

PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC OF ALGERIA  
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND SCIENTIFIC RESEARCH

ZIANE ACHOUR UNIVERSITY OF DJELFA

Faculty of Exact Sciences and Computer  
Science Department of Materials Science  
Major: Organic Chemistry.



# Thesis

Presented to the Department of Material Science  
For obtaining the degree of

## LMD Doctorate

Specialty: Organic Chemistry and Natural Substances

By :

**BENMESSAOUD Hadda**

**Synthesis and Characterization of Heterocyclic Molecules  
Catalytically**

Defended on : 02 December 2021.

In front of the committee:

President :	Mr. BELKHEIRI Nadji	MC(A)	ZIANE ACHOUR DJELFA University
Supervisor :	Mr. M.B. LAHRECH,	Professor,	ZIANE ACHOUR DJELFA University
Examiners:	Mr. OUAHRANI Mohamed.R	Professor,	HAMMA LAKHDAR EI OUED University
	Mr. YOUSFI Mohamed	Professor,	AMMAR THELIDJI LAGHOAT University
	Mme. HAIOUANI Kheira	MC(A)	ZIANE ACHOUR DJELFA University
	Mme. AISSAOUI Regadia	MC(A)	ZIANE ACHOUR DJELFA University
Guest :	Mr. LAOUINI Salah Eddine	MC(A)	HAMMA LAKHDAR EI OUED University

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE ZIANE ACHOUR DE DJELFA



Faculté de sciences exactes et informatique

Département de science de la matière

Filière : Chimie Organique.



# Thèse

Présentée au Département de science de la matière  
Pour l'obtention du diplôme de

## Doctorat LMD

Spécialité : Chimie organique et substances naturelles

Par

**BENMESSAOUD Hadda**

**Synthèse et Caractérisation des Molécules Hétérocycliques  
par voie catalytique**

Soutenu le : 02 Décembre 2021.

Devant le jury :

Président :	Mr. BELKHEIRI Nadji	MC(A)	Université ZIANE ACHOUR DJELFA
Rapporteur :	Mr. M.B. LAHRECH,	Professeur,	Université ZIANE ACHOUR DJELFA
Examineurs :	Mr. OUAHRANI Mohamed. R	Professeur,	Université HAMMA LAKHDAR EI OUED
	Mr. YOUSFI Mohamed	Professeur,	Université AMMAR THELIDJI LAGHOUAT
	Mme. HAIOUANI Kheira	MC(A)	Université ZIANE ACHOUR DJELFA
	Mme. AISSAOUI Regadia	MC(A)	Université ZIANE ACHOUR DJELFA
Invité :	Mr. LAOUINI Salah Eddine	MC(A)	Université HAMMA LAKHDAR EI OUED

***Dédicace***

A la mémoire de mon grand père

A mes très chères parents : **Ahmed et Thlidja**

A mes sœurs et mes frères: **Belkacem et Mohamed**

A mon mari : **ROUIBEH Taher**

A mes très chers enfants: **Ayoub, Houcin, Arije et Ritaje**

A toute ma famille

A mes amis

Je dédie ce travail

***Remerciements***

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique et de Substance Naturelle (COSNa) de l'Université ZIANE Achour de Djelfa, sous la direction de Monsieur le Professeur **Mokhtar Boualem LAHRECH**, que je remercie très vivement, d'avoir proposé, dirigé et suivi ce sujet de recherche. Je l'exprime mes remerciements les plus sincères, pour m'avoir offert la chance de travailler avec lui et sous sa direction scientifique. Je le remercie pour son soutien et encouragement tout le long de ma thèse, ainsi que pour ses conseils, sa disponibilité, sa patience, sa confiance et sa gentillesse.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail.

Je remercie vivement **BELKHEIRI Nadji**, Maître de conférences-A- à l'Université ZIANE Achour de Djelfa pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur, **OUAHRANI Mohamed Ridha** Professeur à l'Université de **HAMMA LAKHDAR** de l'Oued, pour bien voulu participer au jury, Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

J'exprime ma gratitude à monsieur **YOUSFI Mohamed** Professeur à l'université de **HAMMA LAKHDAR AMMAR THELIDJI LAGHOUAT** d'el Oued, pour accepter de participer au jury de cette thèse en tant qu'examinateur.

Mes grands remerciements vont à madame **HAIOUANI Kheira**, Maître de conférences-A- à l'Université ZIANE Achour de Djelfa, pour accepté d'examiner ce travail de thèse. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Je tien également à exprimer mes remerciements les plus sincères aux Dr [AISSAOUI Regadia](#), Maître de conférences-A- à l'Université ZIANE Achour de Djelfa, pour avoir accepté de juger ce travail.

Ma gratitude va à Dr [LAOUIN Salah Eddine](#), Maître de conférences-A- à l'université de [HAMMA LAKHDAR](#), pour avoir accepté de participer à ce jury.

J'exprime aussi mes remerciements au Dr. [SOULI Lahcene](#) et Dr. [DJEMOUI Amar](#), Dr. [KHERKHECHE Hayat](#) pour l'aide et le temps consacré pour le bon déroulement de cette thèse.

Je remercie également tous les responsables aux laboratoires : [GUASSAB Amer](#) (ingénieur responsable aux laboratoires de la faculté sciences de la nature et de la vie du l'université ZIANE Achour de Djelfa) , [B. Aissa](#), [BOHAFEÇ, Thamer](#), Mme [H. Oumhani](#), [Nassima](#), [B. Amina](#), pour leurs soutiens et leurs collaborations.

Une pensée amicale pour tous les chercheurs du laboratoire de chimie organique et substances naturelle ([COSNA](#)).

## *Tables des matières*



## Liste des figures :

Figure. I.1 : Modification du profil réactionnel d'une réaction par la catalyse.....	8
Figure I. 2: Couches tétraédriques.....	11
Fig. 1.3: Représentation schématique d'une unité de maille.....	12
Figure I.4 : Adsorption à l'équilibre et échange ionique.....	13
Figure 1.5 : Adsorption à l'équilibre et échange ionique.....	13
Figure I.6: Structure tétraédrique et octaédrique des couches d'argile. ....	14
Figure. I. 7 : Structure générale des phyllosilicates. ....	15
Figure. I. 8: Représentation des empilements de tétraèdres siliceux et d'octaèdres alumineux d'un minérale de type 2:1.....	16
Figure. I. 9 : Structure générale d'une smectite. ....	17
Figure. I.10 : Feuillet de type 2:1 .....	22
Figure. I. 11 : Structure multi-échelle de la montmorillonite.....	23
Figure .I. 12: Modes d'associations supposés des feuillets de montmorillonite en suspension selon la théorie de Van Olphen (1964): (a) dispersion, (b) agrégation face- face, (c) association bord-face, (d) association bord-bord .....	24
Figure. I. 13: Représentation schématique de la couche interfoliaire dans le cas de cations interfoliaires hydratés . ....	25
Figure. I. 14: Argile gonflante.....	26
Figure. I. 15: Surface externe et interne d'une particule argileuse (smectite). ....	27
Figure. I. 16 : Répartition en pourcentage de l'impact économique global des nanotechnologies . ....	30
Figure. IV. 8 : Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur a T= 37°C et a pH= 6,4.....	102
Figure. IV.9 Photographes de cristallisation pour essais sans inhibition. ....	104
Figure. IV.10 Photographes de cristallisation pour essais avec inhibition.....	105

## Liste des schémas:

Schéma I. 1 : synthèse des dérivées Dihydropyrimidines .....	31
Schéma I. 2 : Synthèse de pyrimido[1,2- a]benzimidazoles et ethyl pyrimido[1,2- a]benzimidazole-3-carboxylates.....	33
Schéma. I. 3 : Synthèse de polylimonene par Maghnite - H+.....	34

Schéma. I. 4 : Réaction d'allylsilane dans les alcènes. ....	35
Schéma. I. 5 : Synthèse de l'exa (allylamino) cyclotriphosphazènes ((NC <sub>3</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> P=N) <sub>3</sub> ..	36
Schéma. I. 6 : Synthèse de l'isatint aldazine par la Maghnite-H <sup>+</sup> . ....	37
Schéma. II.1 : Pyrimido[1,2-a]benzimidazole. ....	40
Schéma. II.2 : Exemples d'activités biologiques de l'imidazo [1,2-a] pyrimidine. ....	41
Schéma II. 3 : Réaction de condensation de 2-aminobenzimidazoles. ....	42
Schéma II. 4: Réaction de 2-aminobenzimidazoles avec le cyanoacétate d'éthyle. ....	42
Schéma II. 5 : Réaction d'aldéhydes avec des β-cétoesters et 2-aminobenzimidazoles.....	42
Schéma II. 6 : Réaction de β-cétoesters avec 2-aminobenzimidazole. ....	43
Schéma II. 7 : Réaction One-pot de trois composantes.....	44
Schéma II. 8 : Réaction de Biginelli. ....	45
Schéma II. 9: Synthèse en One-pot de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole.....	46
Schéma II. 10 : Synthèse par multi-composants de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles. ....	46
Schéma II. 11 : Synthèse One-pot de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles. ....	47
Schéma II. 12 : Synthèse par base de Schiff de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles. ....	48
Schéma II. 13 : Synthèse par One-pot de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles....	49
Schéma. I. 14 : Synthèse de dérivés de dihydrodihydrobenzoimidazolo pyrimidine catalysé par MMT-HClO <sub>4</sub> nanoporeux .....	50
Schéma II. 15 : Synthèse micro-ondes de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles. ....	50
Schéma. II. 16: Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles efficaces sur le SNC. ....	51
Schéma. II. 17: Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.....	52
Schéma II. 18 : Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles ayant une activité proliférative.....	52
Schéma II. 19 : Synthèse de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles catalysé par l'acide sulfurique. ....	51
Schéma. II. 20 : Synthèse de 4-amino-2-aryl-3-cyano-1,2-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles. ....	53
Schéma. II. 21 : Synthèse de 2,4-Diméthylpyrimido[1,2-a]benzimidazole-7-yl- phenylmethenone.....	53

Schéma. II. 22 : Synthèse de cyanures de 4-oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-a] [1,3] benzimidazol-3-yle. ....	54
Schéma. II. 23 : Synthèse de dérivées de pyrimido [1,2-a] benzimidazoles.....	53
Schéma. II. 24 : Synthèse de dérivées de pyrimido [1,2-a] benzimidazoles.....	54
Schéma II. 25 : Synthèse de benzimidazole [3,2-a] pyrimidine.....	54
Schéma II. 26: Synthèse de pyrimido [1,2-a] benzimidazole a l'interaction avec l'ADN..	55
Schéma II. 27 : Réaction du 2-aminobenzimidazole avec l' arylidène malononitrile . ....	55
Schéma. II. 28: Synthèse des DHPBz ont l'activité antimicrobiennes. ....	56
Schéma. II. 29: Réaction du 2-aminobenzimidazole avec des dérivés de benzoylacétonitrile.....	56
Schéma II. 30: Réaction du 2-aminobenzimidazole avec des dérivés de 2-aryl-4-arylidène-4H-oxazol-5-ones. ....	57
Schéma III. 1: Réaction One-pot de trois composantes pour synthèse des dérivées de 1, 4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole en utilisant la Maghnite-H <sup>+</sup> . ....	61
Schéma. III. 2 : Mécanisme réactionnel.....	66

### Liste des Tableaux:

Tableau III .1: Etude de l'effet catalytique sur le rendement de la réaction.....	62
Tableau III .2: Résultats obtenus avec l'aldéhyde salysilique. ....	64
Tableau III .3: Résultats obtenus avec l'ansaldéhyde. ....	65
Tableau III .4: Résultats obtenus avec le méthoxybenzaldéhyde.....	66
Tableau IV. 7: Valeurs maximales de la variation d'absorbance, et les pentes turbidimétriques relatives aux courbes de cristallisation sans et avec inhibiteurs. ....	96
Tableau IV.8. Variation de l'absorbance avec et sans inhibiteur en fonction du temps..	101

### Spectres des produits synthétisés

<b>4a</b> .....	71
<b>4b</b> .....	73
<b>4c</b> .....	75
<b>4d</b> .....	77
<b>4e</b> .....	79
<b>4f</b> .....	81

## Annexes

**Spectres pour le produit : 4a**

**Spectres pour le produit : 4b**

**Spectres pour le produit : 4c**

**Spectres pour le produit : 4d**

**Spectres pour le produit : 4e**

**Spectres pour le produit : 4f**

Figure. IV. 1. Variation de l'absorbance en fonction du temps sans inhibiteur a T= 37°C et a pH= 6,4.

Figure. IV.2. Variation de l'absorbance en fonction du temps inhibiteur 4a (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

Figure. IV.3. Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4b (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

Figure. IV.4. Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4c (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

Figure. IV.5. Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4d (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

Figure. IV.6. Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4e (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH=6,4.

Figure. IV.7. Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4f (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

**Bibliographie**

**Résumé**

## SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des Tableaux

Liste des annexes

Liste des abréviations

**Introduction générale .....1**

### **Chapitre I : Généralités sur les supports catalytiques**

<b>Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>I. 1. Catalyse et supports catalytiques .....</b>	<b>6</b>
I. 1. 1. Description de l'acte catalytique .....	7
I. 1. 2. Catalyse homogène et hétérogène .....	8
I. 1. 3. Avantages et propriétés de la catalyse hétérogène .....	8
I. 1. 4. Supports catalytiques .....	9
<b>I. 2. Argiles .....</b>	<b>11</b>
I. 2. 1. Généralités sur les argiles .....	11
I. 2.1 Couches : .....	12
I. 2. 2. Charges des surfaces argileuses .....	12
I. 2.3. Classification et structure de minéraux argileux .....	14
• I. 2. 3. 1. Structure cristalline des argiles.....	14
• I. 2.3.2. Classification des argiles .....	15
I. 2. 4. Les Smectites.....	17
• Feuillet .....	17
• Ions $O^{2-}$ apicaux et groupements $OH^-$ .....	17
I. 2. 5. Propriétés de surface des argiles .....	18
I. 2. 6. Argiles montmorillonitiques (les Bentonites) .....	19
• I. 2. 6.1. Origine de la bentonite .....	19
I. 2. 7. Utilisation des argiles .....	20
<b>I. 3. Montmorillonite .....</b>	<b>21</b>
I. 3.1. Structure : .....	21
I. 3. 2. Microstructure de la montmorillonite .....	23
• Feuillet : .....	23
• Particule primaire.....	23
• Agrégat.....	24

I. 3.3. Propriétés de la montmorillonite .....	24
• a) Capacité d'échange cationique (CEC).....	25
• b) Capacité de gonflement .....	26
• c) Colloïdalité.....	26
• c) Surface spécifique.....	27
I. 3. 4. Montmorillonites naturelles : .....	28
I. 3. 5. Utilisation des montmorillonites naturelles : .....	28
<b>I. 4. Nanoparticules associées aux argiles.....</b>	<b>29</b>
I. 4.1. Rappels bibliographiques .....	29
I. 4. 2. Synthèse de nanoparticules .....	31
<b>I. 5. Maghnite échangée .....</b>	<b>34</b>
<b>I. 6. Conclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>Chapitre II : Synthèse et activités de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a]</b>	
<b>benzimidazole.....</b>	<b>40</b>
<b>II. 1. Introduction.....</b>	<b>41</b>
II. 2. Synthèse des dérivées et activités biologique des 1,4-dihydropyrimido [1,2-a]	
benzimidazole .....	43
<b>II. 3. Conclusion.....</b>	<b>60</b>
<b>Chapitre III : Résultats et discussion</b>	
<b>III. Introduction .....</b>	<b>62</b>
<b>III. 1. Etude de la catalyse par la Maghnite-H<sup>+</sup> .....</b>	<b>63</b>
<b>III. 2. Réactions des composés dicarbonylés avec 2-aminobenzimidazole .....</b>	<b>65</b>
<b>III. 3. Mécanisme réactionnel des composés dicarbonylés avec 2-</b>	
<b>aminobenzimidazole .....</b>	<b>68</b>
Commentaire: .....	68
<b>III. 4. Analyse par les méthodes spectroscopiques .....</b>	<b>69</b>
III. 4. 1. Analyse par spectroscopie Infrarouge IR permet de donné les résultats suivants	
.....	69
4. 2. Analyse par spectroscopie RMN <sup>1</sup> H permet de donné les résultats suivants .....	69
4. 3. Analyse par spectroscopie RMN <sup>13</sup> C permet de donné les résultats suivants .....	70
<b>III. 5. Conclusion .....</b>	<b>83</b>
<b>Chapitre IV: Partie expérimentale</b>	
<b>IV. 1. Introduction.....</b>	<b>85</b>
<b>IV. Partie expérimentale .....</b>	<b>85</b>
<b>IV. 1 .Généralités .....</b>	<b>85</b>
IV. 1 .1. Résonance Magnétique Nucléaire .....	85
IV. 1. 2 .Chromatographies .....	85

IV. 1. 3 .Les révélateurs de plaque CCM .....	85
IV. 1. 4 . Etude turbimédrique .....	85
<b>IV. 1. 4 .Mode opératoires et données spectroscopiques .....</b>	<b>86</b>
IV. 1. 4 .1.Mode opératoire .....	86
IV. 1. 4 . 2 Données spectroscopiques.....	86
• Composé 4a 2,4-diphenyl-1,4 dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole.....	87
• Composé 4b: 1-(2-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazol-3-yl) ethanone .....	88
• Composé 4c: Methyl-2-methoxy-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylate .....	89
• Composé 4d: 1-[4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a] benzimidazol-3-yl]ethanone.....	90
• Composé 4e: methyl 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-1,4-dihydropyrimido [1,2-a]benzimidazole-3-carboxylate .....	91
• Composé 4f: methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyrimido[1,2-a] Benzimidazole -3-carboxylate .....	92
<b>IV. 2. Activité anti lithiasique.....</b>	<b>93</b>
IV. 2. 1. Etude turbidimétrique.....	93
IV. 2. 2. Etude sans inhibiteur .....	93
IV. 2. 3. Etude avec inhibiteur.....	93
IV. 2. 4. Préparation des réactifs .....	94
• 1. Sans inhibiteur .....	94
• 2. Avec inhibiteur.....	94
IV. 2. 5. Etude turbidimétriques relatives aux courbes .....	95
IV. 2. 6. Etude microscopique .....	99
IV. 2. 7. Conclusion.....	102
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>104</b>

## Annexes

## Bibliographie

## Résumé

## Liste des abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**APTES** : 3-aminopropyl-triéthoxysilane.

**aq** : aqueux.

**Ar** : aryle ou aromatique.

**Azalactones** : 2-aryl-4-arylidène-4H-oxazol-5-one.

**<sup>13</sup>C** : Carbone 13.

**°C** : degré Celsius.

**CCM** : chromatographie sur couche mince.

**Cat** : Catalyseur.

**CEC** : capacité d'échange cationique.

**CMI** : concentration minimale inhibitrice.

**d** : doublet.

**Diglime** : Solvant.

**dd** : doublet de doublet.

**DHPMs** : dihydropyrimidinones.

**DHPBz** : 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole.

**Dil** : Dilution.

**d: doublet**

**DMF** : Diméthylformamide.

**dt** : doublet de triplet.

**E** : Ether.

**EP** : Ether de pétrole.

**éq** : équivalent.

**Et** : éthyle.

**Fe (OTf)<sub>3</sub>** : Fer (III) de triflate.

**g** : gramme.

**h** : heure.

**<sup>1</sup>H** : Proton.

**Hz** : Hertz.

**IR** : infrarouge.

**J** : Constante de couplage.

**LI** : liquide ionique (acide de(4-sulfobutyl) tri (4-sulfofenyl) phosphonium hydrogène sulfate.

**m** : multiplet.

**Mag** : Magnite- H<sup>+</sup>, l'argyl.

**Me** : Méthyle.

**MeOH** : Méthanol.

**Min** : Minute.

**MMT** : Montmorillonite.

**MTCC** : la collection de culture de type microbien.

**MW** : micro-ondes.

**One-pot** : réaction en seul étape.

**PA** : pression artérielle.

**PF** : point de fusion.

**Ph** : phényle.

**ppm** : partie par million.

**(P-TSA)** : p-toluène sulfonique.

**RCM** : Réaction multi composants.

**Rdt** : rendement.

**Rf** : rapport frontal.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**Rt** : rotation.

**s** : singulet.

**SNC** : système nerveux central.

**Ta** : Temperature ambiante.

**TMGT** : 1,1,3,3-N,N,N',N'-



tetramethylguanidinium trifluoroacetate.

**t** : Triplet.

**VEGFR-2** : récepteur de protéine  
vasculaire

**ZPC** : l'équilibre ou « au point zéro ».

## *Introduction générale*

## I. 1 Introduction :

Nous devons à la chimie qui étudie la matière et ses transformations, la plupart des avancées thérapeutiques, des progrès alimentaires et technologiques réalisés au 20<sup>e</sup> siècle. Cette science a révolutionné la fabrication des médicaments, des vêtements, des cosmétiques, aussi la diffusion de l'énergie et la production d'appareils technologiques.

Malgré tout ce qui précède, elle présente des inconvénients dans la propagation de substances nocives aux organismes vivants et à l'environnement. Pour pallier à cette problématique, divers programmes de recherches, visant à réduire la pollution, ont été mis en place. **P. T. Anastas**, responsable de la Direction Générale de la Chimie Industrielle à l'Agence pour la Protection de l'Environnement des Etats-Unis, a énoncé le concept de « Green Chemistry ». L'objectif de la chimie verte, également nommée «chimie en faveur du développement durable » ou encore « chimie éco-compatible », est de prévenir la pollution en concevant des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer, à la source, l'utilisation et la synthèse des substances dangereuses.<sup>1</sup>

De nombreuses thématiques ont alors été proposées afin de regrouper les nouveaux outils permettant de respecter les 12 principes de la chimie verte en particulier, prévoit la mise en œuvre des principes pour réduire et éliminer l'utilisation ou la génération des substances nocives pour l'environnement. Les objectifs fixés par la gestion environnementale doivent être intégrés dans ses aspects économiques et la préservation de la santé humaine à travers de:

- Nouveaux procédés chimiques et des méthodes de synthèse «propres» respectueuses de l'environnement.
- L'économie de temps, d'énergie, de masse et d'étapes
- L'utilisation des catalyseurs et des matières premières renouvelables.
- Le développement des nouveaux agents thérapeutiques.

---

<sup>1</sup> P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 35, 686, **2002**.

Le premier 1,4-dihydroprimidobenzimidazole a été synthétisé par l'allemand **Arthur Rudolf Hunzsch** en 1881<sup>2</sup>.

**La Réaction de Multi composant RMC** (multi component réaction) est une réaction chimique qui met en jeu au moins trois réactifs. Elle permet ainsi de synthétiser en une seule étape en « one-pot » des molécules souvent complexes à partir de petites molécules. En chimie, il s'agit d'une réaction de synthèse organique dans laquelle trois composés chimiques entrent pour donner un seul produit. Selon cette définition, ce type de réaction se caractérise par une sélectivité élevée. Les réactions multi composants évitent de passer par plusieurs étapes pour obtenir un produit, ce qui minimise le temps de manipulation et les risques de perte des produits lors des étapes intermédiaires. Les réactions RMC connues depuis le milieu du XIXe siècle environ.<sup>3</sup>

En chimie, une synthèse mono-tape ou synthèse **one-pot** est dans laquelle un réactant subit à des plusieurs réactions successives et/ou simultanées dans un seul mélange réactionnel (un seul récipient), par conséquent en évitant les longs processus de séparation et de purification des composés intermédiaires. Ce type de réaction est plus intéressé puisqu'il sert à gagner du temps et d'augmenter le rendement chimique global de réaction<sup>4</sup>.

C'est dans ce concept que s'inscrit la thématique de notre recherche basée sur l'étude catalytique de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles pour but d'améliorer les stratégies de synthèse par des procédures expérimentales simples, Le catalyseur utilisé dans cette étude est un catalyseur vert, non toxique, pas cher qui peut être recyclé et non polluant à base d'argile du type montmorillonitique appelé Maghnite-H<sup>+</sup> <sup>5</sup>.

---

<sup>2</sup> (a) Hantzsch, A. *Chemische Berichte*. 14, 1637 **1881**. (b) Amar Djemoui; Mohammed Ridha Ouahrani; Abdelkader Naouri ; Lahcen Souli; Salah-Eddin Rahmani and Lahrech Mokhtar Boualem. Eco-friendly and highly efficient one-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives using triethylamine as catalyst in ethanol medium. *Heterocyclic Letters*, 8(2), 455-467, **2018**.

<sup>3</sup> Robert W. Armstrong, Andrew P. Combs, Paul A. Tempest, S. David Brown, and Thomas A. Keating. Acc. multiple-component condensation strategies for combinatorial library synthesis, *chem. res*, 29 (3), pp 123–131, **1996**.

<sup>4</sup> Biginelli, P. *Ber.*, 24, 1317 & 2962, **1891**.

<sup>5</sup> Belbachir, M., Bensaoula, A. Composition and method for catalysis using bentonites. *Bull. Chem. Res. Eng. Cat*, US 7,094,823 B2, **2006**.

Récemment, il a été utilisé dans la synthèse de bases de schiff<sup>6</sup>, il a également été utilisé dans la synthèse de macro monomères et dans la synthèse des polymères par polymérisation cationique<sup>7, 8, 9, 10</sup>. Maghnite-H<sup>+</sup> fournit une voie nouvelle et potentielle pour la synthèse de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz) avec des rendements et une approche intégrée de l'accès synthétique actuellement disponible pour 1,4- dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz).

Dans ce présent travail, nous allons utiliser un catalyseur écologique pour la synthèse des Dérivés de 1,4- dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz) via la réaction de One-pot à trois composantes.

Dans le premier chapitre, nous définissons les catalyseurs en général, l'argile et ses différents noms, sa composition, ses types, sa structure, sa formule chimique et ses domaines d'utilisation. Nous avons présenté la montmorillonite et les nanoparticules associées aux argiles et quelques réactions dans la littérature on utilisant la Maghnite-H<sup>+</sup> échangée.

Dans le deuxième chapitre, dans la partie bibliographique, on présente le côté théorique des dérivés des composés 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole et leurs activités biologiques. Nous avons traité l'étude des propriétés de la molécule, et nous avons également cité les différentes réactions réalisées, les applications biologiques et les catalyseurs utilisés par les chercheurs précédents.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons les résultats et discussion, nous allons présenté l'aspect pratique des dérivés des composés 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole, qui sont les composés (**4a-f**). Les différentes méthodes de construction de

---

<sup>6</sup> B. Benlahreche, , A. Taleb, , M. B. Lahrech, , S. Hacini, Isatin Aldazines Synthesis using A Proton Exchanged Algerian Montmorillonite Clay as Acid Ecofriendly Catalyst. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat*, 551-557, **2019**.

<sup>7</sup> L. Souli, , R. Meghabar, , A. Djemoui, , M. B. Lahrech, , M. Belbachir, Watersoluble poly (HMBC-co-AM) prepared using tetrafunctional methacrylate macromonomer. *J. Chem. Pharm. Res.*, 7(10):108-115, **2015**.

<sup>8</sup> M. Ayat, , Belbachir, M., Rahmouni, A. Selective Synthesis, Characterization, and Kinetics Studies of poly( $\alpha$ -Methyl styrene) induced by Maghnite-Na<sup>+</sup> Clay (Algerian MMT). *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 11(3):376-388, **2016**.

<sup>9</sup> D. E. Kherroub, , M. Belbachir, S. Lamouri, Cationic Ring Opening Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactam by a Montmorillonite Clay Catalyst. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 9 (1):74-80, **2014**.

<sup>10</sup> L. Souli, , A. Harrane, , R. Meghabar, , M.B. Lahrech, M. Belbachir, Ring opening of glycidyl methacrylate catalyst by Maghnite-H<sup>+</sup>. *Bioin. Res. App. Chem.*, 1(5):196-202, **2011**.

ces composés, conditions, solutions, le catalyseur vert, la bentonite: l'argile activée de source algérienne et sa méthode d'activation. Nous mentionnerons l'équation générale de fabrication de ces composés et la réaction générale et globale.

Dans le quatrième chapitre, la partie expérimentale tels que tous les composés ont été caractérisé par différentes méthodes d'analyse spectroscopique: Spectres FT-IR ; Les composés solides sont greffés sur des pastilles de KBr, spectres RMN<sup>1</sup> H et RMN<sup>13</sup> C à 400 MHz, et la spectroscopie a été interprétée pour chaque dérivé. L'efficacité biologique des dérivés (DHPBz) dans l'inhibition des cristaux d'oxalate de calcium a été étudiée et évaluée en calculant le rapport d'inhibition et la preuve d'activité avec une étude microscopique.

Une conclusion générale est donnée à la fin du manuscrit.

***Chapitre I :***  
***Généralités sur les supports catalytiques***

### I. 1. Introduction:

Le terme «catalyse», étymologiquement décomposition, dissolution, dénouement, est rentré dans le langage courant et quelques applications font partie de la vie quotidienne (four à nettoyage par catalyse, pot d'échappement catalytique,...). Le mot fut introduit par **Berzelius** en 1836 pour qualifier certains faits expérimentaux observés au cours de différentes réactions chimiques.<sup>1</sup>

Dans la problématique des réactions catalysées et en particulier, dans celle(s) concernant la réaction chimique, un choix judicieux de la nature du catalyseur et de son support de catalyse est primordial. Le catalyseur est, par définition, une substance (solide liquide ou gazeuse) qui augmente la vitesse d'une réaction chimique sans apparaître dans les produits finaux. Première conséquence de cette définition : les caractéristiques thermodynamiques de la réaction ne sont pas concernées puisque le catalyseur ne figure pas dans l'équation stœchiométrique. Dans les conditions choisies, la faisabilité d'une réaction reste la même. Autre conséquence : c'est que le catalyseur de l'étape directe d'une réaction réversible est aussi catalyseur de l'étape inverse. Grâce au catalyseur, il apparaît un nouveau chemin réactionnel plus facile qui est en général un cycle ininterrompu d'étapes élémentaires de combinaisons, transformations et régénérations.

### I. 1. Catalyse et supports catalytiques :

Un catalyseur est un solide qui a la propriété d'accélérer une transformation chimique thermo dynamiquement possible. Les composés initiaux et les produits de la réaction constituent une phase gazeuse ou liquide, le catalyseur se retrouve en principe inaltéré à la fin de la réaction. Si le système réactionnel peut évoluer selon plusieurs voies thermodynamiquement permises, le catalyseur d'accélère sélectivement l'une de ces voies: il a donc un effet d'orientation de l'évolution du système. Comme il ne figure pas dans l'équation stœchiométrique de la réaction qu'il accélère, il ne peut modifier ses caractéristiques thermodynamiques, notamment son  $\Delta G^\circ$ , variation d'enthalpie libre standard. Il ne modifie donc pas la position des équilibres qu'il aide à atteindre.

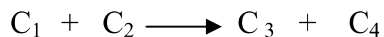
---

<sup>1</sup> J.J. Berzzelius, « quelques idées sur un nouvelle forces agissant dans les combinaisons des corps organiques », *Ann Chim*, 61,146-151, **1836**.



### I. 1. 1. Description de l'acte catalytique :

Une transformation chimique entre des composés  $C$  répond à une équation stœchiométrique:



Cette équation ne représente pas en général les phénomènes qui interviennent à l'échelle moléculaire: les collisions entre molécules  $C_1$  et  $C_2$ , même dotées d'une énergie supérieure à la moyenne, ne provoquent pas la réaction.

Le mécanisme intime de celle-ci met en jeu d'autres espèces, souvent peu stables, appelées intermédiaires actifs (radicaux libres, carbocations,...). La transformation représentée par l'équation stœchiométrique est le résultat d'une séquence d'étapes élémentaires où interviennent à la fois les espèces stables et les intermédiaires actifs.

Le catalyseur solide offre la possibilité d'opérer la réaction selon un mécanisme différent de celui de la réaction homogène. Il est capable de créer des intermédiaires actifs d'un type différent, les espèces adsorbées, résultant de l'adsorption des réactifs à sa surface. La catalyse hétérogène est essentiellement un phénomène de surface et les lois cinétiques qui régissent les réactions catalytiques sont très différentes de celles des réactions homogènes.

Un catalyseur forme des liaisons avec les molécules des réactifs, celles-ci réagissent entre elles pour former un produit qui se détache, laissant le catalyseur inaltéré pour une nouvelle réaction. Il permet à la réaction de se faire avec un autre mécanisme réactionnel, en évitant l'étape lente, cinétiquement limitant, en abaissant l'énergie d'activation. Il est inchangé en fin de réaction.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> M. Dalila, « Elaboration de catalyseurs de réduction et caractérisation Identification du catalyseur le plus performant Essais de mesures des performances dans un réacteur Photo-électro-catalytique », lettre, genie des procedes , *USTHB*,p.4-5,2018.

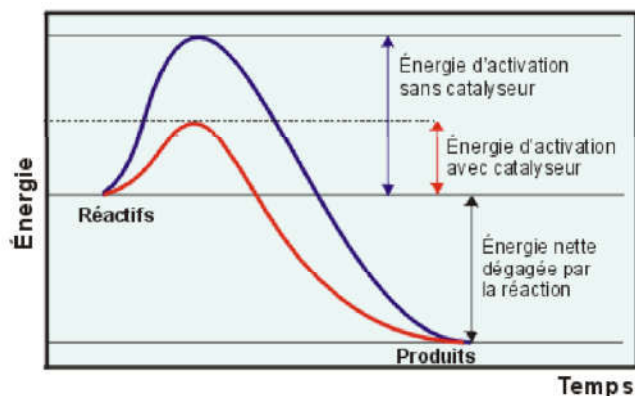


Figure. I.1 : Modification du profil réactionnel d'une réaction par la catalyse.<sup>3</sup>

### I. 1. 2. Catalyse homogène et hétérogène

Lorsque le catalyseur est soluble dans le milieu réactionnel, on parle de catalyse homogène. Les catalyseurs solides (insolubles) catalysent des réactions chimiques en milieu hétérogène. Le cas le plus fréquent est celui des catalyseurs solides qui transforment des réactifs présents soit en phase gazeuse ou en phase liquide. La majorité des procédés catalytiques industriels sont hétérogènes et mettent en jeu des réactions ayant lieu en phase gazeuse à la surface de catalyseurs solides. En effet, dans ce type de procédé le catalyseur peut être récupéré, cela permet de pouvoir le réutiliser mais aussi d'éviter des opérations de séparation du catalyseur des produits en fin de réaction.<sup>4</sup>

### I. 1. 3. Avantages et propriétés de la catalyse hétérogène<sup>5</sup>

- Le catalyseur est sous forme solide,
- L'adsorption des réactifs est essentielle,
- La formation d'un complexe de surface,
- Les réactions des sens directs ou indirects sont catalysées de la même manière,
- La catalyse constitue un degré de liberté additionnel pour la conception d'un procédé,
- La concentration du catalyseur est une fonction de la densité des sites et donc de la surface spécifique,

<sup>3</sup> Gilles Bourbonnais, Enzyme, <https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca>, 23 avril 2021.

<sup>4</sup> H. Guerba, "Synthèse et caractérisation de nouveaux matériaux mésoporeux de type SBA-15 à propriétés texturales et structurales contrôlées. Application dans la réaction d'oxydation totale de CO et d'époxydation d'éthylène", Thèse de Doctorat, Université Setif-1, 2014.

<sup>5</sup> A. Garnier, «Cours Cinétique et catalyse», 2012, consulter le vendredi 23 Avril à 13:38PM, 2021.

- La résistance au transfert de masse peut être non-négligeable,
- La facilité de recyclage ou utilisation dans des procédés continus,
- La facilité de séparation,
- La sélectivité.

Les supports Catalytiques jouent également un rôle extrêmement important dans la morphologie des produits obtenus en fin de réaction.

## **I. 1. 4. Les supports catalytiques :**

Lorsque la phase active ne possède pas les qualités mécaniques de résistance à l'écrasement ou au frottement, on la dépose sur un support. Il est aussi parfois nécessaire de disperser la phase active entre des masse solides ou liquides afin d'accroître la surface de contact.

Les principaux supports utilisés en catalyse hétérogène sont souvent des oxydes minéraux (silice, alumine, aluminosilicates, oxydes de titane, de zirconium ou de cérium...)<sup>6</sup>.

Les supports jouent le rôle de promoteur vis-à-vis de l'agent actif et les supports participant à l'acte catalytique. Un support ne jouant que le rôle de dispersant inerte sera principalement utilisé du fait de ses propriétés physiques (surface spécifique en particulier) et permettra de contrôler l'activité du catalyseur en jouant sur le rapport atomique (agent actif accessible aux réactifs/agent actif total).

Un support joue le rôle de promoteur, impose la géométrie, voire les propriétés électroniques (par le biais de la polarité des liaisons support/agent actif total) de l'agent actif dispersé sur sa surface. Un agent actif aura une activité catalytique (exprimée par atome actif exposé) bien supérieure à celle de l'agent actif non supporté.

Le choix du support est aussi important que celui du métal. Il présente de nombreux avantages. Il facilite la formation de petites particules métalliques et permet une meilleure dispersion de la phase active. Par conséquent, il offre une densité élevée de sites actifs. Le support doit satisfaire certains critères tels que la stabilité thermique. Cette dernière est indispensable pour supporter les conditions souvent sévères utilisées

---

<sup>6</sup> L. Deghedri, "Sélectivité de catalyseurs au nickel: modification et caractérisation contrôlées par site", Thèse de Doctorat, Université Lyon-1.2009.

dans les procédés catalytiques. Le support n'est pas nécessairement inerte, car il peut exister des interactions métal-support qui peut affecter positivement l'activité des catalyseurs.<sup>7</sup>

---

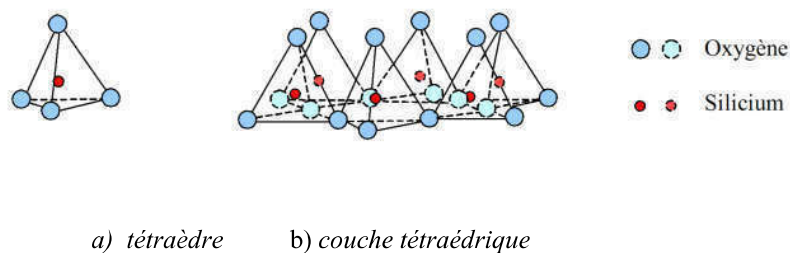
<sup>7</sup> M. Dalila, "Elaboration de catalyseurs de réduction et caractérisation Identification du catalyseur le plus performant Essais de mesures des performances dans un réacteur Photo-électro-catalytique", lettre, genie des procedes, *USTHB*, p.7-9, **2018**.

## I. 2. Les argiles :

### I. 2. 1. Généralités sur les argiles :

Le terme argile vient du mot grec « argilos » qui veut dire blanc ou du latin « argila », et c'est la couleur du matériau utilisé en céramique qui a conduit les anciens à lui donner cette appellation. Les argiles, en général, sont des sols à grains fins. Elle est représentée par la fraction des éléments inférieurs à deux microns ( $C2 < 2 \mu\text{m}$ ). L'origine des sols argileux est liée à des combinaisons complexes des conditions et des processus, aboutissant à la formation de minéraux argileux, ayant des structures chimiques particulières. Les argiles sont des alumino-silicate à structure feuilletée (ou laminaire) constituées par l'empilement de couches tétraédriques et de couches octaédriques.<sup>8</sup>

L'unité structurale tétraédrique est formée d'un tétraèdre au sommet duquel quatre ions d'oxygènes ( $\text{O}^{2-}$ ), enserrent un ion de silicium ( $\text{Si}^{4+}$ ) équidistant à chacun d'eux, ce tétraèdre est matérialisé par la présence d'une cavité comprise entre trois sphères en contact, d'une couche hexagonale d'oxygène, et une sphère de la couche contiguë d'oxygène. (Figure I. 2)



**Figure I. 2: Couches tétraédriques.**

<sup>8</sup> G. Millot., «Géologie des argiles», édition Masson, chapitre 10 et 14, Paris, 1963.

### I. 2. 1. 1 Couches :

Les phyllosilicates sont caractérisés par une unité de maille. Cette unité de maille est représentée par une monocouche, ces dimensions seront déterminées dans un espace 3D (Figure. 1.3). Les dimensions a et b sont portés par le plan X-Y (le plan dont lequel les faces les plus larges sont orientées). La dimension c portée par l'axe Z représente l'épaisseur de la couche.

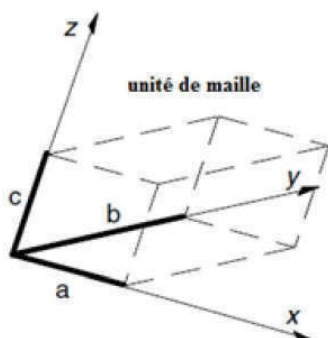


Fig. 1.3: Représentation schématique d'une unité de maille<sup>9</sup>.

### I. 2. 1. 2. Charges des surfaces argileuses :

Les minéraux argileux se caractérisent par une surface électrique non neutre (voir Figure I. 4). Il existe deux types de charges :

- Une charge permanente ou structurelle liée aux substitutions ioniques ( $Al^{3+}$  par  $Si^{4+}$  dans la couche tétraèdre,  $Mg^{2+}$  ou  $Fe^{2+}$  par  $Al^{3+}$  dans la couche octaèdre), de signe négatif.
- Une charge de surface variable selon le pH du milieu, liée aux réactions chimiques qui se produisent à la surface des minéraux ou suite à l'adsorption de surfactants cationiques ou anioniques.

<sup>9</sup> Mlle Belbachir Ihssan, « Modification de la bentonite de magnésia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds », chimie analytique et environnement, thèse de doctorat LMD, Aboubekr belkaid – Tlemcen, p.4, 2018.

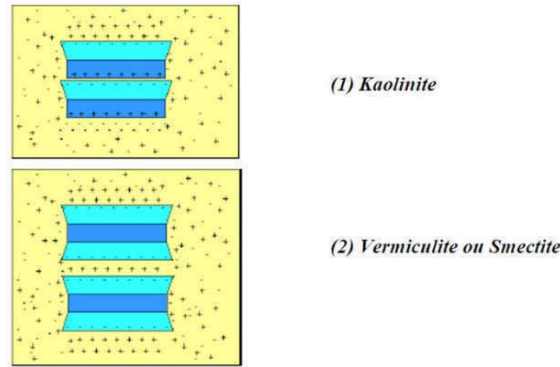


Figure I.4 : Adsorption à l'équilibre et échange ionique.<sup>10</sup>

La charge de surface est liée à l'hydrolyse de liens rompus *Si-O* et *Al-OH* le long des surfaces. A faible pH, l'argile se caractérise par une capacité d'échange anionique ;  $H^+$  se lie davantage par rapport à *OH*, une charge positive se développe. A fort pH, une capacité d'échange cationique (CEC) se développe: les anions  $\cdot OH$  se lient davantage que les cations  $H^+$  et une charge négative se développe. A l'équilibre ou « au point zéro » (ZPC), il n'existe pas de capacité d'échange.

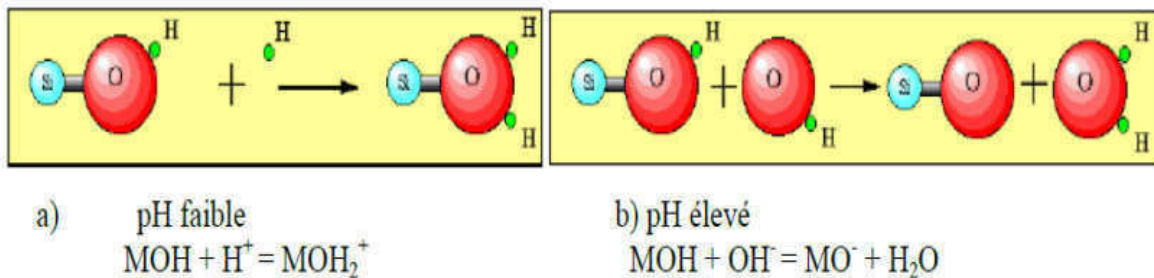


Figure 1.5 : Adsorption à l'équilibre et échange ionique.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Idem.p. 5.

<sup>11</sup> Idem.p.6.

### I. 2.3. Classification et structure de minéraux argileux

#### I. 2. 3. 1. Structure cristalline des argiles

Deux éléments essentiels, le silicium et l'aluminium entourés d'oxygène et d'hydroxyle, constituent le réseau cristallin fondamental. Le silicium occupe le centre d'un tétraèdre et l'aluminium celui d'un octaèdre. L'accolement de plusieurs tétraèdres ou de plusieurs octaèdres, constitue une couche correspondante.

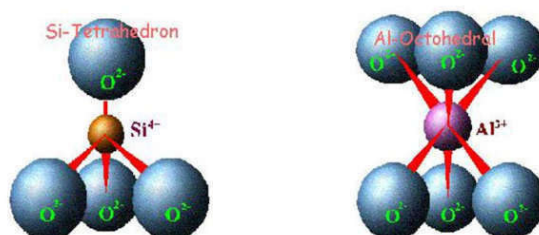


Figure I.6: Structure tétraédrique et octaédrique des couches d'argile.<sup>12</sup>

La superposition des couches tétraédriques et octaédriques forme un feuillet élémentaire séparé souvent par un espace interfoliaire. Cet espace interfoliaire peut être vide, comme il peut renfermer des cations alcalins ou alcalino-terreux et des molécules d'eau. Ces cations peuvent quitter facilement l'espace inter foliaire et être remplacés par d'autres cations.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> B. Benguella., «Valorisation des argiles Algériennes application a l'adsorption des colorants textiles en solution », Thèse de doctorat de l'université de Tlemcen, **2009**.

<sup>13</sup> Mlle Belbachir Ihssan,« Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , thèse doctorat LMD, abou-bekr belkaid – tlemcen,p.5,**2018**.



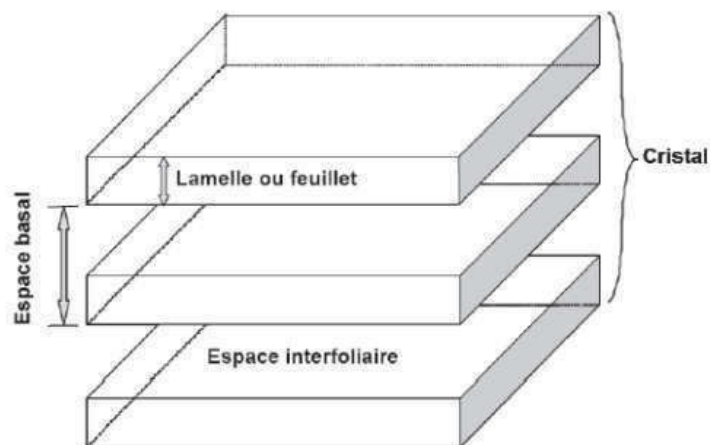


Figure. I. 7 : Structure générale des phyllosilicates.

### I. 2.3.2. Classification des argiles

Il existe différentes classifications des argiles. La plus classique est basée sur l'épaisseur et la structure du feuillet. Elles sont classées en quatre groupes :

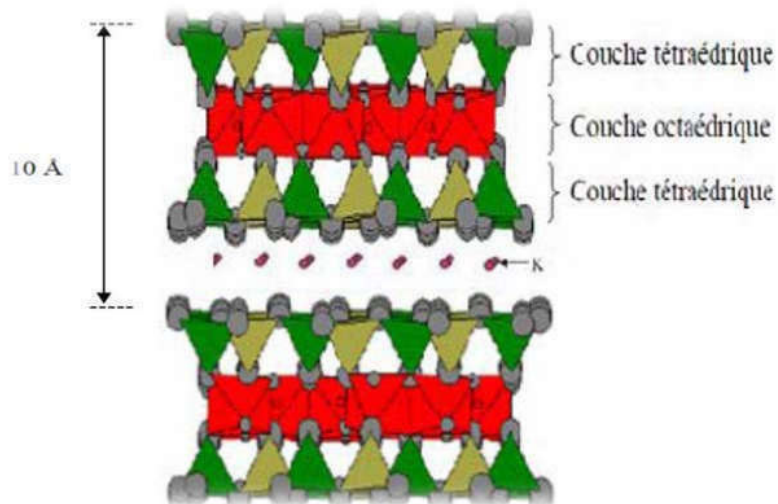
**a) Minéraux à 7Å :** Le feuillet est constitué d'une couche tétraédrique et d'une couche octaédrique. Il est qualifié de T:O ou de type 1:1. Son épaisseur est d'environ 7Å. A ce type correspond le groupe de la kaolinite et les familles voisines: dickite, nacrite et halloysite. Dans la kaolinite, les espaces interfoliaires sont vides, Les feuillets sont liés directement entre eux par des liaisons de type hydroxyle.

**b) Minéraux à 10Å :** Le feuillet est constitué de deux couches tétraédriques et d'une couche octaédrique. Il est qualifié de T:O:T ou de type 2:1. Son épaisseur est d'environ 10 Å. Dans ce groupe d'argile figurent les minéraux de type smectites (figure 4) et les familles voisines talcs, vermiculites et micas.

**c) Minéraux à 14Å :** Ce troisième type de feuillet est constitué par deux couches tétraédriques et de deux couches octaédriques. La structure se compose en couches alternées de feuillets T:O:T et d'une couche octaédrique non liée (couche de brucite, Mg(OH), avec substitution Mg-Al) ou de type 2:1:1. Cette couche octaédrique interfoliaire neutralise les charges portées par les feuillets T:O:T. Le minéral type de ces phyllosilicates est le chlorite.

**d) Minéraux interstratifiés :** Les minéraux interstratifiés sont formés d'empilements réguliers ou irréguliers de feuillets de deux types différents. Ainsi, lorsque l'un des

feuillet est de type smectites, le comportement s'avérera gonflant. C'est le cas de la montmorillonite kaolinite, la saponite-chlorite, la montmorillonite-micas, et l'illite - montmorillonite.



*Figure. I. 8: Représentation des empilements de tétraèdres siliceux et d'octaèdres alumineux d'un minérale de type 2:1.<sup>14</sup>*

<sup>14</sup> M. Ferhat., «Co-adsorption des métaux lourds sur la bentonite modifiée en présence de flocculants minéral et biologique », Thèse d'Université Mouloud Mammeri Tizi- Ouzo P. 140, 2012.

### I. 2. 4. Les Smectites

Le mot "smectite" dérive du mot grec "Smectos" qui signifiait le savon dans l'antiquité grecque. Les smectites ont une distance basale comprise dans le domaine  $10 \leq d \leq 18 \text{ \AA}$ . La figure 9 représente la structure générale d'une smectite.<sup>15</sup>

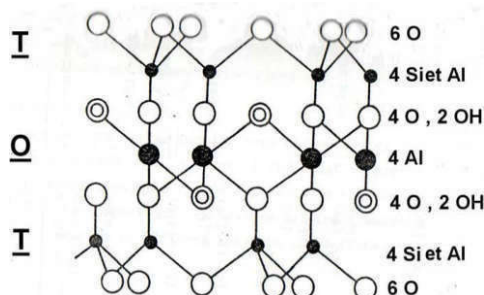


Figure. I. 9 : Structure générale d'une smectite.<sup>16</sup>

- **Les feuillets :**

Les smectites T:O:T sont constituées de feuillets composés de deux couches tétraédriques encadrant une couche octaédrique, ou en d'autres termes, deux couches compactes d'oxygène prises en sandwich entre deux couches tétraédriques de silicium (rayons:  $R(\text{Si}^{4+}) = 0,26 \text{ \AA}$  et  $R(\text{O}^{2-}) = 1,4 \text{ \AA}$ ).<sup>17</sup>

- **Les ions  $\text{O}^{2-}$  apicaux et groupements  $\text{OH}^-$  :**

Les sites octaédriques ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ) se distinguent des sites tétraédriques par la répartition des ions  $\text{O}^{2-}$  apicaux et des groupements  $\text{OH}^-$  issus de l'hydratation. Chaque octaèdre est constitué de quatre atomes d'oxygène  $\text{O}^{2-}$  apicaux et de deux groupements  $\text{OH}^-$ , c'est à dire, un octaèdre est composé de deux plans d'anions sphériques ( $\text{O}^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$ ) avec des sites vacants. Ces différentes substitutions et la teneur en espèces cationiques dans l'espace inter foliaire peuvent induire d'importantes modifications des propriétés de l'argile. Selon les minéralogistes, les smectites se divisent en deux types :

<sup>15</sup> Mlle Belbachir Ihssan, « Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds », chimie analytique et environnement, Thèse Doctorat LMD, Aboubekr belkaid – Tlemcen, p.7, 2018.

<sup>16</sup> S. Barama., « Développement et synthèse de deux séries de catalyseurs à base de bentonite et d'oxydes mixtes. Application à la déshydrogénation oxydante du méthane », these de doctorat d'universite Houari boumediene p. 314, 2011.

<sup>17</sup> Ibidem.

- *Les smectites dioctaédriques*
- *Les smectites trioctaédriques*

Lorsque deux cavités sur trois de l'unité octaédrique sont occupées par  $Al^{+III}$  (ou un autre ion métallique trivalent), la smectite est nommée «dioctaédrique». Quand la totalité des cavités octaédriques sont occupées par des ions métalliques bivalents, la structure de smectite est nommée «trioctaédrique».

### **I. 2. 5. Propriétés de surface des argiles**

Les propriétés chimiques des surfaces des silicates et, en particulier, les minéraux sont fortement dépendent de leurs structures minérales. L'unité de base d'un cristal montmorillonite est une extension de couche composée d'un feuillet d'aluminium de symétrie octaédrique (O) entre deux feuillets de silice tétraédriques (T), formant une unité TOT. L'empilement des couches TOT produit les cristaux de montmorillonite. Les substitutions isomorphiques dans les feuillets octaédriques (peu de substitution des tétraèdres dans la montmorillonite est observée) crée une charge structurale négative permanente délocalisée sur toute la maille. Les cations localisés entre deux couches consécutives contribuent à compenser la charge structurale négative et à garder les couches liés. Ces cations peuvent être facilement échangés malgré qu'ils soient retenus par des forces d'attractions électrostatiques.<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> Mokhtari. M et Djellouli. A, « Valorisation de la bentonite Algérienne : extraction de la silice et de l'aluminium », th, Chimie minérale, Univ : Moulay Tahar de Saida, p.7, **2013** .

### I. 2. 6. Les argiles montmorillonitiques (les Bentonites)

#### I. 2. 6.1. Origine de la bentonite

L'altération et la transformation hydrothermale de cendres des tufs volcaniques riches en verre entraînent la néoformation des minéraux argileux, qui font partie principalement du groupe des smectite. Les roches argileuses ainsi formées portent le nom de bentonite, d'après le gisement situé près de Fort Benton (Wyoming, Etats-Unis). Elle contient plus de 75 % de montmorillonite ; cette dernière fut découverte pour la première fois en 1847 près de Montmorillon, dans le département de Vienne (France)<sup>19,20,21</sup>. En Algérie, les gisements de bentonite les plus importants économiquement se trouvent dans l'Oranie (ouest algérien). On relève en particulier la carrière de Maghnia (Hammam Boughrara) dont les réserves sont estimées à un million de tonnes et de celle de Mostaganem (M'zila) avec des réserves de deux millions de tonnes<sup>22</sup>.

---

<sup>19</sup> N. Bougdah., «Etude de l'adsorption de micropolluants organique sur la bentonite», Thèse d' Université 20 Août 55, Skikda, pp. 30-32, **2007**.

<sup>20</sup> F. Bouazza., «Élimination des polluants organiques par des argiles naturelles et modifiées», th, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pp 9-11, **2012**.

<sup>21</sup> L. Youcef, S. Achour., «Étude de l'élimination des fluorures des eaux de boisson par adsorption sur bentonite», *Larhyss Journal*, 03, 1112-3680, Université de Biskra, **2004**.

<sup>22</sup> Belbachir. I, « Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement, thèse doctorat LMD, abou-bekr belkaid – tlemcen, p.8, **2018**.

## I. 2. 6. Utilisation des argiles

Certaines théories affirment que les argiles sont à l'origine de la vie. Quoi qu'il en soit, les matériaux argileux sont connus et utilisés par l'homme dès l'aube de son Histoire.

En effet, depuis l'ère préhistorique, avec leur utilisation pour réaliser les peintures rupestres ou fabriquer les premières poteries, jusqu'à l'avènement de l'ère industrielle. Les argiles ont traversé les millénaires en prenant de plus en plus d'importance au sein de la société. Ainsi, de nos jours, les argiles naturelles sont employées dans des domaines aussi divers que la céramique, le forage pétrolier, le bâtiment, la médecine, la dépollution, ... Cependant, l'inhomogénéité de la taille des particules et de la composition chimique, ainsi que la présence d'impuretés, limitent leur utilisation en chimie fine et en pétrochimie. Un traitement préalable est souvent nécessaire.<sup>23</sup>

Parmi les principales argiles monocouches évoquées dans la littérature la Montmorillonite.

---

<sup>23</sup> Reinholdt. M, « Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de Phyllosilicates de type Montmorillonite. Etude Structurale par Spectroscopies d'Absorption des Rayons X et de Résonance Magnétique Nucléaire », Matériaux. Université de Haute Alsace - Mulhouse. Français, p. 1, **2001**.

### I. 3. Montmorillonite :

Parmi toutes les argiles existantes, la montmorillonite est l'une des plus répandue à la surface du globe. De ce fait, également très utilisée. C'est des phyllosilicates de formule de base :  $4\text{SiO}_2 \text{ Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , plus riche en silice que la kaolinite; l'adsorption d'eau et la fixation de cations sont donc très marquées. La montmorillonite fait partie des smictites, correspondant à un feuillet à 3 couches: tétraédrique- octaédrique- tétraédrique (2:1) d'épaisseur  $10 \text{ \AA}$  avec des substitutions au sein de la couche octaédrique où  $\text{Al}^{+III}$  est remplacé par  $\text{Mg}^{+II}$ .

La capacité d'échange cationique (CEC) élevée varie de 100 à 130 meq/100g d'argile calcinée à  $900^\circ\text{C}$ <sup>24</sup>. L'une des argiles la plus connue de cette famille est la terre décolorante, cette argile n'est jamais pure à l'état naturel mais accompagnée d'impuretés minérales (quartz, muscovite, calcite...), des minerais au moins 75% de cette argile porte l'appellation commerciale de bentonite.

#### I. 3.1. Structure :

La montmorillonite est un phyllo silicate .Celle-ci possède une structure bidimensionnelle en feuillets de type 2:1, contenant essentiellement les éléments silicium, aluminium et magnésium. Elle fait partie du groupe des smectites et du sous groupe di octaédrique.

La charpente de chaque feuillet est constituée d'un plan octaédrique intercalé entre deux plans tétraédriques. Les sommets des tétraèdres et octaèdres sont occupés par des atomes d'oxygène ou des groupes hydroxyle (Figure I. 10).<sup>25</sup>

---

<sup>24</sup> Idem,p.9.

<sup>25</sup> Idem. p. 10.

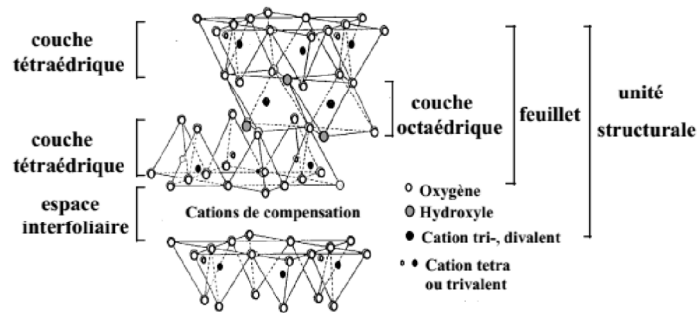
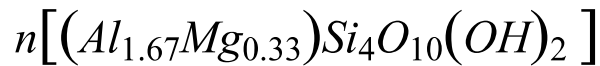


Figure. I.10 : Feuille de type 2:1

La formule générale de la montmorillonite est la suivante <sup>26</sup> :



L'épaisseur de chaque couche 2 :1 est d'environ 10Å (0.96 nm). Les forces de Van der Waal qui soudent les sommets des feuillets de silice sont faibles cela se traduit par une déficience en charge négative nette dans le feuillet en octaèdre. Pour cette raison, les ions échangeables peuvent pénétrer dans la structure et séparer les couches. Bien que les cristaux de montmorillonite soient très petits, ils ont une grande affinité avec l'eau.

<sup>26</sup> L. Souli, « Polymérisation Cationique par Ouverture de Cycle du Méthacrylate de Glycidyle, Synthèse de Macro monomères et du Poly HMBC(- co-AM). Etude de l'Efficacité Inhibitrice du Poly (HMBC- co-AM) vis-à-vis de la Corrosion », Chimie des Polymères, Oran, p .43, 2013.



### I. 3. 2. Microstructure de la montmorillonite

Les montmorillonites ont la particularité de présenter différents niveaux d'organisation selon l'échelle d'observation<sup>(27)</sup>. Nous présentons dans cette partie les différents "objets" caractéristiques de cette structure multi-échelle (figure I.11).

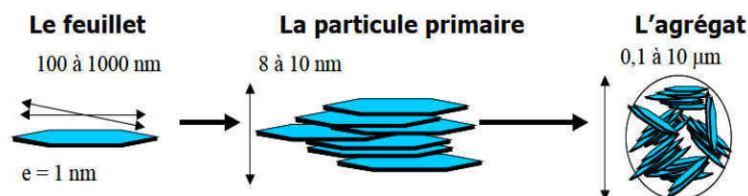


Figure. I. 11 : Structure multi-échelle de la montmorillonite.

#### a) Le feuillet :

C'est la répétition horizontale de la demi-maille dans les directions x et y. Il est assimilable à un disque ou à une plaquette, possédant des dimensions latérales de l'ordre du micron, et faisant à peu près un nanomètre d'épaisseur. Ces plaquettes sont souples et relativement déformables. L'anisotropie des feuillets est très importante. Dans la famille des smectites, la charge d'un feuillet varie de 0,2 à 0,6 électron par maille, selon la localisation des substitutions, et le taux d'occupation des couches octaédriques. La montmorillonite possède environ 0,3 à 0,4 électron par maille. Les cations compensateurs à la surface des feuillets de montmorillonite sont généralement des ions calcium ou sodium. On emploie généralement les termes de montmorillonite "calcique" et de montmorillonite "sodique" pour faire référence à la nature de ces cations.<sup>28</sup>

#### b) La particule primaire

Elle est constituée de cinq à dix feuillets empilés, maintenus par les forces électrostatiques attractives entre les ions compensateurs et les feuillets. Elle fait généralement 8 à 10 nanomètres d'épaisseur. La taille des particules est à peu près constante, c'est à dire que lorsqu' une montmorillonite est gonflée, l'espace interfoliaire augmente et il y 'a moins de feuillets dans une particule. La montmorillonite présente des substitutions isomorphes de type dioctaédrique. Ce type de localisation des charges

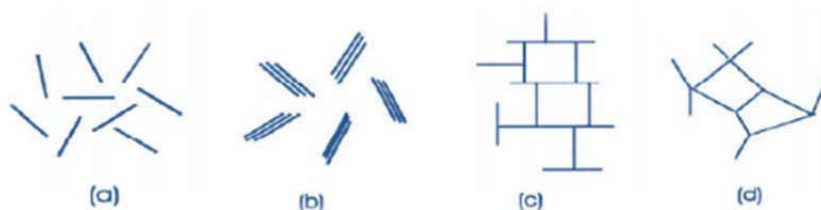
<sup>27</sup> J. Mering, S. A.Khan, R.J. Spontak., «Dynamic rheological behavior of DBS-induced poly (ox propylene) diamines .*Eur. Polym. J*, 36, 2327- 2335, **2000**.

<sup>28</sup> Belbachir. I,« Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , thèse doctorat LMD, Abou-bekr belkaid – Tlemcen,p.9, **2018**.

empêche les cavités hexagonales de deux feuillets adjacents de se superposer. L'arrangement global des feuillets, au sein d'une particule primaire de montmorillonite, est donc turbostratique. Il présente un désordre dans le plan (x; y) mais sont tous perpendiculaires à la direction z.<sup>29</sup>

### c) L'agrégat

C'est un ensemble de particules primaires orientées dans toutes les directions. Les agrégats ont une taille qui varie de 0,1 à 10 microns. Cette structure multi-échelle développe différents niveaux de porosité, qui expliquent l'aptitude de la montmorillonite au gonflement. L'adsorption d'eau se fait à plusieurs niveaux : par l'hydratation des cations compensateurs mais aussi par capillarité au sein des galeries et des porosités interparticulaires et inter agrégats<sup>30</sup>. Il existe plusieurs modes d'associations: bord à bord et face à face (figure 12).<sup>31</sup>



**Figure .I. 12: Modes d'associations supposés des feuillets de montmorillonite en suspension: (a) dispersion, (b) agrégation face-face, (c) association bord-face, (d) association bord-bord<sup>32</sup>.**

### I. 3.3. Propriétés de la montmorillonite

Les substitutions iso morphiques dans la partie cristalline de la montmorillonite sont à l'origine de la charge négative à la surface des feuillets. Cette charge négative, appelée charge permanente, permet à la montmorillonite d'échanger des cations (capacité d'échange cationique, CEC) et d'adsorber des molécules d'eau (capacité de gonflement).

La montmorillonite a plusieurs autres caractéristiques intéressantes qui peuvent être résumées par sa grande surface spécifique, son coût modéré et son état colloïdal.

<sup>29</sup> Idem. p.8.

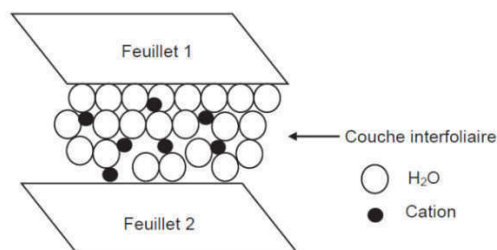
<sup>30</sup> Idem, p. 9.

<sup>31</sup> Idem.10.

<sup>32</sup> J. Mering, S. A.Khan, R.J. Spontak., "Dynamic rheological behavior of DBS-induced poly (oxypropylene) diamines" .*Eur. Polym. J*, 36, 2327- 2335, **2000**.

**a) Capacité d'échange cationique (CEC)**

La capacité d'échange cationique de la montmorillonite est sa force à échanger des cations par d'autres, présents dans une solution. H. Klug en 1967<sup>33</sup> a montré l'importance de la structure réticulaire de la montmorillonite dans sa capacité d'échanges. Dans les pyrophyllites, les unités réticulaires sont simplement empilées les unes sur les autres et il n'y a pas de possibilité d'échange. Par contre, lorsque ces unités sont séparées par des espaces plus ou moins larges contenant de l'eau et des cations échangeables, le phénomène devient possible (figure 13). La capacité d'adsorption de la surface de la montmorillonite dépend largement des dimensions des particules, des liaisons rompues et des défauts présents. Cette capacité augmente avec la diminution de la grandeur des particules. La capacité d'échange interne est plus intéressante parce qu'elle reflète le déficit de charge dans la structure des feuillets et la capacité d'adsorption des argiles. La capacité d'échange est la somme du nombre d'ions absorbés entre les feuillets de la structure de l'argile et ceux adsorbés sur la surface externe<sup>34</sup>. Cette capacité se trouve typiquement dans un intervalle de 70 à 160 meq/100 g. Elle permet, étant donné la grande surface de la montmorillonite, de fixer très efficacement les cations des métaux lourds, des cations organiques et quelques hydrocarbures.<sup>35</sup>



**Figure. I. 13: Représentation schématique de la couche interfoliaire dans le cas de cations interfoliaires hydratés**<sup>36</sup>.

<sup>33</sup> H. Klug, P. et L. E. Alexander., «X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials», New York, J. Wiley 716, **1967**.

<sup>34</sup> M. Déribéré, A. Esme, «La bentonite», Paris, Dunod, 224, **1951**.

<sup>35</sup> S. Sakrane., « Préparation, caractérisation et réactivité catalytique des nanoparticules d'or supportées sur argile », Thèse de Magister Université de Ferhat Abbas Stif-1 (ALGERIE), **2014**.

<sup>36</sup> Idem.

### b) Capacité de gonflement

L'une des propriétés la plus remarquable de la bentonite est sa faculté de se gonfler considérablement dans l'eau pour former des masses visqueuses et gélatineuses. Pour qu'une argile soit vraiment une bentonite au sens commercial du terme, elle doit gonfler au moins cinq fois l'équivalent de son volume au contact de l'eau. Il est admis que le gonflement des montmorillonites est principalement dû au fait que l'absorption de l'eau par la structure de la molécule s'effectue entre les feuillets qui s'écartent les uns des autres. L'adsorption de l'eau est une réaction exothermique qui implique la formation de liaisons d'hydrogène entre les molécules d'eau et les groupements hydroxyles de la montmorillonite et l'hydratation des cations échangeables<sup>37</sup>. Le gonflement de la montmorillonite est un processus réversible. Autrement dit, la montmorillonite peut être séchée et gonflée à nouveau autant de fois que l'on voudra sans que ses propriétés soient modifiées, pourvu que l'eau utilisée soit pure et que le séchage n'ait pas été fait à une température élevée.

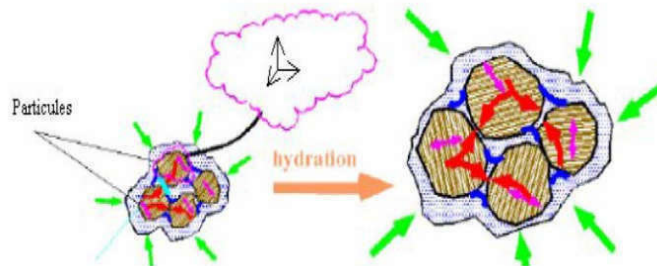


Figure. I. 14: Argile gonflante.

### c) Colloïdalité

La colloïdalité de l'argile vient du fait des charges négatives présentes à la surface des particules qui sollicitent des forces répulsives entre les grains argileux et les particules n'ont plus tendance à se réunir en agrégats assurant la stabilité de la suspension. Dans le cas de la montmorillonite, la charge négative est formée par un noyau argileux entouré d'ion  $O^{2-}$  et  $OH^-$  fortement liés, autour du quel gravité un nuage d'ions positifs assurant la neutralisation du système ( $H^+$  et cations échangeables). Les grains ainsi chargés négativement sur la périphérie, se repoussent et il se produit une défloculation avec formation de suspensions stables. Dans le cas contraire les particules s'agglomèrent et il y a un phénomène de floculation avec formation de suspensions

<sup>37</sup>Idem .p 11.

instables. Les propriétés colloïdales sont d'une grande importance pour les procédés de purification des argiles, car elles nous permettent d'éliminer des impuretés non argileuses de densité relativement élevée par sédimentation.<sup>38</sup>

Le caractère colloïdal se traduit par le recouvrement de chaque grain d'argile par une double couche d'ions hydrosolubles de charges opposées.

### a) La surface spécifique

La fine taille des argiles leur confère une surface importante par rapport au volume des particules. La surface relative augmente avec la diminution du diamètre. La surface des argiles est supérieure à celles de minéraux de même taille mais de forme différente. Les propriétés des argiles sont principalement contrôlées par leur surface interne et externe. La surface totale comprend la surface externe, comprise entre les particules argileuses et la surface interne, correspondant à l'espace interfoliaire (figure 16). Les montmorillonites possèdent: une surface spécifique très importante couplée à une très grande anisotropie. Ceci implique la modification chimique de la montmorillonite afin de changer son caractère hydrophile en caractère organophile. Cette modification est facilitée par l'aptitude au gonflement des montmorillonites.<sup>39</sup>

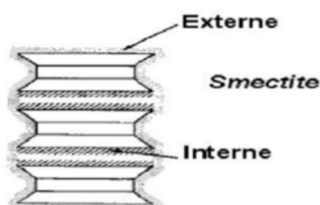


Figure. I. 16: Surface externe et interne d'une particule argileuse (smectite).

<sup>38</sup> S.Touati., « synthèse et caractérisation des hydroxydes double lamellaire de type [Mg-Al] et [Zn-Al] », Mémoire de magister USTO, 2007.

<sup>39</sup> L. Bouna., « Fonctionnalisation des minéraux argileux d'origine marocaine par TiO<sub>2</sub> en vue de l'élimination par photocatalyse de micropolluants organiques des milieux aqueux », Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, 2012 .

### I. 3. 4. Les montmorillonites naturelles :

Les conditions de formation d'une montmorillonite naturelle sont peu connues, du fait notamment du très grand nombre de variétés et de gisements existants. Il semble cependant que certains minéraux soient de néoformation et d'autres de dégradation. La montmorillonite est caractéristique de milieux sédimentaires relativement riches en base, particulièrement en oxyde de magnésium (milieu faiblement ou nettement basique). Des petites quantités de montmorillonite peuvent être trouvées dans les sols de prairies et les sols désertiques. Elle est fréquemment rencontrée comme produit d'altération de roches éruptives acides et peut aussi être issue de la dégradation de cendres volcaniques.

Certains minéraux forment une montmorillonite par altération hydrothermale. Il existe un grand nombre de gisements de montmorillonite à la surface du globe, notamment aux Etats Unis, en Europe, en Afrique du Nord, au Japon ou en Chine.<sup>40</sup>

### I. 3. 5. Utilisation des montmorillonites naturelles :

La montmorillonite est l'une des argiles les plus répandues dans la nature, ce qui en fait un matériau de choix pour les industriels du fait de son faible coût d'exploitation. Parmi leurs différentes applications, les montmorillonites naturelles sont utilisées comme catalyseur en chimie fine ou en pétrochimie. Cependant, la plupart du temps, elles subissent un traitement préalable pour améliorer leur activité catalytique : soit un traitement acide, comme dans le cas de la montmorillonite commerciale K10, soit un échange de cations.

Quelques-unes des exemples d'utilisations de montmorillonite en chimie fine des le domaine de la catalyse.<sup>41</sup>

#### **Applications dans Réaction chimique**

- Alkylation de phénols
- Dimérisation et oligomérisation d'alcènes
- Formation d'esters
- Synthèse d'aldéhydes

---

<sup>40</sup> M. X. Reinholdt , « Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de phyllosilicates de type montmorillonite. Etude structurale par spectroscopies d'Absorption des Rayons X et de Résonance Magnétique Nucléaire ». Matériaux. Université de Haute Alsace - Mulhouse. Français, p. 17, **2001**.

<sup>41</sup> Idem, p.19.

L'étude de la structure de la montmorillonite a fait l'objet de plusieurs études,

## I. 4. Nanoparticules associées aux argiles

### 4.1. Rappels bibliographiques

La nanotechnologie est l'un des domaines de recherche les plus actifs avec à la fois une science nouvelle et des applications utiles qui s'est progressivement imposé au cours des deux dernières décennies.<sup>42</sup>

La catalyse moderne est par excellence basée sur la nanotechnologie et les catalyseurs sont des nanomatériaux supportés par une matière dispersante. Cette technologie est la branche de la science des matériaux visant à contrôler les propriétés des matériaux à l'échelle nanométrique.

La nano-argile organophile est un hybride organique-inorganique important dérivé d'une combinaison intelligente de deux composants différents, à savoir. Argiles et molécules organiques, au niveau nanométrique et moléculaire. Le composant argileux de cet hybride fournit une structure lamellaire avec une chimie de surface intéressante, qui peut être modifié par des molécules organiques. Minéraux argileux en couches 2: 1 avec une capacité d'échange cationique élevée, par ex. montmorillonite, possèdent des sites d'échange de cations sur la surface du siloxane qui peuvent être échangés avec molécules organiques appropriées. L'aspect clé de ce traitement organique est de gonfler l'espace intercalaire de l'argile minéral jusqu'à un certain point réduisant l'interaction entre les couches, pour produire une nanoplaquette d'aluminosilicate matériaux. Ces nanoplaquettes modifiées sont utilisées dans divers domaines d'applications, à savoir. nano-argile polymère composite, modificateur rhéologique, épaississant et gélifiant dans les peintures et lubrifiants, dans le traitement des eaux usées, et également comme véhicule de délivrance de médicaments.

---

<sup>42</sup> Alaa M. Rashad, A synopsis about the effect of nano-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nano-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and nano-clay on some properties of cementitious materials – A short guide for Civil Engineer, Materials and Design 52 ,143–157, 2013.

Une activité de recherche intensive dans ce système complexe est attestée par un nombre toujours croissant de colloques, de livres et de revues spécialisées consacrés à ce sujet.<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> Saheli Ganguly, Kausik Dana, T. K. Mukhopadhyay, T. K. Parya and Sankar Ghatak, “Organophilic Nano Clay”: *A Comprehensive Review, Trans. India. Ceram. Soc.*, 70 (4) 189-206, **2011**.



## I. 4. 2. Synthèse des nanoparticules

La synthèse de nanoparticules est un processus complexe et donne lieu à une grande combinaison des techniques disponibles pour produire différents types de nanoparticules. Il est difficile de décrire toutes les techniques de synthèse actuellement disponibles. Cependant, on peut citer la technique la plus intéressante de notre domaine:

- Synthèse par réactions chimiques :

M. Mashhadinezhada<sup>44</sup> et collaborateurs ont utilisé un matériau nanocomposite Na<sup>+</sup>-montmorillonite comme catalyseur pour la synthèse des dérivés Dihydropyrimidines par réaction de multi-composantes :

En présence de 70% de HClO<sub>4</sub> et 50ml de l'acétone et le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h. Ensuite, la suspension est concentrée et le résidu est lavé consécutivement avec l'acétone (2 à 5 ml). Après le retrait de l'éther en utilisant un évaporateur rotatif, le résidu solide est séché à 100 ° C pendant 10 h pour donner du MMT-HClO<sub>4</sub> nanoporeux (1,11 g, 92,5%).

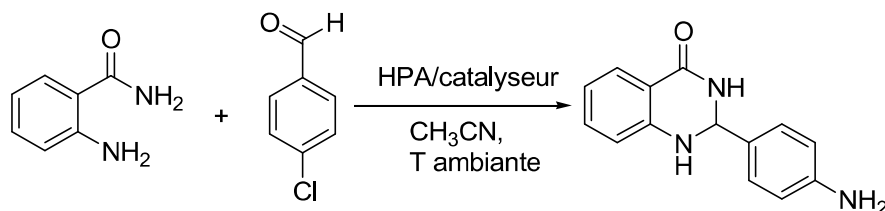


Schéma I. 1 : Synthèse des dérivés Dihydropyrimidines .

<sup>44</sup> M. Mashhadinezhada, F. Shirinia, M. Mamaghania, and M. Rassa, "Green Synthesis of Dihydropyrimidine Annulated Heterocyclic Systems Catalyzed by Nanoporous Na<sup>+</sup>- Montmorillonite Perchloric Acid and Evaluation of Their Biological Activities", 1563-5333, *Journal Taylor & Francis Group*, , 2019.

Masoumeh Makhsous<sup>45</sup> et coll, ont employé un autre matériaux nanocomposites Na<sup>+</sup>-MMT-[pmim]HSO<sub>4</sub> comme catalyseur pour la synthèse de pyrimido[1,2-a]benzimidazoles et ethyl pyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylates par réaction de trois composantes :

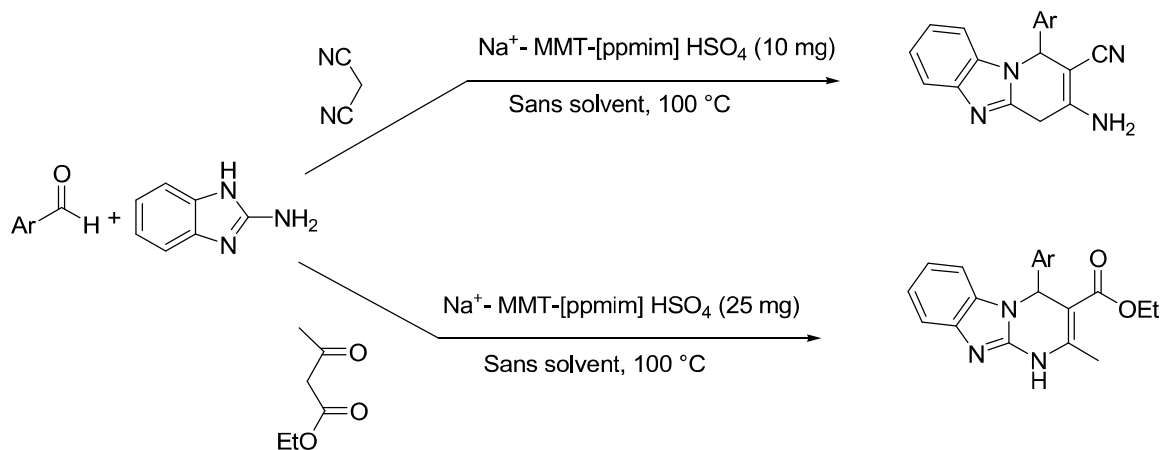
Un mélange de 10 mmol de 1-méthylimidazole et de 10 mmol de (3-chloropropyl)triméthoxysilane a été chauffé au reflux à 90°C pendant 30h. Ensuite, le mélange réactionnel a été refroidi. Le produit brut a été lavé avec Et<sub>2</sub>O ( 5 mL) et séché sous vide. Le produit obtenu (huile visqueuse légèrement jaune).

1,2 g (4 mmol) de [pmim]Cl a été dissous dans 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et traité avec 2 g de montmorillonite de sodium. Le mélange réactionnel a été porté au reflux sous agitation pendant 3 jours. Ensuite, le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, le solide a été isolé par filtration et lavé avec 20 ml de dichlorométhane bouillant pour éliminer le liquide ionique (n'ayant pas réagi). Dans l'étape suivante, le matériau a été séché pour produire le MMT-[pmim]Cl.

3 g de Na<sup>+</sup>-MMT-[pmim]Cl ont été mis en suspension dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec. Sous agitation vigoureuse, 3 m moles de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré (97 %) ont été ajoutées goutte à goutte dans un bain de glace (0°C).

Le mélange a ensuite été réchauffé à température ambiante et chauffé au reflux pendant 30h , le HCl formé a été complètement distillé, la solution a été refroidie et le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a été éliminé sous vide pour obtenu la Na<sup>+</sup>-MMT-[pmim]HSO<sub>4</sub> comme produit (Schéma I. 2).

<sup>45</sup> M. Makhsous, F. Shirini, M. Seddighi, and M. Mazloumi, "Efficient synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles and ethyl pyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylates using brønsted acidic ionic liquid supported on nanoporous Na<sup>+</sup>-montmorillonite", *Journal Taylor & Francis Group*,1-8, **2018**.



**Schéma I. 2 : Synthèse de pyrimido[1,2- a]benzimidazoles et ethyl pyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylates**

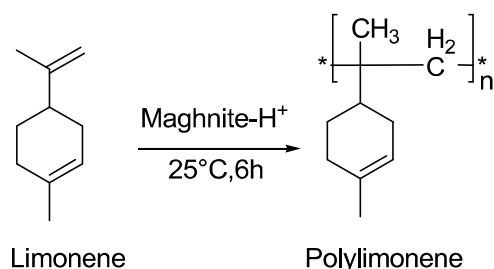
**Javad Safari**<sup>46</sup> et coll., ont utilisée une nouvelle nano-argile pour synthétisé des dérivées de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles et spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]. La nanoargyle MMT modifiée par une amine (MMT-NH<sub>2</sub>) est préparé par condensation de silane. Les détails sont les suivants: 0,50 g du MMT est dispersé dans un mélange de 15 ml de n-hexane et 1,2 mmol de 3-aminopropyl-triéthoxysilane (APTES). Après une agitation vigoureuse à température ambiante pendant 2 h, le MMT-NH<sub>2</sub> a été isolé par filtration et séché à l'étuve à 50 ° C après lavage. Avec de l'éthanol et du n-hexane. Pour la synthèse des sulfones MMT, un ballon d'aspiration de 500 ml est équipé d'un entonnoir de goutte à égalisation de pression contenant de l'acide chlorosulfonique et d'un tube d'entrée de gaz pour conduire le gaz HCl pour adsorber l'eau de la solution. Un ballon est chargé avec 500 mg de MMT-NH<sub>2</sub> est dispersé dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec par bain à ultrasons pendant 10 min. L'acide chlorosulfonique (0,34 ml dans 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec) est ajouté goutte à goutte à une solution refroidie (bain de glace) de MMT-NH<sub>2</sub> sur une période de 30 min, le gaz HCl s'est dégagé de la réaction navire immédiatement. Une fois l'addition terminée, le mélange est filtré et lavé avec du méthanol pour éliminer le mélange n'ayant pas réagi. Les molécules et le résidu solide sont lavés avec du méthanol (20 ml) et séchés.

<sup>46</sup> J. Safari, M. Ahmadzadeh, "Zwitterionic sulfamic acid functionalized nanoclay: A novel nanocatalyst for the synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles and spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole] derivatives", *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 1–11, **2017**.

### I. 5. La Maghnite échangée :

La nouvelle législation sur l'environnement appelle à la réduction de la production de déchets et l'utilisation de plusieurs solvants et des catalyseurs alternatifs respectueux de l'environnement, ce qui rend le système actuel de polymérisation homogène inacceptable pour l'environnement. La substitution de catalyseurs homogènes traditionnels de type acide de Lewis et acide de Brønsted pour ceux hétérogènes, par exemple, est souhaités des catalyseurs acides solides, peut constituer une alternative plus respectueux de l'environnement pour le procédé de polymérisation. De tels catalyseurs offrent de nombreux avantages par rapport à leurs homologues homogènes: les conditions réactionnelles plus douces, qui n'ont pas besoin de solvants ou de l'utilisation de matières moins toxiques (par exemple, des hydrocarbures).

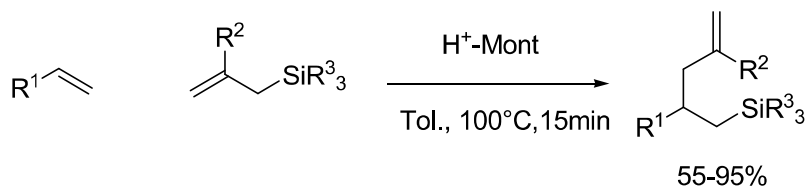
**Hodhaifa Derdar**<sup>47</sup> et collaborateurs ont Synthétise un Polylimonene en utilisant la Maghnite-H<sup>+</sup>, (Schéma.I.3) un argile montmorillonitique échangeable, comme éco-Catalyseur. La maghnite-H<sup>+</sup> préparée est activée par l'ajout d'une acide sulfurique pour donner un Maghnite échangée avec protons, appelés Mag-H<sup>+</sup>. Dans un flacon, la Maghnite brute broyée (20 g) est dispersée dans un volume d'eau distillée (120 ml). Le mélange est agité 2 h à température ambiante. Ensuite, une solution d'acide sulfurique (0,25 M) est ajoutée. La solution ainsi obtenue est maintenue pendant deux jours sous agitation. Le minéral est filtré et lavé plusieurs fois avec l'eau distillée jusqu'à pH 7. Après filtration, Mag-H<sup>+</sup> est séché à l'étuve pendant 24 h, à 105 °C. et est ensuite écrasé. le traitement acide conduit à une diminution de la concentration d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et de la silice enrichissement dans la matière. Les résultats aussi montrent une diminution des niveaux d'impuretés comme le fer oxyde et calcite. La réaction est comme suivante :



**Schéma. I. 3 : Synthèse de polylimonene par Maghnite - H<sup>+</sup>.**

<sup>47</sup> H. Derdar, M. Belbachir, A. Harran, A Green Synthesis of Polylimonene Using Maghnite-H<sup>+</sup>, an Exchanged Montmorillonite Clay, as éco-catalyst, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (1), 69-78, 2019.

**Motokura** et coll<sup>48</sup>, ont trouvé des excellentes performances catalytiques par la montmorillonite échangée de protons en addition d'allylsilanes aux alcènes aromatiques et aliphatiques (schéma I. 3) :



$\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

**Schéma. I. 4 : Réaction d'allylsilane dans les alcènes.**

$\text{Na}^+$ -montmorillonite ( $\text{Na}_{0,66}(\text{OH})_4\text{Si}_8(\text{Al}_{3,34}\text{Mg}_{0,66}\text{Fe}_{0,19})\text{O}_{20}$ ) .De la montmorillonite échangée de protons (Aldrich) est préparée par la procédure d'échange d'ions rapportée avec chlorure d'hydrogène. Et traitée à 500 °C sous l'air avant utilisation.

<sup>48</sup> K. Motokura, S. Matsunaga, A. Miyaj, Y. Sakamoto, and T. Baba, Heterogeneous Allylsilylation of Aromatic and Aliphatic Alkenes catalyzed by proton-exchanged montmorillonite, *organic.letters* Vol. 12, No. 7 1508-1511, **2010**.

M. Elhauoaria<sup>49</sup> et coll., synthétisent l'exa (allylamino) cyclotriphosphazènes  $((NC_3H_6)_2P=N)_3$ , un composé organométallique à l'aide d'une substitution nucléophile sur l'hexachlorocyclotriphosphazène en présence de la Maghnite- $H^+$ .

Ce dernier est un catalyseur écologique pour les polymérisations cationiques, la réaction est comme suit :

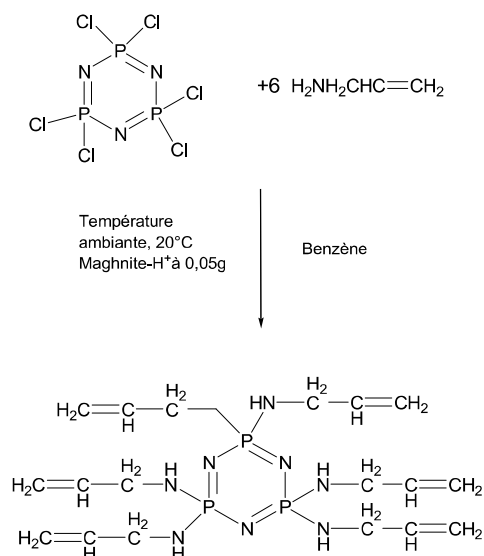


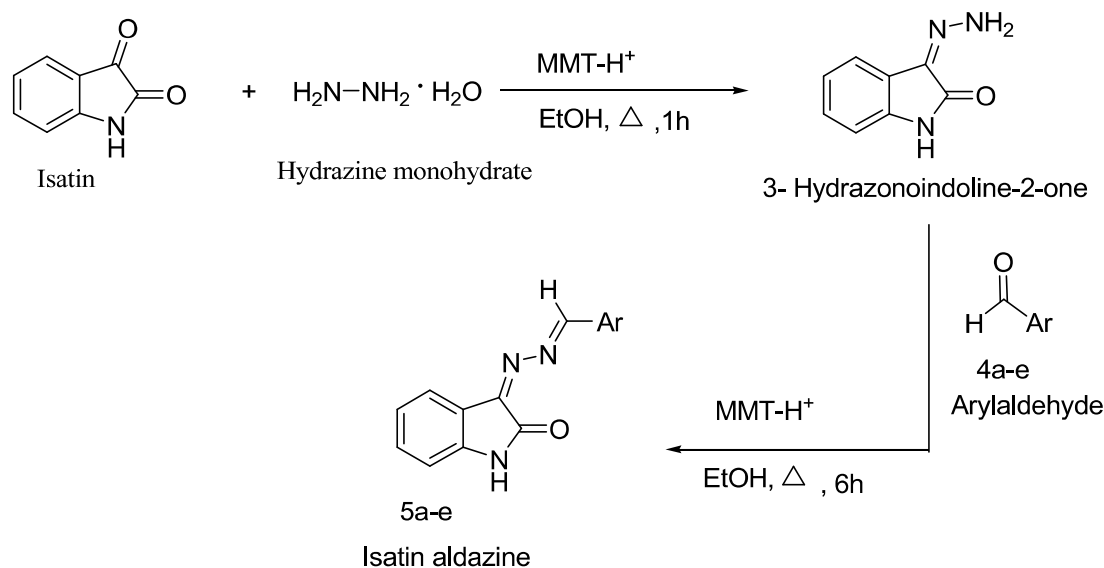
Schéma. I. 5 : Synthèse de l'exa (allylamino) cyclotriphosphazènes  $((NC_3H_6)_2P=N)_3$

<sup>49</sup> Medjdoub Lahouaria, Belbachir Mohamed, La catalyse par la maghnite- $H^+$  de la réaction de substitution nucléophile sur l'hexachlorocyclotriphosphazène, 1st international days of organometallic chemistry and catalysis jicoc, Ouargla, February 06- 09, 2012.

**D. E. Kherroub**<sup>50</sup> et coll., ont préparé la maghnite échangée comme suit: La maghnite brute (20 g) a été broyée pendant 20 min en utilisant un broyeur à billes en céramique prolabo. Il est séché pendant 2 h à 105 ° C. La Maghnite est placée dans un Fluo Erlenmeyer avec 500 ml de NaCl (1 M) . Le mélange maghnite / eau est agité en utilisant un agitateur magnétique jusqu'à saturation 3 h à température ambiante, le minéral est alors lavé avec de l'eau distillée pour devenir Cl<sup>-</sup> et puis séché à 105 ° C.

**B. Benlahreche**<sup>51</sup> et collaborateurs ont préparé la Montmorillonite-H<sup>+</sup> échangée (MMT-H<sup>+</sup>) selon la méthode suivante :

La montmorillonite brute (20 g) a été broyée pendant 20 min est séchée au four à 105 ° C pendant 2 heures. La montmorillonite est ensuite pesée et placée dans un erlenmeyer avec 500 ml d'eau distillée. Le mélange montmorillonite / eau est agité en utilisant un agitateur magnétique et combiné avec 500 ml de solution d'acide sulfurique (0,5 M) jusqu'à ce que la saturation soit atteinte après deux jours à température ambiante. Le minéral est lavé avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'il devienne sans sulfate, puis séché à 105 ° C. La montmorillonite-H<sup>+</sup> préparée est prête à être utilisée directement pour catalyser la réaction ci- dessous.



**Schéma. I. 6 : Synthèse de l'isatin aldazine par la Maghnite-H<sup>+</sup>.**

<sup>50</sup> D. E. Kherroub, M. Belbachir and Saad Lamouri., A new approach for the polymerization of tetraphenyltetramethylcyclotetrasiloxane by an environmentally friendly catalyst called Maghnite-H<sup>+</sup> Orient. *J. Green Process Synth.*,7: 296–305,2018.

<sup>51</sup> Boumadiene Benlahreche, Assya Taleb, Mokhtar B. Lahrech, Salih Hacini, Isatin Aldazines Synthesis using A Proton Exchanged Algerian Montmorillonite Clay as Acid Eco-friendly Catalyst, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (3), 551-558, 2019.

### I. 6. Conclusion

La Maghnite-H<sup>+</sup> activée représente un bon catalyseur pour des réactions cationiques, elle présente l'avantage d'être écologique, économique, régénérable par simple filtration, en plus d'autres avantages ; elle répond au concept de la chimie vert, ce qui nous nécessite de l'utiliser dans la suite de notre travail.



*Chapitre II :*

*Synthèse et activités de 1,4-dihydropyrimido [1,2-  
a] benzimidazole*

### II. 1. Introduction

Les pyrimido [1,2-a] benzimidazoles polysubstitués possèdent une large spectre des activités biologiques et ils sont structurellement liés aux bases puriques naturelles.

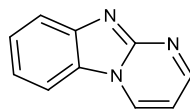


Schéma. II.1 : Pyrimido[1,2-a]benzimidazole.

Ils ont donné des résultats satisfaisants et encourageants, notamment: en tant qu'antimicrobiens<sup>1</sup>, antipaludique<sup>2</sup>, antiprolifératif<sup>3</sup>, inhibiteur de protéine kinase<sup>4</sup>, activation des lymphocytes T<sup>5</sup>, récepteur de protéine vasculaire et / ou facteur de croissance d'activités inhibitrices du récepteur endothélial vasculaire 2 (VEGFR-2)<sup>6</sup>, activité antihypertensive, antispasmodique et anti-agglutinante<sup>7</sup>, activité anesthésique<sup>8</sup> et diurétique<sup>9</sup>, anti-inflammatoire<sup>10</sup>, antiarythmique<sup>11</sup>, dépression du système nerveux central<sup>12</sup>, Antidiabétique<sup>13</sup>, viricide<sup>14</sup>, neurotrope<sup>15</sup>, activité de liaison aux récepteurs des

<sup>1</sup> RC; Wang, R; Smith-Bindman, E; Whitaker, J; Neilson, IE; Allen, ML; Stoller,. "Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones"., *J Annals of Emergency Medicine*, **2016**.

<sup>2</sup> GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015". *Lancet (London, England)*. 388 (10053): 1545–1602. **2016**.

<sup>3</sup> Abdelhamid, Abdou O.; Abdelall, Eman K. A.; Abdel-Riheem, Nadia A.; Ahmed, Sayed A. Phosphorus, "Sulfur and Silicon and the Related Elements", *J-Elem*, 185(4), 709-718, **2010**.

<sup>4</sup> Bayomi, S. M.; Amin, K. M.; Al-Obaid, A. M.; Hares, N. G. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(1-3), 117-30, **1993**.

<sup>5</sup> W. P.; Nawrocka, B.; Sztuba, A.; Drys, J.; Wietrzyk, J.; Kosendiak, A. Opolski, *Polish Journal of Chemistry*, 80(2), 279-287, **2006**.

<sup>6</sup> Werbel, L. M.; Curry, A.; Elslager, E. F.; Hess, C. A.; Hutt, M. P.; Youngstrom, C. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6(6), 787-96, **1969**.

<sup>7</sup> M.; Cheung, P. A.; Harris, M.; Hasegawa, S.; Ida, K.; Kano, N.; Nishigaki, H.; Sato, J. M.; Veal, Y.; Washio, R. I., West, *Chem. Abstr.* 2002, 137, 6179, **2002**.

<sup>8</sup> V. A.; Anisimova, M. M.; A. A.; Osipova, Spasov, A. F.; Turchaeva, G. P.; Dudchenko, N. P.; Larionov, S. G. Kovalev, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36(9), 468-473, **2002**.

<sup>9</sup> A; Kreutzberger, M; Leger, *Archiv der Pharmazie*, 315(7), 651-3. **1982**.

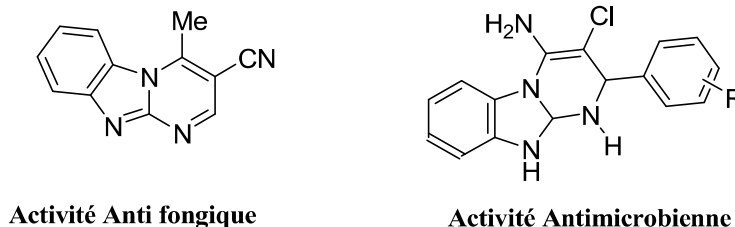
<sup>10</sup> Wahe, H.; Asobo, P. F.; Cherkasov, R. A.; Nkengfack, A. E.; Folefoc, G. N.; Fomum, Z. T.; D. Doepp, Heterocycles of biological importance, *Arkivoc*, (14), 170-177, **2003**.

<sup>11</sup> Sondhi, S. M.; Magan, A.; Sahu, R.; Mahesh, V. K.; Shukla, R.; Patnaik, G.K. Synthesis, anti hiv antibacterial and antifungal potential of a variety of heterocyclic compounds containing nitrogen and/or sulphur, *Indian journal of pharmaceutical sciences*, (11), 1175-80, **1994**.

<sup>12</sup> Martin, M. W.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Boucher, C.; Chai, L.; Epstein, L.F.; Faust, T.; Flores, S.; Gallant, P.; Gore, A.; Gu, Y.; Hsieh, F.; Huang, X.; Kim, J. L.; Middleton, S.; Morgenstern, K.; Oliveira-dos-Santos, A.; Patel, V. F.; Powers, D.; Rose, P.; Tudor, Y.; Turci, S. M.; Welcher, A. A.; Zack, D.; Zhao, H., X-ray co-crystal structure aminobenzimidazole triazine 1 bound to Lck *J. Med. Chem.*, 51(6), 1637-1648, **2008**.

benzodiazépines<sup>16</sup>, antiparasitaire<sup>17</sup>, herbicide<sup>18</sup>, activité immunomodulatrice<sup>19</sup>, activité antitumorale<sup>20 21</sup>, etc

Quelques exemples de dérivés publiés de certains pyrimido [1,2-a] benzimidazole avec leurs activités biologiques suivantes<sup>22</sup>:



**Schéma. II.2 : Exemples d'activités biologiques de l'imidazo [1,2-a] pyrimidine.**

<sup>13</sup> Kreutzberger, A.; Leger, M., "Synthese und narkotische Wirkung von Pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dionen Synthesis and Anesthetic Activity of Pyrimido[1,2-a]benzimidazole-2,4-diones", *J. Heterocycl. Chem.*, 8,1587-1588, **1981**.

<sup>14</sup> Hammouda, M.; Metwally, M. A.; Abou-Zeid, Z. M.; Zimaity, T., 2-(Acetyl, "cinnamoyl and dimethylaminopropionyl)indan-1,3- dione in the synthesis of heterocycles of pharmaceutical interest", *Indian J.Chem., Sect. B.*, 4, 440-444, **1993**.

<sup>15</sup> White, A. C.; Black, R. M.; "Antidiabetics heterocyclic compound", *Chem. Abstr.*, 86,726-94, **1977**.

<sup>16</sup> Lipson, V.V., Desenko, S.M., Orlov, V.D., Ryndina, E.N., Chuvurin, A.V., Gorbenko, N.I., and Kirichenko, A.A., "1,4-Dihydropyrimido[1,2- a]benzimidazoles and their biological activity", *Khim.-Farm. Zh.*, , vol. 28, p. 14, **1994**.

<sup>17</sup> Goto, K.; Kokai J. T. K. ,JP , "neurotropic pyrimido[1,2- a]benzimidazole", *Chem. Abstr.*, 116, 128-96, **1992**.

<sup>18</sup> Trapani, G.; Franco, M.; Latrofa, A.; Genchi, G.; Iacobazzi, V.; Ghiani, C. A.; Maciocco, E.; Liso, G. Eur., "Synthesis and Benzodiazepine Receptor Binding of Some Imidazo-, Pyrimido(2,1-b)benzoxazoles and Pyrimido(1,2-a)benzimidazoles". *J. Med. Chem.* 32(1), 83-89, **1997**.

<sup>19</sup> Srivastava, R. P.; Singh, S. K.; Abuzar, S.; Sharma, S.; Gupta, S.; Katiyar, J. C.; Chatterjee, R. K. , "substance P receptor binding activity", *Indian J. Chem., Sect. B.*, 32B(10), 1035-44,**1993**.

<sup>20</sup> Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P., "synthesis and characterization of some novel 2-(trifluoromethyl)pyrimido-[1,2a]benzimidazoles and pyrimido[1,2a]benzimidazoles-2H-ones of biological interest", *Synthesis*, 14, 2305- 2312, **2006**.

<sup>21</sup> Ranjit S. Pada, Ram N. Nandaniya and Viresh. H. Shah. "An efficient synthesis of novel pyrimido[1,2 a]benzimidazole derivatives and evaluation of their biological activity", *Der Chemica Sinica*, 3(6):1352 1357, **2012**.

<sup>22</sup> A. M. Shah, A. J. Rojivadiya, "Synthesis and Characterization of imidazo[1,2-a]pyrimidine", *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy* 2299-3843, Vol. 52, pp 1-4, **2015**.

D'après la bibliographie, on veut aboutir que les cétoesters et le 2-aminobenzimidazole, sont utilisés dans la préparation de les dérivées.

### II. 1. Utilisation de composés $\alpha$ , $\beta$ -insaturés :

La condensation de 2-aminobenzimidazole avec le (E) - 2 - ethoxymethylene-3-oxobutanenitrile dans éthanol au reflux permet l'obtention de la pyrimidine correspondante<sup>23</sup>.

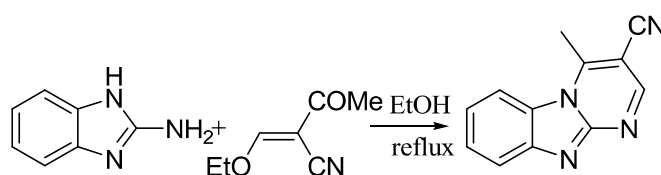


Schéma II. 3 : Réaction de condensation de 2-aminobenzimidazoles.

Le chauffage de 2-aminobenzimidazole avec un excès de cyanoacétate d'éthyle à 150 °C donne le 4-amino-1H benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-one.

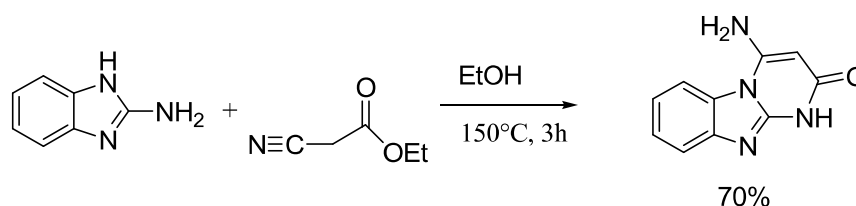


Schéma II. 4: Réaction de 2-aminobenzimidazoles avec le cyanoacétate d'éthyle.

La réaction d'aldéhydes avec des  $\beta$ -cétoesters et 2-aminobenzimidazole dans 1,1,3,3-N,N,N',N'- tetraméthylguanidinium trifluoroacétate (TMGT) aboutit au dérivé benzimidazolopyrimidine.<sup>24</sup>

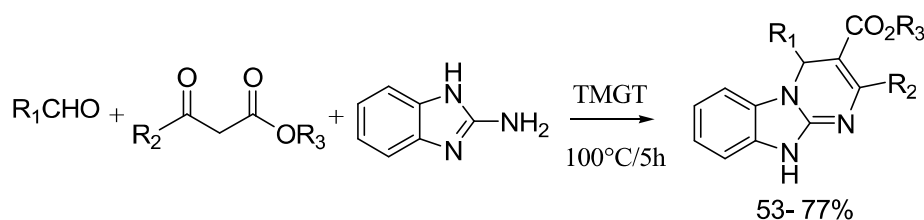
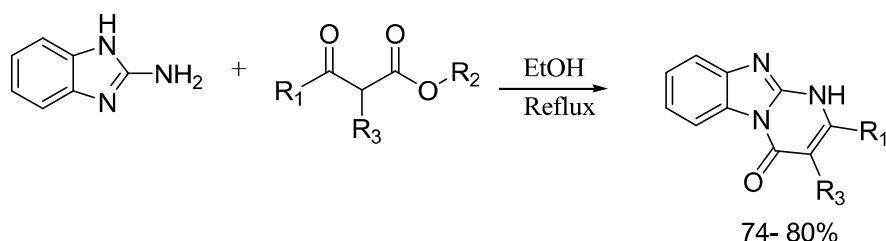


Schéma II. 5 : Réaction d'aldéhydes avec des  $\beta$ -cétoesters et 2-aminobenzimidazoles.

<sup>23</sup> Petra, C.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A. *Tetrahedron*, 61,5387, 2005.

<sup>24</sup> Ahmad Shaabani, Abbas Rahmati and Soheila Naderi "A novel one-pot three-component reaction: Synthesis of triheterocyclic 4H-pyrimido[2,1-b]benzazoles ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 5553–5557(15), 2005.

**Kouadri youcef**<sup>25</sup> a préparé des nouveaux composés hétérocycliques en associant les noyaux pyrimidinone par condensation dans l'éthanol, au reflux, du  $\beta$ -cétoesters et le 2-aminobenzimidazole.



*Schéma II. 6 : Réaction de  $\beta$ -cétoesters avec 2-aminobenzimidazole.*

### II. 2. Synthèse des dérivées et activités biologique des 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole :

L'importance biologique du 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole a été documentée au fil des années. Les dérivés de ces hétérocycliques se sont révélés bénéfiques dans une gamme d'activités biologiques.

L'enquête dans le littérature a révélé un nombre de rapports :

**Amar Djemoui**<sup>26</sup> et collaborateurs ont développé une méthode simple, efficace et générale pour la réaction à trois composants à One-pot des composés de salicylaldéhyde 1,3-dicarbonyle et 2-aminobenzimidazole en présence de quantités catalytiques de la pipéridine dans l'acide acétique qui conduit à une synthèse chimio-sélective de dérivés de la chroméno [4,3-d] pyrimidine-6-one, en bons rendements.

<sup>25</sup> Kouadri Youcef, « La réactivité des  $\beta$ -cétoesters vis-à-vis des amines primaires Préparation des  $\beta$ -enaminoesters et dérivés pyrimidinones », Chimie organique, TH Magister, Université Kasdi Merbah Ouargla. p. 35, **2010**.

<sup>26</sup> Amar Djemoui, Malika Leguil, Lahcène Souli, Naouri Abdelkader and Mokhtar Boualem Lahrech, "One-pot three-component synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidinone derivatives", *Der Pharma Chemica*, 7(9):340-345, **2015**.

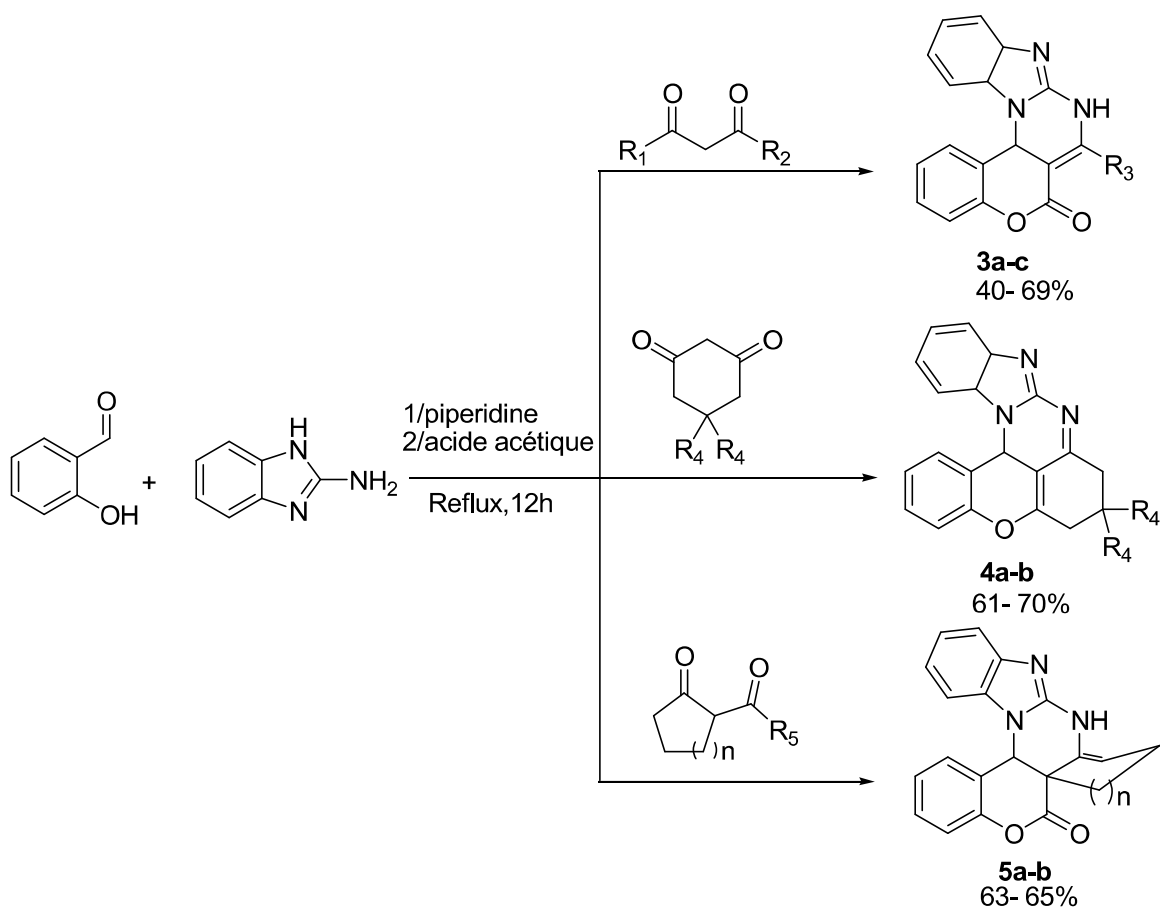


Schéma II. 7 : Réaction One-pot de trois composantes.

Jatin Vora<sup>27</sup>, et coll ont fait une synthèse efficace d'une nouvelle série de composés de 2- (3,5-bis (trifluorométhyl) phényl) -4- (phényl substitué) - 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole (par réaction de Biginelli) qui réalisé à partir de (E) -1- (3,5-bis (trifluorométhyl) phényl) -3- (4-chlorophényl) prop-2-én-1-one et 1H-benzo [d] imidazol-2-amine par Micro-ondes (25 minutes de chauffage après que le produit a obtenu) par une autre méthode conventionnelle 7 heures, avec 30% de KOH, L'éthanol. (E) -1- (3,5-bis (trifluorométhyl) phényl) -3- (4-chlorophényl) prop-2-en-1-one (Chalcone) est préparé par 1- (3,5-bis (trifluorométhyl) phényl) éthanone et différents aldéhyde avec la Condensation de Claisen- Schmidt.

<sup>27</sup> Jatin Vora, Kartik Vyas, "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Condensed New pyrimido [1,2-a] benzimidazole", *Int J Sci Res Sci Eng Technol*; 6 (3) : 397-404, 2019.

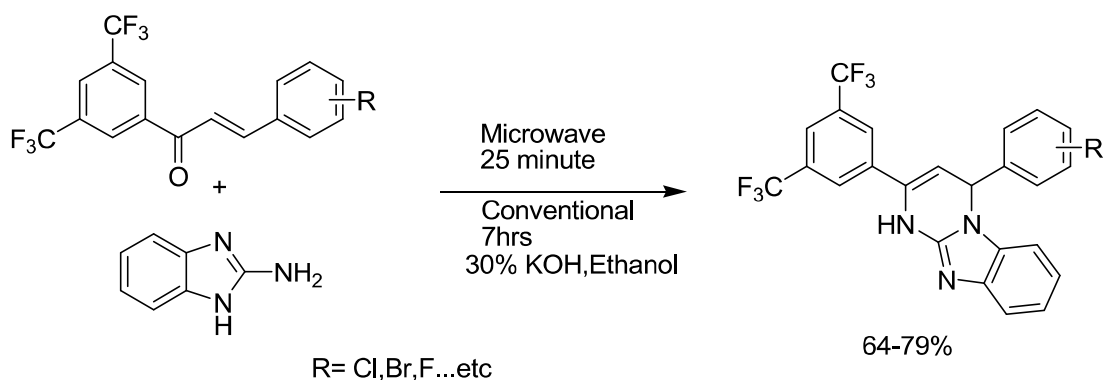


Schéma II. 8 : Réaction de Biginelli.

Les composés nouvellement synthétisés ont été évalués pour leur activité antibactérienne et antifongique.

Ils ont examiné tous les composés pour leur évaluation antimicrobienne. Ici les composés sont des excellents agents antimicrobiens contre:

- Staphylococcus aureus.
- streptocoque pyogenes.
- E. coli.

Ils ont testé les composés contre 3 espèces fongiques. Ils montrent une excellente activité antifongique contre:

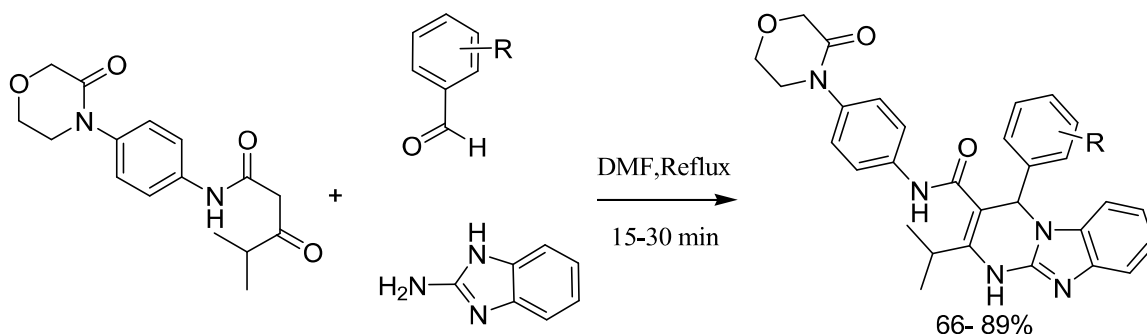
- candida Albicans.
- Aspergillus niger.
- aspergillus clavatus.

**Kalpesh V. Vilapara**<sup>28</sup> et collaborateurs ont réalisé une synthèse en One-pot de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole par Biginelli comme cyclocondensation d'aldéhydes aromatiques et des dérivés d'acide acétoacétique avec le 2-amino benzimidazole contenant un fragment de guanidine.

Un mélange de 2-aminobenzimidazole (0,01 mole), 4- méthyl-3-oxo-N- (4- (3-oxomorpholino) phényl) pentanamide (0,01 mole) et un aldéhyde aromatique approprié (0,01 mole) était chauffées au reflux dans 0,4 mL de DMF pendant 15-25 min. Après

<sup>28</sup> Kalpesh V. Vilapara, Rajendra M. Jadav, Sagar P. Gami, A One-Pot Synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2 a] benzimidazoles and their Antimicrobial Activity, *IJSRST*, 3(7), 1204-1210, **2017**.

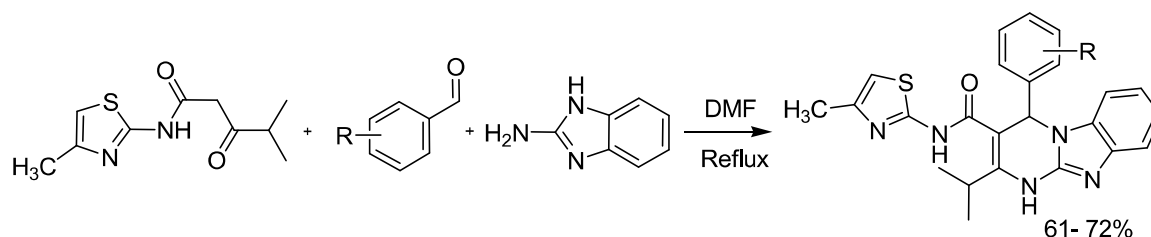
refroidissement, du méthanol (~ 10 ml) a été ajouté. Le mélange de la réaction a été laissé au repos pendant une nuit, puis filtré pour donner les produits solides d'imidazolopyrimidine, qui ont été cristallisés dans l'éthanol et séché ensuite à l'air.



**Schéma II. 9:** Synthèse en One-pot de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole.

Tous les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antimicrobienne (*E. coli* ; *S. typhi* ; *B. subtilis*) et antifongiques (*S. aureus* ; *A. niger* ; *A. clavatus*). L'enquête sur les antimicrobiens des données de dépistage ont révélé que tous les composés testés a montré une activité modérée et significative.

**Ranjit S. Pada**<sup>29</sup> et coll. Ont réalisé une synthèse multi-composante en One-pot d'une série de nouveaux pyrimido [1,2-a] benzimidazoles à partir d'acétoacétamide, des aldéhydes aromatiques et de 2-aminobenzimidazole avec un pureté et rendement élevé. Tous les composés nouvellement synthétisés ont été testés pour l'activité antimicrobienne.



**Schéma II. 10 :** Synthèse par multi-composants de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

<sup>29</sup> Ranjit S. Pada, Ram N. Nandaniya, Rajendra G. Chavda and Viresh. H. Shah. A one-pot multi component synthesis of novel pyrimido[1,2-a]benzimidazoles, *Chemistry & Biology Interface*, 2( 6), 394-401, **2012**.



## Chapitre II Synthèse et activités de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole

Tous les composés synthétisés ont été testés pour leurs activité antibactériennes et antifongiques in vitro par bouillon méthode de dilution avec deux bactéries Gram positives *Staphylococcus aureus* MTCC-96, *Streptococcus pyogenes* MTCC 443, deux bactéries Gram-négatives *Escherichia coli* MTCC 442, *Pseudomonas aeruginosa* MTCC 441 et trois champignons : souches de *Candida albicans* MTCC 227, *Aspergillus Niger* MTCC 282, *Aspergillus clavatus* MTCC 1323 prenant de la gentamycine, ampicilline, chloramphénicol, ciprofloxacine, norfloxacine, nystatine et grésoufulvine sous forme des médicaments standards. Les souches standards étaient obtenues à partir de la collection de culture de type microbien (MTCC). Les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour tous les composés nouvellement synthétisés, définis comme les plus bas concentrations du composé empêchant la croissance visible, ont été déterminées en utilisant la méthode du bouillon de micro-dilution. Tous les composés présentent des activités antimicrobiennes modérées.

Le même groupe<sup>30</sup> a effectué une synthèse de One-pot de nouveaux pyrimido [1,2-a] benzimidazoles basée sur le Biginelli comme la cyclocondensation d'aldéhydes aromatiques et d'acétoacétamide les dérivés avec de 2-aminobenzimidazole contenant un fragment de guanidine. Les cyclo-condensations ont été réalisées en chauffant les matières de départ dans du diméthylformamide (DMF) comme solvant. Les composés synthétisés ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes.

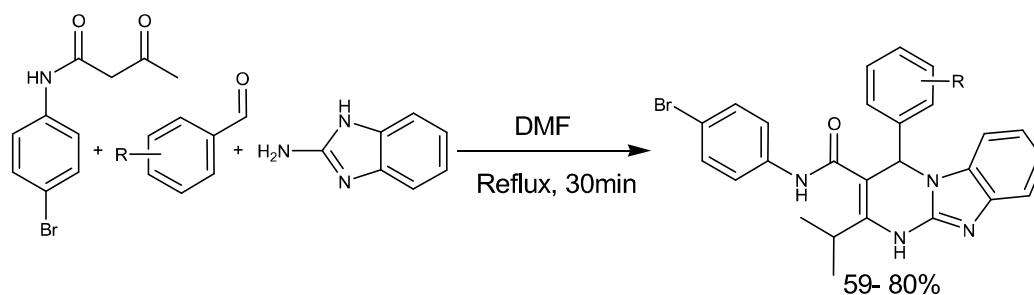
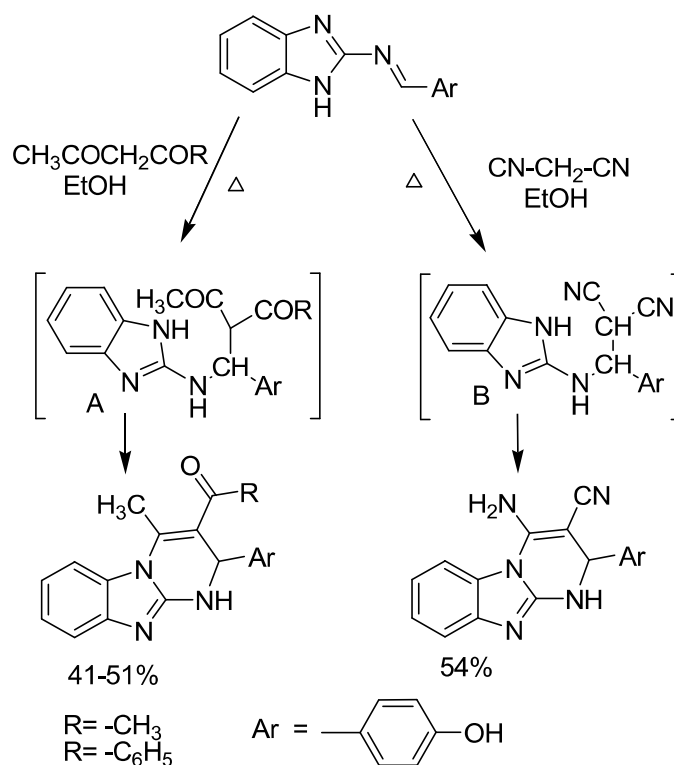


Schéma II. 11 : Synthèse One-pot de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

<sup>30</sup> Ranjit S.Pada, Ram N.Nandaniya, Taslimahamad T.Khatri, Rajendra G.Chavda, Viresh H.Shah, "Effective one pot synthesis of new biologically active pyrimido[1,2-a]benzimidazoles", *Indian journal of organic chemistry*,9(4), 153-158, 2013.

A. Nowicka<sup>31</sup> et collaborateurs ont obtenu une nouvelle classe de bases de Mannich, dérivés du 2-amino-1H-benzimidazole, dans la condensation de bases de Schiff 1-4 ou 2-benzylaminobenzimidazoles avec des amines secondaires sélectionnées: morpholine, pipéridine, N-méthylpipérazine, N-phénylpipérazine, 1- (2-pyridyl) pipérazine, 1- (2-méthoxyphényl) pipérazine, 1- (2-pyrimidinyl) pipérazine et formaldéhyde dans l'éthanol. Les dérivés pyrimido [1,2-a] benzimidazole ont été synthétisés dans les réactions de base de Schiff avec des composés sélectionnés contenant des groupe méthylène: acétylacétone, benzoylacétone et malononitrile. Tous les produits présentent un intérêt pour les études biologiques et peuvent être des substrats pour une synthèse ultérieure.



**Schéma II. 12 : Synthèse par base de Schiff de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.**

Tous les composés ont été criblés contre les cellules de MV4-11 leucémie humaine puis les plus actives d'entre elles ont été testées chez l'homme Cellules cancéreuses du sein T47D et du poumon A549 ainsi que fibroblastes de souris normales (BALB / 3T3). Le

<sup>31</sup> A. Nowicka, H. Liszkiewicz, W. P. Nawrocka, J. Wietrzyk and J. Sadowska, Synthesis and in vitro antiproliferative activity novel 2-arylideneaminobenzimidazole derivatives, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 72 (5), pp. 951-963, **2015**.

composé le plus actif contre les lignées cellulaires cancéreuses était le 4-amino-3-cyano-2-(4-hydroxyphénylène) -1,2-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole, montrant en parallèle une très faible cytotoxicité vis-à-vis des fibroblastes de souris. Le cisplatine était le médicament témoin.

A. M. Shah et A. J. Rojivadiya<sup>32</sup> ont développé un protocole efficace pour la synthèse de l'imidazo [1,2-a] pyrimidine en utilisant la synthèse de Biginelli à trois composants en One-pot.

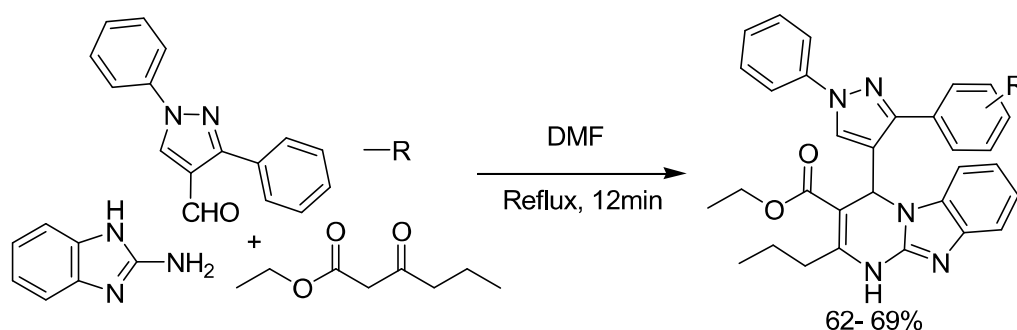


Schéma II. 13 : Synthèse par One-pot de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

Maryam Mashhadinezhad<sup>33</sup> et collaborateurs ont développé une méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse vert (one-pot) de dérivés de dihydrobenzoimidazolopyrimidine par réaction à plusieurs composants de 2-aminobenzimidazole, d'acétoacétate d'éthyle ou de malononitrile et d'aldéhydes aromatiques en utilisant du Na<sup>+</sup>-nanoporeux. acide perchlorique montmorillonite comme nouveau catalyseur acide solide hétérogène. Le catalyseur a été facilement préparé. De plus, l'activité antibactérienne des composés synthétisés a été évaluée et certains produits a montré une bonne activité. Disponibilité et faible coût du réactif, une facilité de préparation et réutilisabilité du catalyseur, le temps de réaction est court, les rendements sont élevés. La simplicité de fonctionnement et conditions de réaction sans solvant sont quelques-uns des principaux avantages de cette nouvelle méthode de synthèse.

<sup>32</sup> A. M. Shah et A. J. Rojivadiya, A. M. Shah et A. J. Rojivadiya, Synthesis and Characterization of imidazo[1,2-a]pyrimidine, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy Online*, Vol. 52, pp 1-4, 2015.

<sup>33</sup> M. Mashhadinezhada, F. Shirinia, M. Mamaghania, and M. Rassa, "Green Synthesis of Dihydropyrimidine Annulated Heterocyclic Systems Catalyzed by Nanoporous Na<sup>+</sup>- Montmorillonite Perchloric Acid and Evaluation of Their Biological Activities", 1563-5333, *Journal Taylor & Francis Group*, , 2019.

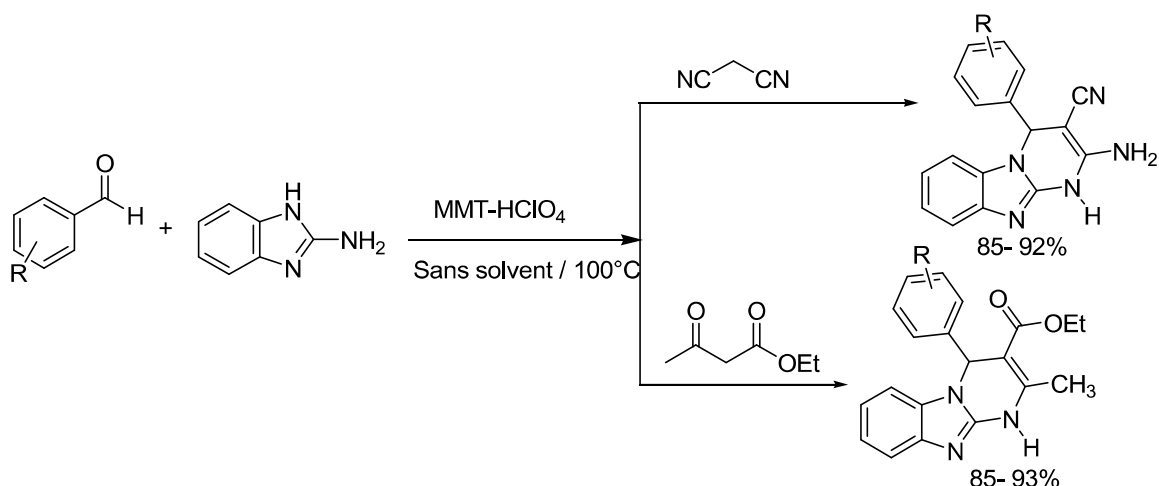


Schéma I. 14 : Synthèse de dérivés de dihydrodihydrobenzoimidazolo pyrimidine catalysé par MMT-HClO<sub>4</sub> nanoporeux .

Shujiang Tu<sup>34</sup> et collaborateurs, ont synthétisé Des dérivés de benzo [4,5] imidazo [1,2-a] pyrimidine via la réaction à trois composants de l'aldéhyde, composé -dicarbylole et 2-aminobenzimidazole dans l'eau sous irradiation micro-ondes et sans conditions de catalyseur. Le nouveau protocole présente des avantages d'un rendement plus élevé

- Un coût bas.
- Réduction impact sur l'environnement.
- Portée plus large.
- Procédure simple.

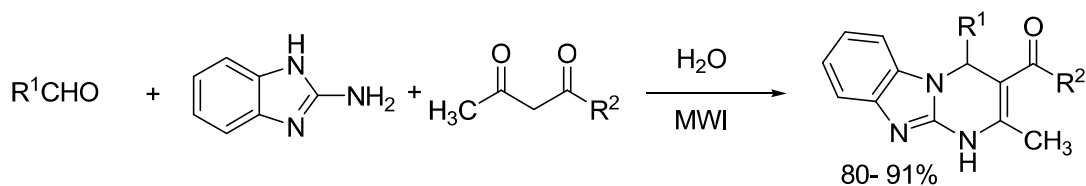
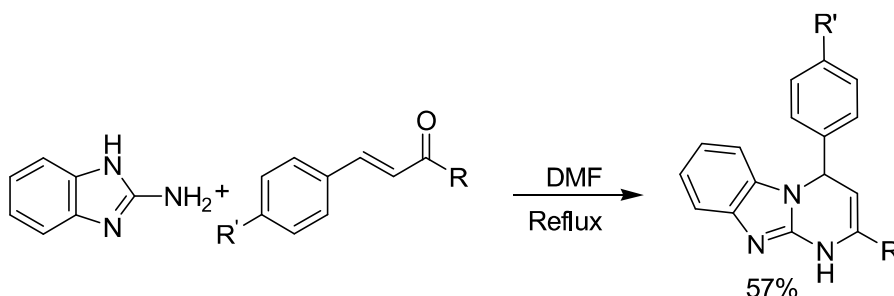


Schéma II. 15 : Synthèse micro-ondes de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a]benzimidazoles.

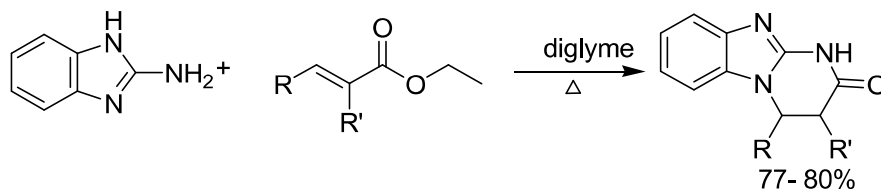
<sup>34</sup> Shujiang Tu, Qingqing Shao, Dianxiang Zhou, Longji Cao, Feng Shi, Chunmei Li, Microwave-assisted Efficient Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]- pyrimidine Derivatives in Water under Catalyst-free Conditions, *J. Heterocyclic Chem.*, 44, 1401, 2007.

V. V. Lipson<sup>35</sup> et coll, ont synthétisé plusieurs dérivés de dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles, et étudié leur effet sur le système nerveux central (SNC) et la pression artérielle (PA), et a déterminé leur toxicité. Les dérivés aromatiques du dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole ont été synthétisés par condensation du 2-aminobenzimidazole (I) avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et dans le DMF.



**Schéma. II. 16:** Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles efficaces sur le SNC.

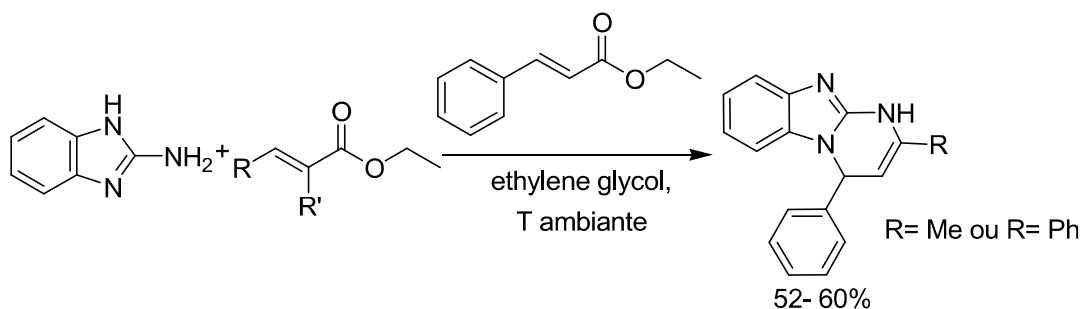
Wanda Nawrocka et Michal Zimecki<sup>36</sup>, avaient fait réagir le 2-aminobenzimidazole avec des esters sélectionnés d'acides  $\alpha, \beta$ -insaturés et de cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées pour former des dérivés de 1,2,3,4-tétrahydropyrimido [1,2-a] benzimidazol-2-ones, 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles et 2-acétylamino benzimidazole. 2-cinnamoylamino benzimidazole, 4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido [1,2-a] benzimidazol-2-one, 4-(benzimidazol-2-ylamino)-4-phénylbutan-2-one, et 4-méthyl-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido [1,2-a] benzimidazole. Il ont testé les produits obtenus pour leurs activités potentielles dans les dosages immunologiques dans le modèle de souris. Les produits inhibent de manière significative la réponse immunitaire humorale.



**Schéma. II. 17:** Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

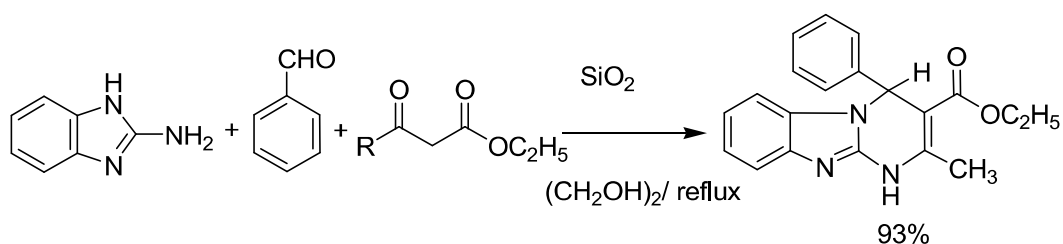
<sup>35</sup> V. V. Lipson, S. M. Desenko, V. D. Orlov, E. N. Ryndina, A. V. Chuvurin, N. I. Gorbenko, and A. A. Kirichenko, "Search for new drugs 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles and their biological activity", *Pharmaceutical Chemistry Journal* . 28( 2), **1994**.

<sup>36</sup> W. Nawrocka et M. Zimecki, "Synthesis and Immunotropic Activity of Some 2-Aminobenzimidazoles", *Pol. J. Chem.*, 70, 193–196, **1996**.



**Schéma II. 18 :** Synthèse de nouveaux 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles ayant une activité proliférative.

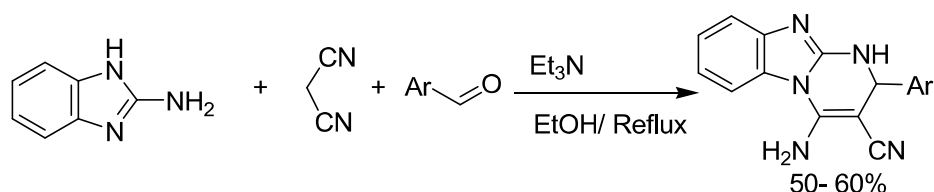
Nagwa M. Abdelazeem<sup>37</sup> et coll. ont développé une simple série de dérivés de dihydropyrimidine tricycliques et tétracycliques avec d'excellents rendements et une méthode chimique efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse en utilisant une réaction One-pot à plusieurs composants en présence de catalyseur acide sulfurique / éthylène glycol. Ils ont synthétisé des dérivés tricycliques de la dihydropyrimidine (benzo [4,5] imidazo [1,2-a] dérivés de pyrimidines) avec un rendement élevé et une grande pureté. La réaction du 2-aminobenzimidazole, des aldéhydes et de l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthylène glycol est effectuée en présence d'acide sulfurique. Ce nouveau protocole actuel offre un temps de réaction plus court, rendements élevés et faible coût. Cette méthode fournit un protocole bien amélioré par rapport aux méthodes déjà existantes.



**Schéma II. 19 :** Synthèse de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles catalysée par l'acide sulfurique.

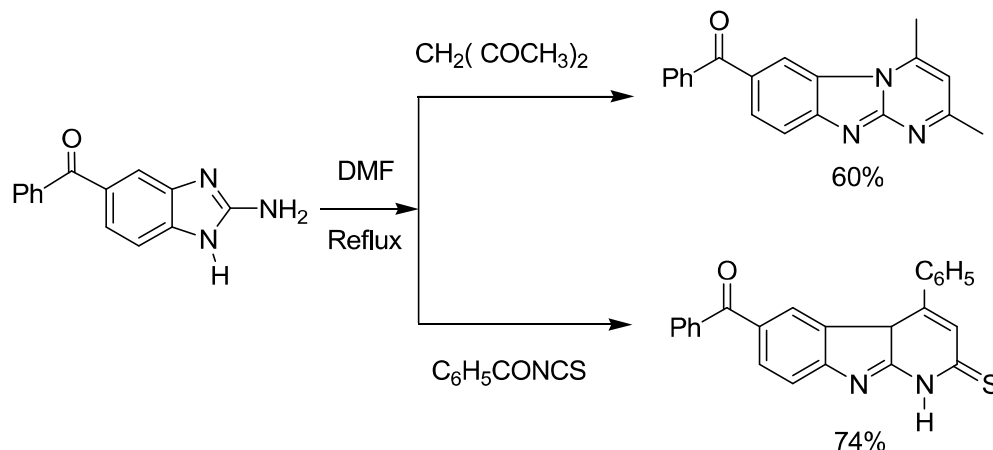
<sup>37</sup> Nagwa M. Abdelazeem, Wahid M. Basyouni, Samir Y. Abbas, Khairy A.M. El-Bayouki, Mohamed Y. Elkady, "Silica Sulfuric Acid / ethylene Glycol: An Efficient Eco-friendly Catalyst for One-pot Synthesis of Tricyclic and Tetracyclic Dihydropyrimidine Derivatives", *Egypt. J. Chem.* 62(12). pp. 2265 - 2276, 2019 .

**Braulio Insuasty** et coll.<sup>38</sup>, ont synthétisé une nouvelle série de 4-amino-2-aryl-3-cyano-1,2-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles, provenant de la réaction du 2-aminobenzimidazole avec malonodinitrile et benzaldéhydes.



**Schéma. II. 20 :** Synthèse de 4-amino-2-aryl-3-cyano-1,2-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

**H. Master** et **E. Kamath**<sup>39</sup> ont synthétisé le 2,4-Diméthylpyrimido[1,2-a]benzimidazole-7-yl-phenylmethenone par le mélange de 2-amino-5-benzoylbenzimidazole et de acetyl acetone. Ils ont également synthétisé à partir de l'isothiocyanate de benzoyle.

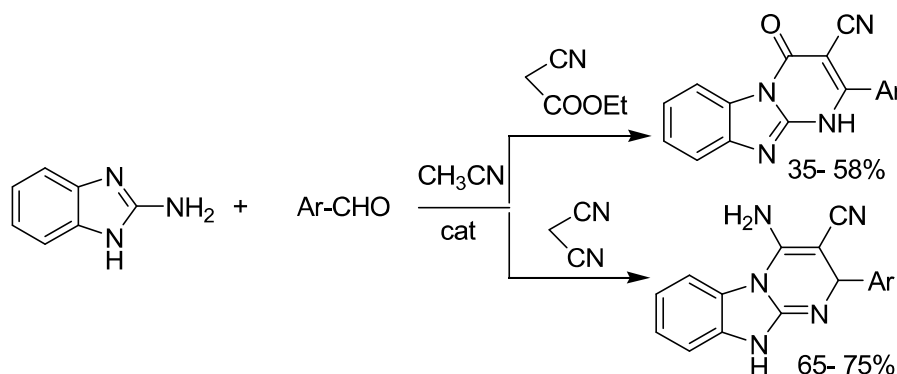


**Schéma. II. 21 :** synthèse de 2,4-Diméthylpyrimido[1,2-a]benzimidazole-7-yl-phenylmethenone.

<sup>38</sup> Braulio Insuasty. Angela Salcedo. Rodrigo Abonia. Jairo Quiroga . “Manuel Nogueras and Adolfo Sanchez, one-step multicomponent synthesis of 4-amino-2-aryl- 3-cyano-u dihydropyrimido[u-a]benzimidazoles”, , *Heterocyclic Communications* ,8( 3),pp.287-292 , **2002**.

<sup>39</sup> Master, H. E.; Kamath, J. R. “Preparation of Newer Fused Benzimidazoles”, *J. Indian Chem. Soc.*, 72 (9), 645–646, **1995**.

**Hassan Sheiban** et **Fahimeh Hassani**<sup>40</sup> ont réalisé une synthèse chimiosélective des cyanures de 4-oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-a] [1,3] benzimidazol-3-yle à partir des réactions multi-composants du 2-aminobenzimidazole, des aldéhydes et du cyanoacétate d'éthyle via la combinaison d'atomes [3+3]. L'effet de différents catalyseurs basiques tels que l'acétate de sodium, la triéthylamine et l'oxyde de magnésium MgO sur le rendement du produit ont l'également étudié sous chauffage à reflux.



**Schéma. II. 22** : synthèse de cyanures de 4-oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-a] [1,3] benzimidazol-3-yle.

**Helene Wahe**<sup>41</sup> et collaborateurs ont réagit le 2-aminobenzimidazole et son dérivé 5,6-diméthyl avec le phénylpropynenitrile pour donner des 2-amino-4-phénylpyrimido [1,2-a] benzimidazoles avec d'excellents rendements. Ces composés, 2-amino-7,8-diméthyl-4-phénylpyrimido [1,2-a] benzimidazole ont été montré qu'ils ont posséder des propriétés diurétiques.

Les aldéhydes acétyléniques, réagissent également avec 2-Aminobenzimidazole, ,6-diméthyl pour donner pyrimido [1,2-a] benzimidazoles avec des bons rendements.

<sup>40</sup> H. Sheibani and F. Hassani, "Chemoselective Synthesis of 4-Oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-a][1,3]benzimidazol-3-yl Cyanides via [3+3] Atom Combination of 2-Aminobenzimidazole with Ethyl-Cyanoacrylates", *J Heterocyclic Chemistry*, 48, pp. 915-920, **2011**.

<sup>41</sup> Helene Wahe, Peter F. Asobo, Rafael. Cherkasov, Augustin. Nkengfack, Gabriel N. Folefoc, Zacharias T. Fomum, and Dietrich Doepf, "Heterocycles of biological importance. Part 61. The formation of novel biologically active pyrimido[1,2-a]benzimidazoles from electron deficient alkynes and 2-aminobenzimidazoles", *ARKIVOC* (xiv) 170-177, **2003**.



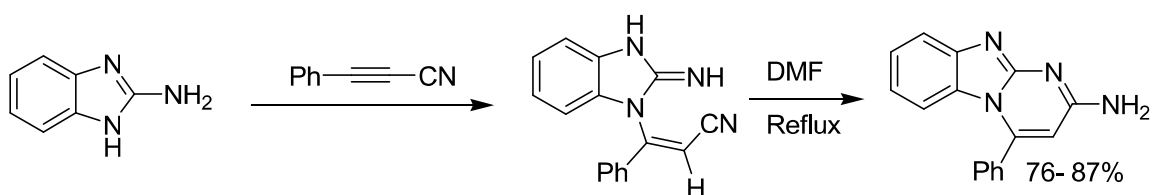


Schéma. II. 23 : synthèse de dérivés de pyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

Wanda Nawrocka<sup>42</sup> et collaborateurs ont synthétisé une nouvelle série des produits par des bases de Schiff, les dérivés du 2-aminobenzimidazole et des aldéhydes aromatiques substitués. Les composés réduits par NaBH<sub>4</sub> formaient des 2-benzylaminobenzimidazoles.

2-(o-Bromobenzylamino) benzimidazole (15) acylé par le chlorure de cinnamoyl a donné le 2-(o-bromobenzylamino) -1-cinnamoylbenzimidazole.

Chauffage long à reflux avec du p-nitrocinnamoyl ou le chlorure de cinnamoyl a conduit à la formation de pyrimido [1,2-a] benzimidazol-4-ones. Les composés sont évalués pour leur activité antiproliférative in vitro, ils ont présenté une activité cytotoxique contre les cellules de lignées cellulaires cancéreuses humaines, à savoir SW707 (rectale), HCV29T (vessie), A549 (poumon) et T47D (cancer du sein).

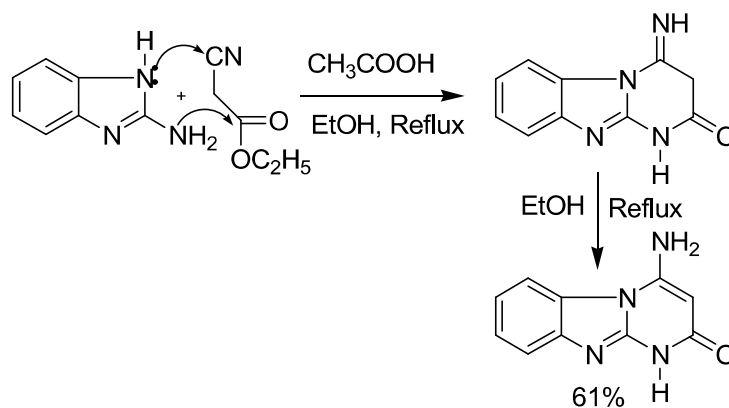
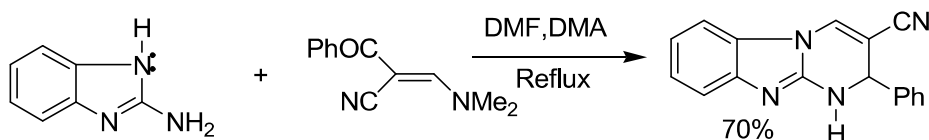


Schéma. II. 24 : synthèse de dérivés de pyrimido [1,2-a] benzimidazoles.

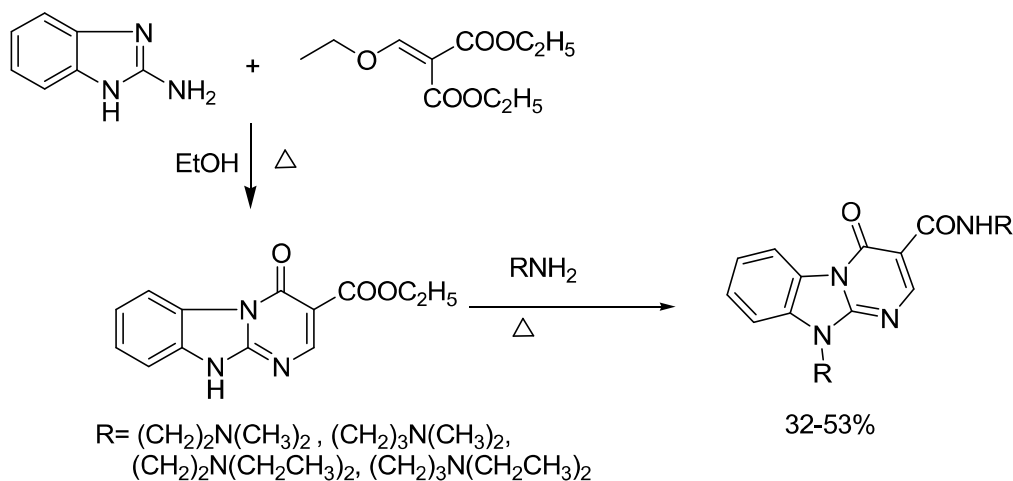
<sup>42</sup> Wanda Nawrocha, Barbara Sztuba Maria W. Kowalska, Hanna Liszkiewicz, Joanna Wietrzyk, Anna Nasulexicz, Marzena Pelczynska and Adam opolski, Synthesis and antiproliferative activity in vitro of 2-aminobenzimidazole derivatives, *II Farmaco*, 59,83,2004.

**Balkis Al-Saleh** et coll.<sup>43</sup>, ont synthétisé le produit benzimidazole [3,2-a] pyrimidine par le 2-aminobenzimidazole, enamionitriles et des esters  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés.



**Schéma II. 25 :** Synthèse de benzimidazole [3,2-a] pyrimidine.

**A. Settimo**<sup>44</sup> et collaborateurs ont réalisé la synthèse de nouveaux dérivés du système pyrimido [1,2-a] benzimidazole tricyclique comportant des chaînes latérales protonables en positions 3 et / ou 10, à partir de 2-aminobenzimidazole et l'éthoxyméthylènemalonate de diéthylique. Ils ont révisé L'interaction avec l'ADN, les constantes de liaison intrinsèque et l'activité antiproliférative d'un certain nombre de composés étaient l'objet d'une enquête préliminaire.



**Schéma II. 26:** Synthèse de pyrimido [1,2-a] benzimidazole à l'interaction avec l'ADN.

<sup>43</sup> Balkis Al-saleh, Meevat Mohammed, Abdel-Khalik, Amal Al-enzy and Mohammed Hilmy Elnagdi. "Synthesis of New Azoloazine Derivatives: New Routes to 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrimidines, Pyrazolo[1,5a]pyridines and Pyrazolo[3,4-b]-pyridinones" *J. Chem. Research (s)*, 654-655, **1999**.

<sup>44</sup> Settimo A.Da., Primofiore G., Settimo F.Da, Marini A.M., Taliani S. Saleeno and Dalla via L., "Synthesis of Pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-one Derivatives and Evaluation of their Interactions with DNA", *J. Heterocyclic Chem.*, 40,1091- 1996, **2003**.

Komykhov, A.<sup>45</sup> et coll. ont signalé une chimiothérapie et réaction régiosélective du 2-aminobenzimidazole avec les arylidène malononitriles.

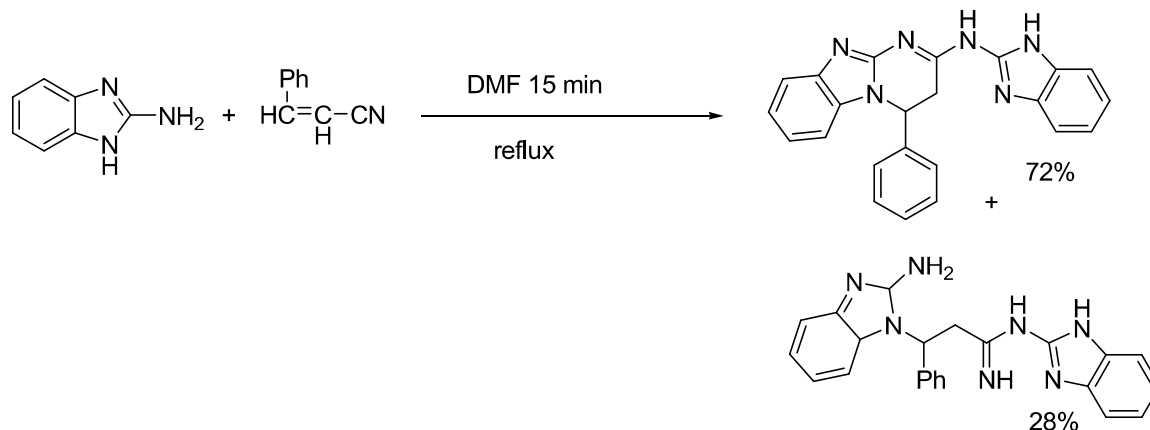


Schéma II. 27 : Réaction du 2-aminobenzimidazole avec l'arylidène malononitrile .

Nofal, Z. M.<sup>46</sup> et coll. ont pris la synthèse de dérivés du pyrimido [1,2-a] benzimidazole par réaction du 2-aminobenzimidazole avec des arylidène malononitriles et arylidène cyanoacétates et l'ont testés pour leurs activités antimicrobiennes.

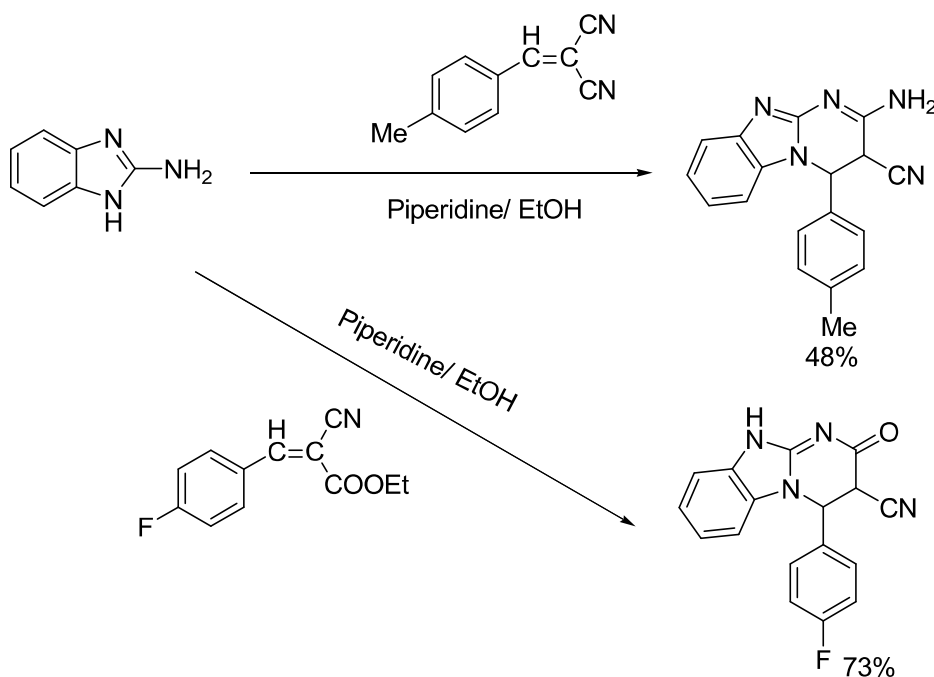


Schéma. II. 28: Synthèse des DHPBz ont l'activité antimicrobiennes.

<sup>45</sup> Komykhov, S. A.; Ostras, K. S.; Kostanyan, A. R.; Desenko, Sergey M.; Orlov, V. D.; Meier, H. réaction régiosélective du 2-aminobenzimidazole avec les arylidène malononitriles. . *J.Het. Chem.*16.42(6), 1111-11, **2005**.

<sup>46</sup> Nofal, Z. M.; Fahmy, H. H.; Mohamed, H. S. *Arch. Pharm. Res.*, 25(1), 28-38, **2002**.

Abdelhamid, A. O.<sup>47</sup> ont synthétisé Plusieurs nouveaux dérivés de pyrimido [1,2-a] benzimidazole par réaction du 2-aminobenzimidazole avec des dérivés de benzoylacétonitrile.

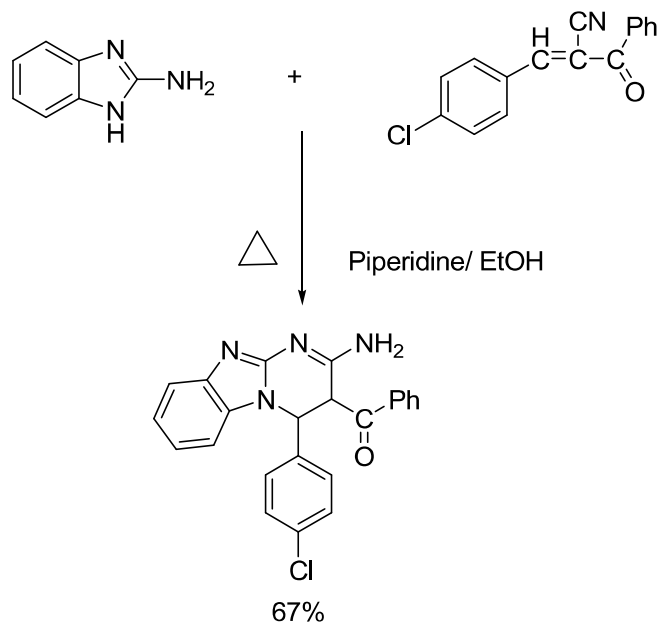


Schéma II. 29: Réaction du 2-aminobenzimidazole avec des dérivés de benzoylacétonitrile.

Zhuang, Q.<sup>48</sup> et coll., ont rapporté un procédé de micro-ondes assisté rapide et efficace pour synthétiser des dérivés de pyrimido [1,2-a] benzimidazole par réaction de 2-aminobenzimidazole avec 4-arylidène-2-phényloxazol-5 (4H) -one dans le glycol. Réaction similaire du 2-aminobenzimidazole avec les 2-aryl-4-arylidène-4H-oxazol-5-ones (azalactones) a été étudié sous chauffage classique par Chebanov V. A. et coll.<sup>49</sup>

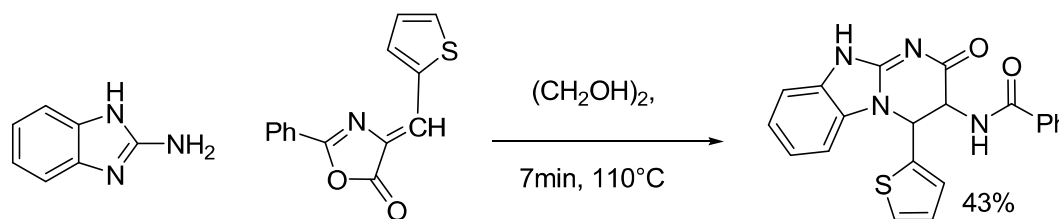


Schéma II. 30: Réaction du 2-aminobenzimidazole avec des dérivés de 2-aryl-4-arylidène-4H-oxazol-5-ones.

<sup>47</sup> Abdelhamid, A. O.; Riad, B. Y.; Aziz, S. I. *Fac. Sci., Cairo Univ., Giza, Egypt. Arch. Pharm.*, 320(7), 642-6, 1987.

<sup>48</sup> Zhuang, Q.; Li, C.; Tu, S.; Cao, L.; Zhou, D.; Shao, Qi.; Guo, C. *J. Heterocycl. Chem.*, 45(5), 1299-1303, 2008.

<sup>49</sup> Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Kuzmenko, S. A.; Borovskoy, V. A.; Musatov, V. I.; Sadchikova, Yu. *V. Russian Chemical Bulletin*, 53(12), 2845-2849, 2004.

### II. 3. Conclusion

L'importance de ces produits nous a incités à poursuivre nos recherches dans ce domaine. Ainsi, nous rapportons dans ce travail de nouvelles voies de synthèse de systèmes hétérocycliques renfermant le pyrimidinone. Connaissant le comportement chimique de la 2-aminobenzimidazole, cette réaction nous a inspiré l'idée de développer d'autres synthèses des composés pyrimidinones à partir du même précurseur, ayant des propriétés biologiques significantes.

***Chapitre III :***  
***Résultats et discussion.***

**Introduction :**

L'étude bibliographique sur la préparation des composés polycycliques 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole, a montré que à chaque fois ils ont fait appel à des conditions opératoires difficiles nécessite des réactions onéreux et écologiquement inadapté.

Pour toutes ses raisons nous avons fait appel à un catalyseur écologiquement adapté et pas trop chère.

Au court des travaux antérieurs au niveau de notre laboratoire<sup>1,2,3,4</sup>, il s'est avéré que l'utilisation de la Maghnite-H<sup>+</sup> échangée, c'est montrée très efficace comme catalyseur substituant.

A. Djemoui et coll.<sup>5</sup> Ont également rapporté l'utilisation d'une base de Brønsted dans la synthèse par réaction de trois composantes de One-pot aboutissent aux dérivés de la chroméno [4,3-d] pyrimidine-6-one par la condensation de salicyaldéhyde, 1,3-dicarbonyle et 2-aminobenzimidazole à l'aide de la pipéridine comme catalyseur basique dans l'acide acétique a conduit à une synthèse chimio-sélective. Le mélange réactionnel à chauffé au reflux, pendant 12h donnant ainsi des rendements modérés variant entre 40% et 70%.

---

<sup>1</sup> Lahcene Souli, Amine Harrane, Rachid Meghabar , Mokhtar B. Lahrech, Mohammed Belbachir, "Ring opening polymerization of glycidyl methacrylate by Maghnite-H<sup>+</sup> a solid catalyst", *Biointerface research in applied chemistry*, 1(5) , 196-202, **2011**.

<sup>2</sup> Lahcene Souli, Rachid Meghabar, Amar Djemoui, Mokhtar Boualem Lahrech and Mohammed Belbachir, "Water-soluble poly (HMBC-co-AM) prepared using tetrafunctional methacrylate macromonomer", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(10):108-115, **2015**.

<sup>3</sup> Boumadiene Benlahreche, Assya Taleb, Mokhtar B. Lahrech, Salih Hacini, "Isatin Aldazines Synthesis using a proton exchanged algerian montmorillonite clay as acid eco-friendly catalyst", *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (3), 551-558, **2019**.

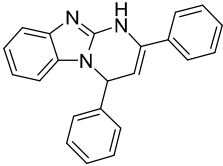
<sup>4</sup> Hadda Ben messaoud , Amar Djemoui , Lahcene Souli , Boumadiene Benlahrech , Abdelkader Naouri , and Mokhtar Boualem Lahrech . "Maghnite-H<sup>+</sup> clay as a green catalyst was used for the synthesis of new 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Heterocyclic Letter*'s, 10 (4) , 551-558, **2020**.

<sup>5</sup> Amar Djemoui , Malika Leguil, Lahcene Souli, Naouri Abdelkader and Mokhtar Boualem Lahrech, "One-pot three-component synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidinone derivatives". *Der Pharma Chemica*, 7(9): 340-345, **2015**.

Dans la continuité de ces études, nous avons repris une autre procédure simple et efficace de synthèse des dérivées 1, 4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles en utilisant un catalyseur catalytique la Maghnite-H<sup>+</sup>.

### III. 1. Etude de la catalyse par la Maghnite-H<sup>+</sup> :

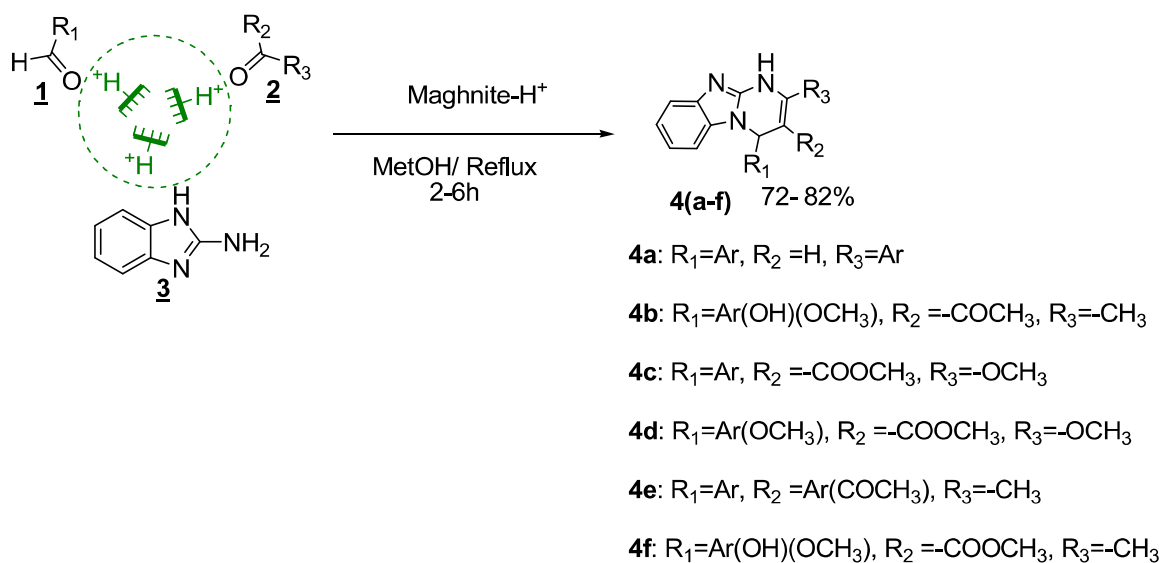
Pour étudier l'effet catalytique sur le rendement de la réaction, des tests sont effectués avec différentes quantités de catalyseur pour le composé (4a). Les résultats présentés (Tableau III.1) montrent que l'utilisation de 10% de catalyseur est préférée au 2-aminobenzimidazole à 60 ° C. et le rendement le plus efficace obtenu était : 82% pendant 2 h dans le méthanol.

Entrée	Catalyseur (%)	Temps (h)	T (°C)	Rdt(%)
 <b>4a</b>	<b>10</b>	2	60	<b>81,53</b>
	20			74.9
	30			67.29

*Tableau III.1:* Etude de l'effet catalytique sur le rendement de la réaction.



Nous avons constaté que la combinaison de l'aldéhyde **1** (1 mmole) avec des composés cétoniques **2** (1 mmole) et le 2-aminobenzimidazole **3** (1 mmole) dans 5ml de méthanol comme solvant et une quantité catalytique de Maghnite-H<sup>+</sup> (10 % en poids). La quantité de 10% de catalyseur a été choisie après des essais réactionnels, porté à reflux pendant 2- 4 heures. Après l'achèvement de la réaction (l'avancement de la réaction est contrôlé par CCM) et filtré pour isoler le catalyseur solide. Le filtrat est refroidi pour donner le produit pur. La poudre cristalline est filtrée, lavée à le méthanol, et séchée à 60- 70° C pour donner les produits 4a-f ( Schéma 1) :

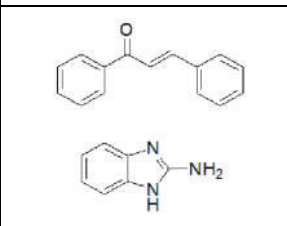
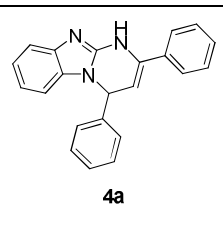
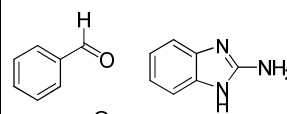
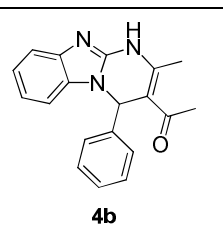
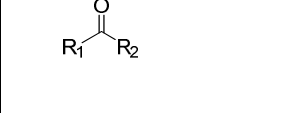
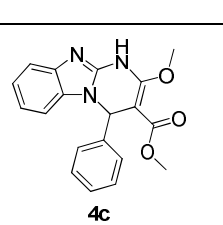


**Schéma. III. 1:** Réaction One-pot de trois composants pour synthèse des dérivées de 1, 4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole en utilisant la Maghnite-H<sup>+</sup>.

### III. 2. Réactions des composés dicarbonylés avec 2-aminobenzimidazole :

Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants (*Tableau III.2*) ; (*Tableau III.3*) et (*Tableau III.4*) :

III. 2. 1. Les résultats obtenus lors de la réaction multi composante entre des composés 1,3 dicarbonylés, le benzaldéhyde et 2-aminobenzimidazole :

Entrée	Réactifs	Produits obtenus	Temps de Reaction (h)	Rdt %	PF(°C)
1		 4a	2	82%	248-252
2		$R_1 = -CH_2-C(O)-CH_3$ $R_2 = -CH_3$  4b	4	80%	260
3		$R_1 = -CH_2-C(O)-O-CH_3$ $R_2 = -CH_3$  4c	4	75%	250

*Tableau III.2: Résultats obtenus avec le benzaldéhyde.*

III. 2. 2. Les Résultats obtenus lors de la réaction multi composante entre des composés 1,3 dicarbonylés, 1 le 4- hydroxy-3 –méthoxybenzaldéhyde et 2-aminobenzimidazole :

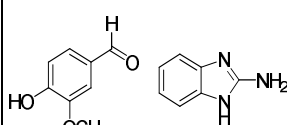
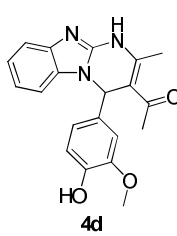
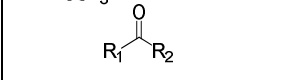
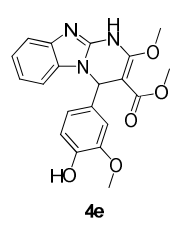
Entrée	Réactifs	Produits obtenus	Temps de Reaction (h)	Rdt %	PF(°C)
4		$R_1 = -CH_2-C(O)-CH_3$ $R_2 = -CH_3$  4d	3	74 %	246
5		$R_1 = -CH_2-C(O)-O-CH_3$ $R_2 = -CH_3$  4e	3	72 %	260

Tableau III. 3: Résultats obtenus avec le 4- hydroxy-3 –méthoxybenzaldéhyde.

III. 2. 3. Les Résultats obtenus lors de la réaction multi composante entre des composés 1,3 dicarbonylés, le 4-méthoxybenzaldéhyde et 2-aminobenzimidazole :

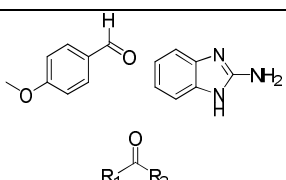
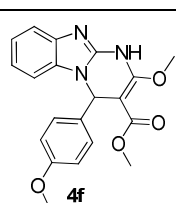
Entr-ée	Réactifs	Produit obtenu	Temps de Reaction (h)	Rdt %	PF(°C)
6	 <p> <math>R_1 = -CH_2-C(O)-O-CH_3</math>  <math>R_2 = -OCH_3</math> </p>	 <p>4f</p>	4	79%	244

Tableau III.4: Résultats obtenus avec le 4-méthoxybenzaldéhyde.

Les produits obtenus sont synthétisés par une réaction de condensation des composés dicarboxylés, l'aldéhyde et le 2-aminobenzimidazole dans le méthanol en présence de la bentonite au reflux. Les rendements de la réaction varient de 72 à 84%.

### III. 3. Mécanisme réactionnel des composés dicarboxylés avec 2-aminobenzimidazole :

On se basant sur les résultats de l'analyse spectroscopique, on propose le mécanisme suivant ci-dessous.

#### Commentaire:

Le groupe carbonyle de l'acétone réagit avec la Maghnite-H<sup>+</sup> et par réaction de réarrangement, on a une formation d'une double liaison (C=C), le doublet libre de cette liaison (C=C) va attaquer le groupe carbonyle de l'aldéhyde suivant une réaction de condensation en éliminant une molécule d'eau et formation d'un composé  $\alpha$ - $\beta$ , insaturé.

Tandis-que l'amine primaire de 2-aminobenzimidazole se condense sur le carbonyle de l'acétyl acétone. Puis l'amine secondaire cyclique s'additionne sur le carbone éthylénique en position 4 pour accéder la structure hétérocyclique de la molécule 1, 4-dihydropyrimido[1,2-a] benzimidazole.

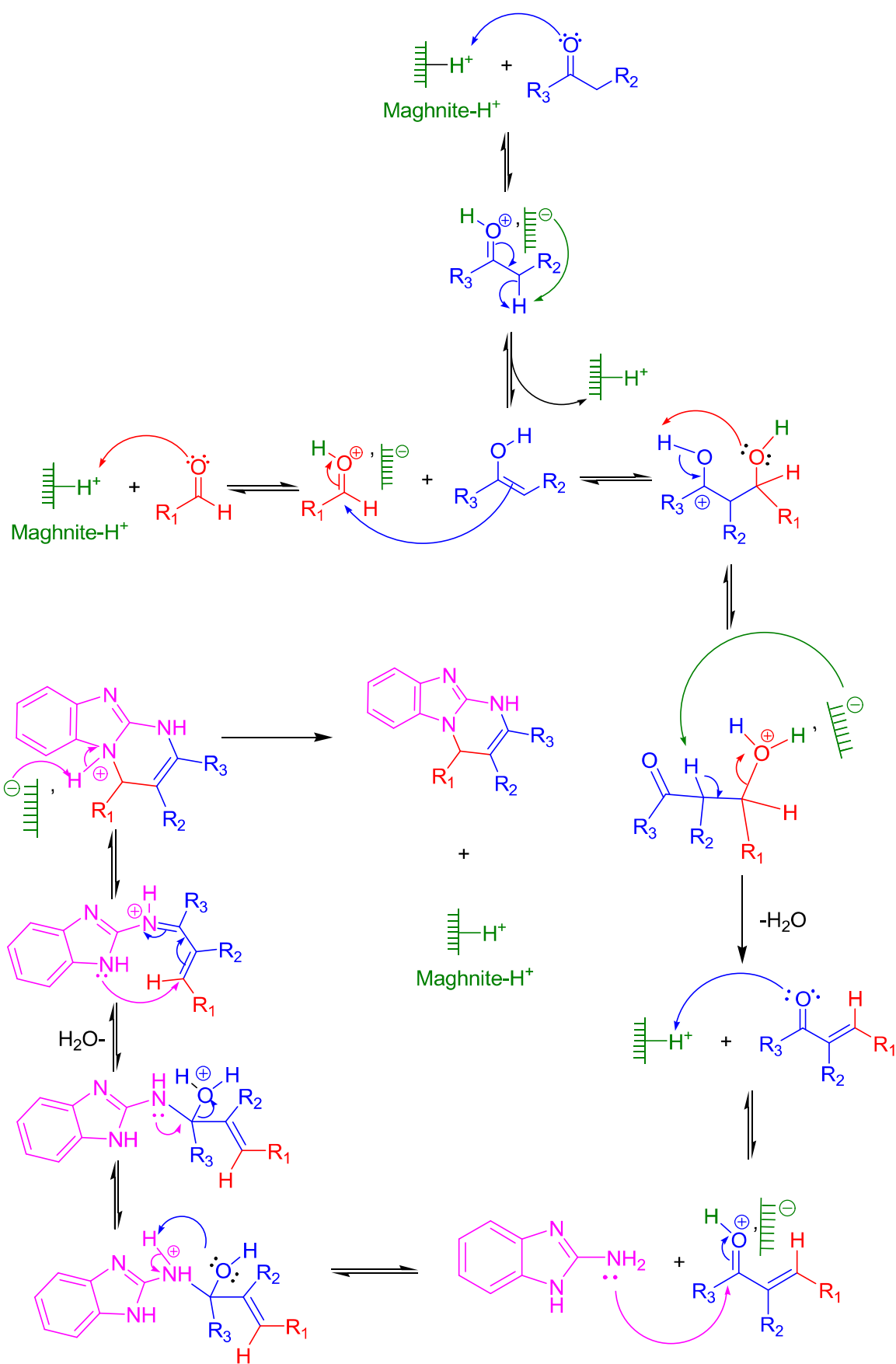


Schéma. III. 2 : Mécanisme réactionnel de la réaction RMC.

**III. 4. Analyse par les méthodes spectroscopiques :**

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et DEPT) ont servi comme les outils principaux pour la détermination des structures des produits obtenus.

L'analyse par spectroscopie RMN<sup>1</sup>H permet de donner les résultats suivants :

\*Pour tous les composés

\*La disparition d'un pic singulet au environ de 10 ppm qui correspond à la fonction aldéhyde. Montre que ce dernier a réagi.

**III. 4. 1. Analyse par spectroscopie Infrarouge IR permet de donner les résultats suivants :**

Pour tous les composés :

- Absorption d'une fonction amine (N-H) entre 3100 à 3500 cm<sup>-1</sup>.
- Absorption de l'alcène aromatique (=C-H) entre 3000 à 3100 cm<sup>-1</sup>.
- Absorption de fonction (-C-H) aliphatique entre 2800 à 3000 cm<sup>-1</sup>.
- Absorption de fonction (C=N) entre 1760 à 1600 cm<sup>-1</sup>.
- Absorption de fonction (C=C) entre 1625 à 1685 cm<sup>-1</sup>.

Pour les composés **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** :

- Absorption de groupement (-CH<sub>3</sub>) entre 2800 et 3000 cm<sup>-1</sup>.

**4. 2. Analyse par spectroscopie RMN<sup>1</sup>H permet de donner les résultats suivants :**

\*Pour tous les composés

- La disparition d'un pic singulet au environ de 10 ppm qui correspond à la fonction aldéhyde montre que ce dernier a réagi.
- Apparition d'un pic singulet au environ de 12,08 à 09,02 ppm correspond à la fonction amine secondaire (-NH), ce qui montre que la fonction amine de 2-aminobenzimidazole a réagi et la formation des nouveaux cycles (cyclisation).
- Apparition d'un pic singulet au environ de 06,79 à 05,25 ppm correspond à la formation des carbones aliphatiques d'où la production des nouveaux cycles.
- Les protons aromatiques sont apparus entre 08,12 à 06,03 ppm.

\* Pour les composés : **4c**, **4d**, **4e**, **4f** : l'apparition d'un pic singulet entre 3,46 et

3,71 ppm.

\* Pour les composés **4b** et **4d** : l'apparition des pics singulets à 2,23 ppm et 2,21 ppm qui correspond à la groupe méthyle (-CH<sub>3</sub>).

\* Pour les composés **4c** et **4f** : l'apparition des pics singulets à 2,23 ppm et 2,21 ppm qui correspond à la groupe de l'ester (-C(O)-O-CH<sub>3</sub>).

\* Pour le composé **4d** : l'apparition d'un pic singulet à environ 8,97 ppm correspond à l'hydroxyle (-OH).

#### 4. 3. Analyse par spectroscopie RMN <sup>13</sup>C permet de donné les résultats suivants :

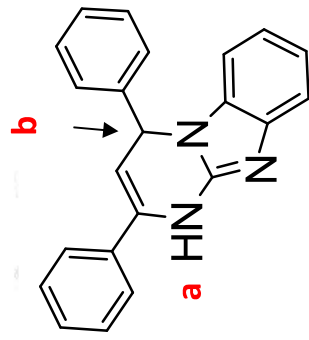
\* Pour tous les composés :

- l'apparition de pic pour le carbone C<sub>1</sub> cyclique qui montre la cyclisation entre 57,19 et 53,25 ppm.
- Les carbones aromatiques sont apparait entre l'intervalle 117,83 et 122,24 ppm.

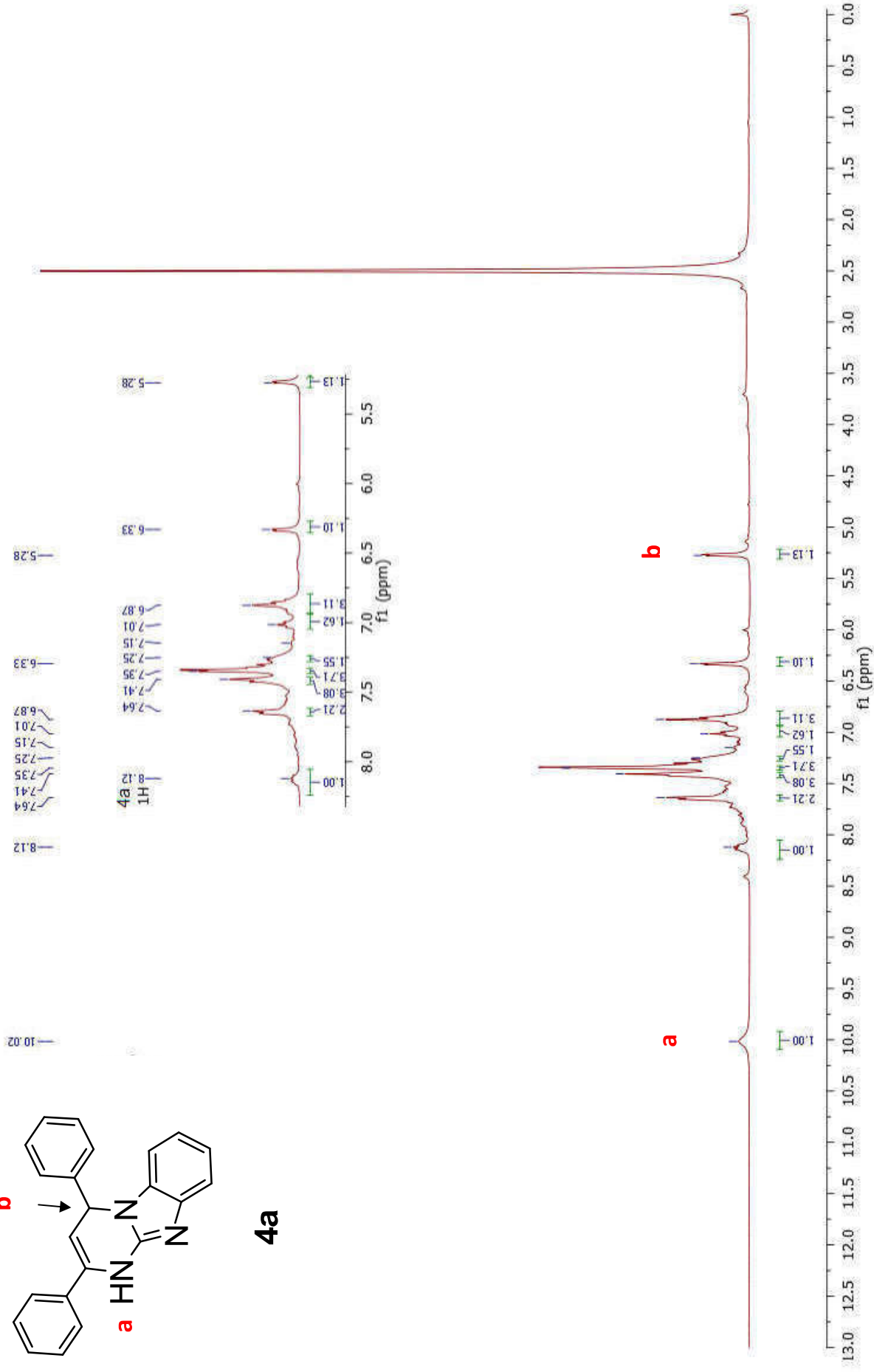
Nous avons remarqué que la technique que nous ont utilisés est déferent relativement par rapport les techniques précédent. Il existe des données littéraires sur la synthèse de pyrimido [1,2-a] benzimidazoles par traitement du 2-aminobenzimidazole avec des aldéhydes et produits dicarbonylés. Les cyclocondensations ont été réalisées en chauffant les matières de départ dans l'éthanol avec des quantités catalytiques d'acide chlorhydrique, pipéridine, acide acétique....etc. dans des conditions de reflux ou en utilisant du diméthylformamide (DMF) comme solvant. L'utilisation de la Maghnite-H<sup>+</sup> dans ces réactions ou des réactions similaires n'a pas été décrite.

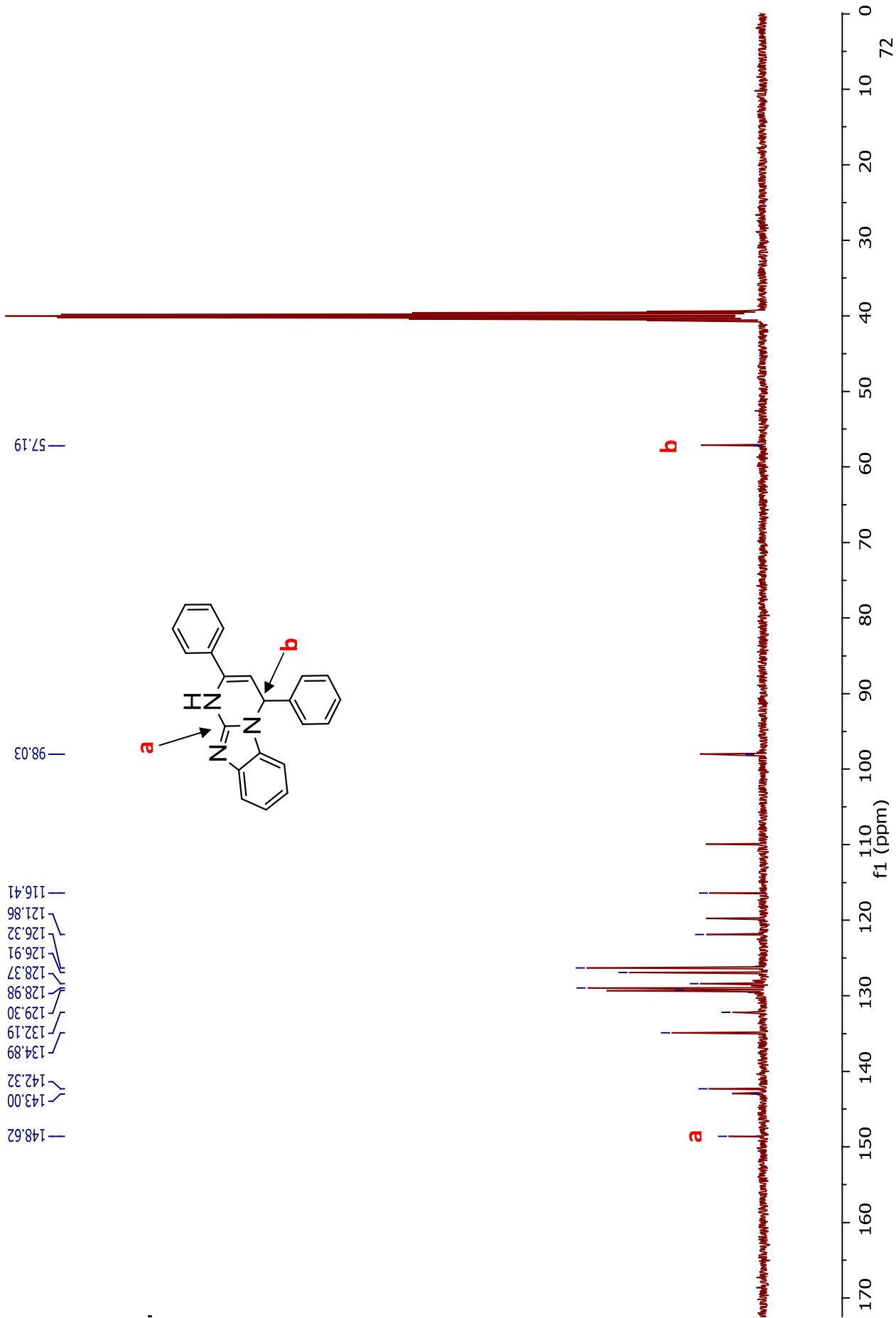
Les spectres des produits synthétisés et leurs interprétations sont comme suit:

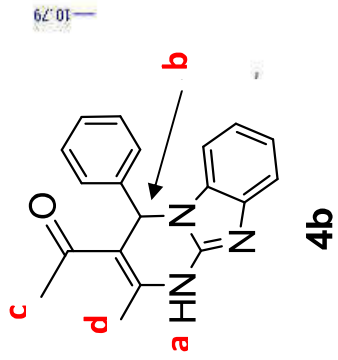




4a

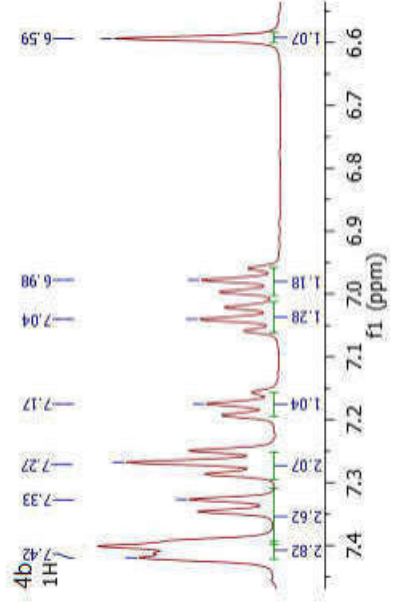






2.48  
2.23

7.42  
7.33  
7.27  
7.17  
7.04  
6.98  
6.59



**b**

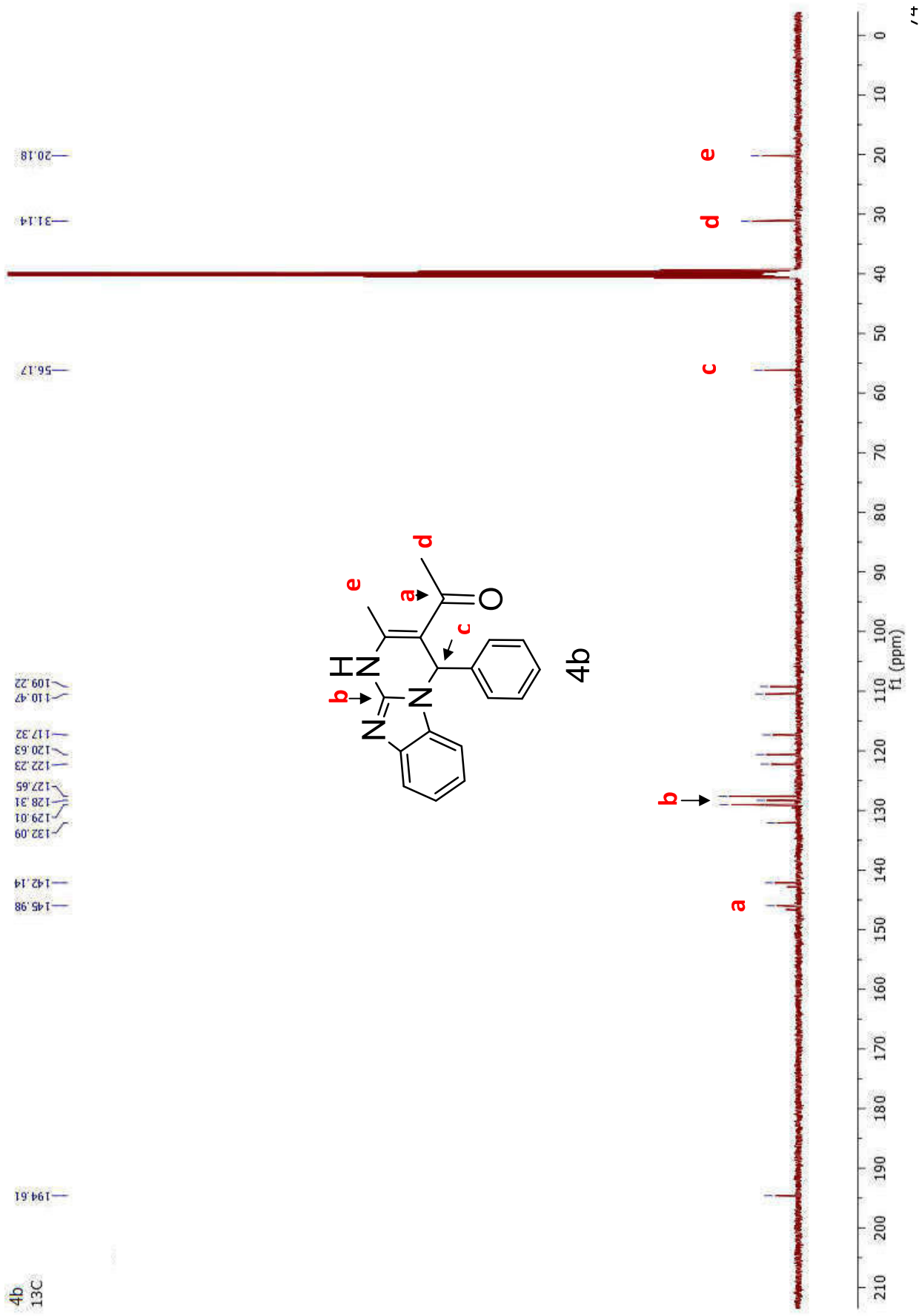
**a**

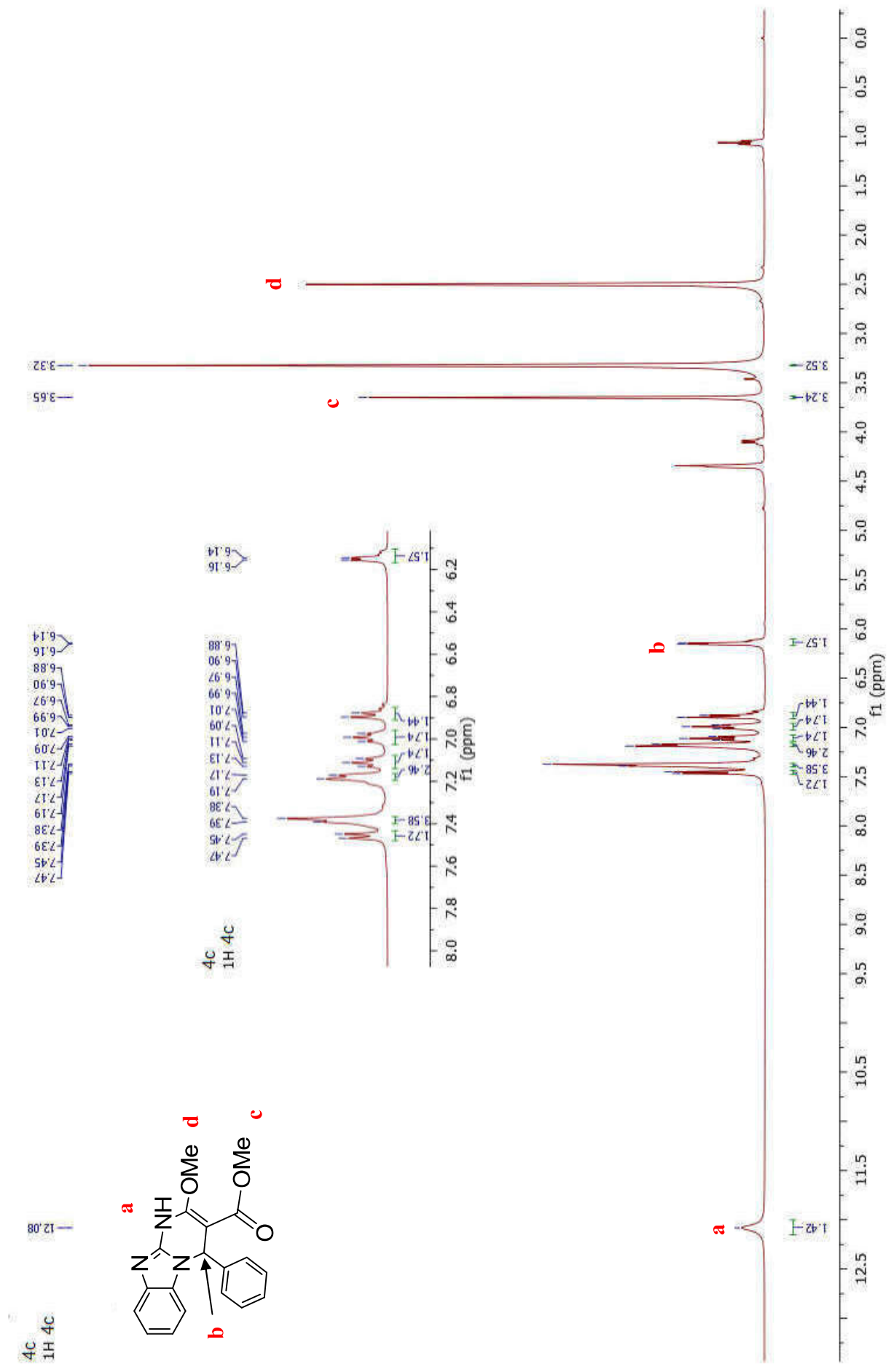
3.09  
3.01

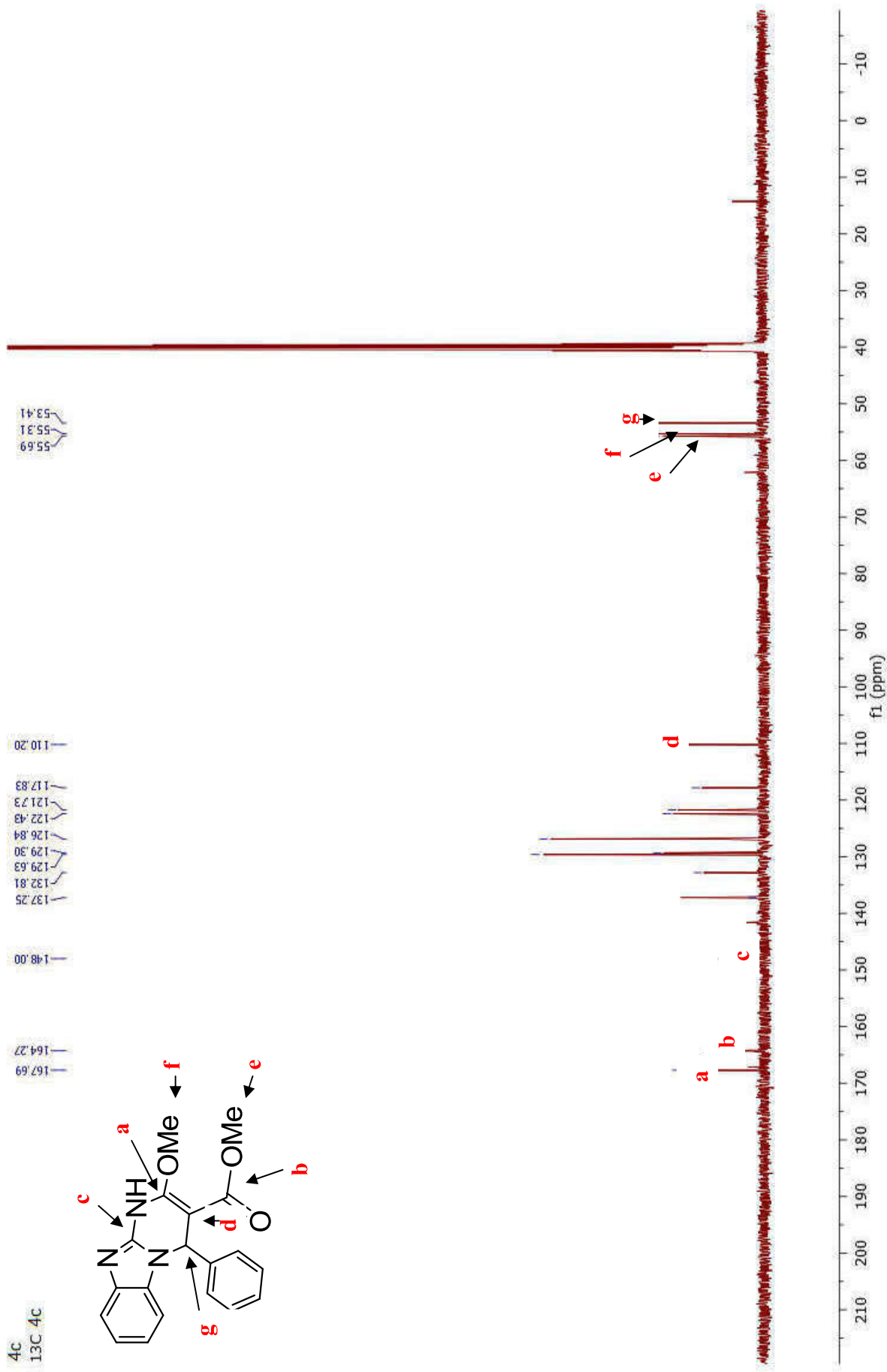
2.82  
2.62  
2.07  
1.04  
1.28  
1.18  
1.07

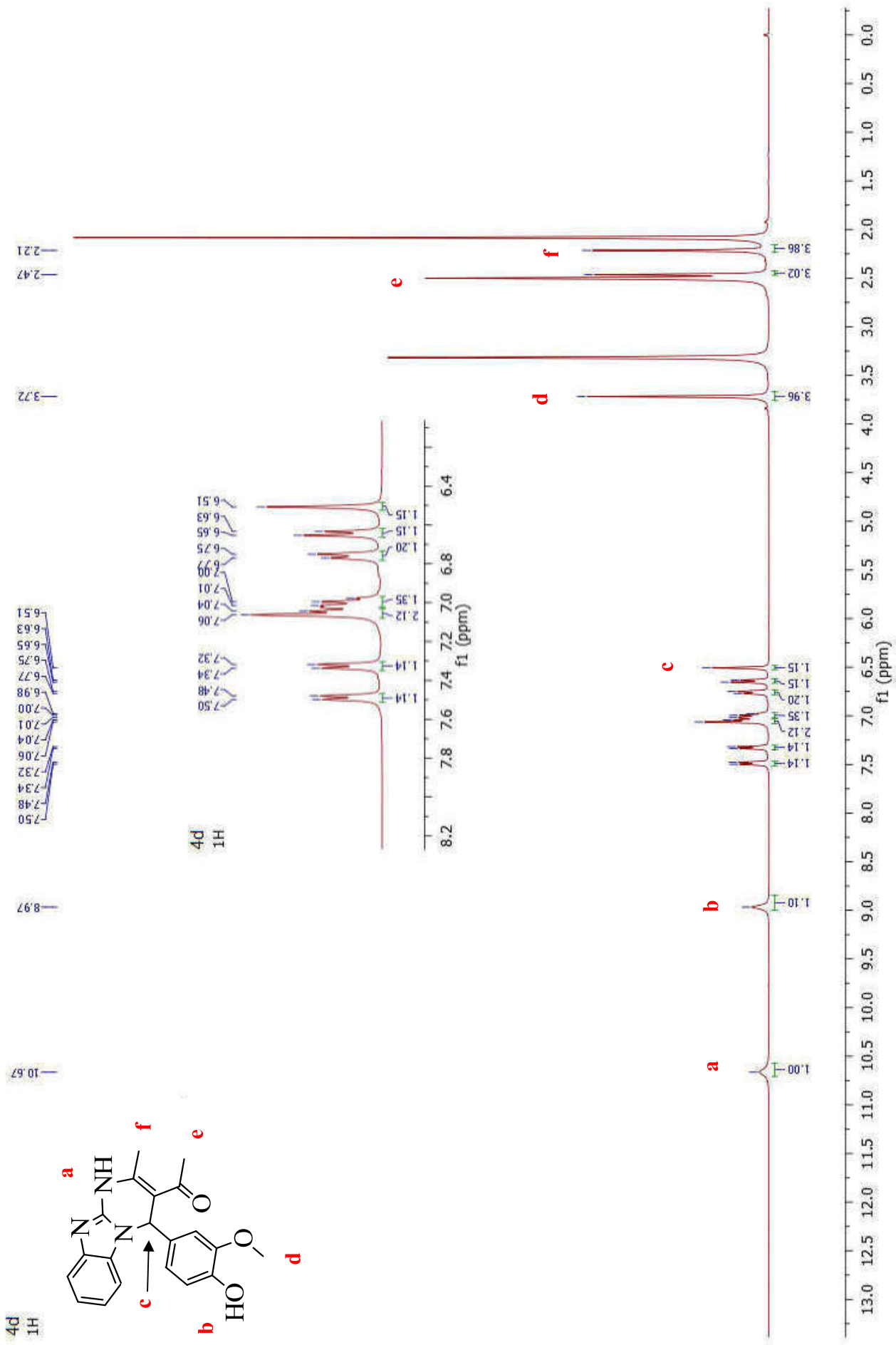
1.00

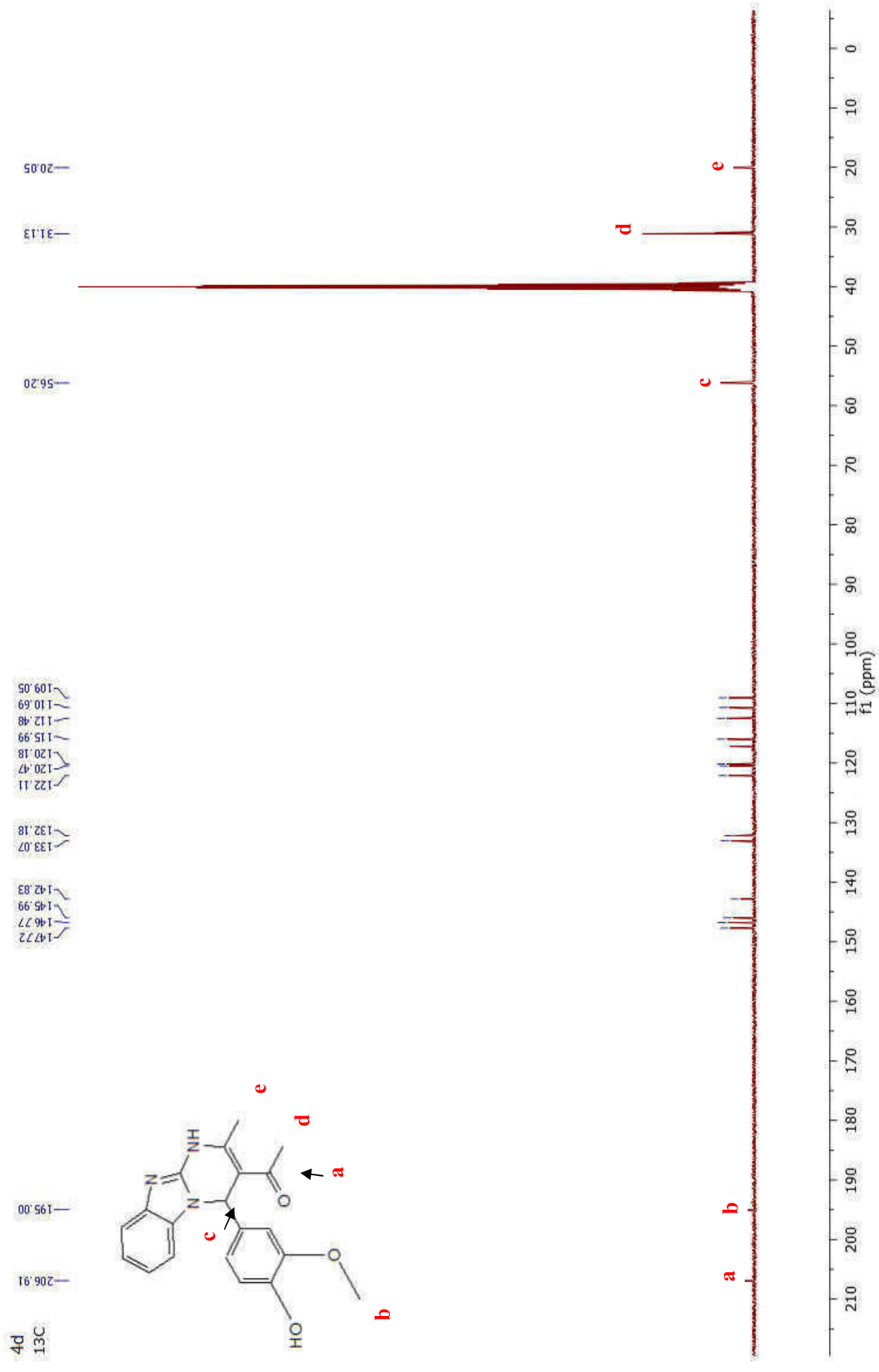




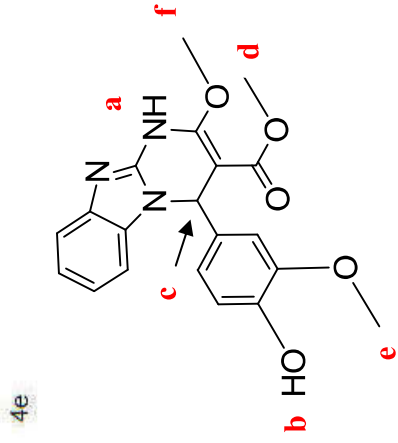










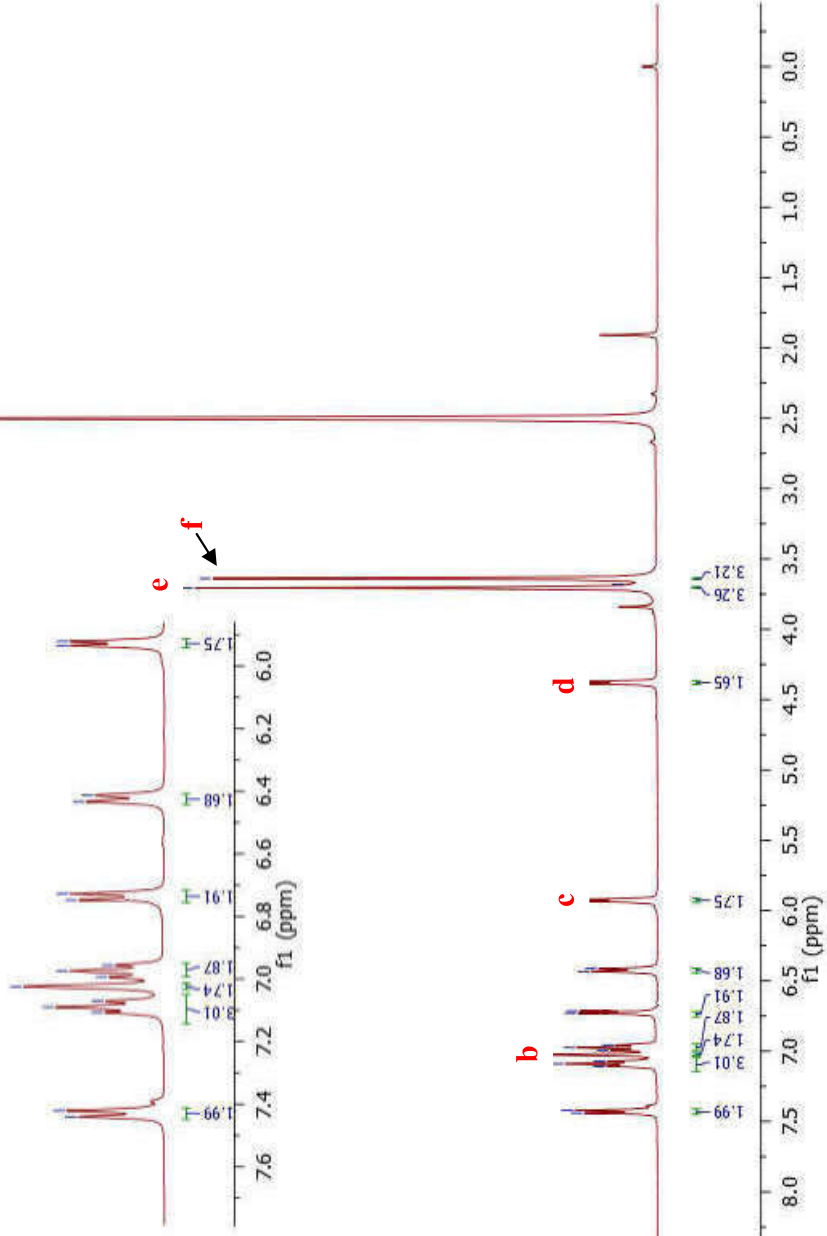


9.21

7.44  
7.42  
7.11  
7.09  
7.07  
7.02  
6.99  
6.97  
6.96  
6.96  
6.75  
6.73  
6.43  
6.41

4.39  
4.37  
3.21  
3.18  
3.14

4e  
1H 4e



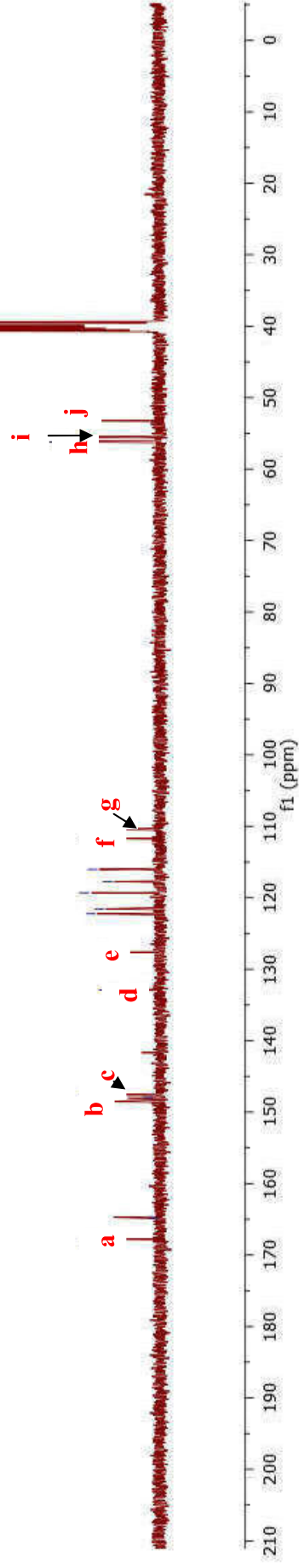
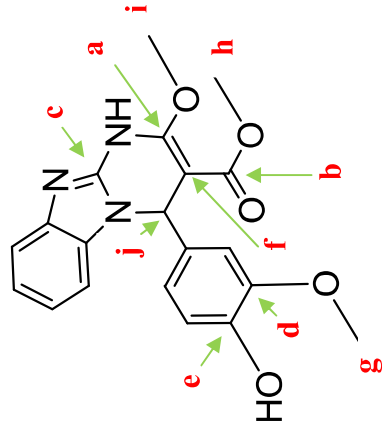
4e  
13C4e

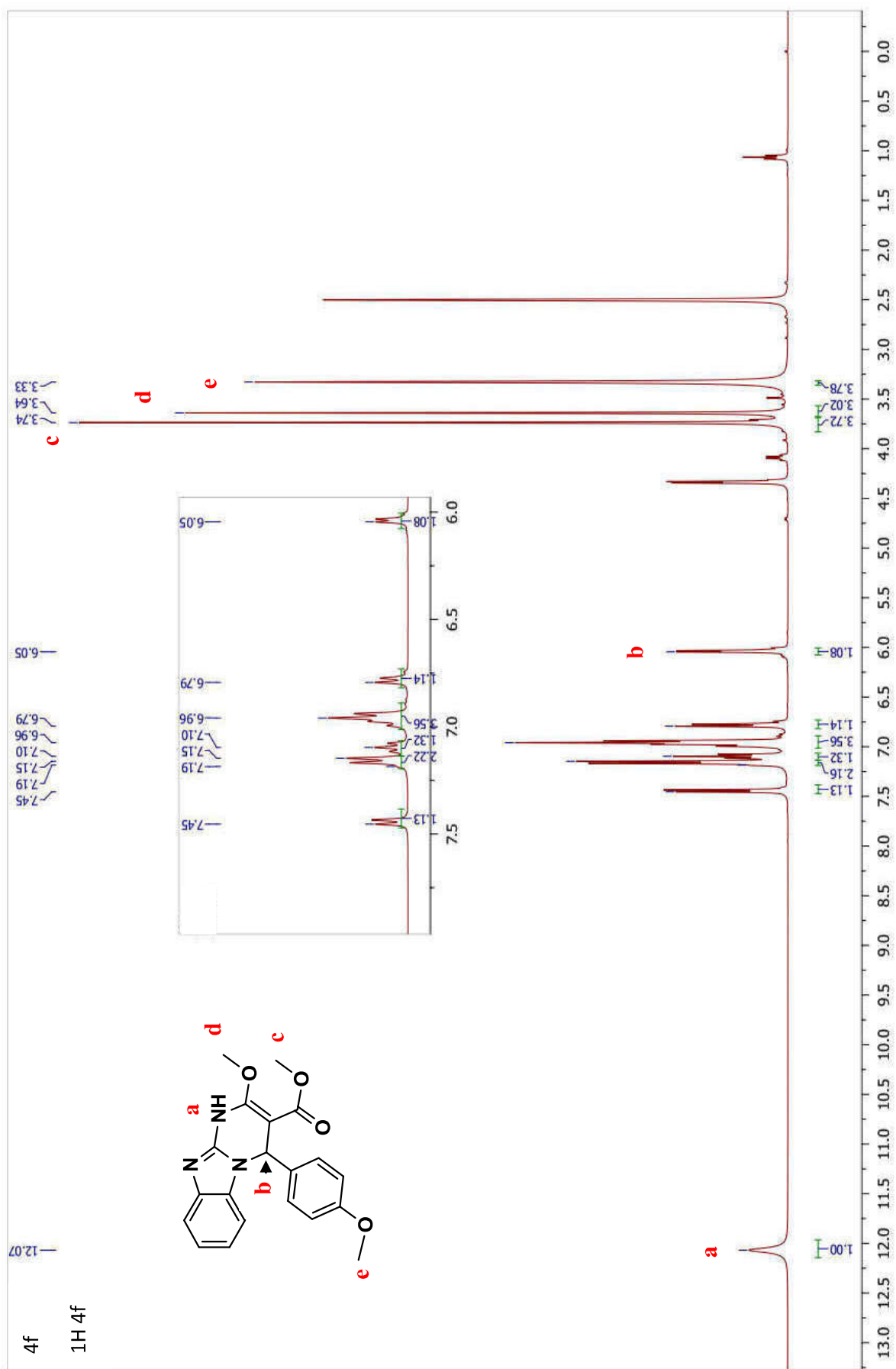
167.8  
164.83

148.54  
147.99  
147.54

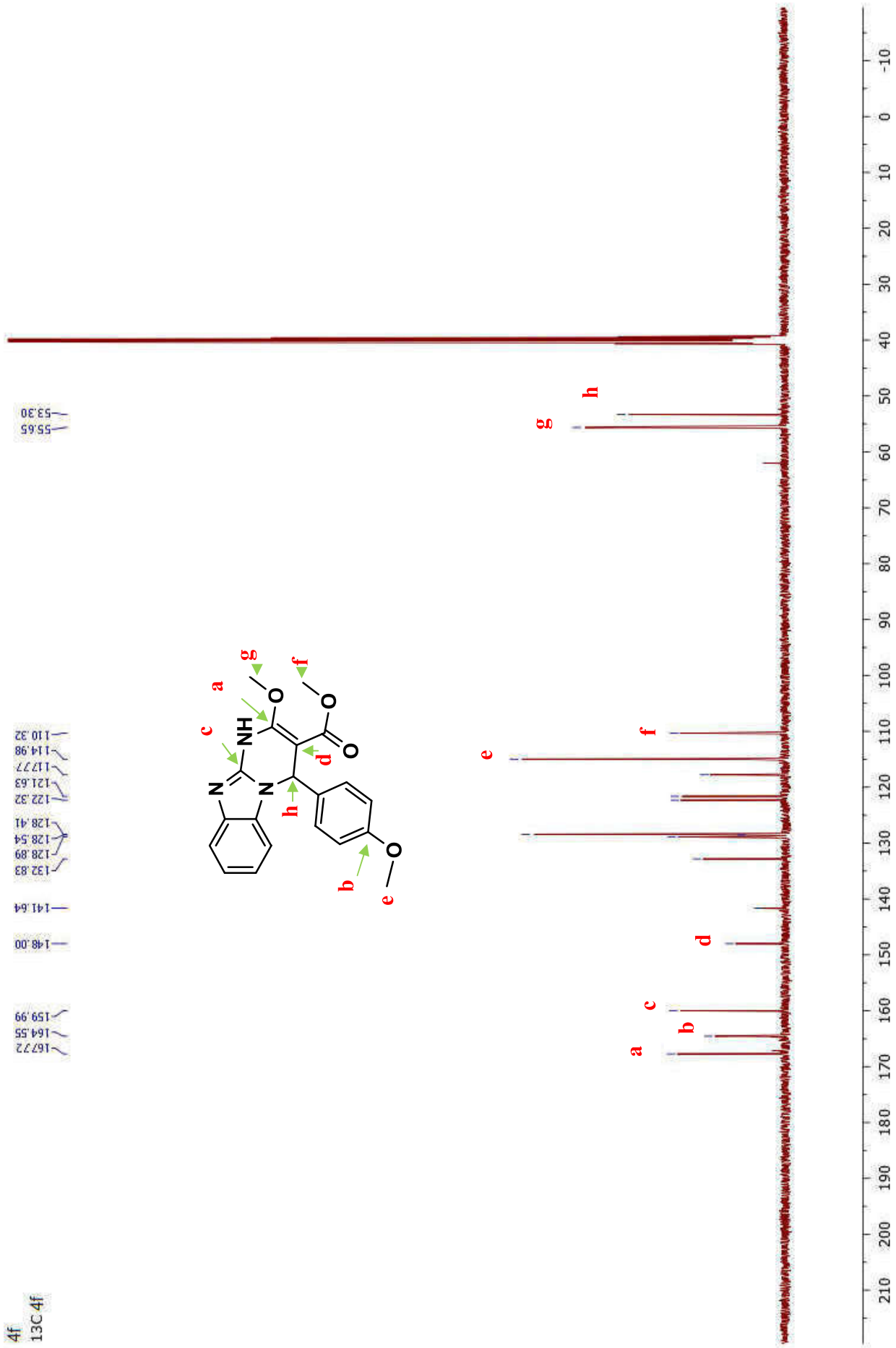
132.90  
127.62  
122.24  
121.56  
119.30  
117.3  
116.03  
111.69  
110.41

56.20  
56.00  
55.51  
53.25





4f  
13C4f



**III. 5. Conclusion :**

La réaction multi composant entre l'aldéhyde, des composés dicarboxylés et 2-aminobenzimidazole, en utilisant une quantité catalytique de Maghnite-H<sup>+</sup> (une argile Algérienne) à nous permet d'obtenir des composés polycycliques avec des rendements intéressants.

Tous les réactions ont été effectués dans des conditions simples et faciles et adapté a l'environnement, et les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, RMN Dept).

***Chapitre IV :***  
***Partie expérimentale.***

### IV. Partie expérimentale :

#### IV. 1 .Généralités :

##### IV. 1 .1. Résonance Magnétique Nucléaire :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , Dept) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC- 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (partie par million) par rapport au solvant deutérié et calibrés par rapport au  $\text{CDCl}_3$  ( $\sigma_{\text{H}}=7,25$ ,  $\sigma_{\text{C}}=77,0$ ) ou au DMSO ( $\sigma_{\text{H}}=2,52$ ,  $\sigma_{\text{C}}=39,7$ ), les abréviations suivants : singulet, doublet, doublet dédoublé, triplet, triplet de doublet, dédoublé, quadruplet, multiplet, sont utilisés dans l'interprétation des spectres,

##### IV. 1. 2 .Chromatographies:

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de gel de silice 60F<sub>254</sub> (MERK). Les spots sont révélés soit à l'iode adsorbé sur silice, ou d'acide phosphomolybdique ou bien p-anisaldéhyde, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante . L'éluant utilisé est l'éther di éthylique /éther de pétrole, dans les proportions (3/2).

##### IV. 1. 3 .Les révélateurs de plaque CCM :

**Acide phosphomolybdique** : 10 grs d'acide phosphomolybdique dans 100ml d'éthanol

**Anisaldéhyde** : (90 grs d'Ethanol +5ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré) à 0°C+5ml de paranisaldéhyde +30gouttes d'acide acétique concentré.

**Vanilline** : 3grs de vanilline +100ml d'éthanol.

**Permanganate**: 3grs de  $\text{KMnO}_4$  + 20grs  $\text{K}_2\text{CO}_3$  + 0, 3grs KOH + 30ml d'eau.

**$\text{H}_2\text{SO}_4$** : 3ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré+ 100ml d'éthanol.

**Mélange sulfochromique**: 10grs de  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ +100ml acide sulfurique.

*Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc Köfler.*

##### IV. 1. 4 .L'étude turbidimétrique :

Un spectrophotomètre UV / Vis (Beckman Du série 520) a été utilisé pour mesurer la turbidité de la formation d'oxalate de calcium.

### **IV. 1. 4. Mode opératoires et données spectroscopiques :**

#### **IV. 1. 4. 1. Mode opératoire :**

Dans un ballon Bicol muni d'un agitateur magnétique et un réfrigérant, on place le composé dicarboxylé (1éq), l'aldéhyde (1éq) et 2-amino-benzoimidazole (1éq), puis on ajoute 10% de Maghnite-H<sup>+</sup>. Le mélange de la réaction est soumis à une agitation pendant 15min puis on ajoute une quantité catalytique de Maghnite-H<sup>+</sup> (10 % en poids). La quantité de 10% de catalyseur a été choisie après des essais réactionnels, porté à reflux pendant 2- 4 heures. Après l'achèvement de la réaction (l'avancement de la réaction est contrôlé par CCM) et filtré pour isoler le catalyseur solide. Le filtrat est refroidi pour donner le produit pur. La poudre cristalline est filtrée, lavée à le méthanol, et séchée à 60- 70° C pour donner les produits 4a-f.

#### **IV. 1. 4. 2. Données spectroscopiques:**

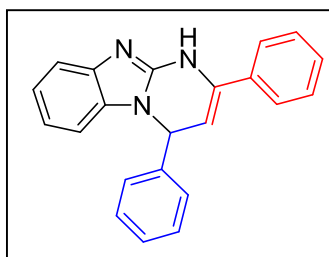
Toutes les données spectroscopiques sont regroupées dans des tableaux suivants :



### Composé 4a : 2,4-diphenyl-1,4

#### dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole

- Benzaldehyde. 0,120g (1 mmole, 1 éq)
- Acétophénone. 0,106g (1 mmole, 1 éq)
- 2-aminobenzimidazole 0,133g (1 mmole, 1 éq)
- Temps de réaction 3h au reflux
- Aspect Solide blanc
- Rendement brut 82 %
- R<sub>f</sub>: 0, 75. (E/Ep : 3/2)
- PF (°C) =248-252.
- C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (303g/mol)



**4a**

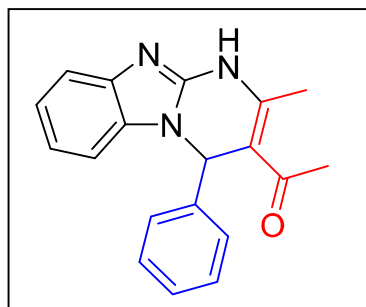
*Tableau IV.1 : Caractérisations spectrales du composé 4a par IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.*

Composé	4a
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3419 (NH), 3034 (aromatic C-H), 1627.92 (C = N), 1573.91 (aromatic C-C).
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	10.02 (s, -NH-), 8.12 (2H,dd, H <sub>6</sub> ,H <sub>3</sub> , J = 15.8,7.8 Hz, Ar-H), 7.64 (1H,d, H <sub>2</sub> , J = 6.6 Hz, Ar-H), 7.41 (2H,d, H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub> , J = 7.0 Hz, Ar-H), 7.35 (2H,d, H <sub>21</sub> , H <sub>25</sub> , J = 6.1 Hz, Ar-H), 7.25 (2H,t, H <sub>14</sub> , H <sub>16</sub> , J = 7.4 Hz, Ar-H), 7.15 (2H,H <sub>22</sub> ,H <sub>24</sub> ,t, J = 6.9 Hz, Ar-H), 7.01 (2H,d, H <sub>16</sub> ,H <sub>23</sub> , J = 8.4 Hz, Ar-H), 6.87 (1H,H <sub>26</sub> ,d, J = 3.9 Hz, -C=C-H), 6.33 (1H,H <sub>10</sub> , d, J = 3.9 Hz,=C-C-H), 5.28 (1H,d,H <sub>1</sub> , J = 7.7 Hz, -C=C-H).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	148.62, 143.00, 142.32, 134.89, 132.19, 129.30, 128.98, 128.37, 126.91, 126.32, 121.86, 116.41, 98.03, 57.19.

### Composé 4b:

#### 1-(2-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazol-3-yl) ethanone

- benzaldehyde 0,2 g (1 mmole, 1 éq)
- pentan-2,4-dione 0,100 g (1mmole, 1 éq)
- 2-aminobenzimidazole 0,133 g (1mmole, 1 éq)
- Temps de réaction 4 h au reflux
- Aspect Solide jaune
- Rendement brut 80 %
- Rf: 0,87 (E/Ep : 3/2)
- PF (°C) = 260
- C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (303g/mol)



**4b**

*Tableau IV.2 : Caractérisations spectrales du composé 4b par IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.*

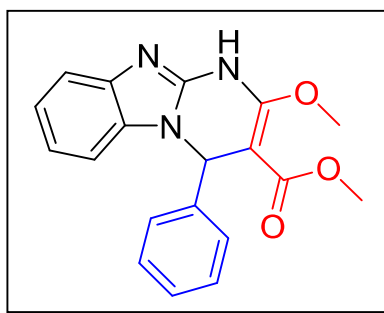
Composé	4b
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3471 (NH), 3037 (aromatic C-H), 1653 (C = O), 1610.56 (C = N), 1562.34 (aromatic C-C), 1521.84 (-CH <sub>3</sub> ),.
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	.79 (s, 1H,-NH-), 7.42 (3H, d, H <sub>10</sub> ,H <sub>13</sub> , J= 7.4Hz, Ar-H), 7.33 (1H, t,H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub> , J= 7.8Hz , Ar-H), 7.27 (2H, t, H <sub>6</sub> ,H <sub>4</sub> , J= 7.6Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, H <sub>7</sub> ,H <sub>3</sub> , J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, s,H <sub>5</sub> , Ar-CH), 6.98 (1H, s,H <sub>5</sub> , Ar-CH), 6.59 (1H, s,H <sub>6</sub> , Ar-CH), 2.50 (1H, s,-CH <sub>3</sub> ) 2.23 (3H, s,-CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	129.07, 128.31, 127.65, 122.23,120.63, 117.32, 110.47, 56.17, 31.14, 20.18.

## IV Partie expérimentale

### Composé 4c:

#### Methyl-2-methoxy-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylate

- BenzaAldéhyde 0,2g (1,6mmole, 1éq)
- dimethyl malonate 0,132g (1,6mmole, 1éq)
- 2-aminobenzimidazole 0,133g (1,6mmole, 1éq)
- Temps de réaction 4h au reflux
- Aspect Solide blanc
- Rendement brut 75 %
- PF (°C) = 250
- Rf: 0,82 (E/Ep : 3/2)
- C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (335g/mol)



**4c**

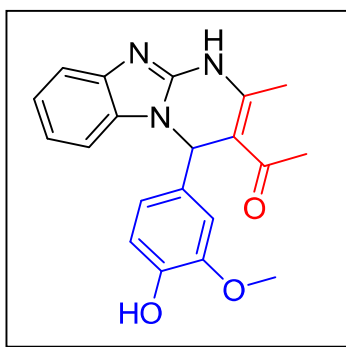
Tableau IV.3 : Caractérisations spectrales du composé 4c par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Composé	4c
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3417.86 (NH), 3061.03 (aromatic C-H), 1749.44 (C = O), 1604 (C = N), 1583.56 (aromatic C-C), 1456.26 (-CH <sub>3</sub> )
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	12.08 (s, 1H,-NH-), 7.45 (d, 1H, H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , J=7.9Hz, Ar-H), 7.38 (d, 3H, H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>4</sub> , J = 6.4 Hz,Ar-H), 7.19 (t, 3H, H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>7</sub> , J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.11 (t, 1H, H <sub>22</sub> , J = 7.5 Hz, Ar-H), 6.99 (d, 1H, H <sub>23</sub> , J = 7.9 Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, H <sub>10</sub> , J = 4.4 Hz, -C=C-H), 6.14 ( d, 1H, H <sub>8</sub> , J = 4.3 Hz, -C=C-H), 3.65 (s, 3H,-CO-CH <sub>3</sub> ), 3.46(s, 3H,-CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	167.69, 166.59, 164.27, 148.00, 137.21, 132.81, 129.63, 129.30, 126.84 , 122.43, 121.73 , 117.83, 110.20, 55.69 , 55.31 , 53.41.

### Composé 4d:

#### 1-[4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-a] benzimidazol-3-yl]ethanone

- 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde 0,152g (1mmole 1éq)
- pentane-2,4-dione 0,100g (1mmole, 1éq)
- 2-aminobenzimidazole 0,133g (1mmole, 1éq)
- Temps de réaction 3h au reflux
- Aspect Solide jaune
- Rendement brut 74%
- Rf: 0,77 (E/Ep : 3/2)
- PF (°C) = 246°C
- C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (349g/mol)



**4d**

*Tableau IV.4 : Caractérisations spectrales du composé 4d par IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.*

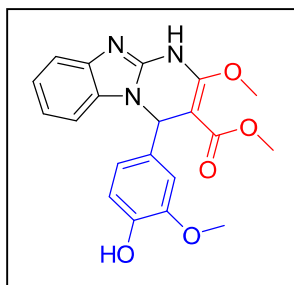
Composé	4d
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3527.80 (NH), 3101.54 (aromatic C-H) ,1653(C=O), 1598.99 (C = N), 1556.55 (aromatic C-C), 1516.05 (-CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	10.66 (s, 1H,-NH-), 8.97 (s, 1H,-OH), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H, H <sub>7</sub> , Ar-H), 7.34 (d, 1H, H <sub>6</sub> , Ar-H), 7.06 (d, J=7.5Hz, 1H, H <sub>5</sub> ,Ar-H), 6.77 (d, J=7.9Hz, 1H, H <sub>4</sub> ,Ar-H), 6.65 (d, 1H,Ar-H), 6.51 (s, 1H, Ar-CH),3.72 (s, 3H,-CH <sub>3</sub> ), 2.47 (s, 3H,- CH <sub>3</sub> ), 2.21 (s, 3H,-CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	196.00, 147.72, 146.77, 145.99, 142.83, 133.07, 132.18, 122.11, 120.47, 120.18, 117.23 , 115.99 , 112.48 , 110.69 , 109.05, 56.20, 31.13, 20.05.

## IV Partie expérimentale

### Composé 4e:

**methyl 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methoxy-1,4-dihydropyrimido [1,2-a]benzimidazole-3-carboxylate**

- 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde 0,152g (1mmole, 1éq)
- Malonate de méthyle 0,132g (1mmole, 1éq)
- 2-aminobenzimidazole 0,133g (1mmole, 1éq)
- Temps de réaction 3h au reflux
- Aspect Solide jaune
- Rendement brut 72 %
- Rf: 0,8 (E/Ep : 3/2)
- PF (°C) = 260°C
- C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (381g/mol)



**4e**

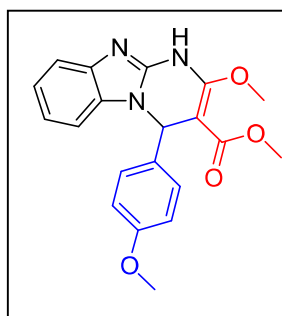
Tableau IV.5 : Caractérisations spectrales du composé 4e par IR , RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Composé	4e
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3552.08 (NH), 3057.17 (aromatic C-H), 1701.22 (C = O), 1635.64(C = N), 1570.06 (aromatic C-C).
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	9.22 (s, H,-NH-), 7.44(d, 2H, H <sub>10</sub> , H <sub>13</sub> , J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.09 (t, 2H, H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub> , J = 7.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H,H <sub>24</sub> ,-OH), 6.97 (d,2H, J = 7.6 Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ar-H ), 6.73 (d, 2H, Ar-H ), 6.41 (d, 2H, H <sub>1</sub> , -C=C-H ), 5.93 (d, 2H, -(CO)-O-CH <sub>3</sub> ), 3.71 (s, 3H, -O-CH <sub>3</sub> ), 3.64 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	167.78, 148.54, 147.54, 132.90, 127.62, 122.24, 121.56, 119.30, 117.73, 116.03, 111.69, 110.41, 56.20, 55.51, 53.25.

### Composé 4f:

#### methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyrimido[1,2-a]Benzimidazole -3-carboxylate

- 4-methoxybenzaldehyde 0,136g (1,6mmole, 1éq)
- Malonate de méthyle 0,132g (1,6mmole, 1éq)
- 2-amino-benzoimidazole 0,133g (1,6mmole, 1éq)
- Temps de réaction 4h au reflux
- Aspect Solide jaune
- Rendement brut 79 %
- Rf: 0,86 (E/Ep : 3/2)
- PF (°C) = 249°C.
- C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (365g/mol)



**4f**

**Tableau IV. 6 : Caractérisations spectrales du composé 4f par IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.**

Composé	4f
IR (KBr in cm <sup>-1</sup> )	3446.79 (NH), 3055.24 (aromatic C-H), 1747.51 (C = O), 1701.22 (C = N), 1612.49 (aromatic C-C), 1456.26 (CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm)	12.07 (s, 1H,-NH), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz , H <sub>10</sub> , Ar-H), 7.15 (t, 1H, J = 8.3 Hz, H <sub>8</sub> , Ar-H), 7.10 (d,1H , J = 7.6 Hz, H <sub>3</sub> , Ar-H), 6.96 (d, 1H , J = 7.9 Hz ,H <sub>4</sub> , Ar-H), 6.79 (d, 1H, -C=C-H), 6.03 (d, 1H, Ar-H), 3.74 (s, 3H,-CH <sub>3</sub> ), 3.64 (s, 3H,-CH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H,-CH <sub>3</sub> ).
RMN <sup>13</sup> C (DMSO) δ, ppm 400MHz	167.72, 164.55, 159.99, 148.00, 132.83, 128.89, 128.48, 122.32, 121.63, 117.77, 114.98, 110.32 , 55.65, 53.30, 14.29.

### IV. 2. Activité anti lithiasique :

Plusieurs études expérimentales *in vitro* ont démontré l'effet des extraits et des plantes médicinales sur la lithiase urinaire (Khouchlaa et al.<sup>1</sup>, A. Bensatal<sup>2</sup>). Les composés de DHPBz ont été dans plusieurs études biologiques mais aucune étude visant à confirmer ses propriétés anti lithiasiques.

l'oxalate de calcium est un Dérivé de l'acide oxalique, il correspond à un cristal ionique qui intervient dans près de 80% de la composition des calcairs rénaux. Les cristaux sont des dépôts dans les urines.<sup>3</sup>

#### IV. 2. 1. Etude turbidimétrique :

La précipitation de l'oxalate de calcium à 37 ° C et pH 6,4 a été étudiée par la mesure de la turbidité à 620 nm. Des produits chimiques purs, y compris le chlorure de calcium déshydraté CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O, l'oxalate de sodium Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et le chlorure de sodium NaCl, sont utilisés pour cette étude.

#### IV. 2. 2. Etude sans inhibiteur :

Nous avons préparé les solutions CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O et Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> en utilisant un solvant (1 ml Ethanol+ 9 ml solution de chlorure de sodium (0,15 M)). Un volume de 1,5 ml de chlorure de calcium déshydraté est transféré dans la cellule et une lecture à blanc est effectuée. Ajouter 1,5 ml d'oxalate de sodium au volume précédent et la mesure est immédiatement lancée pendant une période de 10 min.

#### IV. 2. 3. Etude avec inhibiteur :

Les inhibiteurs 4a-f sont préparés en prenant 1g / 10ml. en utilisant un solvant tel qu'une solution (1 ml Ethanol+ 9 ml solution de chlorure de sodium (0,15 M)). Un mélange de 1 ml de chlorure de calcium déshydraté (10 mM) et 1 ml de solution inhibitrice est versé dans la cellule. Prenez une lecture à blanc, puis ajoutez un volume de 1 ml d'oxalate de sodium et la mesure est immédiatement lancée pendant une période de 10 min.

---

<sup>1</sup> Kachkoul, R., Houssaini, T. S., Miyah, Y., Mohim, M., El Habbani, R., & Lahrichi, A. "The study of the inhibitory effect of calcium oxalate monohydrate's crystallization by two medicinal and aromatic plants : Ammi visnaga and Punica granatum". *Progrès en Urologie*, 28(3), 156-165, **2018**.

<sup>2</sup> A. Bensatal et M. R. Ouahrani, « Inhibition of crystallization of calcium oxalate by the extraction of Tamarix gallica L' », *Springer-Verlag*, 283–287, **2008**.

<sup>3</sup> <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies,cristaux-oxalate-de-calcium-symptomes-causes-traitement>.  
29 JUIN **2020**.

### IV. 2. 4. Préparation des réactifs :

#### 1. Sans inhibiteur :

Dans une cuvette de 1,5 ml on met 1.5ml de  $\text{CaCl}_2$  ; on ajoute 1.5ml de  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$  et on mesure son absorbance chaque 30sec pendant 10min à  $\lambda=620$  nm.

#### 2. Avec inhibiteur :

Dans une cuvette de 3 ml on met 3ml de  $\text{CaCl}_2$  + 3ml de solution des produits; on la mettre dans l'appareil de spectrophotomètre; on ajoute 0,5ml de  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$  et on mesure l'absorbance chaque 30sec pendant 10min à  $\lambda=620$  nm.

#### Préparation des réactifs :

- **Préparation de Na Cl 200ml:**

Pour préparer une solution de Na Cl 0,15 mol/ml on prend 1.755 g de NaCl, on mélange cette masse avec 200ml de l'eau distillée dans une fiole de 200ml.

- **Préparation de  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$  20ml :**

Pour préparer cette solution on prend 0.268 g de  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ , on mélange cette masse avec 20ml de Na Cl dans une fiole de 20ml.

- **Préparation de  $\text{CaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$  20ml :**

Pour préparer cette solution on prend 1.764 g de  $\text{CaCl}_2$ , on mélange cette masse avec 20ml de Na Cl dans une fiole de 20ml.

#### Calcul de l'inhibition :

Calculé à l'aide de la formule suivante:

$$I(\%) = \left[ 1 - \left( \frac{T_i}{T_c} \right) \right] \times 100$$

Où  $T_i$  est la pente turbidimétrique avec inhibiteur,  $T_c$  pente turbidimétrique sans inhibiteur.



### IV. 2. 5. Etude turbidimétriques relatives aux courbes :

Les valeurs maximales de la variation d'absorbance, et les pentes turbidimétriques relatives aux courbes de cristallisation sans et avec inhibiteurs sont rassemblées dans le tableau ( IV.8). La variation d'absorbance en fonction du temps d'essais sans inhibiteur est représentée sur la Fig. IV.1. Les Fig. 2, 3, 4, 5, 6, et 7 représentent la variation d'absorbance en fonction du temps pour les essais avec des inhibiteurs. (La figure. IV. 8) montre la différence entre la courbe sans et avec inhibiteur.

## IV Partie expérimentale

**Tableau IV. 7: Les valeurs maximales de la variation d'absorbance, et les pentes turbidimétriques relatives aux courbes de cristallisation sans et avec inhibiteurs.**

compounds	TS	I (%)	$\Delta D$	R <sup>2</sup>	Cv (%)
Sans inhibiteurs	0.4285Tc	00.00	0.274	0.983	4.52
<b>4a</b>	0.3851	89.87	0.114	0.895	6.72
<b>4b</b>	0.4064	94.85	0.106	0.998	6.12
<b>4c</b>	0.4126	96.29	0.098	0.982	6.22
<b>4d</b>	0.3809	88.90	0.121	0.976	6.04
<b>4e</b>	0.3761	87.79	0.134	0.986	5.82
<b>4f</b>	0.3678	85.84	0.162	0.953	5.78

**CI:** Concentration de l'inhibiteur.

**TS:** Pente turbidimétrique.

**R<sup>2</sup>:** Régression linéaire.

**Cv(%):** Coefficient de variation.

**$\Delta D$ :** Variation de l'absorbance,

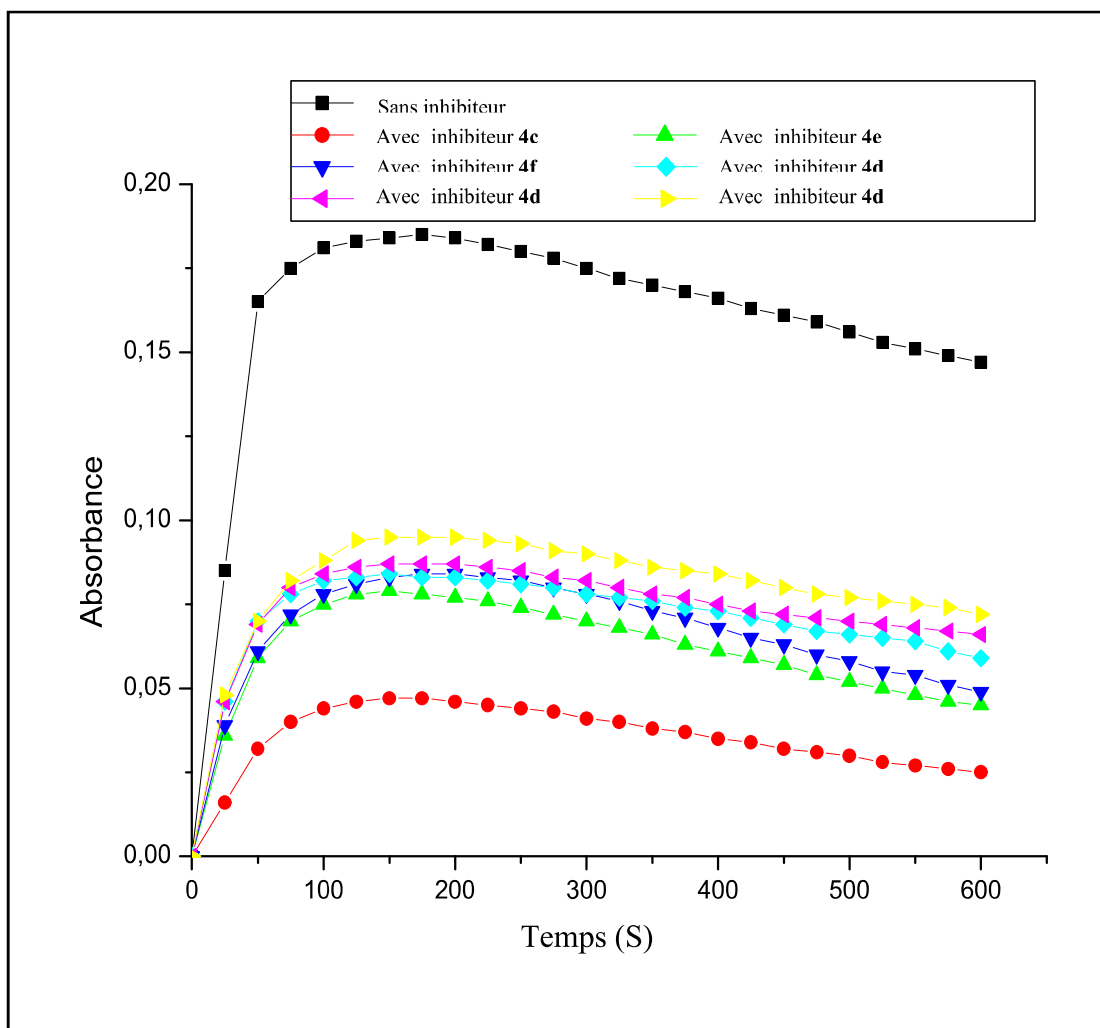
**I :** Pourcentage de l'inhibition.

## IV Partie expérimentale

---

Temps (S)	sans inhibiteur	avec inhibiteur <b>4a</b> 1mg/10 ml eau	avec inhibiteur <b>4d</b> 1mg/10 ml eau	avec inhibiteur <b>4b</b> 1mg/10 ml eau	avec inhibiteur <b>4f</b> 1mg/10 ml eau	avec inhibiteur <b>4e</b> 1mg/10 ml eau	avec inhibiteur <b>4c</b> 1mg/10 ml eau
0	0	0	0	0	0	0	0
25	0.1	0.027	0.046	0.046	0.039	0.036	0.016
50	0.138	0.048	0.069	0.07	0.061	0.059	0.032
75	0.152	0.064	0.080	0.078	0.072	0.070	0.04
100	0.159	0.075	0.084	0.082	0.078	0.075	0.044
125	0.163	0.083	0.086	0.083	0.081	0.078	0.046
150	0.165	0.088	0.087	0.084	0.083	0.079	0.047
175	0.166	0.091	0.087	0.083	0.084	0.078	0.047
200	0.167	0.094	0.087	0.083	0.084	0.077	0.046
225	0.166	0.095	0.086	0.082	0.083	0.076	0.045
250	0.166	0.095	0.085	0.081	0.082	0.074	0.044
275	0.166	0.095	0.083	0.080	0.080	0.072	0.043
300	0.165	0.094	0.082	0.078	0.078	0.070	0.041
325	0.163	0.092	0.080	0.077	0.076	0.068	0.040
350	0.162	0.090	0.078	0.076	0.073	0.066	0.038
375	0.160	0.087	0.077	0.074	0.071	0.063	0.037
400	0.159	0.085	0.075	0.073	0.068	0.061	0.035
425	0.157	0.082	0.073	0.072	0.065	0.059	0.034
450	0.155	0.080	0.071	0.071	0.063	0.057	0.032
475	0.152	0.077	0.069	0.070	0.060	0.054	0.031
500	0.150	0.075	0.068	0.069	0.058	0.052	0.030
525	0.148	0.073	0.066	0.067	0.055	0.050	0.028
550	0.145	0.071	0.065	0.066	0.054	0.048	0.027
575	0.143	0.069	0.064	0.065	0.051	0.046	0.026
600	0.141	0.067	0.062	0.064	0.049	0.045	0.025

**Tableau IV.8.** Variation de l'absorbance avec et sans inhibiteur en fonction du temps.



**Figure. IV. 8 :** Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur a  $T=37^{\circ}\text{C}$  et a  $\text{pH}=6,4$ .

### IV. 2. 6. Etude microscopique :

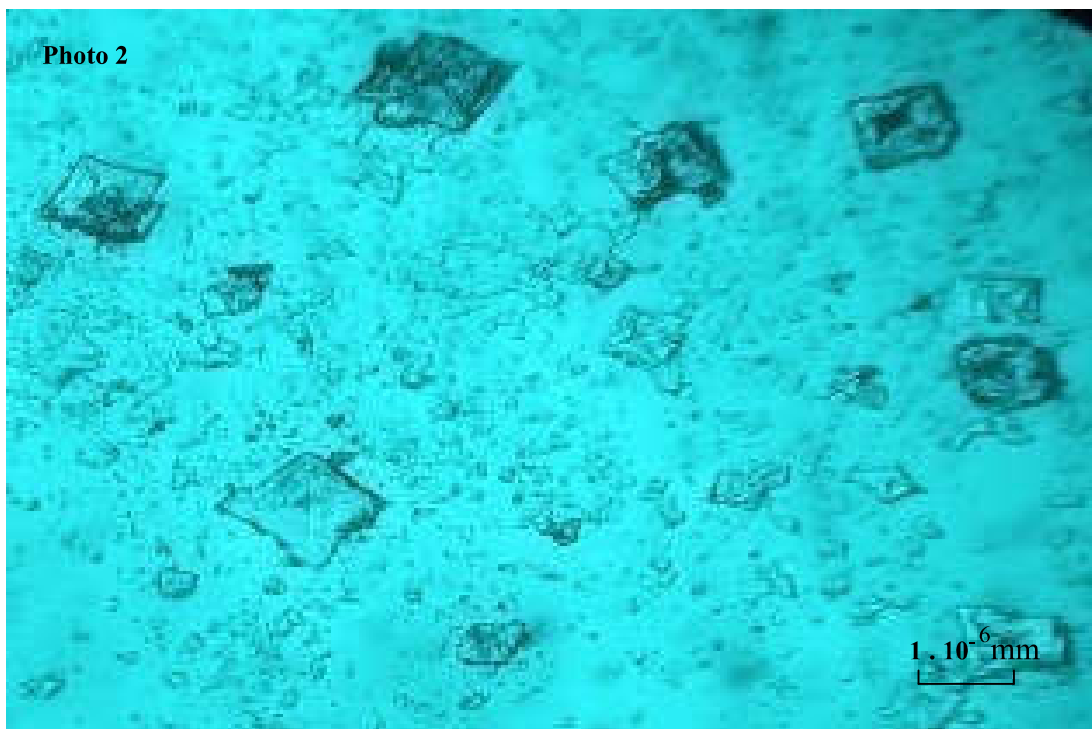
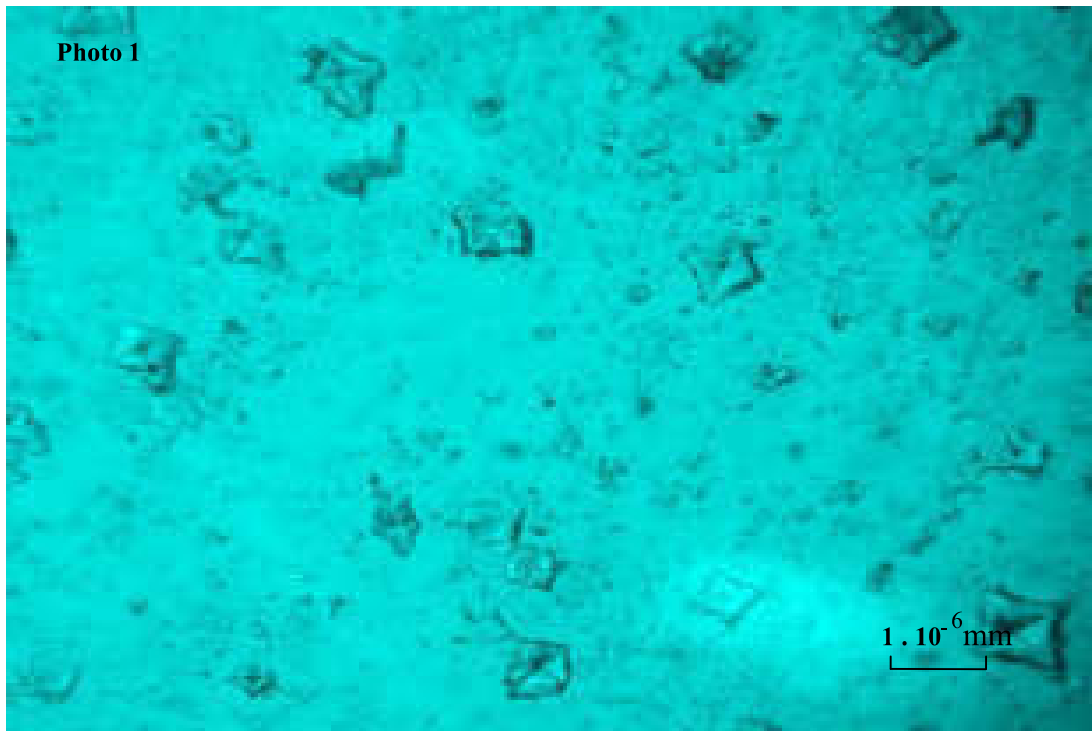
Les photographies ont été prises à l'aide d'une optique de microscope équipée d'un appareil photo numérique et connectée à un micro-ordinateur. Au moment correspond au stade de croissance (photographes 1 et 3) et d'agrégation (photographes 2 et 4) une goutte du mélange de solution cristallisable, ou solution inhibitrice est placée dans la cellule de Malassez, qui est immédiatement placée sous l'objectif du microscope.

Les temps des photographies 1, 2, 3 et 4 correspondent, respectivement, au stade de croissance et d'agrégation pour les essais sans et avec inhibiteur, sont rassemblés dans le tableau 3 et la figure IV.9.

**Table. IV. 9:** Temps correspondant aux étapes de cristallisation pour les essais sans et avec inhibiteur (**4c**).

<b>NP</b>	<b>EC</b>	<b>CI (%)</b>	<b>TC (S)</b>
1	Croissance	00	<b>25</b>
2	Agrégation	00	<b>200</b>
3	Croissance	100	<b>25</b>
4	Agrégation	100	<b>200</b>

**NP** nombre de photographes, **EC** étapes de la cristallisation, **CI** concentration de l'inhibiteur, **TC** temps correspondant de l'étape de cristallisation.



*Figure. IV.9: Photographes de cristallisation pour les essais sans inhibition.*



*Figure. IV.10:* Photographes de cristallisation pour les essais avec inhibition.

### IV. 2. 7. Conclusion :

Les valeurs du tableau (IV. 7) et les courbes de la figure (IV.8) montrent que la variation de l'absorbance diminue progressivement avec l'effet des inhibiteurs. Nous expliquons ces résultats du fait que l'inhibiteur (**4c**) a une activité inhibitrice la plus élevée **96,29%** ainsi que l'inhibiteur (**4a, 4b, 4d, 4e** et **4f**) qui ont des activités (**89,87 ; 94,85 ; 88,90 ; 87,79 ; 85,84**) respectivement, l'inhibiteur (**4c**) riche en fonctions composés, et il est directement impliqué dans la complexation des ions de calcium.

Plusieurs études sont réalisées au microscope pour valider les résultats obtenus par le modèle turbidimétrique. On observe ensuite que le nombre et la taille des cristaux sont importants pour les photographies 1 et 2 correspondant aux étapes de croissance et d'agrégation pour la cristallisation sans inhibiteur de l'oxalate de calcium. La comparaison des photographies des essais avec l'inhibiteur nous ont permis de donner le nombre et la taille des cristaux.

Le nombre et la taille des cristaux existant sur les photographie 3 et 4 correspondent au stade de croissance et de l'agrégation pour les essais avec inhibiteur, ils sont réduits par rapport aux photographies 1 et 2 qui correspondent au stade de croissance et d'agrégation pour les essais sans inhibiteur, ce qui explique que les fonctions d'inhibiteur (**4c**) produisent une quantité importante d'inhibition sur la croissance des cristaux.



***Conclusion générale.***

### Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons développé de nouvelles méthodes pour la synthèse des hétérocycles.

Nous avons préparé des composés polycycliques par réaction multi composante « One-pot » à trois composés : aldéhyde, des composés dicarbonylés et de 2-aminobenzimidazole en utilisant la Maghnite-  $H^+$ , qui est un catalyseur vert efficace, recyclable et respectueux de l'environnement. L'effet catalytique de la Maghnite dans la réaction de condensation est très important, ce qui donne un rendement plus grand et pur (72-84%) et le temps de réaction plus court, ainsi des dérivés ont été synthétisés des conditions simples et avec des bons rendements.

Six produits ont été synthétisés et caractériser par les différentes méthodes spectroscopiques : IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C.

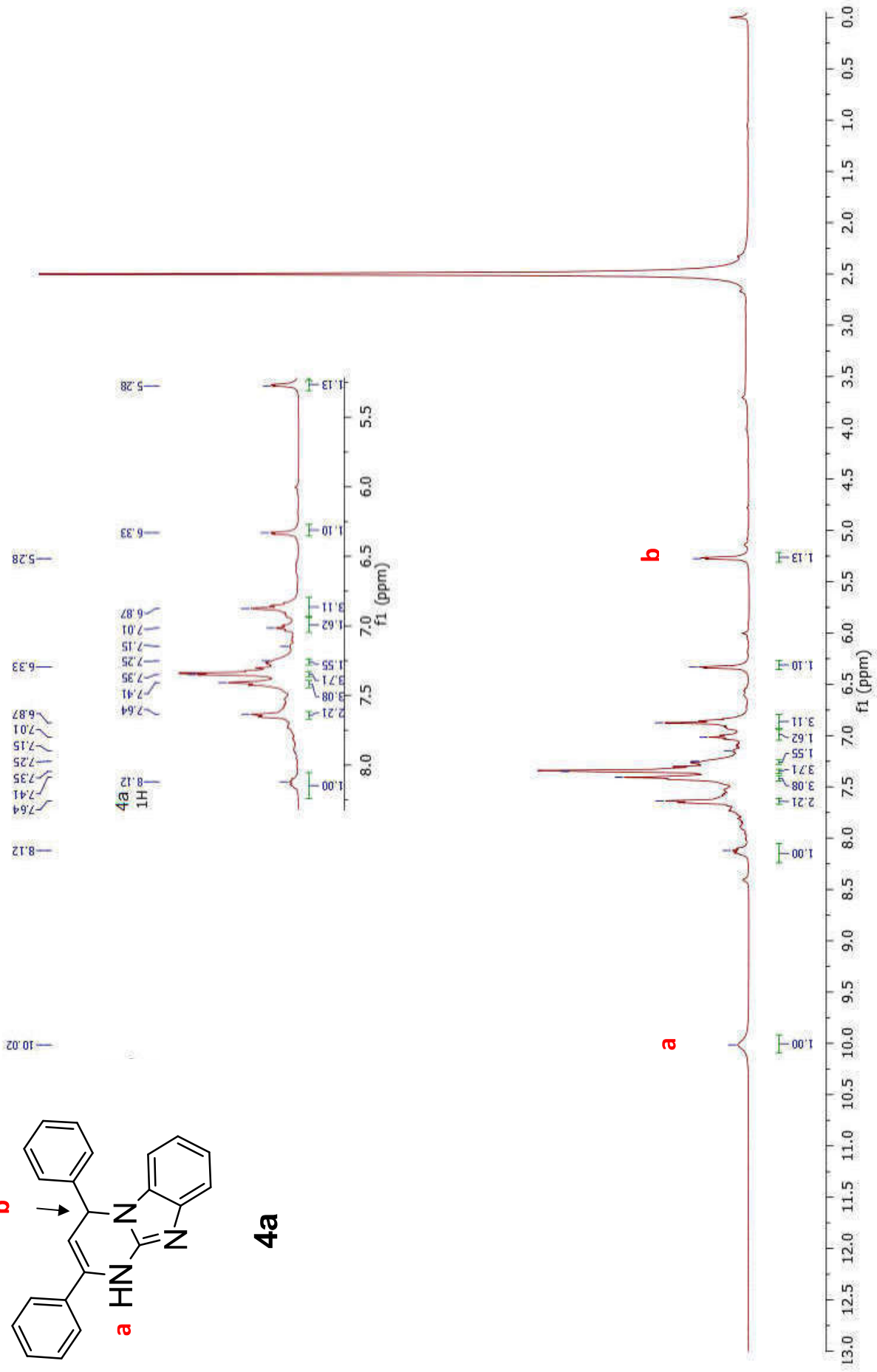
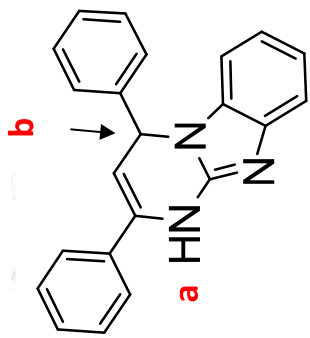
Les valeurs des tableaux et des courbes de l'activité anti lithiasique montrent que la variation de l'absorbance diminue progressivement avec l'effet inhibitrice des produits. Nous expliquons ces résultats du fait que l'inhibiteur (**4c**) a une activité inhibitrice ainsi que les inhibiteurs (**4a**, **4b**, **4d**, **4e** et **4f**). L'inhibiteur (**4c**) riche en fonctions, et il est directement impliqué dans la complexation des ions de calcium. Plusieurs études sont réalisées au microscope. On observe ensuite que le nombre et la taille des cristaux sont importants pour les photographies correspondant aux étapes de croissance et d'agrégation pour la cristallisation sans inhibiteur de l'oxalate de calcium. La comparaison des photographies des essais avec l'inhibiteur nous ont permis de donner le nombre et la taille des cristaux. Le nombre et la taille des cristaux existant sur la photographie 3 et 4 correspondent au stade de croissance et de l'agrégation pour les essais avec inhibiteur qui sont réduits par rapport aux photographies 1 et 2 qui correspondent au stade de croissance et d'agrégation pour les essais sans inhibiteur, ce qui explique que les fonctions d'inhibiteur (**4c**) produisent une quantité importante d'inhibition sur la croissance des cristaux.

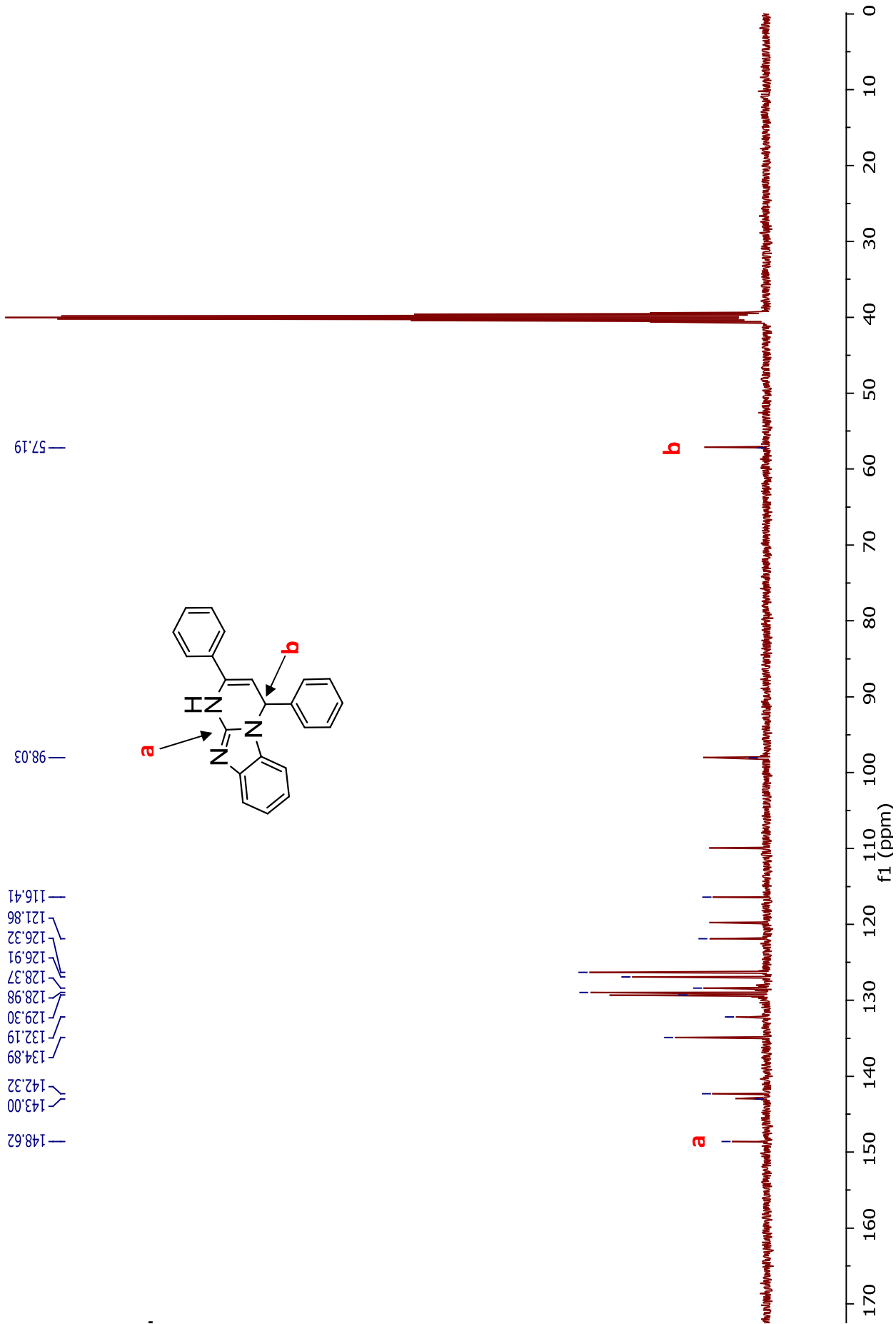
Les résultats de nos travaux ouvrent des intéressantes perspectives dans le domaine de la synthèse des molécules actives et en particulier les dérivés de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole qui constituent une classe de composés hétérocycliques importants comme des produits caractérisés à activité biologique

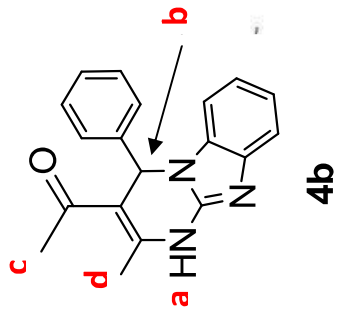
potentielle.

En perspective on a:

- Commencé à synthétiser d'une série de nouveaux composés polycycliques par la réaction de condensation et de protection de la fonction N-H avec tous les produits.
- Evalué l'activité antioxidante de tous les produits synthétisé et les produits qui sont au court de synthèse.
- Teste autre entité des catalyseurs et en particulier les nano composés.

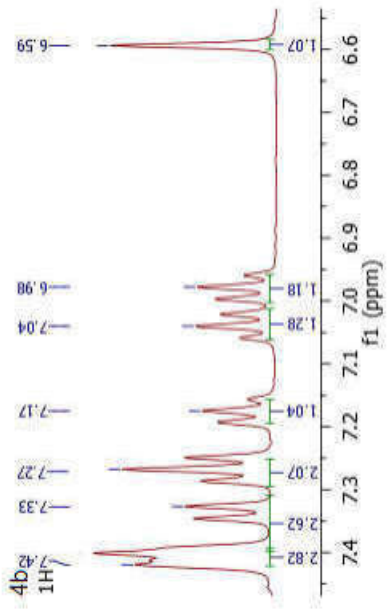






2.48  
2.23

7.42  
7.33  
7.27  
7.17  
7.04  
6.98  
6.59



**c** **d**

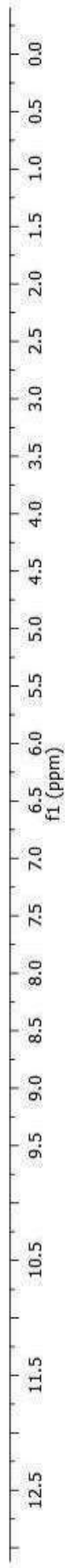
**b**

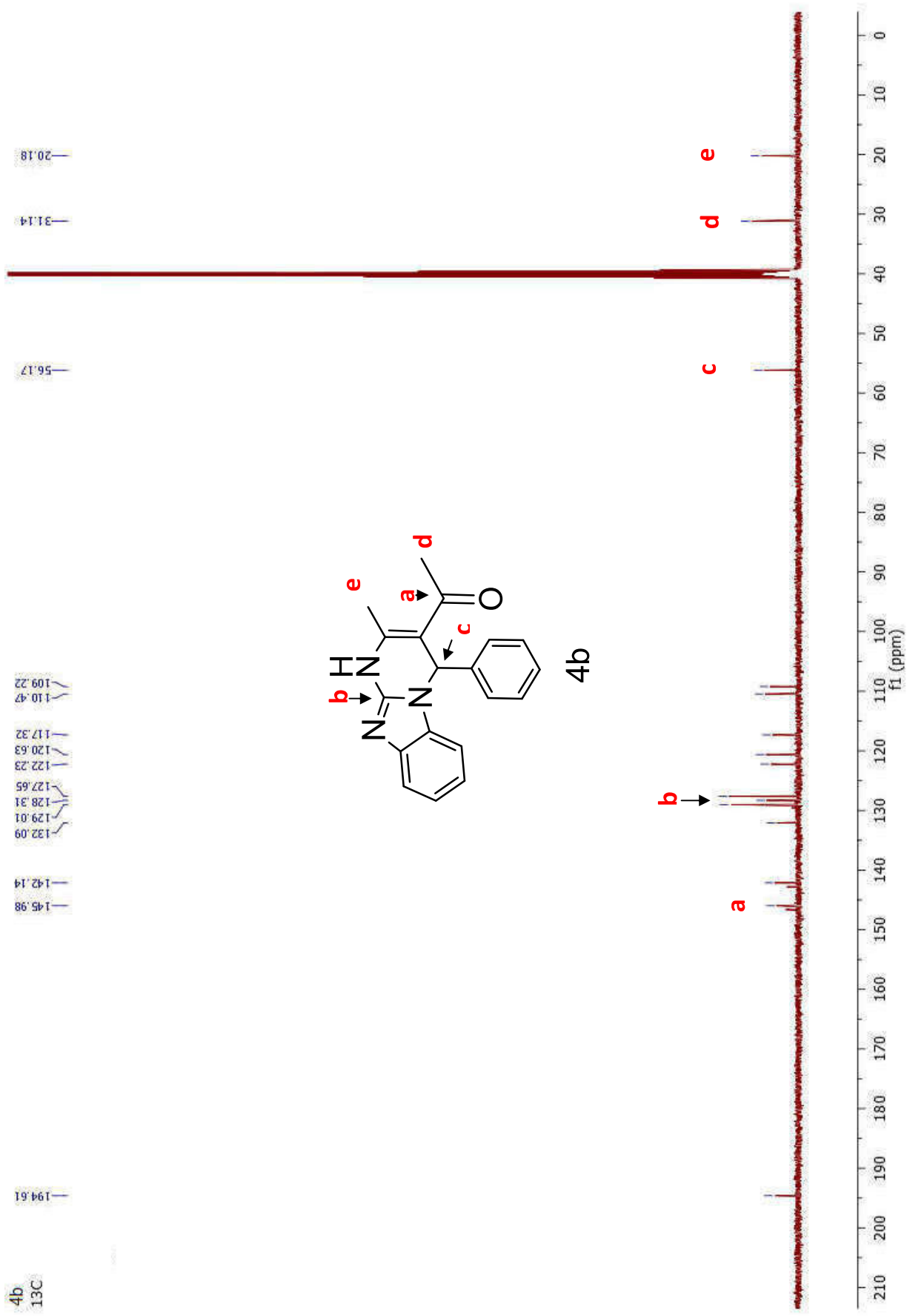
**a**

3.09  
3.01

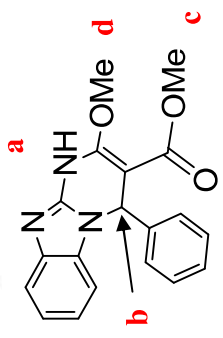
2.82  
2.62  
2.07  
1.04  
1.28  
1.18  
1.07

1.00





4C  
1H 4C  
12.08



6.14  
6.16  
6.88  
6.90  
6.97  
6.99  
7.01  
7.09  
7.11  
7.13  
7.17  
7.19  
7.38  
7.45  
7.39  
7.45  
7.47

4C  
1H 4C

6.88  
6.90  
6.97  
7.01  
7.09  
7.11  
7.13  
7.17  
7.19  
7.38  
7.45  
7.39  
7.45  
7.47

**e**

8.0 7.8 7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2  
f1 (ppm)

**d**

3.65  
3.32

**b**

**a**

1.42

1.57  
1.44  
1.74  
2.46  
3.58  
4.11

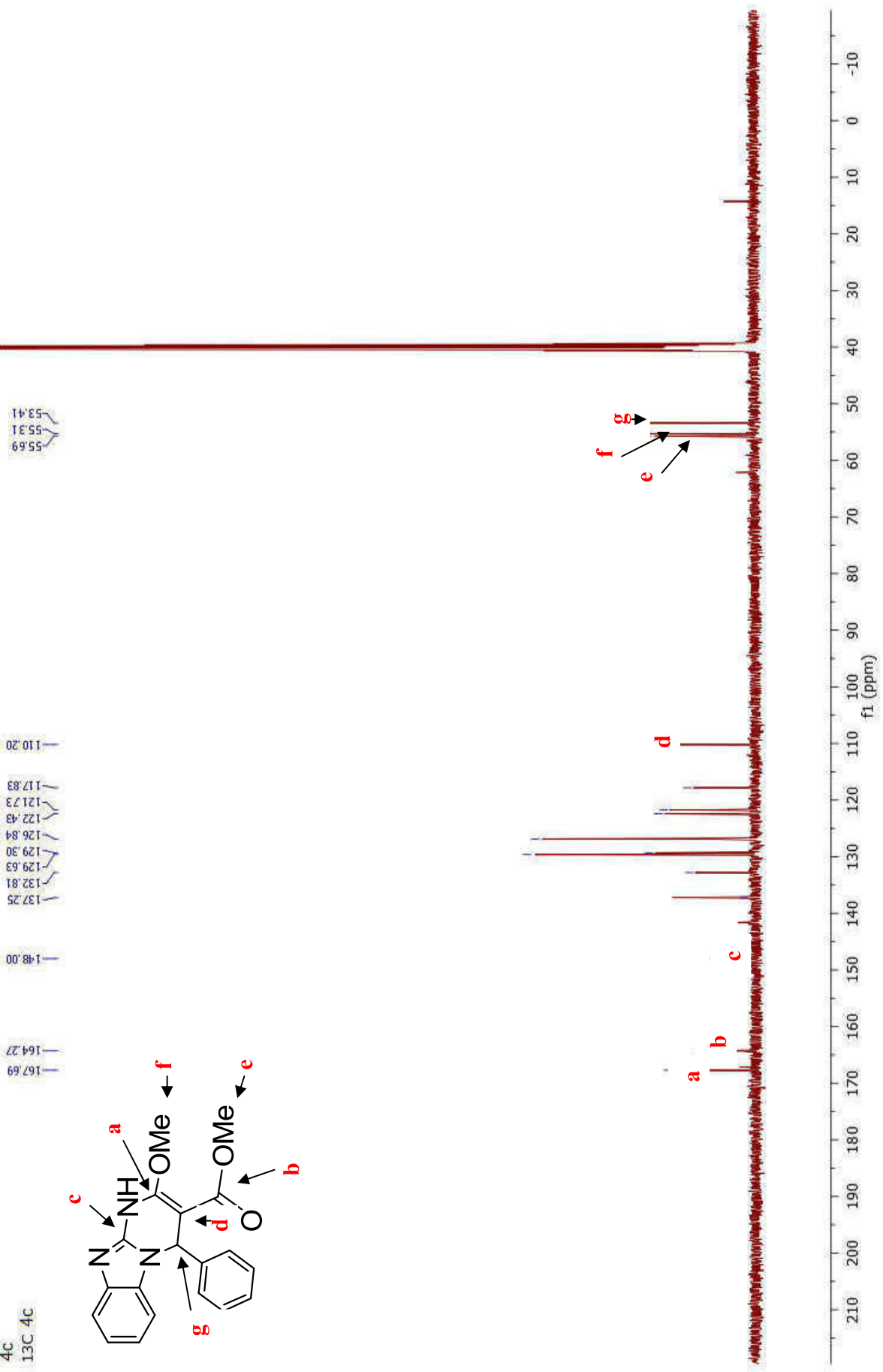
3.24  
3.52

f1 (ppm)

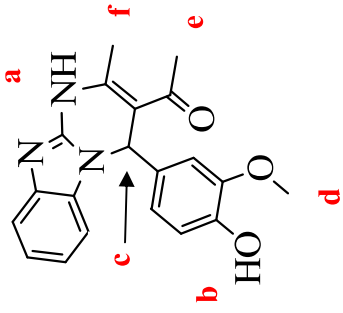
0.0  
0.5  
1.0  
1.5  
2.0  
2.5  
3.0  
3.5  
4.0  
4.5  
5.0  
5.5  
6.0  
6.5  
7.0  
7.5  
8.0  
8.5  
9.0  
9.5  
10.0  
10.5  
11.0  
11.5  
12.0



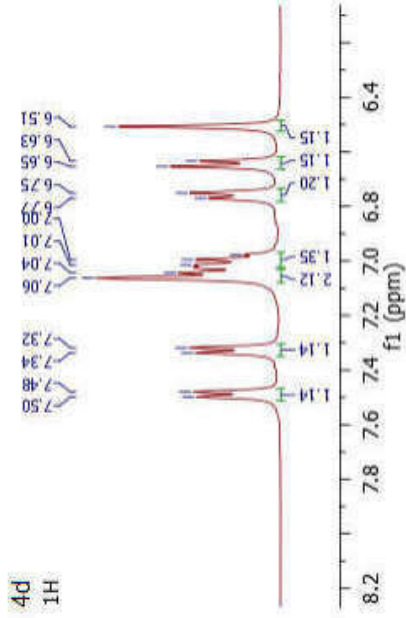
4c  
13C 4c



4d  
1H



4d  
1H



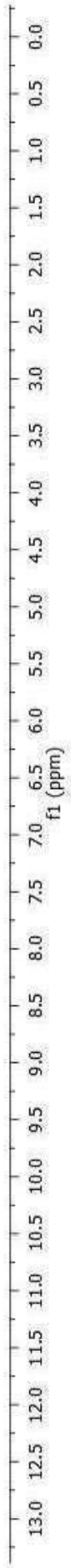
c

d

f

b

a



4d  
13C

206.91  
195.00

147.2  
146.77  
145.99  
142.83

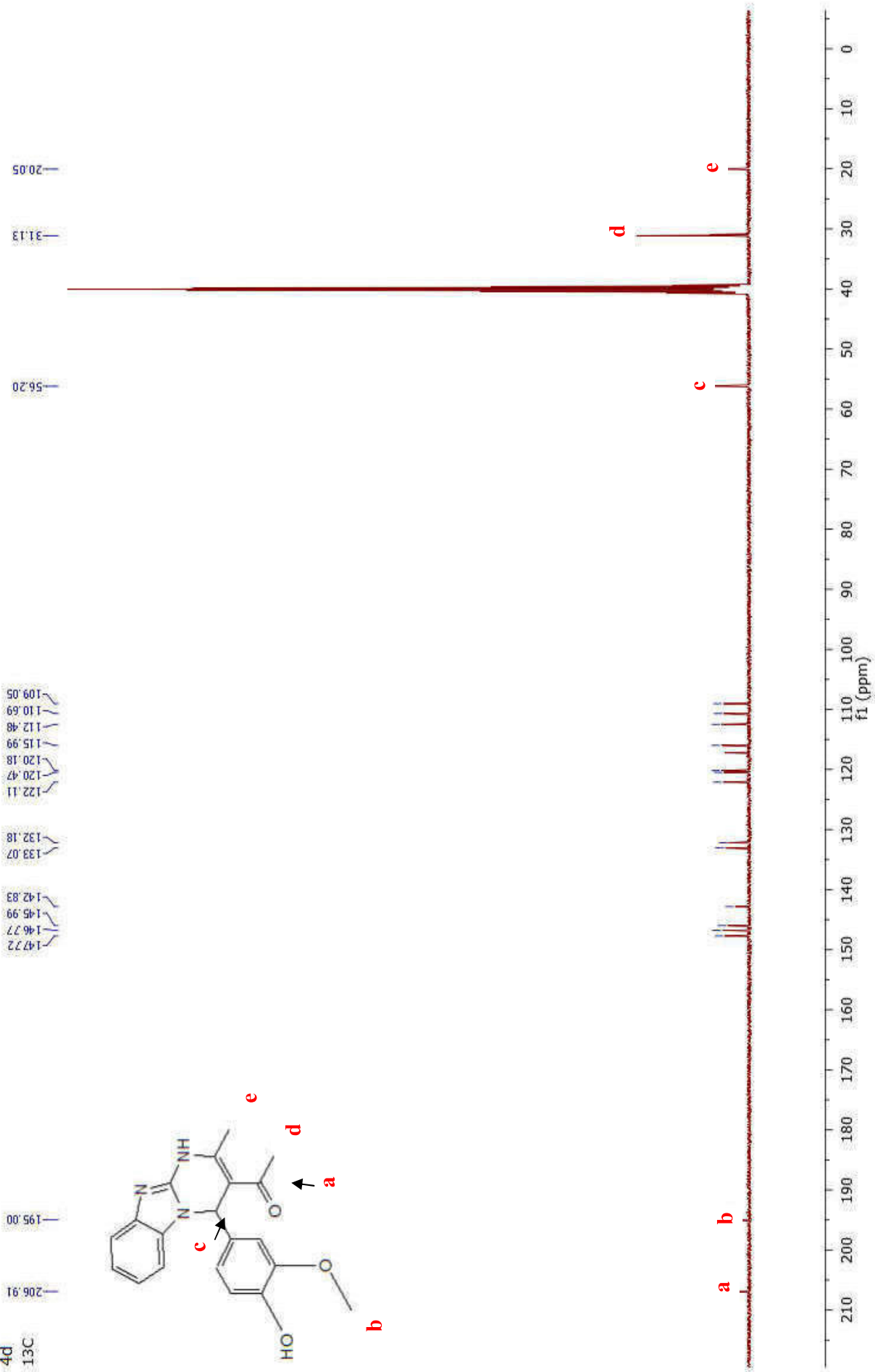
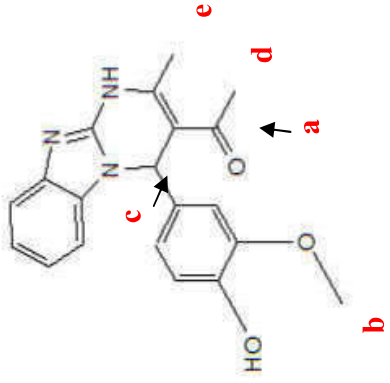
133.07  
132.18

122.11  
120.47  
120.18  
115.99  
112.48  
110.69  
109.05

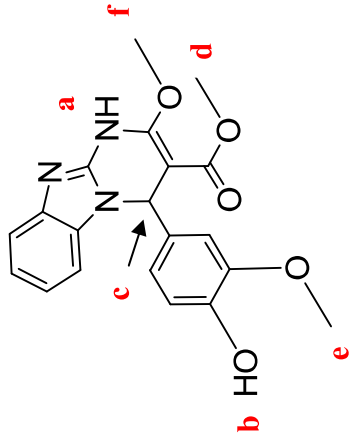
56.20

31.13

20.05



4e



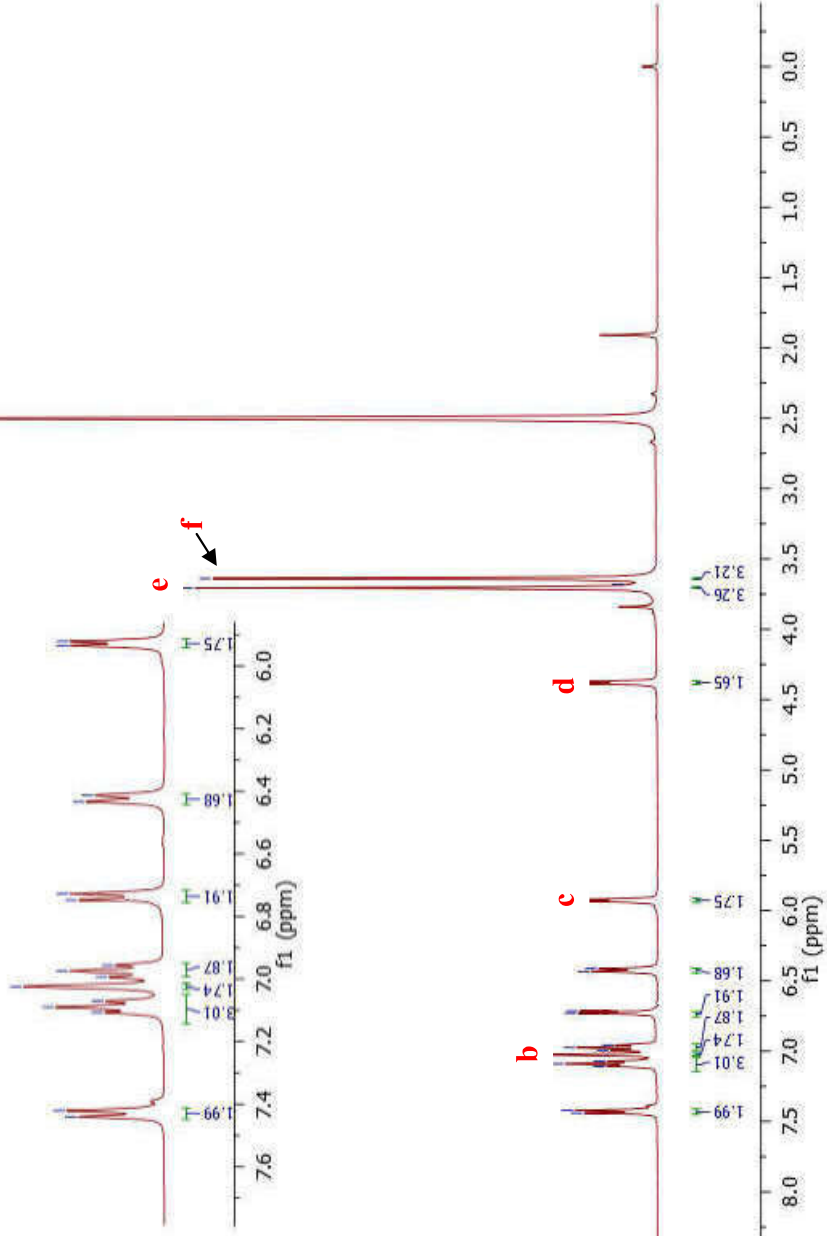
9.21

7.44  
7.42  
7.09  
7.11  
7.02  
6.99  
6.97  
6.96  
6.75  
6.73  
6.43  
6.41

4.39  
4.37  
3.21  
3.68  
3.64

4e  
1H 4e

1.99  
1.91  
1.87  
1.74  
1.72  
1.71  
1.70  
1.69  
1.68  
1.67  
1.66  
1.65  
1.64  
1.63  
1.62  
1.61  
1.60  
1.59  
1.58  
1.57  
1.56  
1.55  
1.54  
1.53  
1.52  
1.51  
1.50  
1.49  
1.48  
1.47  
1.46  
1.45  
1.44  
1.43  
1.42  
1.41  
1.40  
1.39  
1.38  
1.37  
1.36  
1.35  
1.34  
1.33  
1.32  
1.31  
1.30  
1.29  
1.28  
1.27  
1.26  
1.25  
1.24  
1.23  
1.22  
1.21  
1.20  
1.19  
1.18  
1.17  
1.16  
1.15  
1.14  
1.13  
1.12  
1.11  
1.10  
1.09  
1.08  
1.07  
1.06  
1.05  
1.04  
1.03  
1.02  
1.01  
1.00



1.05

1.99

1.91

1.87

3.26

3.21

0.0

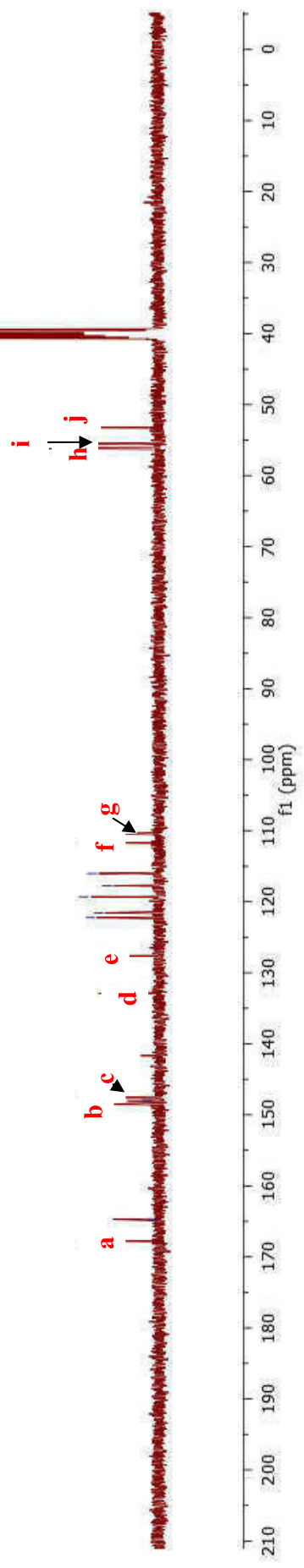
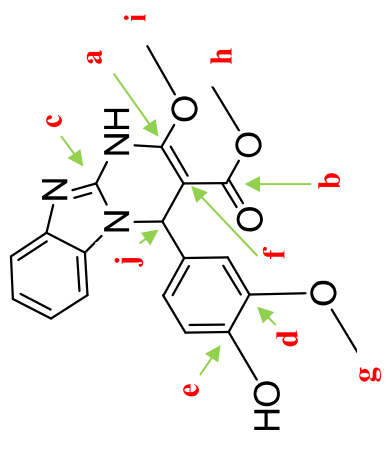
4e  
13C4e

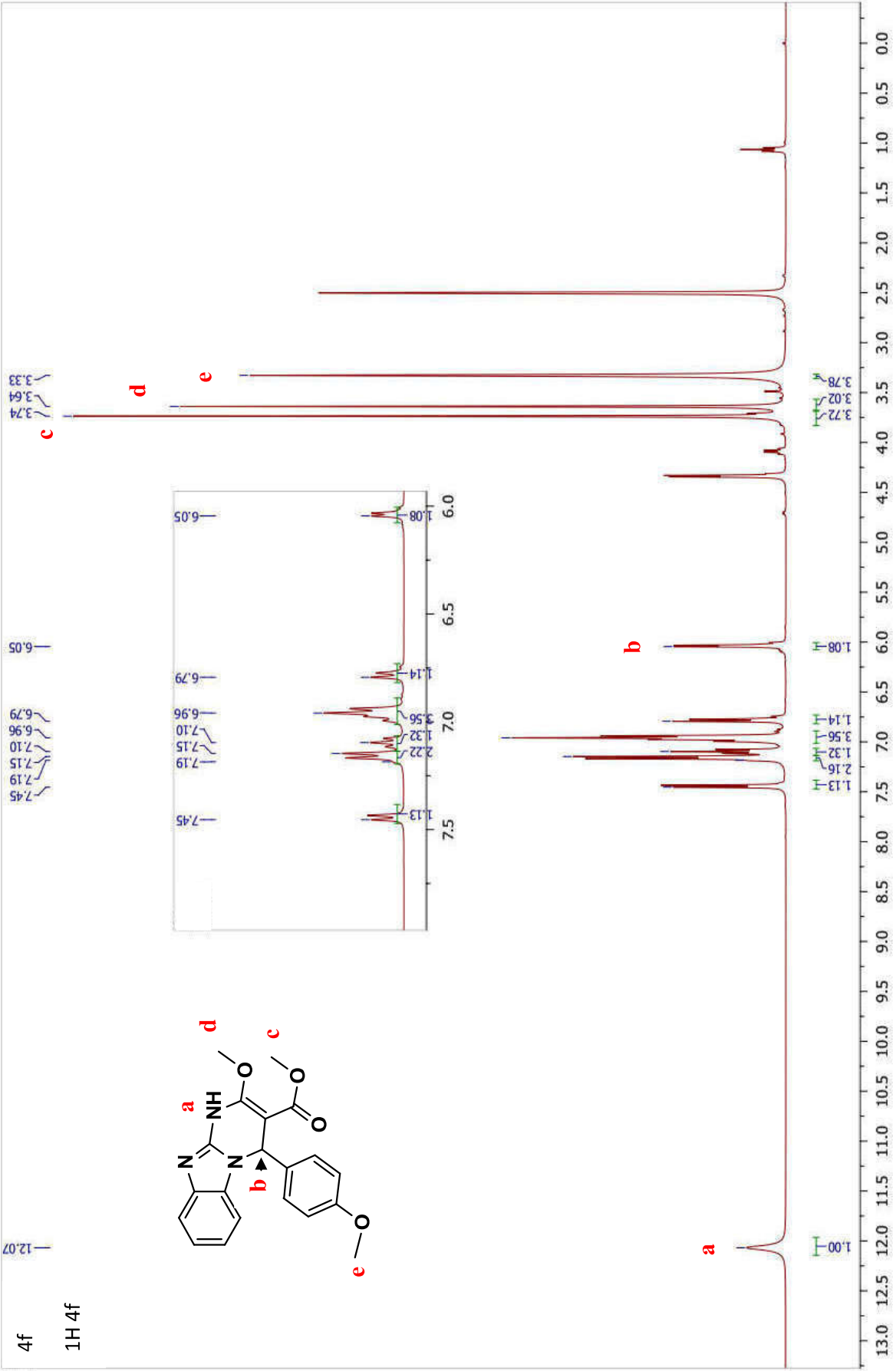
167.8  
164.83

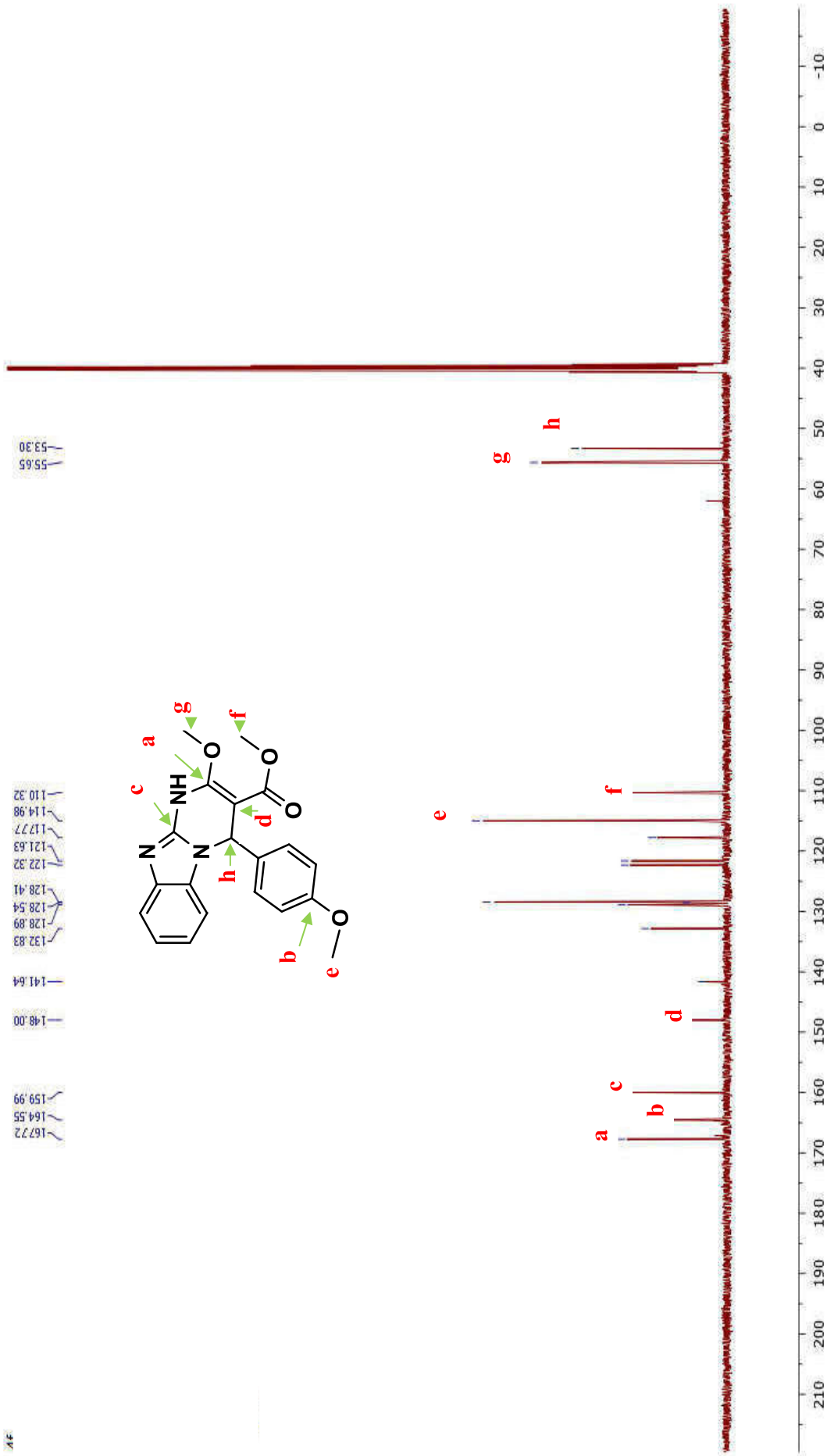
148.54  
147.99  
147.54

132.90  
127.62  
122.24  
121.56  
119.30  
117.3  
116.03  
111.69  
110.41

56.20  
56.00  
55.51  
53.25







DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
11-MAR-18 13:46:03 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

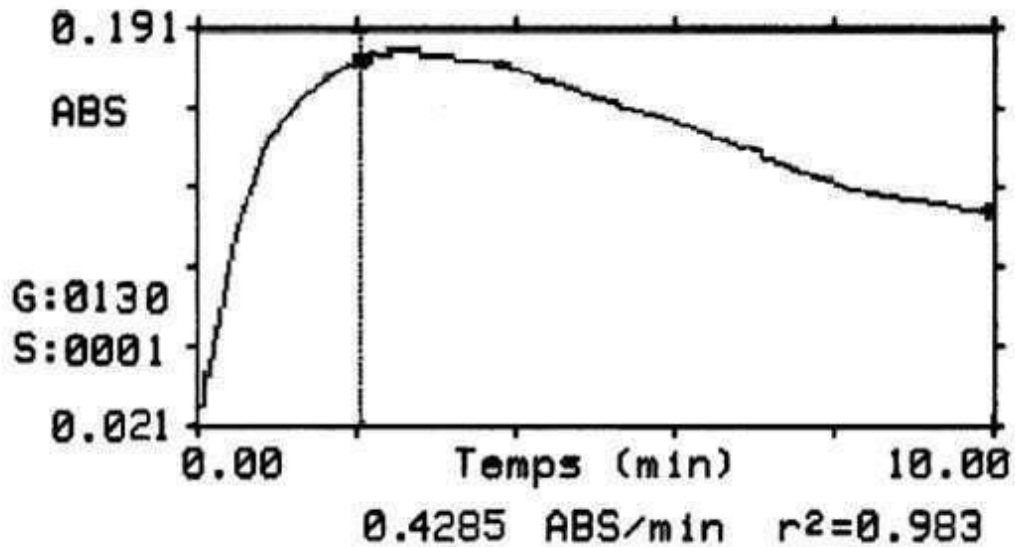


Figure .IV. 1 : Variation de l'absorbance en fonction du temps sans inhibiteur a T= 37°C et a pH= 6,4.

DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
11-MAR-18 14:01:25 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

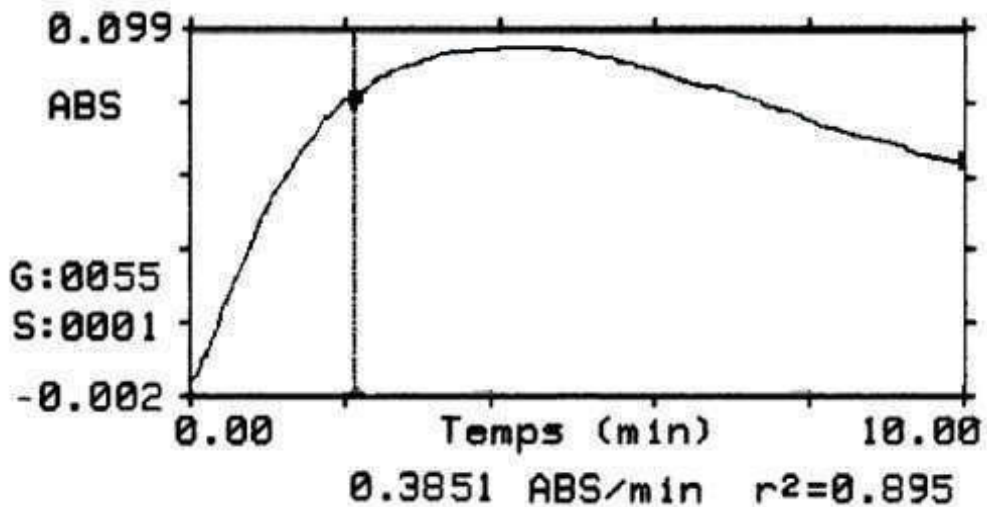


Figure .IV. 2 : Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4a (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.



DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
14-MAR-18 18:10:56 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

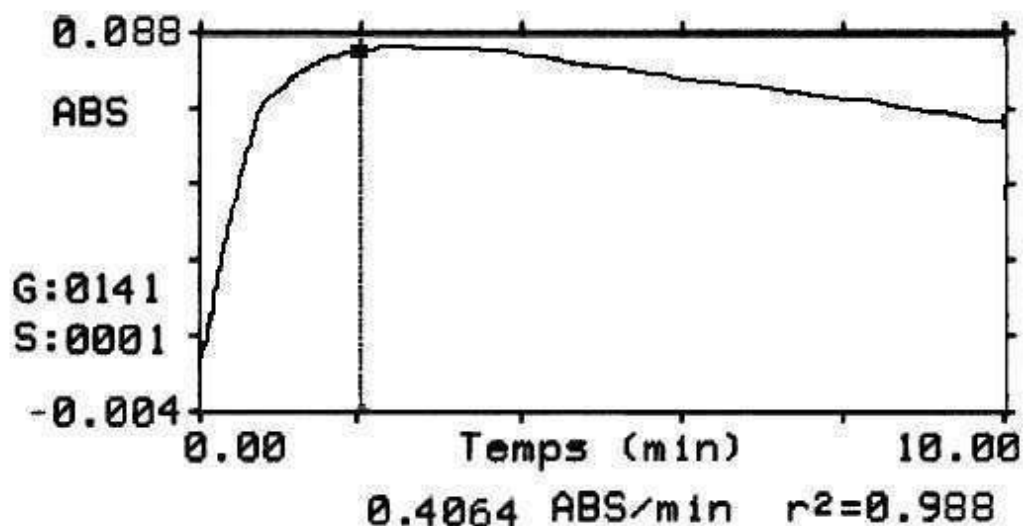


Figure .IV. 3: Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4b (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
13-MAR-18 14:23:30 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

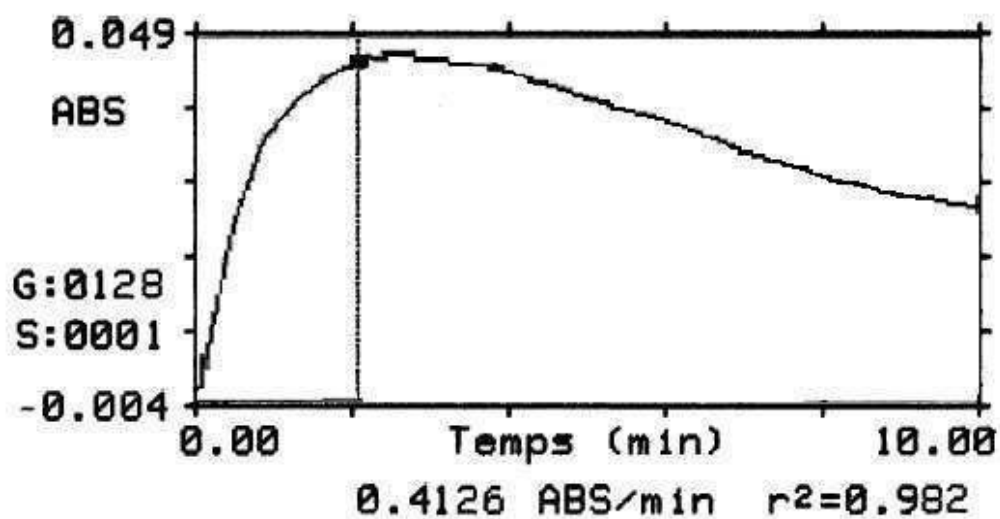


Figure .IV. 4: Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4c (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
14-MAR-18 14:28:45 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

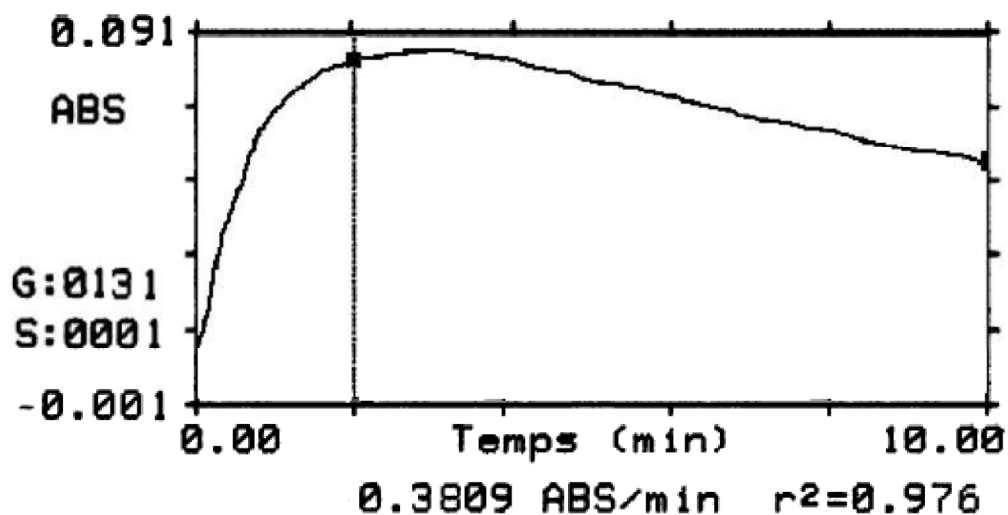


Figure .IV. 5 : Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4d (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
14-MAR-18 18:54:37 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

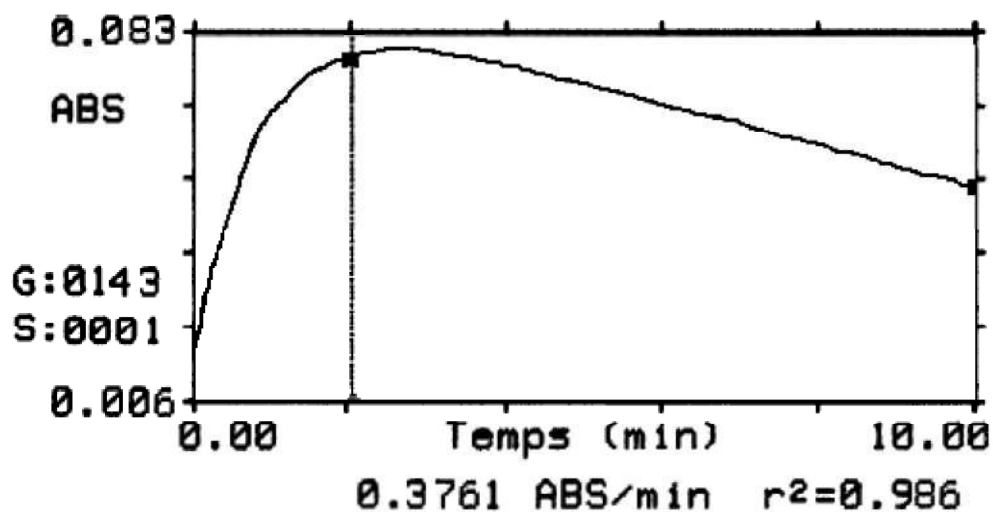


Figure .IV. 6 : Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4e (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.

DU520 Num. Serie 0012U2001091 1.03  
11-MAR-18 14:59:51 CINETIQUE/TEMPS  
Long. onde: 620.0 nm

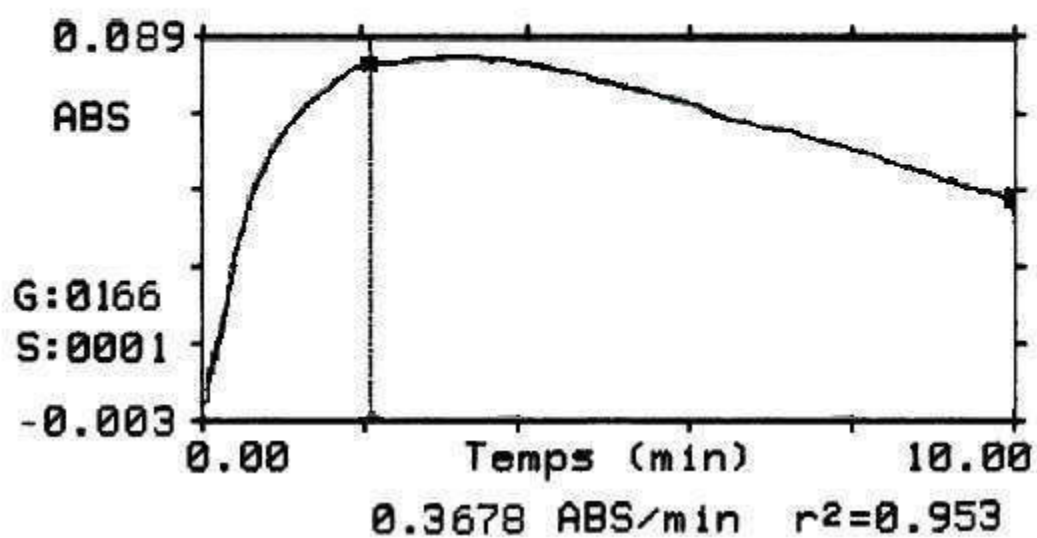


Figure .IV. 7 : Variation de l'absorbance en fonction du temps avec inhibiteur 4f (1g/ 10 ml) a T= 37°C et a pH= 6,4.



## *Liste des Références*

## Introduction générale

- [1] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 35, 686, 2002.
- [2] friendly and highly efficient one-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives using triethylamine as catalyst in ethanol medium. *Heterocyclic Letters*, 8(2), 455-467, 2018.
- [3] Robert W. Armstrong, Andrew P. Combs, Paul A. Tempest, S. David Brown, and Thomas A. Keating Acc. multiple-component condensation strategies for combinatorial library synthesis, *chem. res.*, 29 (3), pp 123–131, 1996.
- [4] Biginelli, *P. Ber.*, 24, 1317 & 2962, 1891.
- [5] Belbachir, M., Bensaoula, A. Composition and method for catalysis using bentonites. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, US 7,094,823 B2, 2006.
- [6] B. Benlahreche, , A. Taleb, , M. B. Lahrech, , S. Hacini, Isatin Aldazines Synthesis using A Proton Exchanged Algerian Montmorillonite Clay as Acid Ecofriendly Catalyst. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 551-557, 2019.
- [7] L. Souli, , R. Meghabar, , A. Djemoui, , M. B. Lahrech, , M. Belbachir, Watersoluble poly (HMBC-co-AM) prepared using tetrafunctional methacrylate macromonomer. *J. Chem. Pharm. Res.*, 7(10):108-115, 2015.
- [8] M. Ayat, , Belbachir, M., Rahmouni, A. Selective Synthesis, Characterization, and Kinetics Studies of poly( $\alpha$ -Methyl styrene) induced by Maghnite-Na<sup>+</sup> Clay (Algerian MMT). *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 11(3):376-388, 2016.
- [9] D. E. Kherroub, , M. Belbachir, S. Lamouri, Cationic Ring Opening Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactam by a Montmorillonite Clay Catalyst. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 9 (1):74-80, 2014.
- [10] L. Souli, , A. Harrane, , R. Meghabar, , M.B. Lahrech, M. Belbachir, Ring opening of glycidyl methacrylate catalyst by Maghnite-H<sup>+</sup>. *Bioin. Res. App. Chem.*, 1(5):196-202, 2011.

## Chapitre II: Généralités sur les supports catalytiques.

- [1] J.J. Berzzelius, « quelques idées sur un nouvelle forces agissant dans les combinaisons des corps organiques », *Ann Chim*, 61, 146-151, 1836.
- [2] M. Dalila, « Elaboration de catalyseurs de réduction et caractérisation Identification du catalyseur le plus performant Essais de mesures des performances dans un réacteur Photo-électro-catalytique », *lettre, genie des procedes* , USTHB, p.4-5, 2018.
- [3] Gilles Bourbonnais, Enzyme, <https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca>, 23 avril 2021.
- [4] H. Guerba, "Synthèse et caractérisation de nouveaux matériaux mésoporeux de type SBA-15 à propriétés texturales et structurales contrôlées. Application dans la réaction d'oxydation totale de CO et d'époxydation d'éthylène", Thèse de Doctorat, Université Setif-1, 2014.
- [5] A. Garnier, «Cours Cinétique et catalyse », 2012, consulter le vendredi 23 Avril à 13:38PM, 2021.
- [6] L. Deghedi, "Sélectivité de catalyseurs au nickel: modification et caractérisation contrôlées par site", Thèse de Doctorat, Université Lyon-1. 2009.
- [7] M. Dalila, "Elaboration de catalyseurs de réduction et caractérisation Identification du catalyseur le plus performant Essais de mesures des performances dans un réacteur Photo-électro-catalytique", *lettre, genie des procedes*, USTHB, p.7-9, 2018.

- [8] G. Millot., «Géologie des argiles», édition Masson, chapitre 10 et 14, Paris, 1963.
- [9] Mlle Belbachir Ihssan, « Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , thèse de doctorat LMD, Abou- bekr belkaid – Tlemcen, p.4, 2018.
- [10] Idem.p. 5.
- [11] Idem.p.6.
- [12] B. Benguella., «Valorisation des argiles Algériennes application a l'adsorption des colorants textiles en solution », Thèse de doctorat de l'université de Tlemcen-Algérie, 2009.
- [13] Mlle Belbachir Ihssan,« Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , thèse doctorat LMD, abou-bekr belkaid – tlemcen,p.5,2018.
- [14] M. Ferhat., «Co-adsorption des métaux lourds sur la bentonite modifiée en présence de floculants minéral et biologique », Thèse d'Université Mouloud Mammeri Tizi- Ouzo P. 140, 2012.
- [15] Mlle Belbachir Ihssan, « Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , Thèse Doctorat LMD, Abou-bekr belkaid – Tlemcen,p.7,2018.
- [16] S. Barama., «Développement et synthèse de deux séries de catalyseurs à base de bentonite et d'oxydes mixtes. Application à la déshydrogénation oxydante du méthane», these de doctorat d'universite Houari boumediene p. 314, 2011.
- [17] Ibidem.
- [18] Mokhtari. M et Djellouli. A, « Valorisation de la bentonite Algérienne : extraction de la silice et de l'aluminium », th, Chimie minérale,Univ : Moulay Tahar de Saida,p.7, 2013 .
- [19] N. Bougdah., «Etude de l'adsorption de micropolluants organique sur la bentonite», Thèse d' Université 20 Août 55, Skikda,pp. 30-32, 2007.
- [20] F. Bouazza., «Elimination des polluants organiques par des argiles naturelles et modifiées», th, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pp 9-11,2012.
- [21] L. Youcef, S. Achour., «Etude de l'élimination des fluorures des eux de boisson par adsorption sur bentonite», *Larhyss Journal*, 03,1112-3680, , Université de Biskra, 2004.
- [22] Belbachir. I, « Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement, thèse doctorat LMD, abou-bekr belkaid – tlemcen,p.8,2018.
- [23] Reinholdt. M, « Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de Phyllosilicates de type Montmorillonite. Etude Structurale par Spectroscopies d'Absorption des Rayons X et de Résonance Magnétique Nucléaire », Matériaux. Université de Haute Alsace - Mulhouse. Français,p. 1, 2001.
- [24] Idem,p.9.
- [25] Idem. p. 10.
- [26] L. Souli, «Polymérisation Cationique par Ouverture de Cycle du Méthacrylate de Glycidyle, Synthèse de Macro monomères et du Poly HMBC(- co-AM). Etude de l'Efficacité Inhibitrice du Poly (HMBC- co-AM) vis-à-vis de la Corrosion », Chimie des Polymères, Oran, p .43, 2013.
- [27] J. Mering, S. A.Khan, R.J. Spontak., «Dynamic rheological behavior of DBS-induced poly (ox propylene) diamines .*Eur. Polym. J*, 36, 2327- 2335, 2000.
- [28] Belbachir. I,« Modification de la bentonite de maghnia et applications dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds», chimie analytique et environnement , thèse doctorat LMD, Abou-bekr belkaid – Tlemcen,p.9, 2018.
- [29] Idem.

- [30] Idem, p. 10.
- [31] Idem.
- [32] J. Mering, S. A.Khan, R.J. Spontak., “Dynamic rheological behavior of DBS-induced poly (oxypropylene) diamines” *Eur. Polym. J*, 36, 2327- 2335, 2000.
- [33] H. Klug, P. et L. E. Alexander., «X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials», New York, J. Wiley 716, 1967.
- [34] M. Déribéré, A. Esme, «La bentonite», Paris, Dunod, 224, 1951.
- [35] S. Sakrane., « Préparation, caractérisation et réactivité catalytique des nanoparticules d’or supportées sur argile», Thèse de Magister Université de Ferhat Abbas Stif-1 (ALGERIE), 2014.
- [36] Ibidem.
- [37] Idem .p 11.
- [38] S.Touati., « synthèse et caractérisation des hydroxydes double lamellaire de type [Mg-Al] et [Zn-Al] », Mémoire de magister USTO, 2007.
- [39] L. Bouna., «Fonctionnalisation des minéraux argileux d'origine marocaine par TiO<sub>2</sub> en vue de l'élimination par photocatalyse de micropolluants organiques des milieux aqueux»,Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, 2012 .
- [40] M. X. Reinholdt , « Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de phyllosilicates de type montmorillonite. Etude structurale par spectroscopies d’Absorption des Rayons X et de Résonance Magnétique Nucléaire ». Matériaux. Université de Haute Alsace - Mulhouse. Français, p. 17, 2001.
- [41] Idem, p.19.
- [42] Alaa M. Rashad, A synopsis about the effect of nano-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nano-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and nano-clay on some properties of cementitious materials – A short guide for Civil Engineer, *Materials and Design* 52 ,143–157, 2013.
- [43] Saheli Ganguly, Kausik Dana, T. K. Mukhopadhyay, T. K. Parya and Sankar Ghatak, “Organophilic Nano Clay”: *A Comprehensive Review, Trans. India. Ceram . Soc.*, 70 (4) 189-206 , 2011.
- [44] Idem.
- [45] M. Mashhadinezhada, F. Shirinia, M. Mamaghania, and M. Rassa, “Green Synthesis of Dihydropyrimidine Annulated Heterocyclic Systems Catalyzed by Nanoporous Na<sup>+</sup>-Montmorillonite Perchloric Acid and Evaluation of Their Biological Activities”, 1563-5333, *Journal Taylor & Francis Group*, , 2019.
- [46] M. Makhsous, F. Shirini, M. Seddighi, and M. Mazloui, “Efficient synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles and ethyl pyrimido[1,2-a]benzimidazole-3-carboxylates using brönsted acidic ionic liquid supported on nanoporous Na<sup>+</sup>-montmorillonite”, *Journal Taylor & Francis Group*, 1-8, 2018.
- [47] J. Safari, M. Ahmadzadeh, “Zwitterionic sulfamic acid functionalized nanoclay: A novel nanocatalyst for the synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles and spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole] derivatives”, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 1–11, 2017.
- [48] H. Derdar, M. Belbachir, A. Harran, A Green Synthesis of Polylimonene Using Maghnite-H<sup>+</sup>, an Exchanged Montmorillonite Clay, as éco-catalyst, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (1), 69-78, 2019.
- [49] K. Motokura, S. Matsunaga, A. Miyaj, Y. Sakamoto, and T. Baba, Heterogeneous Allylsilylation of Aromatic and Aliphatic Alkenes catalyzed by proton-exchanged montmorillonite, *organic.letters* Vol. 12, No. 7 1508-1511,2010.
- [50] Medjdoub Lahouaria, Belbachir Mohamed, La catalyse par la maghnite-H<sup>+</sup> de la réaction de substitution nucleophile sur l’hexachlorocyclotriphosphazene, 1st



international days of organometallic chemistry and catalysis jicoc, Ouargla, February 06-09, 2012.

- [51] D. E. Kherroub, Mohammed Belbachir and Saad Lamouri., A new approach for the polymerization of tetraphenyltetramethylcyclotetrasiloxane by an environmentally friendly catalyst called Maghnite-H<sup>+</sup> Orient. *J. Green Process Synth.*,7: 296–305,2018.
- [52] Boumadiene Benlahreche, Assya Taleb, Mokhtar B. Lahrech, Salih Hacini, Isatin Aldazines Synthesis using A Proton Exchanged Algerian Montmorillonite Clay as Acid Eco-friendly Catalyst, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (3), 551-558, 2019.

## Chapitre II: Synthèse et activités de 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole

- [1] RC; Wang, R; Smith-Bindman, E; Whitaker, J; Neilson, IE; Allen, ML; Stoller,. "Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-analysis". , *J Annals of Emergency Medicine*, 2016.
- [2] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet (London, England)* . 388 (10053): 1545–1602. 2016.
- [3] Abdelhamid, Abdou O.; Abdelall, Eman K. A.; Abdel-Riheem, Nadia A.; Ahmed, Sayed A. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, *J-Elem*, 185(4), 709-718,2010.
- [4] Bayomi, S. M.; Amin, K. M.; Al-Obaid, A. M.; Hares, N. G. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(1-3), 117-30, 1993.
- [5] W. P.; Nawrocka, B.; Sztuba, A.; Drys, J.; Wietrzyk, J.; Kosendiak, A. Opolski, *Polish Journal of Chemistry*, 80(2), 279-287,2006.
- [6] Werbel, L. M.; Curry, A.; Elslager, E. F.; Hess, C. A.; Hutt, M. P.; Youngstrom, C. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6(6), 787-96, 1969.
- [7] M.; Cheung, P. A.; Harris, M.; Hasegawa, S.; Ida, K.; Kano, N.; Nishigaki, H.; Sato, J. M.; Veal, Y.; Washio, R. I., West, *Chem. Abstr.* 2002, 137, 6179, 2002.
- [8] V. A.; Anisimova, M. M.; A. A.; Osipova, Spasov, A. F.; Turchaeva, G. P.; Dudchenko, N. P.; Larionov, S. G. Kovalev, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36(9) , 468-473, 2002.
- [9] A; Kreutzberger , M; Leger, *Archiv der Pharmazie*, 315(7), 651-3. 1982.
- [10] Wahe, H.; Asobo, P. F.; Cherkasov, R. A.; Nkengfack, A. E.; Folefoc, G. N.; Fomum, Z. T.; D. Doepp, Heterocycles of biological importance, *Arkivoc*, (14),170-177, 2003.
- [11] Sondhi, S. M.; Magan, A.; Sahu, R.; Mahesh, V. K.; Shukla, R.; Patnaik, G.K. Synthesis, anti hiv antibacterial and antifungal potential of a variety of heterocyclic compounds containing nitrogen andor sulphur, *Indian journal of pharmaceutical sciences*, (11), 1175-80, 1994.
- [12] Martin, M. W.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Boucher, C.; Chai, L.; Epstein, L.F.; Faust, T.; Flores, S.; Gallant, P.; Gore, A.; Gu, Y.; Hsieh, F.; Huang, X.; Kim, J. L.; Middleton, S.; Morgenstern, K.; Oliveira-dos-Santos, A.; Patel, V. F.; Powers, D.; Rose, P.; Tudor, Y.; Turci, S. M.; Welcher, A. A.; Zack, D.; Zhao, H., X-ray co-crystal structure aminobenzimidazole triazine 1 bound to Lck *J. Med. Chem.*, 51(6), 1637-1648, 2008.
- [13] Kreutzberger, A.; Leger, M., "Synthese und narkotische Wirkung von Pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dionen Synthesis and Anesthetic Activity of Pyrimido[1,2-a]benzimidazole-2,4-diones", *J. Heterocycl. Chem.*, 8,1587-1588, 1981.
- [14] Hammouda, M.; Metwally, M. A.; Abou-Zeid, Z. M.; Zimaity, T., 2-(Acetyl, "cinnamoyl and dimethylaminopropionyl)indan-1,3- dione in the synthesis of heterocycles of pharmaceutical interest", *Indian J.Chem., Sect. B.*, 4, 440–444, 1993.

- [15] White, A. C.; Black, R. M.; "Antidiabetics heterocyclic compound", *Chem. Abstr.*, 86,726-94, 1977.
- [16] Lipson, V.V., Desenko, S.M., Orlov, V.D., Ryndina, E.N., Chuvurin, A.V., Gorbenko, N.I., and Kirichenko, A.A., "1,4-Dihydropyrimido[1,2- a]benzimidazoles and their biological activity", *Khim.-Farm. Zh.*, , vol. 28, p. 14, 1994.
- [17] Goto, K.; Kokai J. T. K. ,JP , "neurotropic pyrimido[1,2- a]benzimidazole", *Chem. Abstr.*, 116, 128-96, 1992.
- [18] Trapani, G.; Franco, M.; Latrofa, A.; Genchi, G.; Iacobazzi, V.; Ghiani, C. A.; Maciocco, E.; Liso, G. Eur., "Synthesis and Benzodiazepine Receptor Binding of Some Imidazo-, Pyrimido(2,1-b)benzoxazoles and Pyrimido(1,2-a)benzimidazoles". *J. Med. Chem.* 32(1), 83-89, 1997.
- [19] Srivastava, R. P.; Singh, S. K.; Abuzar, S.; Sharma, S.; Gupta, S.; Katiyar, J. C.; Chatterjee, R. K. , "substance P receptor binding activity", *Indian J. Chem., Sect. B.*, 32B(10), 1035-44,1993.
- [20] Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P., "synthesis and characterization of some novel 2-(trifluoromethyl)pyrimido-[1,2a]benzimidazoles and pyrimido[1,2a]benzimidazoles-2H-ones of biological interest", *Synthesis*, 14, 2305- 2312, 2006.
- [21] Ranjit S. Pada, Ram N. Nandaniya and Viresh. H. Shah. "An efficient synthesis of novel pyrimido[1,2 a]benzimidazole derivatives and evaluation of their biological activity", *Der Chemica Sinica*, 3(6):1352 1357, 2012.
- [22] A. M. Shah, A. J. Rojivadiya, "Synthesis and Characterization of imidazo[1,2- a]pyrimidine", *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy* 2299-3843, Vol. 52, pp 1-4, 2015.
- [23] Petra, C.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A. *Tetrahedron*, 61,5387, 2005.
- [24] Guo L N, Duan X H, Bi H P, Liu X Y, Liang Y M Synthesis of Indenes via Palladium-Catalyzed Carboannulation of Diethyl 2-(2-(1- alkynyl)phenyl)malonate and Organic Halides . *J. Org. Chem.*, 71: 3325–3327, 2006.
- [25] Kouadri Youcef, « La réactivité des β-cétoesters vis-à-vis des amines primaires Préparation des β-enaminoesters et dérivés pyrimidinones », Chimie organique, TH Magister, Université Kasdi Merbah Ouargla. p. 35, 2010.
- [26] Amar Djemoui, Malika Leguil, Lahcène Souli, Naouri Abdelkader and Mokhtar Boualem Lahrech, "One-pot three-component synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidinone derivatives", *Der Pharma Chemica*, 7(9):340-345, 2015.
- [27] Jatin Vora, Kartik Vyas, "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Condensed New pyrimido [1,2-a] benzimidazole", *Int J Sci Res Sci Eng Technol*; 6 (3) : 397-404, 2019.
- [28] Kalpesh V. Vilapara, Rajendra M. Jadav, Sagar P. Gami, A One-Pot Synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2 a] benzimidazoles and their Antimicrobial Activity, *IJSRST*, 3(7), 1204-1210, 2017.
- [29] Ranjit S. Pada, Ram N. Nandaniya, Rajendra G. Chavda and Viresh. H. Shah. A one-pot multi component synthesis of novel pyrimido[1,2-a]benzimidazoles, *Chemistry & Biology Interface*, 2( 6), 394-401, 2012.
- [30] Ranjit S.Pada, Ram N.Nandaniya, Taslimahemad T.Khatri, Rajendra G.Chavda, Viresh H.Shah, "Effective one pot synthesis of new biologically active pyrimido[1,2- a]benzimidazoles", *Indian journal oforganic chemistry*,9(4), 153-158, 2013.
- [31] A. Nowicka, H. Liszkiewicz, W. P. Nawrocka, J. Wietrzyk and J. Sadowska, Synthesis and in vitro antiproliferative activity novel 2-arylideneaminobenzimidazole derivatives, *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*, 72 (5), pp. 951-963, 2015.

- [32] A. M. Shah et A. J. Rojivadiya, A. M. Shah et A. J. Rojivadiya , Synthesis and Characterization of imidazo[1,2-a]pyrimidine, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy Online*, Vol. 52, pp 1-4, 2015.
- [33]<sup>1</sup> M. Mashhadinezhada, F. Shirinia, M. Mamaghania, and M. Rassa, “Green Synthesis of Dihydropyrimidine Annulated Heterocyclic Systems Catalyzed by Nanoporous Na<sup>+</sup>-Montmorillonite Perchloric Acid and Evaluation of Their Biological Activities”, 1563-5333, *Journal Taylor & Francis Group*, , 2019.
- [34] Shujiang Tu, Qingqing Shao, Dianxiang Zhou, Longji Cao, Feng Shi, Chunmei Li, Microwave-assisted Efficient Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]- pyrimidine Derivatives in Water under Catalyst-free Conditions, *J. Heterocyclic Chem.*, 44, 1401, 2007.
- [35] V. V. Lipson, S. M. Desenko, V. D. Orlov, E. N. Ryndina, A. V. Chuvurin, N. I. Gorbenko, and A. A. Kirichenko, “Search for new drugs 1 , 4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles and their biological activity”, *Pharmaceutical Chemistry Journal* . 28(2), 1994.
- [36] W. Nawrocka et M. Zimecki, “Synthesis and Immunotropic Activity of Some 2-Aminobenzimidazoles”, *Pol. J. Chem.*, 70, 193–196, 1996.
- [37] Nagwa M. Abdelazeem, Wahid M. Basyouni, Samir Y. Abbas, Khairy A.M. El-Bayouki, Mohamed Y. El-kady, “Silica Sulfuric Acid / ethylene Glycol: An Efficient Eco-friendly Catalyst for One-pot Synthesis of Tricyclic and Tetarcyclic Dihydropyrimidine Derivatives”, *Egypt. J. Chem.* 62(12). pp. 2265 - 2276, 2019 .
- [38] Braulio Insuasty. Angela Salcedo. Rodrigo Abonia. Jairo Quiroga . “Manuel Noguera and Adolfo Sanchez, one-step multicomponent synthesis of 4-amino-2-aryl- 3-cyano-u dihydropyrimido[u-a]benzimidazoles”, , *Heterocyclic Communications* ,8( 3),pp.287-292 , 2002.
- [39] Master, H. E.; Kamath, J. R. “Preparation of Newer Fused Benzimidazoles”, *J. Indian Chem. Soc.*, 72 (9), 645–646, 1995.
- [40] H. Sheibani and F. Hassani, “Chemoselective Synthesis of 4-Oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-a][1,3]benzimidazol-3-yl Cyanides via [3b3] Atom Combination of 2-Aminobenzimidazole with Ethyl-a-Cyanocinnamoates”, *J Heterocyclic Chemistry*, 48,pp. 915-920,2011.
- [41] Helene Wahe, Peter F. Asobo, Rafael. Cherkasov, Augustin. Nkengfack, Gabriel N. Folefoc, Zacharias T. Fomum, and Dietrich Doepp, “Heterocycles of biological importance. Part 61. The formation of novel biologically active pyrimido[1,2-a]benzimidazoles from electron deficient alkynes and 2-aminobenzimidazoles”, *ARKIVOC* (xiv) 170-177, 2003.
- [42] Wanda Nawrocha, Barbara Sztuba Maria W. Kowalska, Hanna Liszkiewicz, Joanna Wietrzyk, Anna Nasulexicz, Marzena Pelczynska and Adam opolski, Synthesis and antiproliferative activity *in vitro* of 2-aminobenzimidazole derivatives, *II Farmaco*, 59,83,2004.
- [43] Balkis Al-saleh, Meevat Mohammed, Abdel-Khalik, Amal Al-enzy and Mohammed Hilmy Elnagdi. “Synthesis of New Azoloazine Derivatives: New Routes to 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrimidines, Pyrazolo[1 ,5a]pyridines and Pyrazolo[3,4-b]-pyridinones » *J. Chem. Research (s)*, 654-655,1999.
- [44] Settimo A.Da., Primofiore G., settimo F.Da, Marini A.M., Taliani S. Saleeno and Dalla via L., “Synthesis of Pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-one Derivatives and Evaluation of their Interactions with DNA”, *J. Heterocyclic Chem.*, 40,1091- 1996, 2003.
- [45] Komykhov, S. A.; Ostras, K. S.; Kostanyan, A. R.; Desenko, Sergey M.; Orlov, V. D.; Meier, H. réaction régiosélective du 2-aminobenzimidazole avec les arylidène malononitriles. . *J,Het. Chem.*16.42(6), 1111-11, 2005.

- [46] Nofal, Z. M.; Fahmy, H. H.; Mohamed, H. S. *Arch. Pharm. Res.*, 25(1), 28-38, 2002.  
Abdelhamid, A. O.; Riad, B. Y.; Aziz, S. I. *Fac. Sci., Cairo Univ., Giza, Egypt. Arch. Pharm.*, 320(7), 642-6, 1987.
- [47] Zhuang, Q.; Li, C.; Tu, S.; Cao, L.; Zhou, D.; Shao, Qi.; Guo, C. *J. Heterocycl. Chem.*, 45(5), 1299-1303, 2008.

### **Chapitre III: Résultats et discussion.**

- [1] Lahcene Souli, Amine Harrane, Rachid Meghabar , Mokhtar B. Lahrech, Mohammed Belbachir, Ring opening polymerization of glycidyl methacrylate by Maghnite-H<sup>+</sup> a solid catalyst, *Biointerface research in applied chemistry*, I(5) , 196-202,2011.
- [2] Lahcene Souli, Rachid Meghabar, Amar Djemoui, Mokhtar Boualem Lahrech and Mohammed Belbachir, Water-soluble poly (HMBC-co-AM) prepared using tetrafunctional methacrylate macromonomer, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(10):108-115, 2015.
- [3] Boumadiene Benlahreche, Assya Taleb, Mokhtar B. Lahrech, Salih Hacini, Isatin Aldazines Synthesis using a proton exchanged algerian montmorillonite clay as acid eco-friendly catalyst, *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*, 14 (3), 551-558,2019.
- [4] Hadda Ben messaoud , Amar Djemoui , Lahcene Souli , Boumadiene Benlahrech , Abdelkader Naouri , and Mokhtar Boualem Lahrech . Maghnite-H<sup>+</sup> clay as a green catalyst was used for the synthesis of new 1,4- dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Heterocyclic Letters*, 10 (4) , 551-558, 2020.
- [5] Amar Djemoui , Malika Leguil, Lahcène Souli, Naouri Abdelkader and Mokhtar Boualem Lahrech, One-pot three-component synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidinone derivatives. *Der Pharma Chemica*, 7(9): 340-345, 2015.

### **Chapitre IV: Partie expérimentale.**

- [1] Kachkoul, R., Houssaini, T. S., Miyah, Y., Mohim, M., El Habbani, R., & Lahrichi, A. The study of the inhibitory effect of calcium oxalate monohydrate's crystallization by two medicinal and aromatic plants : Ammi visnaga and Punica granatum. *Progrès en Urologie*, 28(3), 156-165, 2018.
- [2] Bensatal et M. R. Ouahrani, « Inhibition of crystallization of calcium oxalate by the extraction of Tamarix gallica L' », *Springer-Verlag*, 283–287, 2008.
- [3] [https://sante.journaldesfemmes.fr,fiches-maladies,cristaux-oxalate-de-calcium-symptomes-causes-traitement](https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies,cristaux-oxalate-de-calcium-symptomes-causes-traitement). 29 JUIN 2020.

## ملخص:

تم تشييد مشتقات (DHPBz) 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives (مركبات 4a-f) بنجاح من خلال تفاعل عبر وعاء واحد One pot انتقائي كيميائي باستخدام ثلاثة مكونات MCR من الألدهيدات العطرية والكيوتونات و 2-أمينوبنزيمازول والميثانول كمذيب بالتسخين تحت مكثف راد، في وجود 10% من محفز الماغنيت Maghnite-H<sup>+</sup> كمحفز أخضر green catalyst . محفز فعال ، وهو محفز رخيص وقابل لإعادة التدوير وصديق للبيئة. مما يعطي مركبات في مدة زمنية أقل، فنتجت مشتقات : 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives وتم تشخيص هذه المركبات باستعمال: IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR. كما تمت دراسة النشاط البيولوجية لهذه المركبات على التحصي الكلوي.

**الكلمات المفتاحية:** 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole ، 2-أمينوبنزيمازول ، reflux ، البنتونيت، النشاط المضاد للتحصي.

## Résumé:

Une méthode simple, efficace et générale a été développée pour la réaction à trois composants en One-pot en présence de nouvelles quantités catalytiques de Maghnite-H<sup>+</sup> au reflux, dans le méthanol à 10 %. Des rendements très élevés ainsi qu'une simplicité de traitement et de manipulation pour donner une série des dérivés hétérocycliques de 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole **4(a-f)**. Les structures chimiques des composés synthétisés ont été confirmées par IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN. Tous les composés synthétisés ont été criblés pour leurs activités anti lithiasiques.

**Mot clés :** 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, 2- aminobenzimidazole, reflux, Maghnite-H<sup>+</sup>, activité antilithiase.

## Abstract:

A series of new 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives (DHPBz) has been successfully synthesized by one-pot three compounds reaction of an aromatic aldehydes, ketones and 2-aminobenzimidazole in presence of Maghnite-H<sup>+</sup>, montmorillonite clay as a green catalyst, low cost and offer high yields together with simplicity in processing and handling to giving a series of Substituted Heterocycles derived **4a-f**. The chemical structures of the synthesized compounds were confirmed by means of IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR. All the synthesized compounds have been screened for their antilithiasic activities.

**Key word:** 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, 2- aminobenzimidazole, reflux, Maghnite-H<sup>+</sup>, antilithiasic activity.



## MAGHNITE-H<sup>+</sup> CLAY AS A GREEN CATALYST WAS USED FOR THE SYNTHESIS OF NEW 1,4- DIHYDROPYRIMIDO[1,2-A]BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Hadda Ben messaoud <sup>1</sup>, Amar Djemoui <sup>1\*</sup>, Lahcene Souli <sup>1</sup>, Boumadiene Benlahrech <sup>2</sup>, Abdelkader Naouri <sup>3</sup>, and Mokhtar Boualem Lahrech <sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Laboratory of Organic Chemistry and Natural Substance, Faculty of Exact Sciences and informatics, Ziane Achour University-Djelfa, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Fine Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Exact and Applied Sciences, University of Oran-1 Ahmed Ben Bella, PB 1524 El M'naouer, Algeria.

<sup>3</sup> Centre of Scientific and Technical Analyses Physico – Chemical, Seat former Pasma, Industrial Zone Bou-Ismaïl CP 42004 Tipaza, Algeria

\*Corresponding Author. E-mail: [lahrechmokhtarboualem@yahoo.fr](mailto:lahrechmokhtarboualem@yahoo.fr)

\*Corresponding Author. E-mail: [djamarchimie@yahoo.fr](mailto:djamarchimie@yahoo.fr)

### ABSTRACT

A series of new 1, 4- dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives (DHPBz) has been successfully synthesized by one-pot three compounds reaction of an aromatic aldehydes, ketones and 2-aminobenzimidazole in presence of Maghnite-H<sup>+</sup>, a proton exchanged Algerian montmorillonite clay as a green catalyst. The Maghnite-H<sup>+</sup> is an efficient catalyst, it is cheap, recyclable and eco-friendly catalyst. The catalytic effect of the Maghnite-H<sup>+</sup> for the condensation reaction is very considerable giving a high yield (72-84%) in short time. All the synthesized 1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives compounds were characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR.

### KEYWORDS

1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, Multi-compounds reaction, Benzaldehyde, ketone, 2-Aminobenzimidazole, Maghnite-H<sup>+</sup>.

### INTRODUCTION

In organic synthesis, researchers are always interested in the shortest synthetic methods. Indeed, multi-compounds reactions (MCRs) offer the possibility of synthesizing new compounds from three reagents in one step. In addition, the compounds elaborated by (MRCs) containing the structural units of all the reagents. In this context, the chromeno[4,3-*d*] pyrimidinone derivatives<sup>i</sup>, the 1,2- dihydro- pyrimido [1,2-*a*] - benzimidazole -3-carbonitrile<sup>ii</sup>, the benzoquinazolinone derivatives<sup>iii</sup>, 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones and thiones <sup>iv</sup> were synthesized by one-pot three-compounds condensation.

The cyclic and heterocyclic compounds, in particular pyrimido [1,2-*a*] benzimidazole and its

derivatives, are very interesting since they have a biological activity and therefore, they have played a very important role in the synthesis of various agents and pharmaceutical chemistry. 1,4-Dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles derivatives (DHPBz) containing substituted imidazole and pyrimidine. Further, these functions can increase the biological activities of its compounds. The DHPBz have given satisfactory and encouraging results as antimicrobial <sup>v</sup>, antimalarial <sup>vi</sup>, antiproliferative <sup>vii</sup> also, pyrimido [1,2-a] benzimidazoles have significant biological activity, they have been used as antibacterial <sup>viii</sup> and anticancer <sup>ix</sup>.

The synthesis of pyrimido [1,2-a] benzimidazoles derivatives was generally catalyzed by a Brsted acid or Lewis acid. In this context, a series of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles were synthesized using refluxing protocol without catalyst in DMF<sup>x</sup>, also, the synthesis of chromenopyrimidobenzimidazolones was catalyst by zinc chloride, in the presence of HCl <sup>xi</sup>, a nanoporous sodium montmorillonite clay (Na<sup>+</sup>-MMT) modified with 1-methyl -3-(trimethoxysilylpropyl)-imidazolium hydrogen sulfate (Na<sup>+</sup>-MMT-[pmim]HSO<sub>4</sub>) was used as a catalyst for synthesis of pyrimido[1,2-a]Benzimidazoles and ethyl pyrimido[1,2-a] benzimidazole-3-carboxylates <sup>xii</sup>.

In this present work, we have used an eco-friendly catalyst for the synthesis of new 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz) derivatives (**4a-f**) (figure 1) via one-pot chemo-selective synthesis using three reagents aldehyde **1**, ketones compounds **2** and 2-aminobenzimidazole **3** in the presence of methanol. The catalyst used in this study is green catalyst, non toxic, no expensive which can be recycled and not polluting based on clay of the montmorillonitic type called Maghnite-H<sup>+</sup> <sup>xiii</sup>. Recently it was used in the synthesis of bis-schiff bases <sup>xiv</sup>, it was also used in the synthesis of macromonomers and in the synthesis of polymers by cationic polymerization <sup>xv-xviii</sup>. Maghnite-H<sup>+</sup> provides a novel and potential route for the synthesis of 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz) with moderate to excellent yields and an integrated approach to synthetic access currently available to 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz).

## EXPERIMENTAL

### Materials

All research chemical reagents: 2-aminobenzimidazole, Aldehydes (Benzaldehyde, 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde) and ketones (Sigma aldrich ) were purchased from (Sigma-Aldrich) and they are used as received. Raw-Maghnite, Algerian montmorillonite clay was procured from "BENTAL" (Algerian Society of Bentonite).

The progress of the reactions was monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica gel plates (TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>) using éluants (hexan/AcOEt). Melting points of all synthesized compounds were measured by Kofler bench method (HEIZBANK System Kofler Type WME N° 6973), and visualizing by iodine as agent. FT-IR spectra were recorded on FT-IR spectrophotometer (Atlas Manual Hydraulic Press 15T, GS15011) using KBr pellets technique. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 400 MHz (BRUKER Avance spectrometers) in DMSO-d<sub>6</sub> using as internal standards the residual DMSO signal for 1H NMR ( $\delta = 2.50$  ppm), and the following multiplicity abbreviations were used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet.

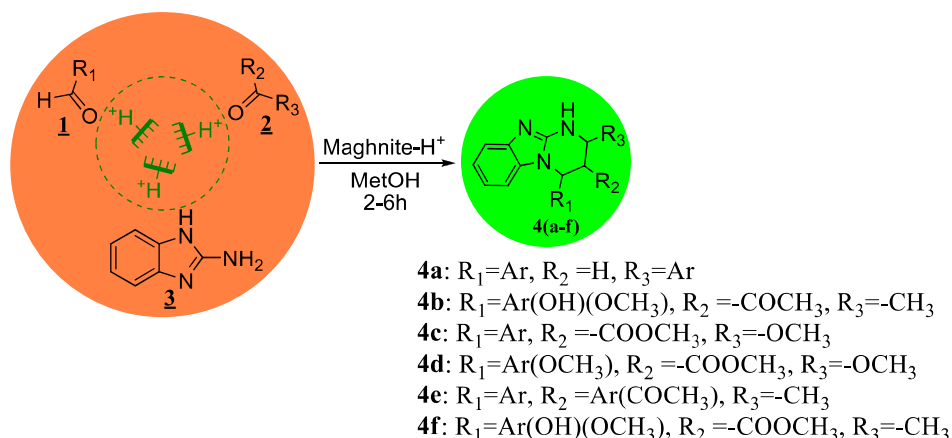
### General procedure for the preparation of Maghnite-H<sup>+</sup> catalyst

All the reactions were catalyst by Maghnite-H<sup>+</sup>. It was prepared according to the following method <sup>xix-xx</sup>: An amount of 20g of raw-Maghnite in powder form was dried for two hours at a temperature of 105°C to remove any traces of water. After drying, the Maghnite was put in an Erlenmeyer containing 500 ml distilled water, then 0.23M sulfuric acid solution was added at once to the mixture Maghnite / water and agitated by a mechanical stirrer for about two days

at room temperature. After that, the mineral part of the whole mixture was washed by distilled water until it become a free from sulfate and finally dried at 105°C for about 2hours.

### General method for synthesis of 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazoles (DHPBz) derivatives

To a mixture of aldehyde **1** (1mmol), ketone compounds **2** (1mmol) and 2-amino benzimidazole **3** (1 mmol) in 5ml methanol with 10% of Maghnite-H<sup>+</sup>, the mixture was refluxed at 60°C. After the completion of the reaction (monitored by TLC). The crude product was dissolved in MetOH at 50°C and then filtered to remove the solid catalyst. The mixture was cooled to room temperature to give the pure product, the precipitated product was filtered, washed and dried to afford compounds **4a-f** (figure 1).



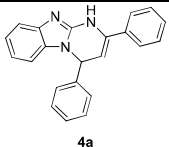
**Figure1.** One-pot three compounds reaction for synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives using Maghnite-H<sup>+</sup>

### RESULTS AND DISCUSSION

In this work, a green, non-toxic and recyclable catalyst was used for the synthesis of new 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole derivatives by one-pot three compounds reaction (Figure 1)

To investigate the catalytic effect on the reaction yield, tests are carried out with different amounts of catalyst for the compound (4a). The results shown (Table 1) show that the use of 10% of catalyst referring to 2-aminobenzimidazole at 60°C. is the most effective and the yield obtained was 82% for 2 h in methanol (scheme 1).

**Table 1.** Catalytic effect on the one-pot synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives catalyst by Maghnite-H<sup>+</sup>.

Entry	Cat (%)	Time(h)	T(°C)	Yield(%)
 4a	10	2	Reflux	81.53
	20			74.9
	30			67.29

Cat: Maghnite-H<sup>+</sup>

We found that combining aldehyde (**1**) with ketone (**2**) and 2-aminobenzimidazole (**3**) in



methanol as a solvent and a amount of 10% of Maghnite-H<sup>+</sup>, the mixture was refluxed between 2 to 4hours to give 1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*] benzimidazole derivatives (Table 2). The desired products precipitate upon cooling of the reaction mixture and a filtration provides analytically pure material.

**Table 2.** One-pot synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives catalyzed by 10% of Maghnite-H<sup>+</sup>.

Compounds mp(°C)	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> and R <sub>3</sub>	Time(h)	Yield (%)
<b>4a</b> 260<	R <sub>1</sub> = Ar, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =Ar	2	81,53
<b>4b</b>	R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =Ar, R <sub>3</sub> =Ar	4	80 260<
<b>4c</b>	R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -C(O)-O-CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =Ar	4	75 246
<b>4d</b>	R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =-CH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> =	4	75 250
<b>4e</b>	R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -C(O)-O-CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> = 4-hydroxy-3-methoxybenzyle	3	72 260<
<b>4f</b>	R <sub>1</sub> = -CH <sub>2</sub> -C(O)-O-CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> = 4-methoxybenzyle	4	79 244

## Characterization

### FT-IR spectroscopic analysis

The FT-IR spectrums of all obtained products have a wide band between 3500 and 3400 cm<sup>-1</sup> due to the elongation vibration of the N-H bond, a strong band between 1598 and 1701cm<sup>-1</sup>. The carbonyl groups (C=O) band of some products (**4b-f**) is observed between 1747 and 1653cm<sup>-1</sup>. The peaks associated to H-C= (aromatic) of all synthesized products were observed between 3026-3228cm<sup>-1</sup>. Moreover, the bands of C=C (aromatic) were observed about 1635cm<sup>-1</sup>. The C-H symmetric and asymmetric stretching due to the (-CH<sub>3</sub>) of products (**4b-f**) were observed around 2957cm<sup>-1</sup>. A large band at 3414 cm<sup>-1</sup> appeared in the spectra of product (**4d**) and (**4e**) due to the hydroxyl group (O-H).

### <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic analysis

In the <sup>1</sup>H-NMR spectra of all synthesized products show a singlet between 9.22 and 12.01 ppm due to the proton resonance of N-H of pyrimidine. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of (**4d**) and (**4e**) show also a singlet respectively at 8.97 and 9.25ppm corresponding to the proton of hydroxyl groups O-H. The protons of all aromatic cycles show a multiplets in the area of δ 6.50-7.50 ppm. All spectral data from FTIR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR confirmed the structure of the 1,4-dihydropyrimido [1,2-*a*] benzimidazole derivatives.

### Spectroscopic Data

Data for 2,4-diphenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (**4a**) : white powder, (lit. mp. 249°C), IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3419 (NH), 3034 (aromatic C-H), 1627.92 (C = N), 1573.91 (aromatic C-C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, -NH-), 8.12 (2H,dd, H<sub>6</sub>,H<sub>3</sub>, J = 15.8,7.8 Hz, Ar-H), 7.64 (1H,d, H<sub>2</sub>, J = 6.6 Hz, Ar-H), 7.41 (2H,d, H<sub>14</sub>,H<sub>18</sub>, J = 7.0 Hz, Ar-H),

7.35 (2H,d, H<sub>21</sub>, H<sub>25</sub>,  $J = 6.1$  Hz, Ar-H), 7.25 (2H,t, H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>,  $J = 7.4$  Hz, Ar-H), 7.15 (2H,H<sub>22</sub>,H<sub>24</sub>,t,  $J = 6.9$  Hz, Ar-H), 7.01 (2H,d, H<sub>16</sub>,H<sub>23</sub>,  $J = 8.4$  Hz, Ar-H), 6.87 (1H,H<sub>26</sub>,d,  $J = 3.9$  Hz, -C=C-H), 6.33 (1H,H<sub>10</sub>, d,  $J = 3.9$  Hz,=C-C-H), 5.28 (1H,d,H<sub>1</sub>,  $J = 7.7$  Hz, -C=C-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  148.62, 143.00, 142.32, 134.89, 132.19, 129.30, 128.98, 128.37, 126.91, 126.32, 121.86, 116.41, 98.03, 57.19.

Data for 1-(2-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-3-yl) ethanone (**4b**) : yellow powder, IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3471 (NH), 3037 (aromatic C-H), 1653 (C = O), 1610.56 (C = N), 1562.34 (aromatic C-C), 1521.84 (-CH<sub>3</sub>),. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ , ppm): 10.79 (s, 1H,-NH-), 7.42 (3H, d, H<sub>10</sub>,H<sub>13</sub>,  $J = 7.4$ Hz, Ar-H), 7.33 (1H, t,H<sub>8</sub>,H<sub>9</sub>,  $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.27 (2H, t, H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub>,  $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.17 (1H, d, H<sub>7</sub>,H<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Hz, Ar-H), 7.04 (1H, s,H<sub>5</sub>, Ar-CH), 6.98 (1H, s,H<sub>5</sub>, Ar-CH), 6.59 (1H, s,H<sub>6</sub>, Ar-CH), 2.50 (1H, s,-CH<sub>3</sub>) 2.23 (3H, s,-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): 129.07, 128.31, 127.65, 122.23,120.63, 117.32, 110.47, 56.17, 31.14, 20.18.

Data for Methyl-2-methoxy-4-phenyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole- 3-carboxylate (**4c**): white powder, IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3417.86 (NH), 3061.03 (aromatic C-H), 1749.44 (C = O), 1604 (C = N), 1583.56 (aromatic C-C), 1456.26 (-CH<sub>3</sub>),. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ , ppm): 12.08 (s, 1H,-NH-), 7.45 (d, 1H, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>,  $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.38 (d, 3H, H<sub>1</sub>H<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 6.4$  Hz,Ar-H), 7.19 (t, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>,  $J = 7.3$  Hz, Ar-H), 7.11 (t, 1H, H<sub>22</sub>,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H), 6.99 (d, 1H, H<sub>23</sub>,  $J = 7.9$  Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, H<sub>10</sub>,  $J = 4.4$  Hz, -C=C-H), 6.14 (d, 1H, H<sub>8</sub>,  $J = 4.3$  Hz, -C=C-H), 3.65 (s, 3H,-CO-CH<sub>3</sub>), 3.46(s, 3H,-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  167.69, 166.59, 164.27, 148.00, 137.21, 132.81, 129.63, 129.30, 126.84, 122.43, 121.73, 117.83, 110.20, 55.69, 55.31, 53.41.

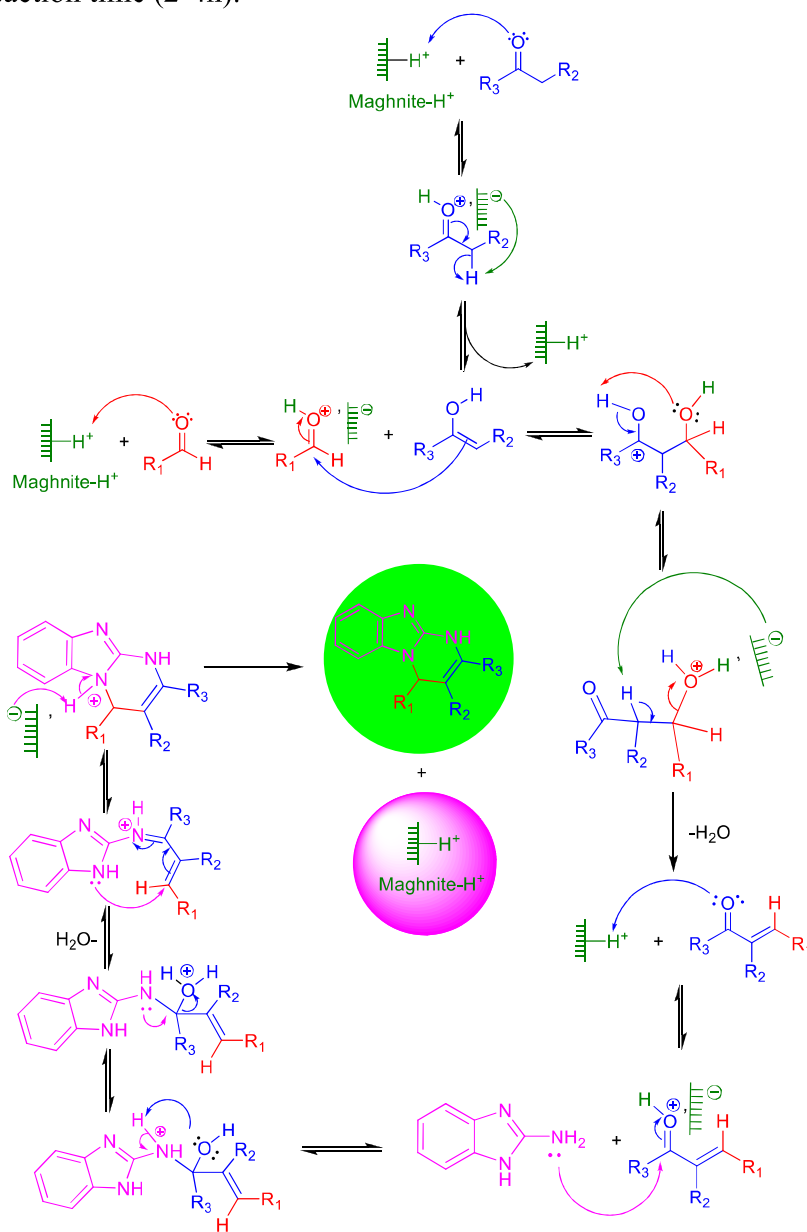
Data for 1-[4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole -3-yl]ethanone (**4d**) : yellow powder, IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3527.80 (NH), 3101.54 (aromatic C-H), 1653(C=O), 1598.99 (C = N), 1556.55 (aromatic C-C), 1516.05 (-CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ , ppm): 10.66 (s, 1H,-NH-), 8.97 (s, 1H,-OH), .750 (d,  $J = 7.5$ Hz, 1H, H<sub>7</sub>, Ar-H), 7.34 (d, 1H, H<sub>6</sub>, Ar-H), 7.06 (d,  $J = 7.5$ Hz, 1H, H<sub>5</sub>, Ar-H), 6.77 (d,  $J = 7.9$ Hz, 1H, H<sub>4</sub>, Ar-H), 6.65 (d, 1H,Ar-H), 6.51 (s, 1H, Ar-CH),3.72 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  196.00, 147.72, 146.77, 145.99, 142.83, 133.07, 132.18, 122.11, 120.47, 120.18, 117.23, 115.99, 112.48, 110.69, 109.05, 56.20, 31.13, 20.05.

Data for methyl 4-(4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -2-methoxy- 1,4-dihydropyrimido [1,2-*a*] benzimidazole- 3- carboxylate (**4e**) : yellow powder, IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3552.08 (NH), 3057.17 (aromatic C-H), 1701.22 (C = O), 1635.64(C = N), 1570.06 (aromatic C-C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.22 (s, H,-NH-), 7.44(d, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>13</sub>,  $J = 7.8$  Hz, Ar-H), 7.09 (t, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H,H<sub>24</sub>,-OH), 6.97 (d,2H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 6.77 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, Ar-H), 6.73 (d, 2H, Ar-H), 6.41 (d, 2H, H<sub>1</sub>, -C=C-H), 5.93 (d, 2H, -(CO)-O-CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  167.78, 148.54, 147.54, 132.90, 127.62, 122.24, 121.56, 119.30, 117.73, 116.03, 111.69, 110.41, 56.20, 55.51, 53.25.

Data for methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*] benzimidazole -3-carboxylate(**4f**) : yellow powder, IR (KBr in cm<sup>-1</sup>); 3446.79 (NH), 3055.24 (aromatic C-H), 1747.51 (C = O), 1701.22 (C = N), 1612.49 (aromatic C-C), 1456.26 (CH<sub>3</sub>),. <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ , ppm): 12.07 (s, 1H,-NH-), 7.43 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>10</sub>, Ar-H), 7.15 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H<sub>8</sub>, Ar-H), 7.10 (d,1H,  $J = 7.6$  Hz, H<sub>3</sub>, Ar-H), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>4</sub>, Ar-H), 6.79 (d, 1H, -C=C-H), 6.03 (d, 1H, Ar-H), 3.74 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H,-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$ : 167.72, 164.55, 159.99, 148.00, 132.83, 128.89, 128.48, 122.32, 121.63,

117.77, 114.98, 110.32 , 55.65, 53.30, 14.29.

A proposed mechanism is presented in (Scheme 1) for the synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives via one-pot three compounds in one step and in short reaction time (2-4h).



**Scheme1.** Proposed mechanism of the synthesis of 1,4-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives using Maghnite-H<sup>+</sup>

## CONCLUSION

In conclusion, the synthesis reactions of 1,4-dihydropyrimido [1,2-a] benzimidazole (DHPBz) using three reagents aldehydes with ketones derivatives and 2-aminobenzimidazole, in the presence of a catalytic amount of Maghnite-H<sup>+</sup> in methanol as solvent is an extremely effective and chemo-selective method for the synthesis of DHPBz derivatives. In addition, Maghnite-H<sup>+</sup>

is a catalyst, non-toxic, inexpensive, environmentally friendly. The products have been obtained in good yield (72-82%) without further purification.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the laboratory of organic chemistry and natural substance, faculty of exact sciences and informatics, Ziane Achour university of Djelfa, Algeria and the Ministry of Higher Education and Scientific Research in Algeria for their financial support.

## REFERENCES

- i. Djemoui, A., Leguil, M., Souli, L., Naouri, A., Lahrech, M.B. (2015). One-pot three-component synthesis of chromeno[4,3-d]pyrimidinone derivatives. *Der. Pha Che.*, 7(9).340
- ii. Guangmin, L., Qingqing, S., Shujiang, T., Longji, C., Chunmei, L., Dianxiang, Z., Baoping, H. (2008). Green Multicomponent Synthesis of 1,2-Dihydro-pyrimido [1,2-*a*] - benzimidazole-3-carbonitrile. *J. Hete. Chem.*, 45, 1127
- iii. Matiur, R., Anirban, S., Monoranjan, G., Adinath, M., Alakananda, H. (2014). Catalytic application of task specific ionic liquid on the synthesis of benzoquinazolinone derivatives by a multicomponent reaction. *Tetra. Let.*, 55:235–239, doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.11.011
- iv. Arash, G.C., Parisa, Z. (2013). Three component reactions: An efficient and green synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones and thiones using silica gel-supported L-pyrrolidine-2-carboxylic acid-4-hydrogen sulfate. *Chi. Chem. Let.*, 24:804–808, doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.05.033
- v. Amar Djemoui; Mohammed Ridha Ouahrani; Abdelkader Naouri ;Lahcen Souli; Salah-Eddin Rahmani 2 andLahrech Mokhtar Boualem.( 2018) Eco-friendly and highly efficient one-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives using triethylamine as catalyst in ethanol medium. *Heterocyclic Letters* Vol.8|No.2 |455-467|Feb-April.
- vi. Werbel, L.M., Curry, A., Elslager, E.F., Hess, C.A., Hutt, M.P., Youngstrom, C. (1969). Dialkylaminoalkyl]aminopyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles,2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta [4,5]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles, and *s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as potential antimalarial agents. *J. Hete. Chem.*, 6(6): 787-796. doi.org/10.1002/jhet. 5570060603
- vii. Nawrocka W., Sztuba, B., Drys, A., Wietrzyk, J., Kosendiak, J., Opolski, A. (2006). Synthesis and Antiproliferative Activity in vitro of New 2-Aminobenzimidazole Derivatives. Part 3 [1]. Reactions of 2-Arylideneaminobenzimidazole with Selected 1,3-Diketones. *Pol. J. Chem.*, 80(2), 279-287.
- viii. Petra, C., Giang V.T., Viktor, M., Andre, L., Sona, J., Marica, T. (2005). Utilization of 2-ethoxymethylene-3-oxobutanenitrile in the synthesis of heterocycles possessing biological activity. *Tetra.*, 61 : 5379–5387
- ix. Atef, A. M. A.H. (2007). Benzimidazole condensed ring systems: new synthesis and antieoplastic activity of substituted 3,4 dihydro- and 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives. *Arch. Pharm. Res.*, 30: 678-684.
- x. Pada, R.S., Nandaniya, R.N., Ram, H.K., Shah, V. H. (2012). Synthesis of some new 1,4-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles and evaluation of their biological activity. *J. Chem. Phar. Res.*, 4(7):3557-3561.
- xi. Mazhukina, O. A., Platonova, A. G., Fedotova, O. V., Vasin, V. A. (2015). Modified Biginelli Reaction in the Synthesis of Chromenopyrimidobenzimidazolones. *Ru. J. Or. Chem.*, 51(5):691–696, doi: 10.1134/S107042801505019X.

- xii. Masoumeh, M., Farhad, S., Mohadeseh, S., Masoumeh, M. (2018). Efficient Synthesis of Pyrimido[1,2-a]Benzimidazoles and Ethyl Pyrimido[1,2-a] Benzimidazole-3-Carboxylates Using Brönsted Acidic Ionic Liquid Supported on Nanoporous Na<sup>+</sup>-Montmorillonite, *Poly. Arom. Comp.* doi: 10.1080/10406638.2018.1454967
- xiii. Belbachir, M., Bensaoula, A. (2006). Composition and method for catalysis using bentonites. *U. S. Pat.*, US 7,094,823 B2.
- xiv. Benlahreche, B., Taleb, Assya., Lahrech, M. B., Hacini, S. (2019). Isatin Aldazines Synthesis using A Proton Exchanged Algerian Montmorillonite Clay as Acid Eco-friendly Catalyst. *Bull. Chem. React. Eng. Cat.*, 14 (3): 551-557
- xv. Souli, L., Meghabar, R., Djemoui, A., Lahrech, M. B., Belbachir, M. (2015). Water-soluble poly (HMBC-co-AM) prepared using tetrafunctional methacrylate macromonomer. *J. Chem. Pharm. Res.*, 7(10):108-115
- xvi. Ayat, M., Belbachir, M., Rahmouni, A. (2016) Selective Synthesis, Characterization, and Kinetics Studies of poly( $\alpha$ -Methyl styrene) induced by Maghnite-Na<sup>+</sup> Clay (Algerian MMT). *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 11(3):376-388, doi.org/10.9767/bcrec.11.3.578.376-388
- xvii. Kherroub, D. E., Belbachir, M., Lamouri, S. (2014). Cationic Ring Opening Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactam by a Montmorillonite Clay Catalyst. *Bull. Chem. Rea. Eng. Cat.*, 9 (1):74-80
- xviii. Souli, L., Harrane, A., Meghabar, R., Lahrech, M.B., Belbachir, M. (2011). Ring opening of glycidyl methacrylate catalyst by Maghnite-H<sup>+</sup>. *Bioin. Res. App. Chem.*, 1(5):196-202
- xix. Belbachir M.; Bensaoula A., Composition and method for using Bentonites. US Patent., 6274,527 B1, 2001
- xx. Harrane A.; Meghabar R.; Belbachir M., Kinetics of the ring opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone catalysed by proton exchanged montmorillonite clay., *React. Funct. Polym.* 66, 1696-1702, 2006

Received on August 14, 2020.