	N-O str.	815-750	12.27-13.33	s.
	O-N=O def.	625-565	16.00-17.70	s.
Cis form	N = O str.	1625-1610	6.16-6.21	v., s.
	N-O str.	850-810	11.76-12.35	s.
	O-N=O def.	690-615	14.49-16.26	s.
	overtone	3360-3220	2.98-3.11	m.
Nitrosamines	N=O str.	1500-1480	6.67-6.76	s.Vapor
				phase
(R-N-N=O)		1460-1440	6.85-6.94	s. solution
				phase
	N-N str.	Ca. 1050	Ca. 9.52	s.
	N-N = 0 def.	Ca. 660	Ca. 15.15	s.
Azoxy comp.	N-O str.	1310-1250	7.63-8.00	m., -s.
(R-N-N-O)				

11. Sulfur compounds

	S-H str.	2600-2550	3.85-3.92	w.
	C-S str.	700-570	14.18-17.54	w.
	C= S str.	1675-1130	5.97-8.85	s.
Thioketone	C= S str.	1250-1020	8.0-9.8	s
Thioamide	C= S str.	1300-1100	7.69-9.9	s.
Covalent sylfates	S=O str., sym..	1440-1350	6.94-7.41	s.
(RO) ₂ SO ₂	S=O str., asym.	1230-1150	8.13-8.70	s.
Covalent sylfonates	S=O str. sym.	1420- 1330	7.04-7.52	s.
(R ₁ -O-SO ₂ -R ₂)	S=O str.. asym.	1200-1145	8.33-8.73	s.
Sulfonyl chlorides	S=O str., sym.	1375-1340	7.27-7.46	s.
(R-SO ₂ Cl)	S=O str.. asym.	1190-1160	8.40-8.62	s.
Sylfonamides	S=O str.. sym.	1370-1300	7.30-7.69	s.

3400-3200	2.94-3.13	m. d	Amino acid salts	NH ₂ str.
3400-3095	2.94-3.23	m.	Amines, imines, associated	N-H str.
3390-3255	2.95-3.07	m.	Amido acids	N-H str.
3380-3150	2.96-3.18	m., mlt.	Charged amine derivatives	NH ₃ ⁺ str.
3360-3180	2.97-3.15	m., d.	Amides, bonded NH (primary)	N-H str. N-H str.
3330-3270	3.00-3.06	m.	Sec. amides, bonded (trans)	N-H str.
3310-3300	3.02-3.03	m.	Alkynes (RC≡CH)	C-H str.
3300-2500	3.00-4.00	w., br.	R-COOH, bonded OH	O-H str.
3200-1700	3.13-5.88	w., br.	R-OH, Ar-OH, chelate	O-H str.
3175-3135	3.15-3.19	m.	Sec. amides, bonded NH (cis)	N-H str.
3150-3050	3.18-3.28	w.	Ethers -CH=C-O- and C=CH-O-	C-H str.
3130-3030	3.20-3.30	m.	Amino acids, hydrochlorides	NH ₃ ⁺ str.
Ca. 3100	ca. 3.23	v.	Tropolones	O-H str.
3100-3070	3.23-3.26	w.	Amides, bon. NH (cis)	N-H str.
3095-3075	3.23-3.25	m.	Alkenes (CHR=CH ₂)	RC-H str.
3085-3040	3.24-3.29	v.	Alkanes (-CH ₂ -, cyclopropane)	C-H str.
3085-3030	3.24-3.30	w.-m, mlt.	Aromatic homocyclic (=C-H)	C-H str.
3075-3020	3.25-3.31	s.	Pyridines, quinolines (=C-H)	C-H str.
3060-3010	3.27-3.32	s.	Pyrimidines, purines (=C-H)	C-H str.
3050-2995	3.28-3.34	w.	Ethers, epoxides	OC-H str.
3040-3010	3.29-3.32	m	Alkenes (CHR=CH ₂ , CHR ₁ =CHR ₂ , cis or trans, CR ₁ R ₂ =CH ₂)	C-H str.
3030-2500	3.30-4.00	w., mlt.	Amino acid hydrochlorides	

Table 2.2b: C=C Stretching frequencies in cyclic and acyclic systems cm^{-1}

Ring or Chain				
Chain cis	1661			
Chain trans	1676	1681	1672	1661
Three membered ring	1641		1890	1780
Four membered ring	1566		1685	1678
Five membered ring	1611	1658	1686	1657
Six membered ring	1649	1678	1685	1651
Seven membered ring	1651	1673		
Eight membered ring	1653			

All rings have cis double bonds

Table 2.3: Absorption frequencies typical of aromatic homocyclic compounds:

Aromatic compound	Vibration mode	Frequency, cm^{-1}	Wave-length, μ	Relative Intensity	
Monosubstituted	=C-H str. (Multiple bands)	3080-3030	3.24-3.33	w-m	
	(five adjacent hydrogen atoms)	C=C str. (ring stretching)	1604 \pm 3	6.25-6.22	v
			1585 \pm 3	6.31-6.30	v
			1510 \rightarrow 1480*	6.62 \rightarrow 6.75	v
			1452 \pm 4	6.87-6.91	v
	C-H i-p def.	1177 \pm 6(2,5 vs 3,6)	8.45-8.54	w	
		1156 \pm 5(3,5 vs 4)	8.61-8.69	w	
1073 \pm 4(2,6 vs 3,4,5)		9.28-9.36			
C-H o-o-p def.	1027 \pm 3(2,3 vs 5,6)	9.71-9.77	w		
	751 \pm 15	13.06-13.58	s		
	697 \pm 11	14.1-14.58	s		
1, 2-Disubstituted (four adjacent hydrogen atoms)	=C-H str. (multiple bands)	3080-3030	3.24-3.33	w-m	
		1607 \pm 9	6.26-6.19	v	
	C=C str. (ring stretching)	1577 \pm 4	6.33-6.36	v	
		1510 \rightarrow 1460	6.85-6.62	v	
		1447 \pm 10	6.87-6.96	v	
C-H i-p def.	1269 \pm 17 (all clockwise)	7.77-7.99	w		

Table 2.6: Vibration modes of amines and amino acids (frequency in cm^{-1})

Compound	N-H stretching		N-H deformation	C-N stretching	C=O stretching	C-O stretching	Other vibrations and remarks
	asym	sym					
Primary amines	3550-3350 (2.82-2.99 μ)	3450-3250 (2.90-3.08 μ)	1650-1580 (6.06-6.33 μ)	1220-1020 (ali) (8.2-9.8 μ) 1340-1250 (aro) (7.46-8.0 μ)			Shoulder at 3200 (3.12 μ), overtone of 1610 (6.21 μ) band N-H wagging strong band at 850-750 (11.76-13.34 μ)
Secondary amines	3550-3350 (2.82-2.99 μ)		1650-1550 (6.06-6.45 μ)	1350-1280 aro (7.41-7.81 μ)			N-H wagging strong band at 750-700 (13.34-14.29 μ) - N-H def. band often masked by aromatic band in aromatic compounds
Tertiary amines				1380-1260 aro (7.24-7.94 μ)			N-Me band in secondary and tertiary amines, observed at 2820-2760 (3.54-3.62 μ)
Amine hydrochloride chloride	About 3380, (2.96 μ) NH_3^+ str.		About 1600 (6.25 μ) asym.				

Résumé

Les médicaments mis sur le marché mondial sont, pour la plupart, des hétérocycles. Les hétérocycles azotés, en particulier, présentent une gamme variée d'activités biologiques en raison notamment de leurs similitudes avec de nombreuses molécules naturelles et synthétiques ayant des activités biologiques connues, en comprenant des triazoles, des benzothiazoles, des benzimidazoles. L'objectif principal de notre travail est la synthèse et l'identification de certains dérivés fonctionnalisés des systèmes hétérocycliques azotés : le benzimidazole, le 2-aminobenzothiazole et le 1,2,4 triazole-3-thiole.

Les produits ainsi obtenus, seront d'abord identifiés par mesure du point de fusion, spectroscopie infrarouge et RMN ; ensuite, leur pureté est déterminée par mesure du point de fusion et par chromatographie sur couche mince. Les résultats ont conclu à un rendement satisfaisant pour la première synthèse mais médiocre pour la dernière, alors que la deuxième n'a pas pu être achevée. La pureté du benzimidazole et du 1,2,4-triazole-3-thiole était excellente.

Mots clés : hétérocycle, synthèse, pureté, benzimidazole, 2-aminobenzothiazole, 1,2,4-triazole-3-thiole.

Abstract

The drugs on the world market are, for the most part, heterocycles. Nitrogen heterocycles, in particular, have a diverse range of biological activities, in particular because of their similarities with many natural and synthetic molecules with known biological activities, including triazoles, benzothiazoles, benzimidazoles.

The main objective of our work is the synthesis and identification of some functionalized derivatives of nitrogenous heterocyclic systems: benzimidazole, 2-aminobenzothiazole and 1,2,4-triazole-3-thiole. The products thus obtained will be firstly identified by measurement of the melting point, infrared spectroscopy and NMR; then, their purity is determined by measuring the melting point and by thin layer chromatography.

The results showed a satisfactory performance for the first synthesis but poor for the last, while the second could not be completed. The purity of benzimidazole and 1,2,4-triazole-3-thiole was excellent.

Key words: heterocycle, synthesis, purity, benzimidazole, 2-aminobenzothiazole, 1,2,4-triazole-3-thiole.

ملخص

الأدوية في السوق العالمية في معظمها مركبات حلقية غير متجانسة. حيث أن للمكونة منها على النيتروجين - على وجه الخصوص - مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية، لا سيما بسبب تشابهها مع العديد من الجزيئات الطبيعية والاصطناعية ذات الأنشطة البيولوجية المعروفة، بما في ذلك التريازول، والبنزوثيازول، والبنزيميدازول.

الهدف الرئيسي من عملنا هو تخليق وتحديد بعض المشتقات الوظيفية للأنظمة غير المتجانسة النيتروجينية: بنزيميدازول، 2-أمينوبنزوثيازول و 1،2،4-تريازول-3-ثيول.

يتم تحديد المنتجات التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة أولاً عن طريق قياس نقطة الانصهار، التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء وبالرنين المغناطيسي النووي؛ ثم يتم تحديد درجة نقاءها عن طريق قياس نقطة الانصهار والرسم اللوني على طبقة رقيقة.

كانت النتائج مرضية بالنسبة للتركيب الأول لكنها ضعيفة بالنسبة للأخير، بينما تعذر إكمال الثاني. حيث أن درجة نقاوة

البنزيميدازول و 1،2،4-تريازول-3-ثيول ممتازة.

الكلمات المفتاحية: المركبات الحلقية غير المتجانسة، التركيب، درجة النقاوة، البنزيميدازول، 2-أمينوبنزوثيازول، 1،2،4-تريازول-3-ثيول

Références Bibliographiques

1. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition.* By Theophil Eicher and Siegfried Hauptmann. 2003.
2. Christopher A. Lipinski, F.L., Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney, *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* *Advanced Drug Delivery Reviews* 46 (2001) 3–26.
3. Thiophil, E.; Siegfried H., *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, 2nd Edition,* Wiley, Weinheim, 2003.
4. R.W. DeSimone, K.S.C., S.A. Mitchell, J.W. Darrow and D.A. Pippin, *Privileged Structures: Applications in Drug Discovery.* *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2004, 7, 473-493.
5. al., M.R.A.e., *Design, Synthesis and Anticancer Screening of Novel Benzothiazole-Piperazine-1,2,3-Triazole Hybrids.* *Molecules* 2018, 23, 2788.
6. BONNETT, R., *THE CHEMISTRY OF THE VITAMIN B12 GROUP.* Chemistry Department, Queen Mary College, University of London, London, E.1, England, 196s: p. 33.
7. Wakode, K.A.a.S., *Development of drugs based on Benzimidazole Heterocycle: Recent advancement and insights.* *International Journal of Chemical Studies:* p. 11.
8. John Wiley & Sons, I., Hoboken, New Jersey, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary Sixteenth Edition.* 2016: p. 1565.
9. David R. Lide, ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005,* Press, Boca Raton, FL, 2005.
10. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
11. WRIGHT, J.B., *THE CHEMISTRY OF THE BENZIMIDAZOLES* Research Laboratories, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1951: p. 143.
12. JOULL, D.J.R.A.M.M., *The Ionization Constants, Ultraviolet and Infrared Spectra of Some Substituted Benzimidazoles.* *The Journal of Organic Chemistry*, 1964. **29**(2): p. 38.
13. Ralph, D.H.a.J.T., *The Infrared Spectra of Some Benzimidazoline-2-thiones and Benzimidazol-2-yl Sulphides.* *J. Chem. Soc.*, 1967 **B**: p. 2.
14. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
15. Li, J.J., *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery* 2013.
16. Rathod, C.P., Rajurkar, R. M., Thonte, S.S., 2013. *Indo American Journal of and - Pharmaceutical Research.* 3(2).
17. S.R. Rithe, R.S.J.a.S.S.U., *ONE POT SYNTHESIS OF SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR CHARACTERIZATION* RASĀYAN *J. Chem.* (8)02, 213 -217, 2015.
18. Singh VK and Parle A: *The intriguing benzimidazole: a review.* *Int J Pharm Sci & Res* 2019; 10(4): 1540-52. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1540-52.
19. Kiumars Bahrami, M.M.K., and Fardin Naali, *Mild and Highly Efficient Method for the Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles.* *J. Org. Chem.* 2008, 2008: p. 3.
20. Alaqeel, S.I., *Synthetic approaches to benzimidazoles from O-phenylenediamine.* *Journal of Saudi Chemical Society*, 2016: p. 25.
21. Gareth S. Getvoldsen, N.E., and Sharon A. Stone-Elander, *UV Monitoring of Microwave-Heated Reactions—A Feasibility Study.* *Chem. Eur. J.* 2002, 8, No. 10.
22. Snehlata Yadav*, B.N.a.H.k., *Perspectives of Benzimidazole Derivatives as Anticancer Agents in the New Era.* *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2016: p. 23.
23. Scott D. Mills, W.Y., and Kathleen MacCormack, *Molecular Characterization of Benzimidazole Resistance in Helicobacter pylori.* *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 2004: p. 7.

Références Bibliographiques

24. MINERVA LEZCANO, W.A.-S., * MERCEDES NOVO, and A.J.V.Z.T. EUGENIO RODRIÁGUEZ-NUÑEZ, *Complexation of Several Benzimidazole-Type Fungicides with α - and β -Cyclodextrins*. J. Agric. Food Chem, 2002: p. 5.
25. Limaye, P.A.D.a.S.A., *Design and Synthesis of Mannich bases as Benzimidazole Derivatives as Analgesic Agents*. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2015: p. 12.
26. Mishra, A.K.T.A., *Synthesis and antiviral activities of N-substitued-2-substitued-benzimidazole derivatives* Indian Journal of Chemistry 2005: p. 5.
27. Kalyankar TM *, P.S., Wadher SJ, Tiprale PS and Shinde GH., *Review on Benzimidazole Derivative*. International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences, 2012: p. 10.
28. Najim A. Al-Masoudia, N.N.A.J., Layla J. Abbasc, Sadiq J. Baqirb, and a.C. Pannecouqued, *Synthesis and anti-HIV Activity of New Benzimidazole, Benzothiazole and Carbohyrazide Derivatives of the anti-Inflammatory Drug Indomethacin*. Zeitschrift fur Naturforschung, , 2011: p. 8.
29. N. R. Thimme Gowda , C.V.K., Kishore K. Chiruvella , Omana Joy , and S.C.R. Kanchugarakoppal S. Rangappa *Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1Hbenzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 4594–4600.
30. Pu Xiang , T.Z., Liang Wang, Chang-Yan Sun, Jing Hu, Ying-Lan Zhao and Li Yang, *Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary in Vitro Biological Evaluation*. Molecules 2012, 17, 873-883.
31. Karthikeyan, C. et al., *Synthesis and biological evaluation of 2-(phenyl)-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acids and its methyl esters as potent anti-breast cancer agents*. Arabian Journal of Chemistry (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.07.003>.
32. Yeong Keng Yoon , M.A.A., Ang Chee Wei , Tan Soo Choon , Hasnah Osman , and A.N.S. Keykavous Parang *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22 (2014) 703–710, *Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as sirtuin inhibitors with antitumor activities*.
33. Yu Luo , J.-P.Y., Li Yang , Chun-Lan Feng , Wei Tang , Gui-Feng Wang, Jian-Pin Zuo , Wei Lu, *Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as inhibitors of hepatitis B virus*. Bioorganic & Medicinal Chemistry 18 (2010) 5048–5055.
34. Reyila Wubulikasimu, Y.Y., Fei Xue, Xianjin Luo, Dongping Shao, and Yuhuan Li, Rongmei Gao, and Weidong Ye, *Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole Derivatives Bearing a Heterocyclic Ring at 4/5 Position*. Bull. Korean Chem. Soc. 2013, Vol. 34, No. 8 2297.
35. R. Sawant and D. Kawade: *Synthesis and biological evaluation of some novel 2-phenyl benzimidazole-1-acetamide derivatives as potential anthelmintic agents*, Acta Pharm. 61 (2011) 353–361.
36. Yeong Keng Yoon, M.A.A., Tan Soo Choon, Rusli Ismail, and R.S.K. Ang CheeWei, Hasnah Osman, and Farzana Beevi, *Antituberculosis: Synthesis and Antimycobacterial Activity of Novel Benzimidazole Derivatives*. BioMed Research International Volume 2013, Article ID 926309, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/926309>.
37. Parikh, D.J.K., *Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents*. Med Chem Res (2014) 23:1290–1299.
38. Yadav, S.G.a.G., *Molecular Docking Studies of Novel Benzimidazole Analogs as HIV-1-RT Inhibitors with Broad Spectrum Chemotherapeutic Properties*. International Journal of Drug Design and Discovery Volume 4 • Issue 4 • October–December 2013. 1193-1213.

Références Bibliographiques

39. Geeta Yadav, S.G., Sankaran Murugesan and Abhimanyu Dev, *Synthesis, Anti-HIV, Antimicrobial Evaluation and Structure Activity Relationship Studies of Some Novel Benzimidazole Derivatives*. *Anti-Infective Agents*, 2015, 13, 65-77.
40. Balaji S. Londhe, U.R.P., Jyotirling R. Mali, and Ramrao A. Mane, *Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles Catalyzed by Biomimetic Catalyst, β -Cyclodextrin*. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, Vol. 31, No. 8.
41. Batey, G.E.a.R.A., *Parallel Synthesis of a Library of Benzoxazoles and Benzothiazoles using Ligand-Accelerated Copper-Catalyzed Cyclizations of ortho-Halobenzanilides*. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1802-1808.
42. Padmavathi P.Prabhu, S.P., C.S.Shastry, *Synthesis and Biological Evaluation of Schiff's Bases of Some New Benzothiazole Derivatives as Antimicrobial Agents*. *Int.J. ChemTech Res.* 2011,3(1).
43. Jitender K Malik , F.V.M., B. K. Nanjwade, Sanjiv Singh, Pankaj Purohit, *Review of the 2-Amino Substituted Benzothiazoles: Different Methods of the Synthesis*. *Der Pharmacia Lettre*, 2010: 2 (1) 347-359
44. PRIYANKA , N.K.S., KESHARI KISHORE JHA, *BENZOTHIAZOLE: THE MOLECULE OF DIVERSE BIOLOGICAL ACTIVITIES*. *International Journal of Current Pharmaceutical Research Vol 2, Issue 2, 2010*.
45. M. Vedavathi, B.S., G. M. Sreenivasa, E. Jayachandran, *Synthesis, Characterization and Anti-microbial activity of Fluoro benzothiazole incorporated with 1,3,4-Thiadiazole*. *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol.2(1), 2010, 53-63.
46. Paul W. BOWYER, R.S.G., Munira GRAINGER, Chrislaine WITHERS-MARTINEZ,Sasala R. WICKRAMSINGHE, Edward W. TATE, Robin J. LEATHERBARROW, Katherine A. BROWN,Anthony A. HOLDER and Deborah F. SMITH, *Molecules incorporating a benzothiazole core scaffold inhibit the N-myristoyltransferase of Plasmodium falciparum*. *Biochem. J.* (2007) 408, 173–180.
47. KP Bhusari¹, N.A., PB Khedekar¹, MK Kale² and RP Bhole, *Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some new 4-amino-N-(1, 3-Benzothiazol-2-yl) benzenesulphonamide derivatives*. *Asian J. Research Chem.* 1(2): Oct.-Dec. 2008.
48. Pawan Kumar Pareek, M., Prashant Kriplani, Ravikant, and Kishan Gopal Ojha, *Rapid Synthesis and Biological Activities of Some New Benzothiazol-2-Ylhexahydro-S- Triazine Derivatives*. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 185:1338–1345, 2010.
49. Devmurari V.P., P.S., Goyani M.B., Nandanwar R.R.,Jivani N.P., Perumal P, *Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzothiazole Derivatives*. *Int.J. ChemTech Res.* 2010,2(1).
50. R. Paramashivappa, P.P.K., P. V. Subba Rao and A. Srinivasa Rao, *Design, Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole/Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives as Cyclooxygenase Inhibitors*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 657–660.
51. Sreenivasa G.M., J.E., Shivakumar, B., Jayaraj Kumar K, Vijay Kumar M.M.J., *Synthesis of Bioactive Molecule Fluoro Benzothiazole Comprising Potent Heterocyclic Moieties for Anthelmintic Activity*. *Arch Pharm Sci & Res Vol 1 No 2 150 - 157 October 2009*.
52. Srinivasan R. Nagarajan, G.A.D.C., Daniel P. Getman,Hwang-Fun Lu, James A. Sikorski,y Jeffrey L. Walker,a Joseph J. McDonald,Kathryn A. Houseman, Geralyn P. Kocan, Nandini Kishore, Pramod P. Mehta,Christie L. Funkes-Shippya and Lisa Blystone, *Discovery of Novel Benzothiazolesulfonamides as Potent Inhibitors of HIV-1 Protease*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (2003) 4769–4777.
53. Rangappa S. Keri, M.R.P., Siddappa A. Patil, Srinivasa Budagumpi, *A comprehensive review in current developments of benzothiazolebased molecules in medicinal chemistry*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 89 (2015) 207e251.
54. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
55. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.002.179>.
56. <https://www.epa.gov/chemicals-under-tsca>.

Références Bibliographiques

57. Siddiqui, R.A.a.N., *Biological Aspects of Emerging Benzothiazoles: A Short Review*. Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry Volume 2013, Article ID 345198, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/345198>.
58. Hegerschoff, H., *Einwirkung von Halogenen auf Thioharnstoffe Chem. Ber., 1901; 34; 3130-3135*.
59. Masaki Matsui, Y.M., Mitsugu Kushida, Kazumasa Funabikifl Hiroshige Muramatsu, Katsuyoshi Shibata, Kazuo Hirota, Masahiro Hosoda & Kazuo Tai *Second-Order Optical Nonlinearity of 6-(Perfluoroalkyl)benzothiazolylazo Dyes Dyes and Pigments*, Vol. 38, Nos 1-3, pp. 57~:~4, 1998
60. Neelam P. Prajapati, R.H.V., Mayuri A. Borad and Hitesh D. Patel, *Recent advances in the synthesis of 2-substituted Benzothiazoles: A Review*. Royal Society of Chemistry.
61. Shaikh Zeba K. Hisamoddin, S.P., Sharma Prachi Yogesh, Patel Nilam U, *BENZOTHIAZOLE THE MOLECULE OF DIVERSE BIOLOGICAL ACTIVITIES*. Impact factor: 0.3397/ICV: 4.10
62. Batey, G.E.a.R.A., *Copper- and Palladium-Catalyzed Intramolecular Aryl Guanidinylation: An Efficient Method for the Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles*. ORGANIC LETTERS 2003 Vol. 5, No. 2 133-136.
63. Manjusha S Sanap, N.S.D., Shashikant R Pattan, Deepak S Musmade ,Mangesh Hole, Santosh R Butle and Santosh S Dengale, *BENZOTHIAZOLE IT'S CURRENT PHARMACOLOGICAL PROFILE AND METHODS OF SYNTHESIS* Pharmacologyonline 1: 238-244 (2010)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizamy/>.
64. Supuran, C.T., *Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators*. Nat Rev Drug Discov 2008 ; 7: 168 - 181 .
65. M. E. SCHEETZ II, D.G.C., AND M. R. SCHINITSKY, *Frentizole, a Novel Immunosuppressive, and Azathioprine: Their Comparative Effects on Host Resistance to Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Herpes Simplex Virus, and Influenza (Ann Arbor) Vfrus*. INFECTION AND IMMUNITY, Jan. 1977, p. 145-148 American Society for Microbiology Vol. 15, No. 1.
66. Shi-Wei Chen, Z.-R.L., , Xiang-Yuan Li,, *Prediction of antifungal activity by support vector machine approach*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM 731 (2005) 73–81.
67. Iduna Fichtner, A.M., Curtis Hose, Malcolm F.G. Stevens, and Tracey D.Bradshaw, *The experimental antitumor agents Phortress and Doxorubicin are equiactive against human-derived breast carcinoma xenograft models*. Breast Cancer Research and Treatment 87: 97–107, 2004.
68. Bollikonda Satyanarayana, M.S., K. Siva Kumari, D. P. Lokamaheshwari, Ch. Sridhar, R. Ravishankar, A. Nageswari, and P. Pratap Reddy, *Synthesis and spectral characterization of related compounds of riluzole, an amyotrophic lateral sclerosis drug substance*. ARKIVOC 2008 (xiv) 109-114.
69. E. S. Voropai, M.P.S., K. N. Kaplevskii,A. A. Maskevich,V. I. Stepuro, O. I. Povarova, I. M. Kuznetsova, K. K. Turoverov,A. L. Fink,d and V. N. Uverskii, *SPECTRAL PROPERTIES OF THIOFLAVIN T AND ITS COMPLEXES WITH AMYLOID FIBRILS*. Journal of Applied Spectroscopy, Vol. 70, No. 6, 2003.
70. Rumiko TANAKA, T.K., and Noriaki HIRAYAMA, *Structure of Tiaramide ANALYTICAL SCIENCES 2007, VOL. 23* The Japan Society for Analytical Chemistry.
71. Qiuping Ding, X.-G.H., § and Jie Wu, *Facile Synthesis of Benzothiazoles via Cascade Reactions of 2-Iodoanilines, Acid Chlorides and Lawesson's Reagent*. J. Comb. Chem. 2009, 11, 1047–1049.
72. Suk-June Choi, H.J.P., Sang Kook Lee, Sang Woong Kim, Gyoonee Hanc and Hea-Young Park Choo, *Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory activity*. Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 1229–1235.
73. Zhao Wang , X.-H.S., Jia Wang , Tian Zhou , You-Zhi Xu , Ting-Ting Huang , Yan-Fang Li ,Ying-Lan Zhao , Li Yang , Sheng-Yong Yang , Luo-Ting Yu , Yu-Quan Wei, *Synthesis, structure–activity relationships and preliminary antitumor evaluation of benzothiazole-2-thiol derivatives as novel apoptosis inducers*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 21 (2011) 1097–1101.

Références Bibliographiques

75. Derya Osmaniye , S.L., Abdullah Burak Karaduman , Sinem Ilgin ,Yusuf Özkay ,ID and Zafer Asım Kaplancıklı *Synthesis of New Benzothiazole Acylhydrazones as Anticancer Agents*. *Molecules* 2018, 23, 1054; doi:10.3390/molecules23051054.
76. Ays, egül Akbay, I.I.Ö., Özlem Temiz-Arpaci, Esin Aki-Sener, and Ismail Yalc, in, *Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 53, Nr. 4, 266–271 (2003).
77. Nehru, S.P.a.K., *Synthesis and In Vitro Antimicrobial Activity of Some New 4-Amino-N-(1,3-Benzothiazol-2-yl) benzenesulphonamide Derivatives* *Asian J. Research Chem.* 1(2): Oct.-Dec. 2008.
78. B. RAJEEVA, N.S.a.S.M.S., *Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Substituted Benzothiazole Derivatives*. *E-Journal of Chemistry* 2009, 6(3), 775-779.
79. Parminder Kaur , R.K., Manish Goswami, *A REVIEW ON METHODS OF SYNTHESIS OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES*. *Int. Res. J. Pharm.* 2018, 9 (7).
80. Aanchal Kashyap, O.S., *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules. Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents*.
81. Suresh Maddila, R.P.a.S.B.J., *1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity*. *Letters in Organic Chemistry*, 2013, 10, 693-714.
82. K. R. Cartert, R.D.M.a.J.L.H., *Synthesis and properties of imide-aryl ether 1,2,4-triazole random copolymers*. *POLYMER*, 1993, Volume 34, Number 4.
83. Rakesh Kumar, M.S.Y., Saurabh Chaturvedi, Atul Srivastava, *Triazole as Pharmaceuticals Potentials*. *Int.J.PharmTech Res.*2013,5(4).
84. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16, 465-489, *Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review*. Ramandeep Kaur, Ashish Ranjan Dwivedi, Bhupinder Kumar and Vinod Kumar.
85. Shubham Pratap, D.R.B., Md. Sharfaraj Nawaz, *Therapeutic quest of 1, 2, 4- triazole and its derivatives: A review*. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research* 2(3) 2017; 52-56.
86. Atkinson MR, P.J.B., *Triazoles. Part II. N-Substitution of Some 1 ; 2 : 4-Triazoles*. *Journal of the Chemical Society*: 1954, 141.
87. S, .Güniz Küçükgüzel*, P.Ç.-S., *Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 97 (2015) 830e870.
88. L. Labanauskas , E.U., P. Gaidelis , A. Brukštus, *Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity*. *IL FARMACO* 59 (2004) 255–259.
89. *Beyer, H.; Friedrich, C.; Busse, G. Liebigs Ann. Chem.* 1960, 637, 135.
90. HUSEBY, K.T.p.A.R.M., *1,2,4-Triazoles. XVI. Derivatives of the s-Triazolo[3,4- b][1,3,4] thiadiazole Ring System*. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3528.
91. *Reid, J. R.; Heindel, N. D. J. Heterocycl. Chem.* 1976, 13, 925.
92. S. M. Golovlyova, Y.A.M., E. M. Alov, D. B. Kobylinsky, and V. V. Ermolaeva, *SYNTHESIS OF NOVEL FIVE-MEMBERED NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS FROM DERIVATIVES OF ARYLSULFONYL- AND ARYLTHIOACETIC AND -PROPIONIC ACIDS*. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 37, No. 9, 2001.
93. *Sung, K.; Lee, A. R. J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 1101.
94. Surendra S. Parmar, A.K.G., H. H. Singh, and T. K. Gupta *Benzimidazolyl- 1,2,4(H)-triazoles as Central Nervous System Depressants* *Journal Of Medicinal Chemistry*, 1972, Vol. 15, No. 9
95. al, k.e., *5-Aryl-3-(alkylthio)-4H- 1,2,4-triazoles as Selective Antagonists of Strychnine-Induced Convulsions and Potential Antispastic Agents*. *J. Med. Chem.* 1994,37, 125-132.
96. *Kane, J. M.; Dalton, C. R.; Staeger, M. A.; Huber, E. W. J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32,183.

Références Bibliographiques

97. Nguyen, R.M.a.T.-H., *Reactions of Sulfur Monochloride with some Aromatic Aldehyde Semicarbazones and Thiosemicarbazones: New Syntheses of Substituted 2,4-Dihydro- 1,2,4-triazolo-3-ones, 2,4-Dihydro- 1,2,4-triazole-3-thiones and 2-Amino- 1,3,4-Oxadiazoles*. J. Heterocyclic Chem., 23, 881 (1986).
98. al, A.A.A.e., *Hydrazinecarbothioamide group in the synthesis of heterocycles*. ARKIVOC 2009 (i) 150-197.
99. Silvia Schenone, O.B., Angelo Ranise, Francesco Bondavalli, Walter Filippelli, Francesca Rossi, Giuseppe Falcone, *Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones*. Il Farmaco 53 (1998) 590-593.
100. Alaa A. Hassan, E.M.E.-S., and Ashraf H. Abou-Zied, *Heterocyclization of Acylthiosemicarbazides* J. Heterocyclic Chem., 49, 38 (2012).
101. Xian-Long Wang, K.W., Cheng-He Zhou, *Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities*. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 4631-4639.
102. PRASAD, D.A., N.; KUMAR, R.; NATH M, *Synthesis of Novel Heteroarenes Based [1,2,3]-Triazoles via Click Chemistry and Their Evaluation for Antibacterial Activity*. Indian J. Chem 51 (2012) 5, 731-738.
103. Xiang Li, X.-Q.L., He-Mei Liu, Xue-Zhang Zhou and Zhi-Hui Shao, *Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing γ -butenolide moiety*. Organic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 2:26.
104. KAMELIA M. AMIN, M.I.E.-Z., MANAL M. ANWAR, MOHSEN M. KAMEL and MAALY H. MOHAMED, *SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF NOVEL TETRALIN-6-YLPYRIDINE AND TETRALIN-6-YLPYRIMIDINE DERIVATIVES*. Drug Research, Vol. 66 No. 3 pp. 279-291, 2009.
105. al, A.A.S.e., *IN-SILICO DESIGN, SYNTHESIS AND IN VITRO ANTICANCER EVALUATION OF SOME NOVEL 1, 2, 4 - TRIAZOLE DERIVATIVES* The Experiment, 2014, Vol. 21(1), 1439-1452.
106. B. A. Baviskar, S.S.K., S. L. Deore and M. R. Shiradkar, *Synthesis of clubbed Triazolyl Indeno[1,2-C]Isoquinolines as an Novel Anticancer Agent* Der Pharmacia Sinica, 2012, 3 (1):24-30.
107. Ya-Ping Hou, a.a., *Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors*. Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 5948-5954.
108. Olcay BEK' IRCAN, B.K., Murat KUC, UK, *Synthesis and Anticancer Evaluation of Some New Unsymmetrical 3,5-Diaryl-4H-1,2,4-Triazole Derivatives*. Turk J Chem 30 (2006), 29 - 40.
109. Sudeep K. Mandal, D.S., Vibhor K. Jain, Bindu Jain, *SYNTHESIS AND ANTITUBERCULAR ACTIVITY OF SOME TRIAZOLE DERIVATIVES OF PROPYL GALLATE*. International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR) Vol.1(11), 2010, 465-472.
110. R.K. Mali, R.R.S., M.P. Toraskar, K.K. Mali, P.P. Naik, P. Y. Shirodkar, *Synthesis of some Antifungal and Anti-tubercular 1, 2, 4-Triazole Analogues* Int.J. ChemTech Res.2009,1(2)
111. Maste Meenaxi M., A.R., Patil P. B., Bhat A. R, *Triazolone and their Derivatives for Anti-Tubercular Activities*. Asian J. Research Chem. 4(7): July, 2011.
112. Mohd. Wasim Akhter, M.Z.H., Mohd. Amir, *Synthesis and pharmacological evaluation of 3-diphenylmethyl-6-substituted-1,2, 4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles: A condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system*. Arabian Journal of Chemistry (2014) 7, 955-963.
113. Valentina, K.I.a.P., *Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles* Der Pharma Chemica, 2010, 2 (2): 16-22.
114. DAVID G. STREETER, J.T.W., GYANESHWAR P. KHARE, ROBERT W. SIDWELL, RANDY J. BAUER, ROLAND K. ROBINS, AND LIONEL N. SIMON, *Mechanism of Action of 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-Triazole-3-Carboxamide (Virazole), A New Broad-Spectrum Antiviral Agent*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70 (1978).
115. Hanane Al Bay, a.a., *Synthesis and Biological Activity of New Triazole Compounds*. Letters in Drug Design & Discovery, 2010, 7, 41-45

Références Bibliographiques

116. Navin B. Patel , I.H.K., Smita D. Rajani, *Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles*. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 4293e4299.
117. Li-Ping Guan , X.S., Xian-Qing Deng , Ying-Chun Quan , Zhe-Shan Quan, *Synthesis and anticonvulsant activity of a new 6-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine*
European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 1746–1752
118. Nadeem Siddiqui, W.A., *Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening*. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 1536–1543.
119. ASIF HUSAIN, M.A.N.a.M.S., *Synthesis and anticonvulsant activity of some novel fused heterocyclic 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives*
Drug Research, Vol. 66 No. 2 pp. 135-140, 2009.
120. Mohamed Alswah, A.G., Ahmed El-Morsy, and Kamal El-Gamal, *Synthesis and Biological Evaluation of Some [1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinoxaline Derivatives as Novel Anticonvulsant Agents*. ISRN Organic Chemistry Volume 2013, Article ID 587054, 7 pages.
121. S. Sripriya, C.S.A.A.S., *The Inhibition Chemistry of 2-Amino, 5-Phenyl 1, 3, 4-Triazole for Aluminium in Hydrochloric Acid Solution*. IOSR Journal of Applied Chemistry .Volume 6, Issue 2 2013, PP 25-29.
122. R.V. Satyendra , K.A.V., H.M. Vagdevi , K.P. Rajesh , H. Manjunatha , A. Shruthi, *Synthesis, in vitro antioxidant, anthelmintic and molecular docking studies of novel dichloro substituted benzoxazole-triazolo-thione derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry 46 (2011) 3078-3084.
123. al, K.S.a., *Synthesis, characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles*. Turk J Chem 36 (2012) , 457 – 466.
124. Hassan, A.A.H.F., *Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Some 4-Amino-5-Phenyl-4h-1, 2, 4-Triazole-3-Thiol Derivatives*. International Journal of Applied Science and Technology Vol. 4 No. 2; March 2014.
125. Olcay Bekircan, E.M., Serdar Ülker, and Cagatay Kucuk, *Synthesis of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives Starting from 3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol with Anti-Lipase and Anti-Urease Activities*. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2014, 347, 387–397.
126. Tomasz Plech , J.J.L., Monika Wujec , Jolanta Flieger , Magdalena Pizon, *Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles*. European Journal of Medicinal Chemistry 60 (2013) 208-215.
127. al, M.Y.M.a., *Synthesis and Hypoglycemic Activity of 3-Aryl(or Pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and Some Sulfonylurea Derivatives of 4N-1,2,4-Triazoles* Journal of Medicinal Chemistry, 1971, Vol. 14, .No. 10.
128. Vandana Sharma , B.S., Rakesh Bhatia ,Mukesh Bachwani ,Rakhi Khandelwal ,Jyoti Ameta, *EXPLORING POTENTIAL OF 1, 2, 4-TRIAZOLE: A BRIEF REVIEW*. Pharmacologyonline 1: 1192-1222 (2011)
129. K.P. Barot et al., *Design, synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole-5-thione and 1,3-thiazolan-4-one derivatives of benzimidazole*, Journal of Saudi Chemical Society (2013).
130. : Hunashal, R.D. et al., *Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substituted phenoxyethyl)-4H -1,2,4-triazol-3-yl thio] acetic acid derivatives*. Arabian Journal of Chemistry (2011).
131. SALUNKHE, N.G., *GREEN SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SOME TRIAZOLE AND THIADIAZOLE* J. Curr. Chem. Pharm. Sc.: 2(2), 2012, 100-106.

Références Bibliographiques

132. al, G.V.S.K.e., *Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents.* /European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 2063–2074.
133. N.U. Gu'zeldemirci, O.K.ç.k., *Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety.* European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 63–68.
134. Shi Z, et al. *Ultrasound-assisted, one-pot, three-component synthesis and antibacterial activities of novel indole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole moieties.* C. R. Chimie (2015)
135. R. Lin, e.a., *Analogues as Novel and Potent Anticancer Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Biological Activities.* Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 48, No. 13.
136. al, X.Z.e., *Synthesis and Cytotoxicity Studies of Novel [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-amines.* Chem. Pharm. Bull. 56(7) 941–945 (2008).
137. K. Subrahmanya Bhat , B.P., D. Jagadeesh Prasad , Prashantha Naik , B. Shivarama Holla, *Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety.* European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 5066–5070.
138. Sumesh Eswaran , A.V.A., N. Suchetha Shetty, *Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety*
European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 4637–4647.
139. Jianming Xu , Y.C., Jun Zhang , Shichong Yu , Yan Zou , Xiaoyun Chai , Qiuye Wu , Dazhi Zhang , Yuanying Jiang , Qingyan Sun, *Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives.* European Journal of Medicinal Chemistry 46 (2011) 3142–3148.
140. Chandrashekar, G.V.S.K.Y.R.P.S.M., *Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents.* Med Chem Res (2013) 22:938–948.
141. Zhang, F.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.079>.
142. al, A.K.e., *Synthesis of Some Oxime Ether Derivatives of 1-(2-Naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities.* Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2006, 339, 513 – 520.
143. Saeed Emami, A.K., Mohammad Jafar Zamanib and Abbas Shafiee, *Azolychromans as a novel scaffold for anticonvulsant activity.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2006) 1803–1806.
144. al, T.A.e., *New GABA-modulating 1,2,4-oxadiazole derivatives and their anticonvulsant activity.* European Journal of Medicinal Chemistry 42 (2007) 873–879.
145. al, N.A.e., *1-[(2-Arylthiazol-4-yl)methyl]azoles as a New Class of Anticonvulsants: Design, Synthesis, In vivo Screening, and In silico Drug-like Properties.* Chem Biol Drug Des 2011; 78: 844–852.
146. Shi-Ben Wang , P.J., Fu-Nan Li c , Zhe-Shan Quan, *Synthesis and anticonvulsant activity of novel purine derivatives.* European Journal of Medicinal Chemistry 84 (2014) 574–583.
147. Jing Chen, X.-Y.S., Kyu-Yun Chai, Jin-Seok Lee, Mi-Sun Song and Zhe-Shan Quan, *Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxyl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines.* Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 6775–6781.
148. Tahmineh Akbarzadeh, S.T., Mohammad J. Khoshnoud, Bijan Shafaghic and Abbas Shafiee, *Design and Synthesis of 4H-3-(2-Phenoxy)phenyl-1,2,4-triazole Derivatives as Benzodiazepine Receptor Agonists.* Bioorganic & Medicinal Chemistry 11 (2003) 769–773.

Références Bibliographiques

149. Mashayekh, S., Rahmanipour, N., Mahmoodi, B., Ahmadi, F., Motaharian, D., Shahhosseini, S., Shafaroodi, H., Banafshe, H.R., Shafiee, A., Navidpour, L., *Synthesis, receptor affinity and effect on pentylenetetrazole-induced seizure threshold of novel benzodiazepine analogues: 3-Substituted 5-(2-phenoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazoles and 2-amino-5-(phenoxybenzyl)-1,3,4-oxadiazoles*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2014), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.041>.
150. Kahveci, B., *Synthesis of Some Novel 1,2,4-Triazol-3-one Derivatives Bearing the Salicyl Moiety and Their Anticonvulsant Activities*. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2014, 347, 449–455.
151. S. Botros, N.A. Khalil, B.H. Naguib, Y. El-Dash, *Synthesis and Anticonvulsant Activity of New Phenytoin Derivatives*, *European Journal of Medicinal Chemistry* (2012), doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.025.
152. Walsh, E.C.B.a.J.J., *Tubulin-Targeting Agents in Hybrid Drugs*. *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17, 609-639.
153. Decker, M., *Hybrid Molecules Incorporating Natural Products: Applications in Cancer Therapy, Neurodegenerative Disorders and Beyond*. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 1464-1475.
154. Prajapat, P., *Synthesis of Molecules in Modern Chemical Science: Challenge for Today*. *Curr Trends Med Chem.* 2018; 1(1): 1001.
155. Prajapat P (2017) *Utility of Drug Discovery in Medicinal and Organic Chemistry*. *Mod Chem Appl* 5
156. Talesara, P.P.a.G.L., *Synthesis and Anti-inflammatory Screening of Some Mono and Bis-Alkoxyphthalimide Linked Benzimidazole and their Quinazoline and Pyrimidine Derivatives*. *J. Heterocyclic Chem.*, 53, 1603 (2016).
157. Prajapat P, Kumawat M, Kherodiya B, Talesara GL (2016) *An expedient synthesis and antimicrobial evaluation of ethoxyphthalimido derivatives of pyrimido [4,5-e]pyrimidine analogues from 1-(1H-benzimidazol-2-yl)guanidine*. *J Indian Chem Soc* 93: 539-544.
158. Manish Chaudhary, D.P., Pawan K. Pareek, Ravi Kant, Krishan G Ojha, and Arun Pareek, *Synthesis of Some New Biologically Active Benzothiazole Derivatives Containing Benzimidazole and Imidazoline Moieties*. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, Vol. 32, No. 1 131.
159. Navin B. Patel, a.I.H.K., *Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives containing benzothiazoles as pharmacologically active molecule*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2011; 26(4): 527–534.
160. Hülya Karaca Gençer , U.A.Ç., Serkan Levent , Begüm Nurpelin Sağlık ,Bü,sra Korkut , Yusuf Özkay , Sinem Ilgin and Yusuf Öztürk, *New Benzimidazole-1,2,4-Triazole Hybrid Compounds: Synthesis, Anticandidal Activity and Cytotoxicity Evaluation*. *Molecules* 2017, 22, 507.
161. Karaali N. *Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives Containing Chlorine and Investigation of Their Antioxidant and Anti-urease Activities*. *JOTCSA.* 2018;5(2):971-80.
162. S. Tariq, P. Kamboj, O. Alam, Mohd. Amir, *1,2,4-Triazole-Based Benzothiazole/Benzoxazole Derivatives: Design, Synthesis, p38 α MAP Kinase Inhibition, Anti-Inflammatory Activity And Molecular Docking Studies*, *Bioorganic Chemistry* (2018).
163. Prakash P, Ganpat L T. *New Benzothiazole-Thiazolidinone hybrids containing Phthalimidoxy and Ethoxyphthalimide: Design, 007 Synthesis and Pharmacological Assay*. *Organic & Medicinal Chem II.* 2018; 5(4): 555673. DOI: 10.19080/OMCIJ.2018.05.555673.
164. *ADVANCED PRACTICAL MEDICINAL CHEMISTRY*, Ashutosh Kar.
165. Levine S.G. 1990 - *Identification of Unknowns by Melting Point and Thin-Layer Chromatography in Combination* - *J. Chem. Ed.*, 67, p. 972.