

Année Universitaire : 2017-2018

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



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

TITRE

*Applications de la réaction multi-composant à la synthèse de divers dérivés
d'imidazole à reflux et sous irradiation micro-onde*

Présenté par:

EL MRABET Hassan

Encadré par:

- ✓ Pr. AMINE Amina
- ✓ Pr. CHAKROUNE Said

Soutenu Le 12 juin 2018 devant le jury composé de :

- Pr .BOUKIR Abdellatif
- Pr. BENTAMA Abdeslam
- Pr. AMINE Amina
- Pr. CHAKROUNE Said

Stage effectué à : -Laboratoire de Chimie Organique Appliquée à la FS Meknès.
-Laboratoire de chimie du département des sciences de base de l'école
nationale d'agriculture de Meknès.

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



Nom et prénom : EL MRABET Hassan

Année Universitaire : 2017/2018

Titre : Applications de la réaction multi-composant à la synthèse de divers dérivés d'imidazole à reflux et sous irradiation micro-onde

Résumé

Ce travail s'intéresse au noyau imidazole qui est une structure aromatique particulière et qui présentent plusieurs potentialités aussi bien dans la synthèse organique que dans le domaine biologique.

Dans ce travail, nous présentons la synthèse d'une série de dérivés 2,4,5-triarylphenyl-1H-imidazole et 1,2,4,5-tétra-arylphenyl-imidazole en appliquant la réaction multicomposant de Debus-Radziszewski à trois et à quatre composantes en adoptant une méthode de la chimie classique et une autre de la chimie moderne à savoir la synthèse sous irradiation micro-onde.

La série de molécules préparées a été obtenue avec de bons rendements et avec des temps de réactions satisfaisants. La synthèse par irradiation sous micro-onde nous a permis d'obtenir les molécules préparées en quelques minutes et des rendements plus importants par rapport à la méthode classique. Les structures des molécules synthétisées ont été élucidées à partir de leurs spectres FTIR et RMN ^1H et ^{13}C .

Mots clés : Imidazole, réaction multicomposant, reflux, micro-onde.

DÉDICACE

À nos chers Parents

Pour leur soutien, leur patience, leur sacrifice et leur amour.

À nos frères et nos sœurs, que nous aimons beaucoup.

À nos chers ami (e) s, et enseignants.

*À tout qu'on collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

Que dieu leur accorde santé et prospérité.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur **AMINE Amina**, de m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche et d'avoir été mon encadrant, ainsi pour sa plus grande disposition et ses conseils qui m'ont permis de progresser dans les meilleures conditions pendant ce mémoire. Qu'il soit ici vivement remercié.

Mes remerciements s'adressent également à mon encadrant le professeur **CHAKROUNE Said**, pour avoir accepté de diriger ce travail et contribuer largement à sa réalisation avec la patience et le dynamisme qui le caractérise et aussi son soutien tout au long de ce mémoire.

Je désire aussi remercier vivement le professeur **TAZI Bouchra** d'École Nationale d'Agriculture de Meknès (ENA), pour sa gentillesse, sa modestie, sa riche expérience et l'accueil cordial qu'elle m'a toujours réservé m'ont inspiré une grande admiration à son égard.

Mes remerciements les plus sincères vont à Monsieur **BOUKIR Abdellatif** et **BENTAMA Abdeslam** Professeurs à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui me fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous sommes très honorés de leur présence dans le jury et nous les exprimons nos plus vifs remerciements.

J'exprime toute mon profonde gratitude au doctorant **AARJANE Mohammed**, pour m'avoir dirigé tout au long de ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur professionnelle et ta passion contagieuse et surtout tes judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je ne manquerais pas de remercier les doctorantes **SIHAM** et **BOUCHRA**, et tout doctorants et doctorantes du laboratoire pour leur assistance et sympathie.

Je n'oublie pas d'adresser mes remerciements, à tous mes enseignants en post graduation et camarades de promotion en reconnaissance de leur soutien moral lors de ma formation.

Et en fin, mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.

SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS

APTS	Acide paratoluènesulfonique
ar	Aromatique
CCM	Chromatographie sur couche mince
DAMN	Diaminomaleonitrile
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
IR	infrarouge
MO	Micro-onde
nm	nanomètre
Pd/C	Palladium/charbon
P.F	Point de fusion
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal (mobilité relative sur ccm)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
R.T	Température ambiante
T	température
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tetrahydrofurane
TosMIC	tosylméthyl isonitrile
w	watt
UV	Ultraviolet
°C	Degré Celsius
Δ	Chauffage

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1: structure de l'histidine ,Pilocarpine et Metronidazole.....	1
Schéma 2: Quelques Structures des composés diazoles.....	5
Schéma 3: Formes limites de l'imidazole.....	5
Schéma 4: Propriété acido basique de l'imidazole.....	6
Schéma 5: Caractère amphotère de l'imidazole.....	6
Schéma 6: Caractéristiques spectroscopiques de l'imidazole (RMN 1H et 13C).....	6
Schéma 7: Représentation schématique des liaisons intermoléculaires d'imidazole par pont hydrogène et des interactions avec H ₂ O.....	7
Schéma 8: Densités électroniques d'imidazole.....	7
Schéma 9: Substitution électrophile d'imidazole.....	8
Schéma 10: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'un alkyle nitrile.....	8
Schéma 11: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'alkyle nitrile Sous irradiation micro-onde.....	9
Schéma 12: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'aldéhyde.....	9
Schéma 13: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-diamine et d'orthoesters.....	9
Schéma 14 : Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile par l'isomérisation photochimique.....	10
Schéma 15: Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile par différentes voies.....	10
Schéma 16 : Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile sous irradiation.....	10
Schéma 17: Synthèse de benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et d'un acide carboxylique.....	11
Schéma 18: Synthèse de benzimidazole à partir de o-phénylènediamine et d'un aldéhyde....	11
Schéma 19: Synthèse de l'imidazole à partir de guanidines.....	11
Schéma 20: Synthèse de l'imidazole à partir de d'amidines.....	12
Schéma 21 : Synthèse de l'imidazole à partir de guanidines ou amidines et d'un.....	12
Schéma 22 : Synthèse de l'imidazole par la cyclisation d'un β-cétoamide.....	13
Schéma 23 : Synthèse de l'imidazole en phase solide.....	13
Schéma 24: Synthèse de l'imidazole à partir d'un α-aminonitrile.....	14
Schéma 25: Synthèse monotopique de l'imidazole à partir d'un α-aminonitrile, l'isoxazoles.....	14
Schéma 26: Synthèse de l'imidazole à partir d'un α-aminocétone.....	14
Schéma 27 : Synthèse de l'imidazole à partir d'un α-azido-cétones.....	15

Schéma 28 : Synthèse de l'imidazole par la condensation de monoxyde, l'ammoniaque et d'un α -oléfines	15
Schéma 29 : Synthèse de l'imidazole à partir d'un composé tricarbonylé	15
Schéma 30 : Synthèse de Wallach.....	16
Schéma 31 : Réaction de Van Leusen.....	16
Schéma 32: Synthèse de l'imidazole à partir d'azirine.....	16
Schéma 33 : Synthèse photochimique de l'imidazole à partir de la 2,3-dihydro-5,6-diméthylpyrazine.....	16
Schéma 34: Synthèse de l'imidazole à partir d'un 1,2,4-oxadiazole.....	17
Schéma 35: Synthèse de l'imidazole à partir d'aminoisoxazole.....	17
Schéma 36: Synthèse de l'imidazole à partir de 4-arylidène-2-phényloxazol-5 (4H) –one sous irradiation micro-onde.....	18
Schéma 37: Structure de la metronidazole, trinidazole et ornidazole.....	18
Schéma 38 : Agents antimicrobiens à base d'imidazole.....	19
Schéma 39: Agents antifongiques à base d'imidazole.....	19
Schéma 40: Agents antihypertenseur à base d'imidazole.....	20
Schéma 41 : Agents anti-inflammatoires à base d'imidazole.....	20
Schéma 42 : Agents anti-oxydant à base d'imidazole.....	20
Schéma 43 : Synthèse de Debus-Radziszewski d'imidazole	26
Schéma 44 : Synthèse de 1,2,4,5-tétrasubstitué-imidazole	26
Schéma 45 : Préparation du 2,4,5-triphenyl-1H-imidazole.....	27
Schéma 46: Mécanisme réactionnel de dérivé 2,4,5-triaryl-1H-imidazole.....	28
Schéma 47: Préparation de dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles 34-35-36.....	31
Schéma 48: préparation des dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazole	37
Schéma 49: Condition de la réaction des composés 2-(2-hydroxyphényl)-2, 4,5-triaryl-imidazole sous irradiation micro-onde.....	49
Schéma 50: Condition de la réaction des composés 2-(2-méthylphényl)-2,4,5-triaryl-imidazole sous irradiation micro-onde.....	49

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Spectre IRFT du composé 33	29
Figure 2: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 33	30
Figure 3: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 33	30
Figure 4: Spectre IRFT du composé 34	32
Figure 5: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 34	33
Figure 6: Spectre IRFT du composé 35	33
Figure 7: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 35	34
Figure 8: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 35	34
Figure 9: Spectre IRFT du composé 36	35
Figure 10: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 36	36
Figure 11: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 36	36
Figure 12: Spectre IRFT du composé 36	40
Figure 13: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 37	40
Figure 14: Spectre IRFT du composé 38	41
Figure 15: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 38	41
Figure 16: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 38	42
Figure 17: Spectre IRFT du composé 39	43
Figure 18 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 39	43
Figure 19: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 39	44
Figure 20: Spectre IRFT du composé 40	45
Figure 21: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 40	45
Figure 22: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 40	46
Figure 23: Chauffage micro-onde.	47

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Conditions et résultats de la réaction.....	27
Tableau 2: Données expérimentales des réactions étudiées.....	31
Tableau 3: Données expérimentales des réactions étudiées de dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazole	38
Tableau 4: Synthèse des composé 33-40 à reflux et micro-onde.....	48

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Partie 1 : Partie bibliographique	4
Introduction	5
1. Généralités sur le noyau imidazole	5
2. Synthèse des dérivés de l'imidazole.....	8
2.1. A partir des dérivés 1,2-diamines	8
2.2. A partir des guanidines et d'amidines.	11
2.3. A partir d'un β -cétoamide.....	12
2.4. A partir d' α -aminonitrile	14
2.5. A partir d' α -aminocétone	14
2.6. Autres méthodes	15
2.7. A partir des dérivés hétérocycliques.....	16
3. Applications des dérivés imidazole	18
3.1. Agents antiparasitaires et antibactériens.....	18
3.2. Agents Antifongiques	19
3.3. Agents antihypertenseur	19
3.4. Agents anti-inflammatoires	20
3.5. Agent Anti-oxydant	20
3.6. Agent anticancéreux	21
Conclusion.....	21
Références	22
Partie 2 : Synthèse et caractérisation de dérivés imidazole	25
1. Synthèse des dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole.....	26
1.1. Synthèse et caractérisation du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole	26
1.1.1. Optimisations des conditions de la réaction.....	26
1.1.2. Caractérisation spectrale du composé (33).....	29
1.2. Synthèse et caractérisation d'autres dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole.....	30
1.2.1 Préparation des dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole : 34, 35 et 36.	30

a- Caractérisation spectrale du composé 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (34).....	32
b- Caractérisation spectrale du composé de 2-(4-Hydroxyphenyl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (35).....	33
c- Caractérisation spectrale du composé 2-(3-méthoxy-4-Hydroxyphényl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (36).....	35
2. Synthèse des dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazoles	37
a- Caractérisation spectrale de 1,2,4,5-tétraphényl-imidazole (37).....	39
b- Caractérisation spectrale de 2-(2-hydroxyphenyl)-1,4,5-triphényl-imidazole (38)	40
c- Caractérisation spectrale de 2-(4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (39)	42
d- Caractérisation spectrale de 2-(3-méthoxy-4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (40).....	44
3. Synthèse sous irradiations micro-ondes	46
3.1. Originalité du chauffage micro-onde.....	46
3.2. Spécificités de l'activation micro-onde	47
3.3 Synthèse des dérivés 33 à 40 sous micro-onde.....	48
Conclusion.....	49
Références	50
Partie 3 : Partie expérimentale	51
Conclusion et perspectives.....	61

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chimie des hétérocycles est un domaine très vaste, vu le nombre de composés hétérocycliques répertoriés et qui ne cesse de s'étendre. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. [1-3].

En particulier, l'imidazole et ses dérivés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve cette molécule de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'adénine, la guanine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1) et plusieurs autres biomolécules. Le noyau imidazole entre également dans l'architecture d'un certain nombre de composés bioactifs naturels aussi dans une large gamme de produits synthétiques à efficacité démontrée [4-7]. Nous pouvons citer comme exemple de ces molécules l'histidine qui est l'un des 20 acides aminés codés génétiquement dans l'ADN, qui admet plusieurs fonctions biologiques notamment la production des cellules sanguines et immunitaires [8]. La pilocarpine qui est un alcaloïde naturel extrait des feuilles d'un arbuste d'Amérique du Sud appelé *Pilocarpus jaborandi*, et qui a action parasymphomimétique directe. Elle est considérée comme étant sélective des récepteurs muscariniques, notamment des récepteurs M3 [9]. Un autre exemple à citer est le métronidazole qui est un principe actif de plusieurs médicaments, commercialisé sous le nom de « Flagy » en France, en particulier utilisé contre les bactéries anaérobies, le métronidazole prouvé aussi efficace dans le traitement des maladies dermatologiques, tels que rosacée, et végétér tumeurs. [10]

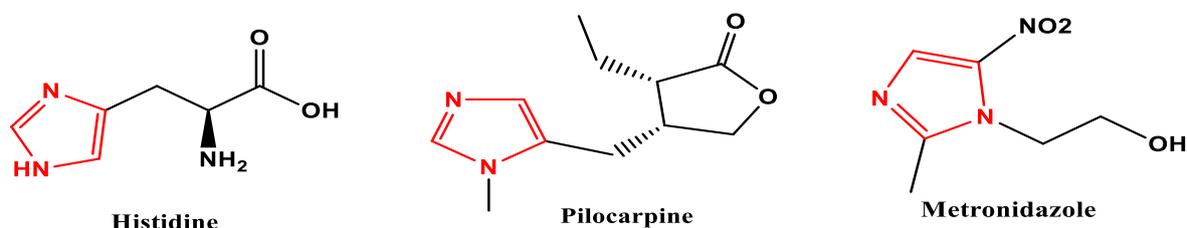


Schéma 1: structure de l'histidine, Pilocarpine et Metronidazole

L'importance des imidazoles se voit également en synthèse organique, en effet l'effet catalytique de l'imidazole réside dans son utilisation comme catalyseur nucléophile en synthèse organique [11], comme inhibiteur efficace de corrosion de cuivre dans des solutions aqueuses [12] et que comme un intermédiaire important dans la biosynthèse des purines [13].

D'un autre côté, tenant compte de sa capacité à se coordonner facilement avec les métaux de transition, la synthèse de nouveaux dérivés d'imidazole peut constituer une technique de dépollution des sols contaminés par les métaux lourds [14, 15].

Notre travail consiste la synthèse de dérivés imidazoles tri et tétrasubstitués en adoptant une méthode de la chimie classique et une autre de la chimie moderne à savoir la synthèse sous irradiation micro-onde.

Le manuscrit est divisé en trois parties, la première partie reporter un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse, les propriétés et les applications des dérivés imidazoles.

Dans la deuxième partie, nous avons reporté notre travail expérimental pour la synthèse d'une série d'imidazoles tri et tétra-substituées en adoptant la réaction de Debus-Radziszewski. La synthèse de ces molécules a été réalisée sous chauffage à reflux et sous irradiation micro-onde. La caractérisation des molécules préparées a été réalisée par les techniques IRFT, UV-visible et RMN ^1H et ^{13}C .

Les modes opératoires utilisés et les données expérimentales sont reportés dans la troisième partie.

Références

- [1] Budavan S. M., Rahway N. J. “The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals”, 11th ed. Eds.; Merck & Co. (1989).
- [2] Wright C. W., Jaddac-Kyereme J., Breen, A. G., Brown J. E., Cox, M. F., Croft S. L., Gokcek Y., Kendrick H., Phillips R. M., Pollet P. L.; J. Med. Chem.; 44; pp-3187-3194; (2001).
- [3] Sahu N. S., Pal C. , Mandal N. B., Banerjee S., Raha M., Kundu A. P., Basu A., Ghosh M. , Roy K., Bandyopadhyay S.; Bioorg. Med. Chem.; 10; pp1687-1693(2002).
- [4] de Luca L.; Curr. Med. Chem.; 13(1); pp 1-23(2006).
- [5] Du H., He Y., Sivappa R , Carl J. Lovely; Synlett; 7; pp 965-992(2006).
- [6] Das A., Trammell S. A., Hecht M. H.; Biophys. Chem.; 123; pp 102-112(2006).
- [7] Ataie G., Moosavi-Movahedi A. A., Saboury A. A., Hakimelahi G. H., Hwu J. R.,Tsay, S. C.; Int. J. Biol. Macromol.; 27; pp 29-33(2000).
- [8] Victor R Preedy - Imidazole Dipeptides Chemistry, Analysis, Function and Effects-(2015).
- [9] Alexey N. Pronin, Qiang Wang et Vladlen Z. Slepak; Molecular pharmacology(2017).
DOI: 10.1124/mol.117.109678
- [10] Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S.; Drug ; 16; pp 387-417(1978).
- [11] A. Nasar S., S. Subramani et Radhakrishnan G.; Polym Int.; 48 ; pp 614-620(1999).
- [12] Curkovic H. O., Stupnisek-Lisac E., Takenouti H.; Corrosion Science ;52 ;
pp 398-405(2010).
- [13] Kirk K.L. et Cohen L.A.; J. Am. Chem. Soc.; 93(12); 3060(1971).
- [14] G. Monod, A. DE Mones, A. Fostier; Marine Environmental Research; 35; pp 153-157(1993).
- [15] Monod G., Rime H., Bob J., Jalabert B.; Marine Environmental Research; 58; pp 143-146 (2004).

PARTIE 1 :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

La chimie des hétérocycles a été découverte depuis des siècles, c'est une partie très importante dans la chimie organique, en fait plus de deux tiers des composés organiques sont des hétérocycles. Parmi ces molécules ; les hétérocycles azotés tel que le benzimidazole, le pyrazole, l'oxadiazole et le thiadiazole et l'imidazole (schéma 2) ont montré une grande importance et ont fait l'objet de nombreux sujets travaux de recherche. [1]

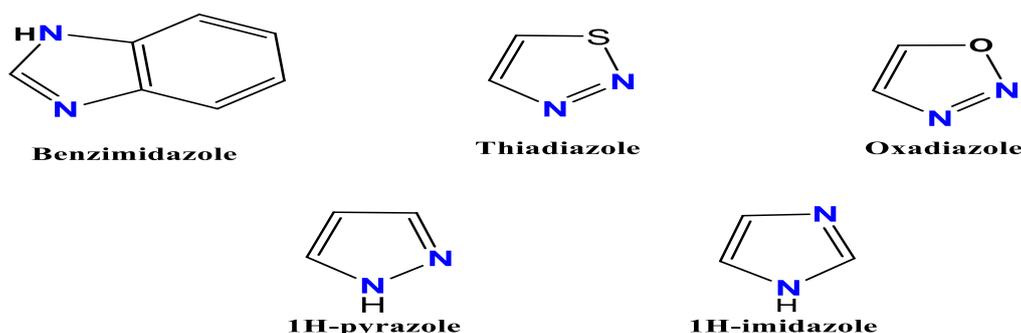


Schéma 2: Quelques Structure des composés diazoles

En particulier, le 1,3-diazole ou l'imidazole occupe une place importante dans la chimie organique en constituant le maillon essentiel des structures de beaucoup de produits naturels [2]. Le potentiel de ce noyau aromatique nous a poussé à explorer cette catégorie de molécules.

Dans cette partie, nous donnons un rappel bibliographique sur les propriétés des imidazoles, quelques méthodes de synthèse et certaines applications de ces molécules.

1. Généralités sur le noyau imidazole

Le motif imidazole est défini comme un structure aromatique hétérocyclique, de formule brute $C_3H_4N_2$. C'est un cycle planaire à cinq atomes contenant trois carbones et deux azotes non adjacents en position 1 et 3 dont l'un est de type "pyrrole" et l'autre azote de type "pyridine". [3,4]

La délocalisation au sein du cycle imidazole fait intervenir une paire d'électrons qui est fournie par un atome d'azote et 4 électrons π (Schéma 3). Cette délocalisation induit une aromaticité du noyau imidazole qui est moins accrue que celle du benzène, d'égalité avec le thiazole, et plus importante que celle de l'oxazole. [5]

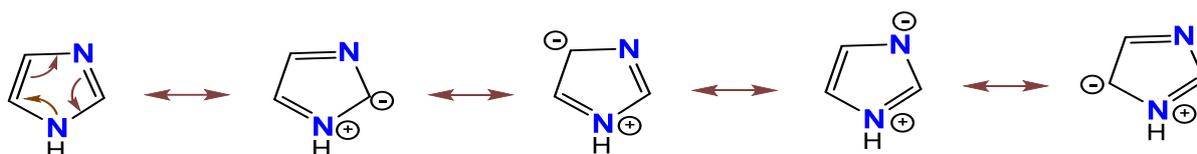


Schéma 3: Forme limites de l'imidazole

L'imidazole a un caractère amphotère. En effet, ce noyau possède un caractère basique assez fort, l'ion imidazolium (acide conjugué) a un pKa très proche de 7, plus fort que le pyrrole ou que la pyridine, et un caractère acide faible (pKa= 14,5), mais plus élevé que ceux du pyrrole, de l'éthanol, et autres tel que 1,3-oxazole et thiazole.

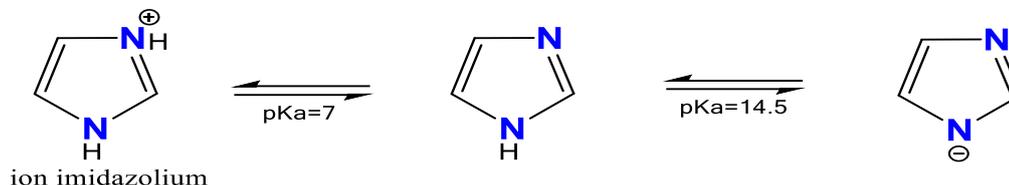


Schéma 4: Propriété acido basique de l'imidazole

Ces résultats sont la conséquence de la délocalisation de charge entre les deux atomes d'azote. Le cation (protoné) et l'anion (déprotoné) partagent la charge à égalité entre les deux atomes d'azote, ils sont parfaitement symétriques et exceptionnellement stables. [4]

L'imidazole non substitué en position 1 peut exister sous deux formes tautomères grâce à un transfert très rapide d'un proton de la position 1 à la position 3 et inversement. Cette tautomérie annulaire entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5 et inversement. Quand l'azote en position 1 est substitué, il n'y a aucune possibilité de la tautomerisation.

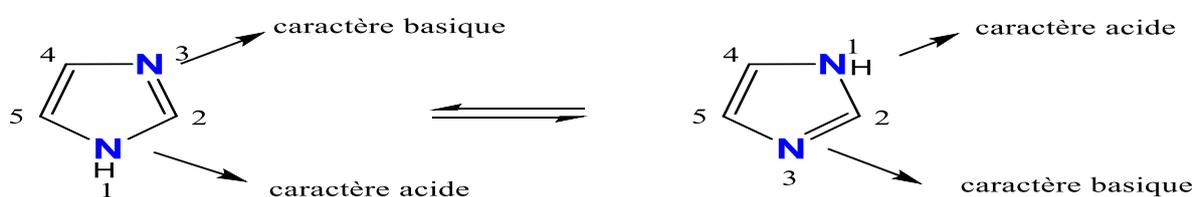


Schéma 5: Caractère amphotère de l'imidazole

Cette tautomérie explique les déplacements chimiques identiques en RMN du proton à 7,14 ppm pour les hydrogènes en position 4 et 5, et un phénomène semblable pour les déplacements chimiques en RMN du carbone 13, à 121,9 ppm pour les deux carbones en position 4 et 5.

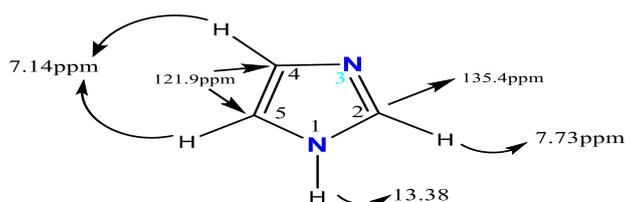


Schéma 6: Caractéristiques spectroscopiques de l'imidazole (RMN 1H et 13C)

L'imidazole est un solide qui présente une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Cette molécule et ses dérivés non substitués en position 1 ont généralement des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole, des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est principalement dû à la formation de ponts hydrogène intermoléculaires, liés au caractère amphotère (ou donneur-accepteur) de cet hétérocycle. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaisons N-H...OH₂. [5]

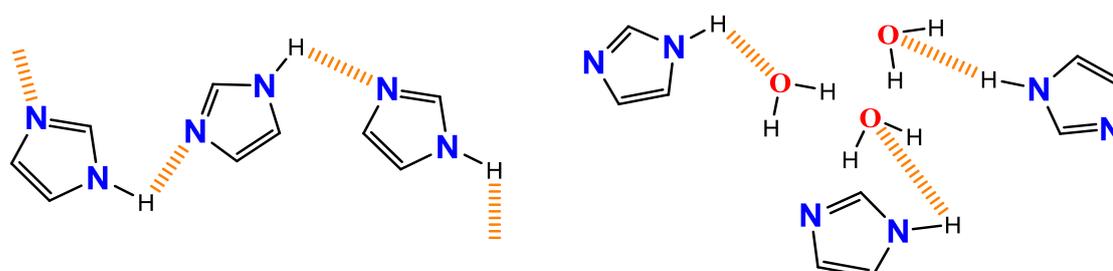


Schéma 7: Représentation schématique des liaisons intermoléculaires d'imidazole par pont hydrogène et des interactions avec H₂O

Le calcul des densités électroniques montre que les atomes d'azotes ont la plus forte densité électronique parmi les cinq atomes du cycle. Les carbones en positions 4 et 5 ont la même densité électronique, la quelle est plus élevée que celle du carbone 2.

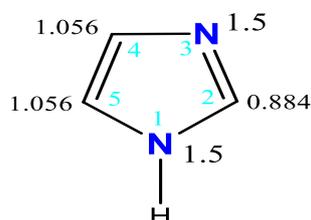


Schéma 8: Densités électroniques d'imidazole.

Cela suppose théoriquement que les attaques des réactifs électrophiles seront orientées vers les atomes d'azote ou en position 4 et/ou 5, et celles des réactifs nucléophiles en position 2.

Les imidazoles possèdent une réactivité accrue vis-à-vis de l'attaque électrophile. Ils sont plus sensibles aux attaques électrophiles que le pyrazole ou le thiazole et plus encore que le furane et le thiophène également. A partir de la structure de résonance de l'ion intermédiaire (schéma 8), il est évident que l'attaque ait lieu en position 4 et 5 dans le cycle imidazole. L'attaque en C-2 implique une forme canonique qui est très défavorable par rapport à celle où N en position 3 porte la charge positive. [6]

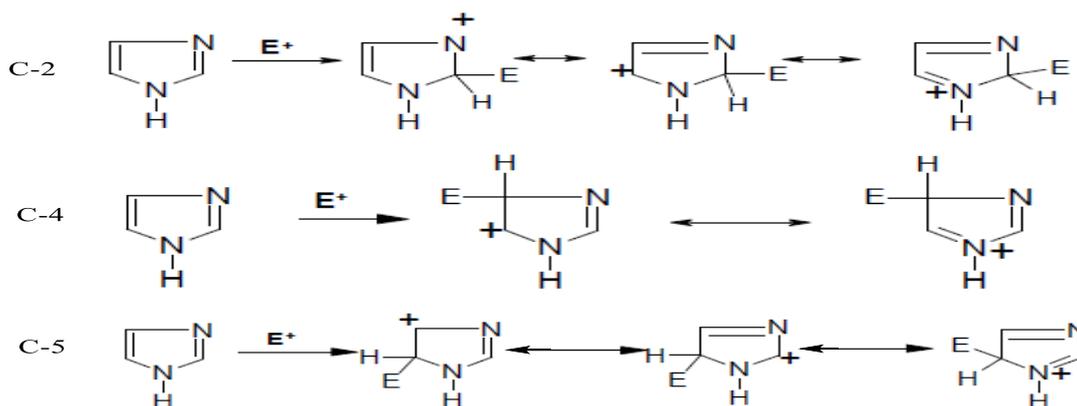


Schéma 9: Substitution électrophile d'imidazole

2. Synthèse des dérivés de l'imidazoles

La littérature rapporte un grand nombre de travaux concernant les réactions de synthèse de dérivé d'imidazoles. Dans ce chapitre nous avons tenté de décrire les plus couramment utilisées.

2.1. A partir des dérivés 1,2-diamines

2.1.1 . 1,2-éthylènediamine

Le noyau imidazole substitué en position 2 peut être préparé par condensation du 1,2-éthylènediamine sur un alkyle nitrile. L'imidazoline obtenue peut subir une réaction de déshydrogénation et conduire à l'imidazole correspondant sous l'action d'un réactif oxydant. Knapp et coll. [7] ont réalisé cette conversion des imidazolines **1** en imidazoles **2** en présence de manganate de baryum (BaMnO_4) (Schéma 10).

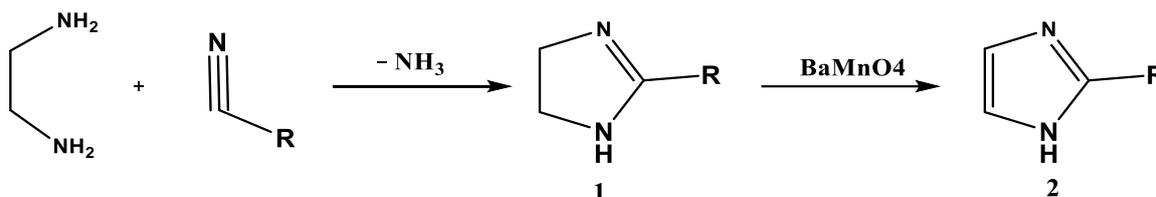


Schéma 10: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'un alkyle nitrile

En 2006, Hozet et coll. [8] ont également décrit la synthèse de dérivé d'imidazole substitué en position 2 à partir du 1,2-éthylènediamine et d'un alkyle nitrile. La réaction a été adaptée à des conditions sans solvant et sous irradiation micro-ondes. La réaction a été réalisée en présence de sulfure pendant 15 à 30min et à une température variant de 100 à 110°C en fonction de la nature du dérivé RCN. (Schéma 11)

Les imidazolines obtenues ont été ensuite oxydées par le dioxyde de manganèse (MnO_2) pour donner les imidazoles correspondantes avec de bons rendements allant de 76 à 92%.

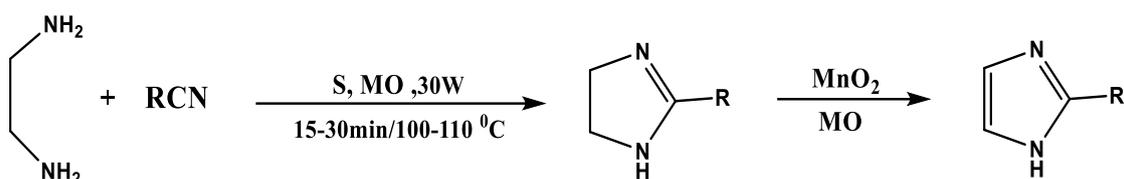


Schéma 11: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'alkyle nitrile Sous irradiation micro-onde.

Dans d'autres travaux, le système $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMSO}$ a été utilisé par Ishihara et Togo [9] pour oxyder la liaison C-C de l'imidazoline **1** obtenue par condensation d'un aldéhyde sur le 1, 2-éthylènediamine. L'imidazole **2** substituée en position 2 a été obtenu avec de bons rendements (Schéma 12).

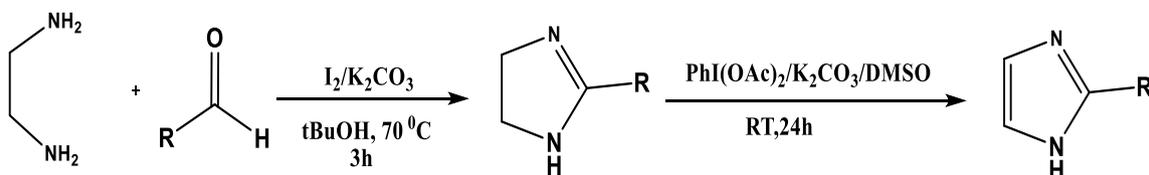


Schéma 12: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-éthylènediamine et d'aldéhyde.

Selon le procédé décrit par Eissenstat et coll. [10] le composé bicyclo-[2.2.1]hept-5-ene-2-endo,3-endo-diamine **3** est transformé en imidazoline **4** par action de différents orthoesters à reflux de l'acide acétique pendant une nuit. Les imidazolines obtenues ont été chauffées par la suite dans la décaline à 185-195 °C pendant 3-4 h pour fournir des imidazoles substitués en position 2 avec des rendements variant de 40 à 79%. (Schéma 13).

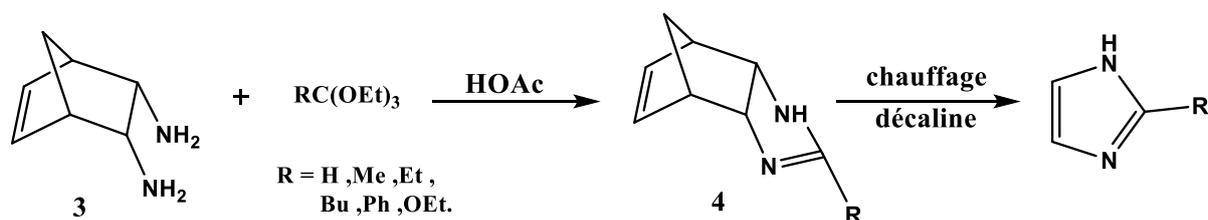


Schéma 13: Synthèse de l'imidazole à partir de 1,2-diamine et d'orthoesters.

2.1.2 Diaminomaleonitrile (DAMN)

Les méthodes de synthèse d'imidazoles basées sur l'utilisation du DAMN sont connues depuis de longues années et elles sont très utilisées.

Parmi ces préparations, nous pouvons citer celle des 5-amino-imidazole-4-carbonitrile **5** et 5-aminoimidazole-4-carboxamide **6** qui ont été synthétisés par oligomérisation du cyanure d'hydrogène en DAMN, puis son isomérisation photochimique pour conduire à l'imidazole **5**. L'hydrolyse de cette dernière permet d'obtenir l'imidazole **6** (schéma 14). [11]

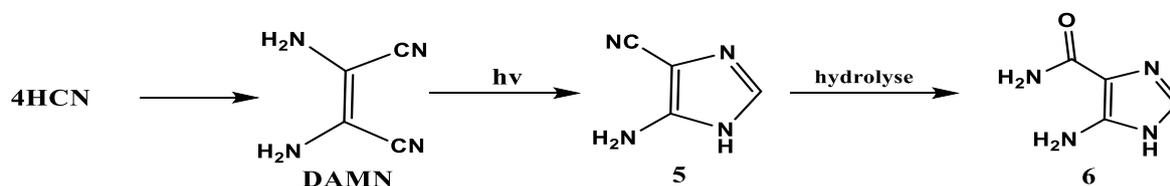


Schéma 14 : Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile par l'isomérisation photochimique.

De même, en 1974, Begland et coll. [12] ont réussi à synthétiser une série d'imidazoles à partir du DAMN selon les différentes procédures relatives dans le schéma 15.

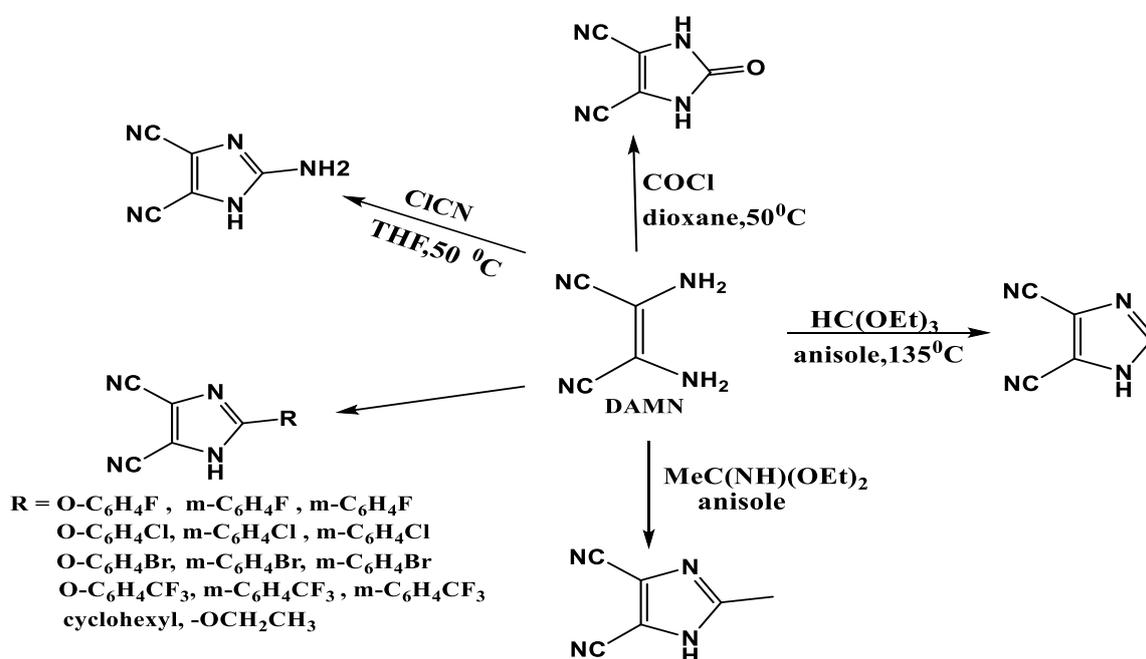


Schéma 15: Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile par différentes voies

Alternativement, des dérivés d'imidazole tri-substitués contenant des groupes carboxamide et cyano en positions 4 et 5 respectivement, ont été préparés en faisant réagir du diaminomaleonitrile avec du chlorure d'acide en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine sous irradiation micro-onde (850W, 1-3min) (schéma 16) [13].

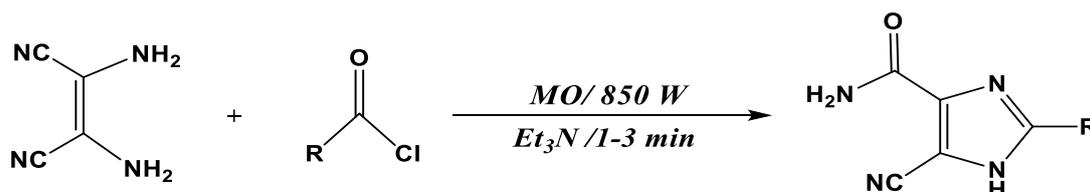


Schéma 16 : Synthèse de l'imidazole à partir de Diaminomaleonitrile sous irradiation micro-onde.

2.1.3. 1,2-diaminobenzène (orthophénylenediamine)

Le noyau benzimidazole est aussi important que l'imidazole, il se retrouve dans la structure de la vitamine B12, et également dans celles des antagonistes d'un certain nombre de récepteurs biologiques....La condensation de l'ortho-phénylènediamine et de ces dérivés avec les aldéhydes ou les acides carboxyliques présente la voie la plus efficace pour l'obtention des benzimidazoles.

Parmi les méthodes de préparation de ce noyau, nous pouvons citer la condensation de l'orthophénylenediamine avec un acide carboxylique par chauffage en milieu acide (schéma 17). [14]

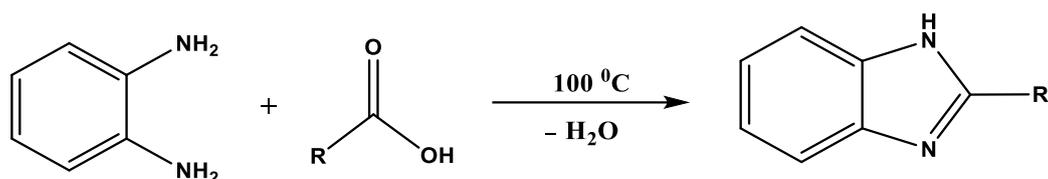


Schéma 17: Synthèse de benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et d'un acides carboxyliques

Aussi, Cao et coll. [15] ont réalisé la condensation de 4-nitrobenzaldéhyde avec l'orthophénylenediamine **8**, cette réaction leur a permis la synthèse de 2-(4-nitrophenyl)-1H-benzo[d]imidazole avec un bon rendement (Schéma18).

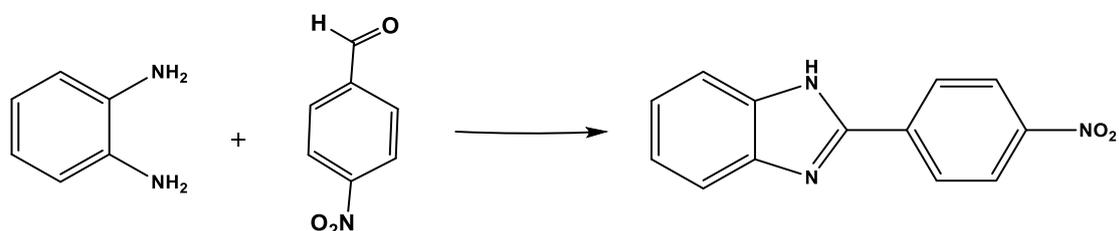


Schéma 18: Synthèse de benzimidazole à partir de o-phénylènediamine et d'un aldéhyde

2.2. A partir des guanidines et d'amidines.

Thomas et Webber [16] ont proposé une méthode de synthèse du 2-aminoimidazole substitué en positions 4 et 5, par réaction d'une guanidine sur un dérivé α -halocarbonylé. La réaction se fait à température ambiante pendant 96 heures. Les produits sont obtenus avec des rendements allant de 68 à 86% (Schéma19).

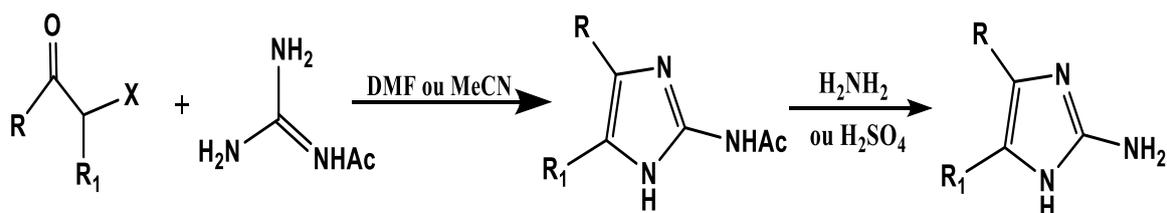


Schéma 19: Synthèse de l'imidazole à partir de guanidines

Aussi, le cycle imidazole peut également être formé par réaction d'amidine sur un dérivé α -hydroxycarbonylé ou un dérivé α -halocarbonylé. Cette méthode a été appliquée avec succès pour la synthèse des 2,4- ou 2,5- biphénylimidazole à partir du bromure de phénacyle (Schéma 20). [17]

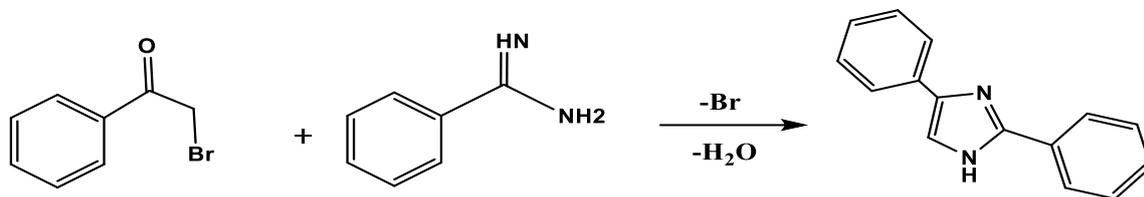


Schéma 20: Synthèse de l'imidazole à partir de d'amidines

Par ailleurs, Guillemet et coll. [18] ont développé une nouvelle voie de synthèse des imidazoles par réaction d'amidines ou de guanidines avec les α -cyano époxydes **7**. La réaction conduit aux 4-amino-5-carbéthoxy **8** ou 4-hydroxy-5-cyano **9** ou 4-carbéthoxy-5-aryl-imidazoles **10** en fonction de l'encombrement stérique des époxydes et du milieu réactionnel. Les rendements de ces synthèses varient de 30 à 75%. (Schéma 21).

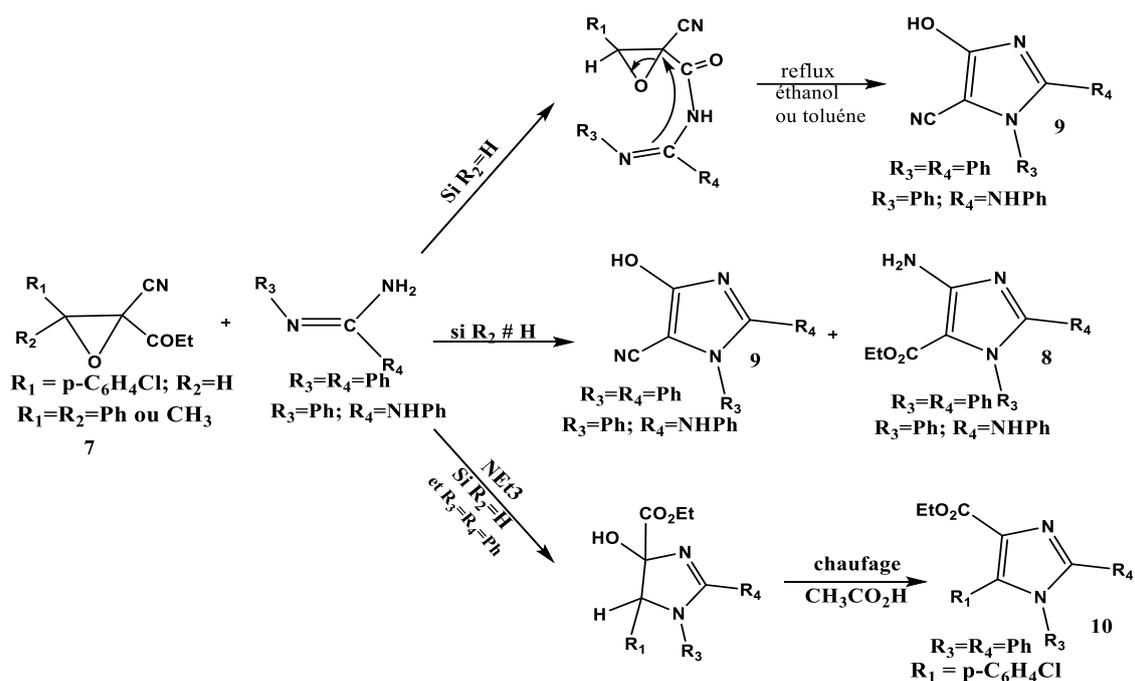


Schéma 21 : Synthèse de l'imidazole à partir de guanidines ou amidines et d'un α -cyano époxydes.

2.3. A partir d'un β -cétamide

La cyclisation d'un β -cétamide en présence d'une source d'ammoniaque ou d'une amine primaire permet de former des imidazoles 1,2,4,5-tétrasubstitués (Schéma 22). [14]

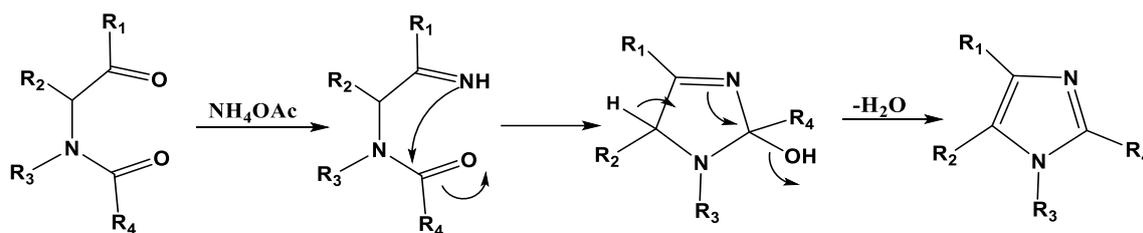


Schéma 22 : Synthèse de l'imidazole par la cyclisation d'un β -cétoamide

Cette technique a pu être développée sur support solide et appliquée à la chimie combinatoire pour la synthèse de bibliothèques de molécules dans le domaine de la chimie thérapeutique.

Zhang et coll. [19], ont synthétisé le noyau imidazole en phase solide en greffant l'acide aminé aliphatique **11** de départ sur la résine de Wang. Dans cette première étape le couplage a été effectué en présence de DIC-DMAP pour catalyser l'estérification. La déshydratation en présence de Ph_3P , NEt_3 , CCl_4 a conduit aux isocyanides **12** lesquels, après traitement par un phénylglyoxal en présence d'amine primaire puis d'un acide R_2COOH , ont conduit aux amides **13**. La cyclocondensation de ces dernières est effectuée par 60 équivalents d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à 100°C pendant 20 heures. Finalement, le dérivé d'imidazole **14** est récupéré après clivage de la résine au moyen d'une solution de 10% TFA- CH_2Cl_2 à 23°C pendant 20 min (Schéma 23).

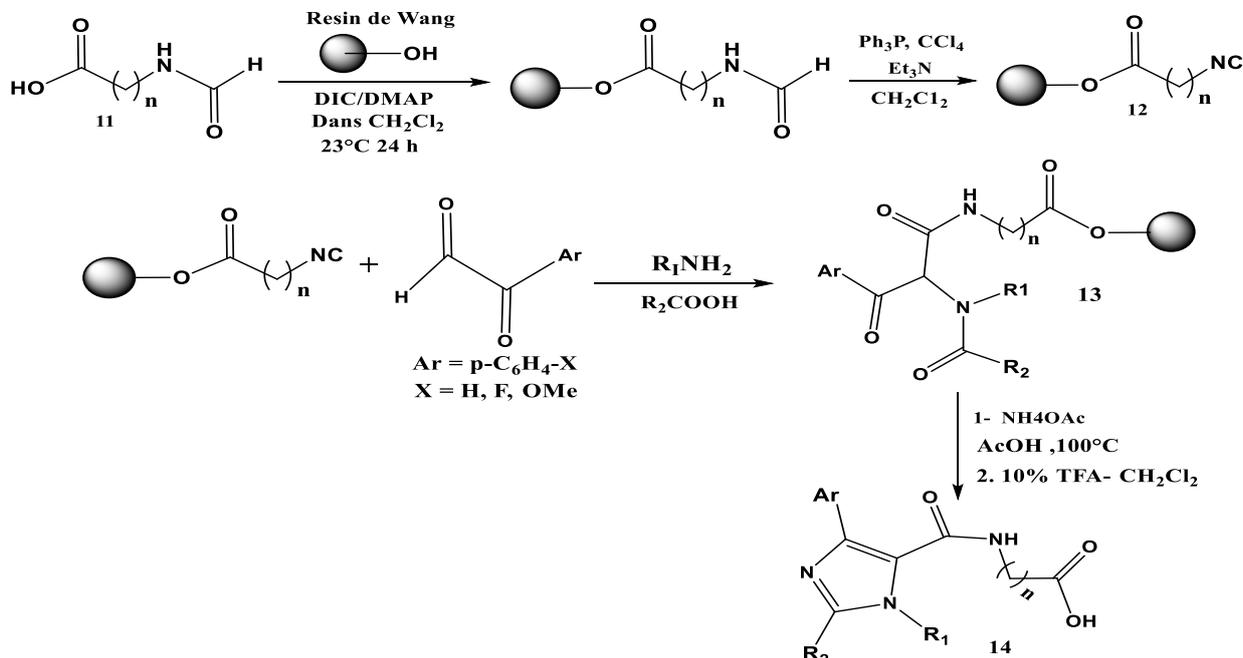


Schéma 23 : Synthèse de l'imidazole en phase solide.

2.4. A partir d' α -aminonitrile

En 2004, une nouvelle méthode développée pour la synthèse d'imidazoles d'importance médicinale, à partir d' α -aminonitrile N-acylés a été réalisée par Yong-Li Zhong et coll. [20]. Ils ont fait réagir des α -aminonitriles N-acylés avec le triphénylphosphine et du tetrahalométhane pour obtenir des 5-halo-1H-imidazoles 2,4-disubstitués avec de bons rendements. Ces dernières peuvent être directement converties en imidazoles 2,4,5-trisubstitués par une réaction de couplage catalysée par le palladium (Schéma 24).

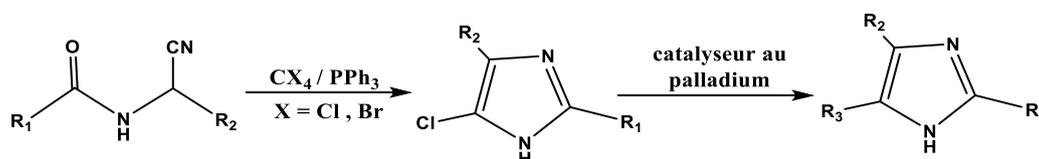


Schéma 24: Synthèse de l'imidazole à partir d'un α -aminonitrile

Après dix ans, une série des dérivés 1,2,4,5-tétrasubstitués-1H-imidazoles peut également être préparé à partir d' α -aminonitriles, ce travail a été réalisé par Puschet et coll.[21], ils ont proposé une synthèse monotopique (one-pot) photochimique à trois composants, α -aminonitriles, aldéhyde, et l'isoxazoles (schéma 25).

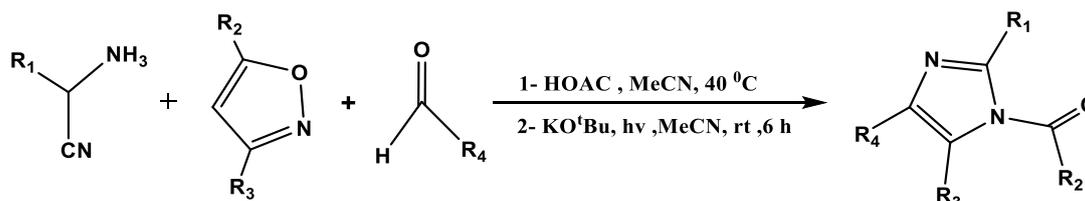


Schéma 25: Synthèse monotopique de l'imidazole à partir d'un α -aminonitrile, l'isoxazoles et d'un aldéhyde

2.5. A partir d' α -aminocétone

Dans ce procédé les imidazoles 1,4-disubstitués sont obtenus par la réaction des α -alkylaminocétones avec le formamide (Schéma 26) [22].



Schéma 26: Synthèse de l'imidazole à partir d'un α -aminocétone

D'autre part, une approche synthétique efficace pour la synthèse de certains dérivés d'imidazole substitués à partir d' α -azido-cétones a été développée par Boyer et Straw en 1952 [23]. Les α -azido-cétones ont subi une perte d'azote lorsqu'ils ont été chauffés à une température située entre 180 et 240 °C dans un solvant inerte, par conséquent, il y a la

formation d'intermédiaire α -imino-cétone, qui a subi une dimérisation puis une déshydratation pour donner de dérivés d'imidazole avec de bons rendements (Schéma 27).

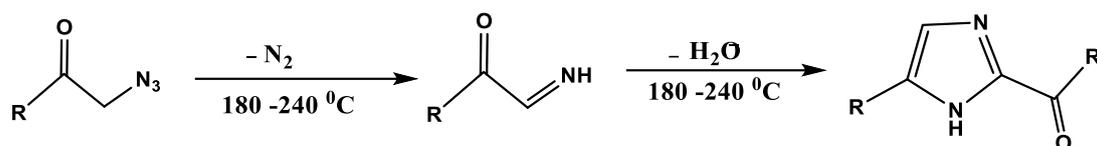


Schéma 27 : Synthèse de l'imidazole à partir d'un α -azido-cétones.

2.6. Autres méthodes

Le noyau imidazole peut être préparé par diverses autres méthodes, nous pouvons citer ici la méthode de Iwashita et coll. [24] qui ont utilisé l'oxyde de rhodium comme catalyseur pour obtenir des 2,4,5-trialkyl-imidazoles, en seule étape et avec un bon rendement, par la condensation de monoxyde de carbone et de l'ammoniaque concentré avec différentes α -oléfines sous reflux dans le méthanol (Schéma 28).

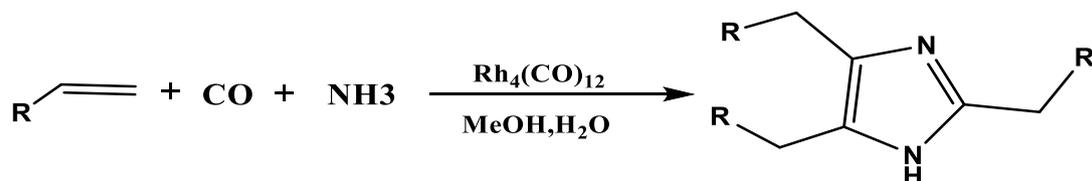


Schéma 28 : Synthèse de l'imidazole par la condensation de monoxyde, l'ammoniaque et d'un α -oléfines

Marcus et coll. [25] ont pu obtenir des imidazoles 2,4,5-trisubstitués par une cyclocondensation du tricarbonylène et différents aldéhydes en présence d'acétate d'ammonium (Schéma 29).

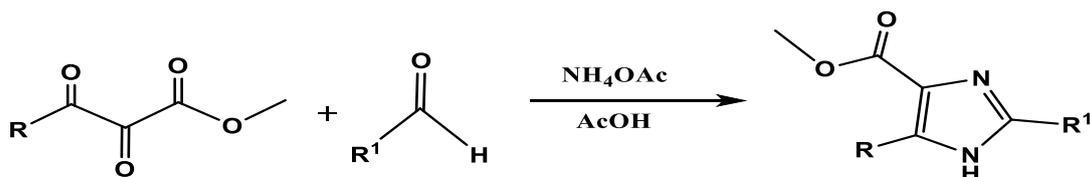


Schéma 29 : Synthèse de l'imidazole à partir d'un composé tricarbonylé

La réaction de Wallach [26,27] permet de former un 5-chloroimidazole 1,2-disubstitué par chauffage d'un diamide en présence de PCl_5 ou de POCl_3 selon le mécanisme décrit Schéma ci-dessous.

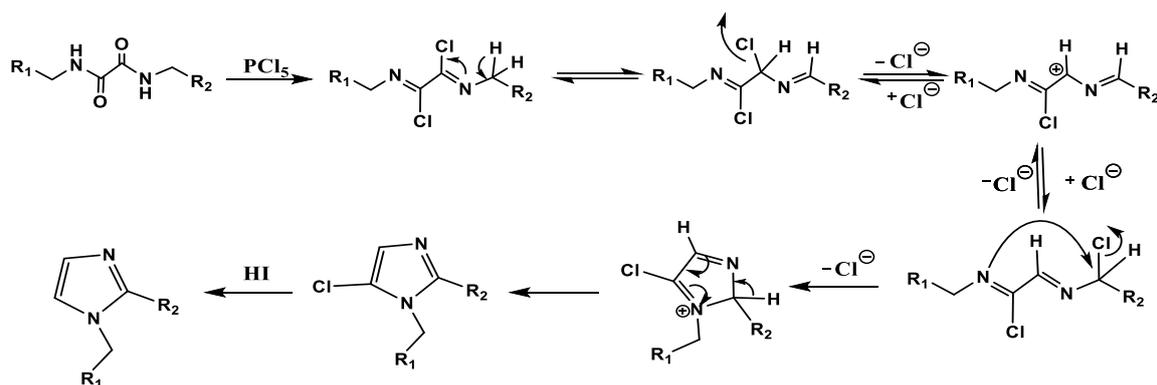


Schéma 30 : Synthèse de Wallach.

En 1977, Van Leusen et col. [28] ont décrit une méthode de synthèse d'imidazoles par cycloaddition d'un tosylméthyl isonitrile (TosMIC) sur une aldimine en milieu basique (Schéma 31).

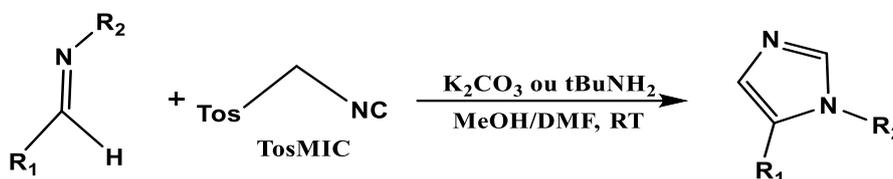


Schéma 31 : Réaction de Van Leusen.

2.7. A partir des dérivés hétérocycliques

Les imidazoles ont été préparés, à partir d'une azirine, par réarrangement intramoléculaire ou par expansion de cycle *via* une cycloaddition (Schéma 32). [29]

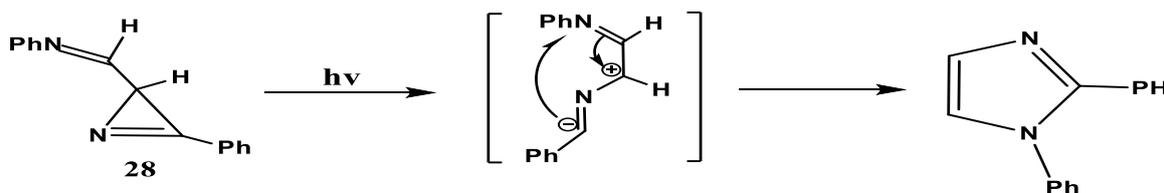


Schéma 32: Synthèse de l'imidazole à partir d'azirine.

Dans une autre procédure, Peter Beak et John L. Miesell [30], ont synthétisé le 1,4,5-triméthylimidazole, par l'irradiation de la 2,3-dihydro-5,6-diméthylpyrazine dans l'éthanol absolu, utilisant une lampe à vapeur de mercure sous haute pression pendant 5 heures (Schéma 33).

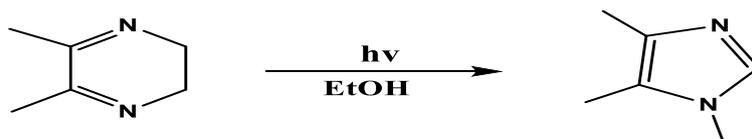


Schéma 33 : Synthèse photochimique de l'imidazole à partir de la 2,3-dihydro-5,6-diméthylpyrazine.

La conversion d'un 1,2,4-oxadiazole en imidazole par condensation sur un composé dicarboxylé suivi d'un réarrangement a été réalisée en 1974 par Ruccia et coll.[31].En effet, cette équipe de recherche a réussi à synthétiser une série des dérivés d'imidazoles (schéma 34).

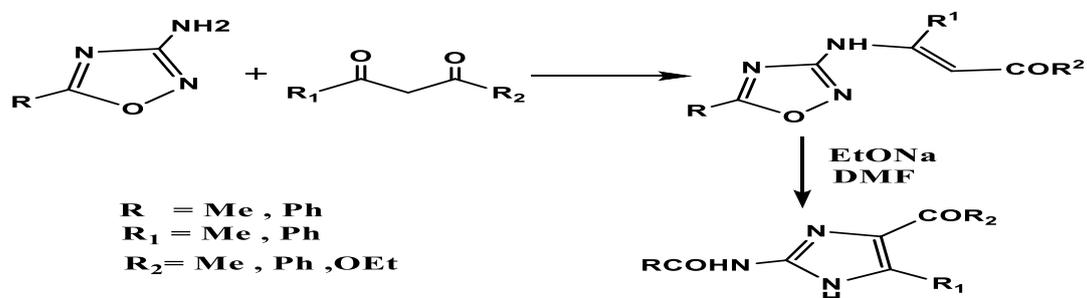


Schéma 34: Synthèse de l'imidazole à partir d'un 1,2,4-oxadiazole.

De même, Lawrence et coll. [32], ont proposé une autre méthode de synthèse du dérivé imidazole substitué en position 2 et 5, à partir d'aminooxazole **31** après hydrogénolyse à température ambiante puis cyclisation en milieu basique (schéma 35).

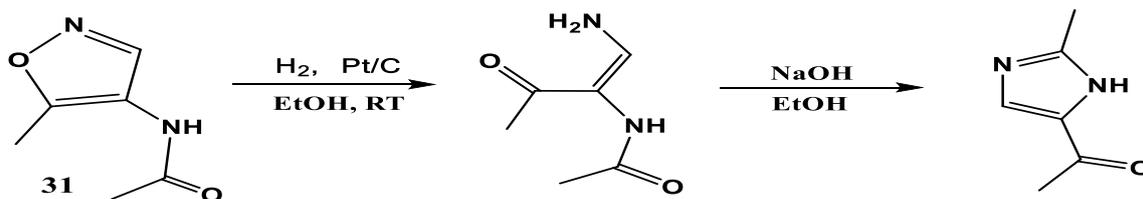


Schéma 35: Synthèse de l'imidazole à partir d'aminooxazole.

Une autre méthode de synthèse des imidazoles sous micro-onde a été réalisé en 2011 par Bharadwaj et coll. [33], l'aldéhyde se condense avec l'acide hippurique (960W, 2-3min) et donne la 4-arylidène-2-phényloxazol-5 (4H) -one, cette dernière réagit avec le thiadiazole (360W, 10-12 min) pour fournir l'imidazole correspondant (schéma 36).

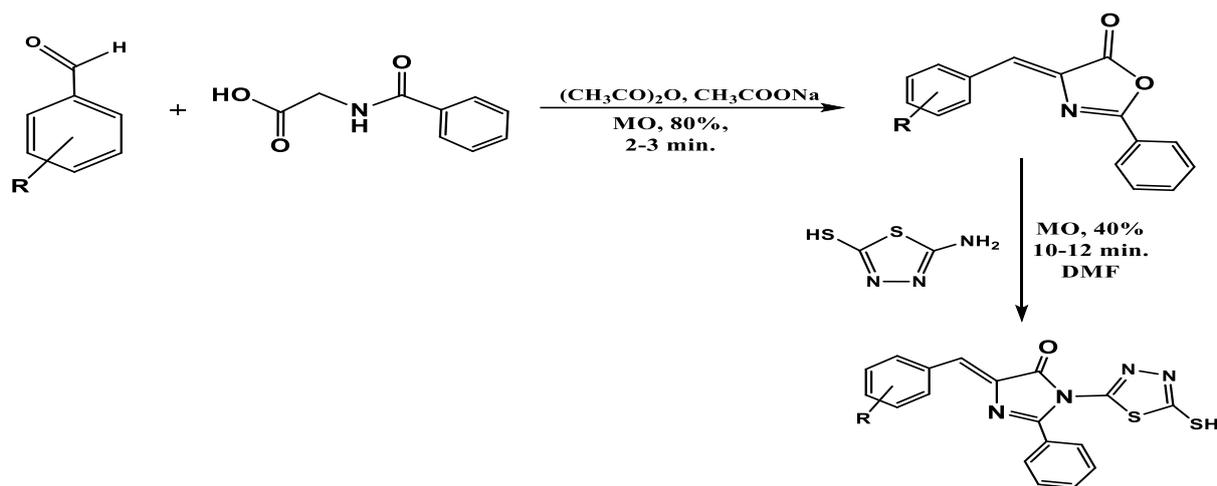


Schéma 36: Synthèse de l'imidazole à partir de 4-arylidène-2-phényloxazol-5(4H)-one sous irradiation micro-onde.

3. Applications des dérivés imidazoles

Un grand nombre de molécules bioactives possèdent une sous-unité imidazole au sein de leur structure. Les activités de ces molécules sont très variées, on note en effet des activités anti-microbiennes [34], anti-inflammatoires [35,36], anti-tuberculose [37], anticancéreux [50], des agents anti-âge [38], des anticoagulants [39], des antiviraux [40] ... Plus récemment, les imidazoles sont utilisés en tant que solvants verts sous forme de liquides ioniques [41], et en chimie organométallique comme des carbènes N- hétérocycliques[42], modulateurs de canaux sodiques[43]...

Dans ce qui suit, nous donnerons principalement des exemples de molécules à base d'imidazole à activité thérapeutique.

3.1. Agents antiparasitaires et antibactériens

Parmi les dérivés d'imidazole antimicrobiens, les nitroimidazoles représentent un ensemble de composés possédant des propriétés antiparasitaires et antibactériennes (schéma 38). [44]

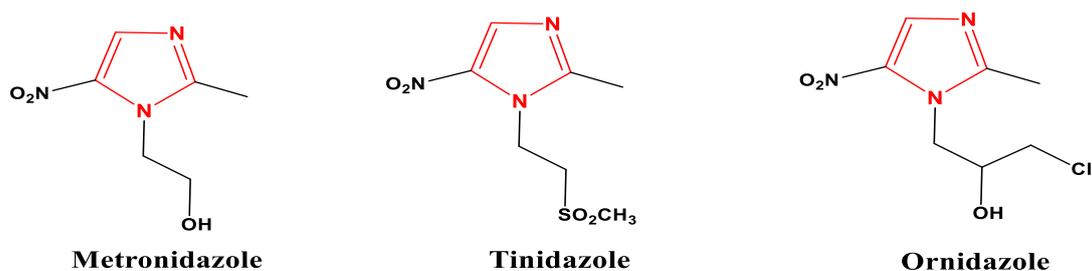


Schéma 37: Structure de la metronidazole, tinidazole et ornidazole.

Sharma et coll. [45] ont synthétisé des dérivés 2-(phenyl)-1H-imidazole **15** et N-phenyl-[2-(phenyl)-imidazol-1-yl]-methanone **16** différemment substitués sur les noyaux phényles, Ces molécules ont montré une activité antimicrobienne intéressante contre des germes grampositif et gramnégatif.

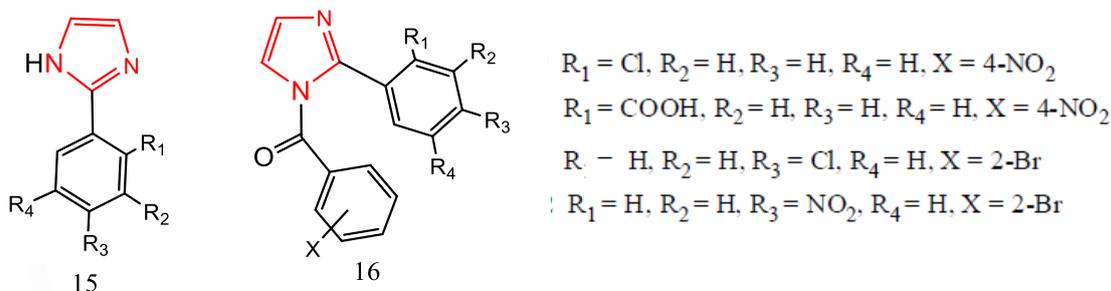


Schéma 38 : Agents antimicrobiens à base d'imidazole.

3.2. Agents Antifongiques

La recherche de nouveaux antifongiques ces dernières années, fondées principalement sur les dérivés d'imidazole. Le clotrimazole **17**, bifonazole **18**, éconazole **19**, miconazole **20**, fenticonazole, ketoconazole, fluconazole sont les plus connues. [46]

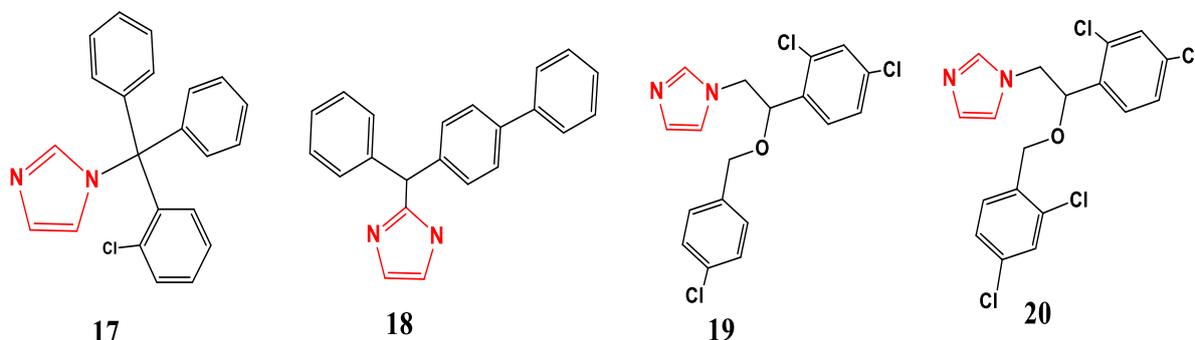


Schéma 39: Agents antifongiques à base d'imidazole.

3.3. Agents antihypertenseur

Le losartan **21** et l'éprosartan **22** font partie de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Leurs structures comportent en leur cœur un noyau imidazole tétra et 1,2,5-trisubstitués respectivement[47,48].

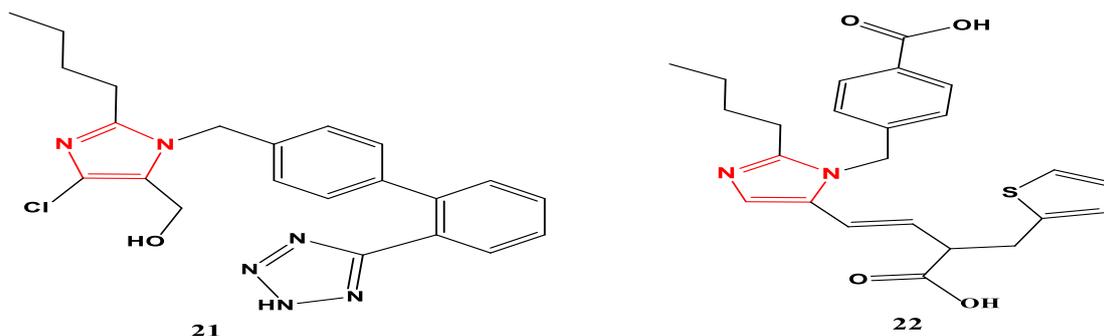


Schéma 40: Agents antihypertenseur à base d'imidazole.

3.4. Agents anti-inflammatoires

Shailesh et coll. [35] ont travaillé sur la synthèse de certains dérivés de 2,4,5-triphenyl-1H-imidazole-1-yl **23**. Le dérivé 2-(4-toluène)-1-(2,4,5-triphenyl-1H-imidazole-1-yl) éthanone a été testé, presque équivalent à phenylbutazone qui est utilisée comme un médicament standard.

D'autres travaux sur des dérivés 2-substitué-4, 5-diphenyl-1H-imidazoles ont été publiés par Puratchikody et coll. [35], le composé 2-(4-(benzyloxy)phényl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole **24** présente aussi une bonne activité anti-inflammatoire.

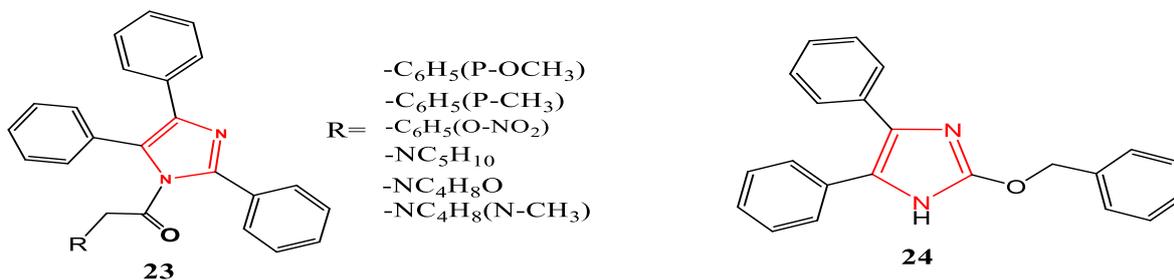


Schéma 41 : Agents anti-inflamatoires à base d'imidazole.

3.5. Agent Anti-oxydant

Quelques peptides comme la L-carnosine **25** et dérivés ont montré des propriétés anti-oxydantes et ont trouvé des applications dans le domaine du vieillissement cutané et en ophtalmologie (schéma 43). [49]

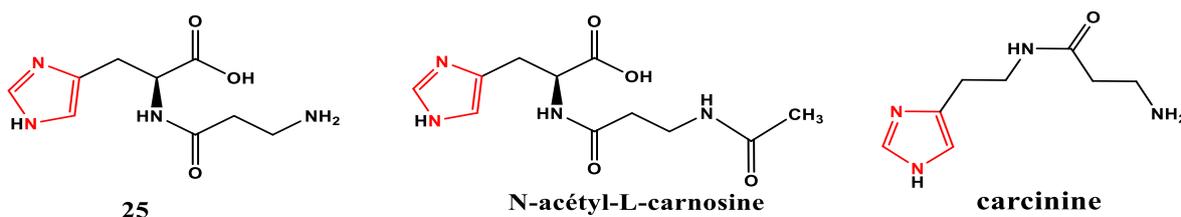


Schéma 42 : Agents anti-oxydant à base d'imidazole

3.6. Agent anticancéreux

Les composés 4-nitroimidazoles tels que l'azathioprine **26**, et autre comme dacarbazine **27**, acide zoledronic **28**, tipifarnib **29**, et nilotinib **30**, sont utilisé en chimiothérapie (schéma 44). [50-51-52]

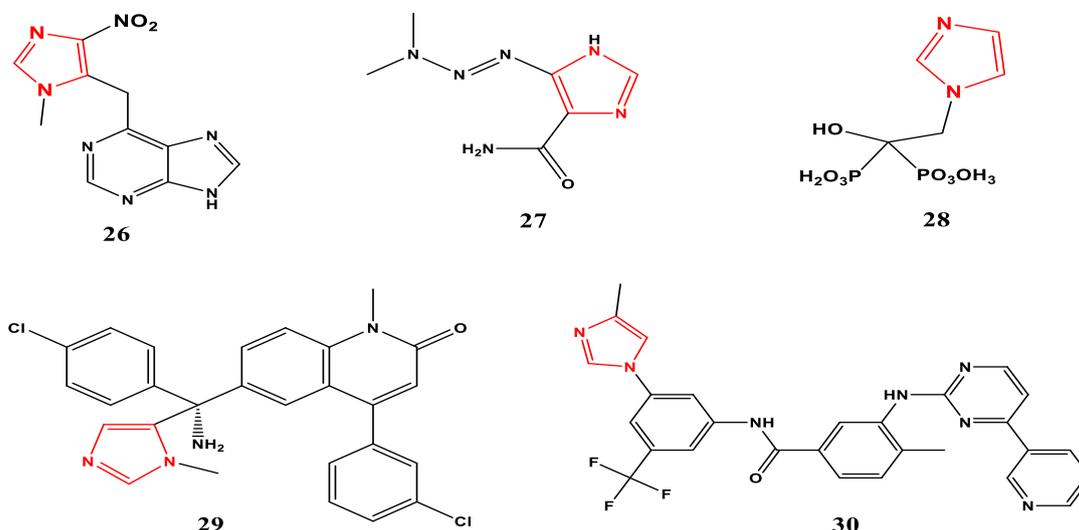


Schéma 43: Quelques composés utilisés en chimiothérapie à base d'imidazole

En outre, Yusuf Ozkay et coll. [53] ont synthétisé de nombreux nouveaux dérivés de l'imidazole- (benz) azole et de l'imidazole-pipérazine afin d'étudier l'activité anticancéreuse. Les résultats révélés que les composés 31 et 32 étaient les plus actifs de cette série.

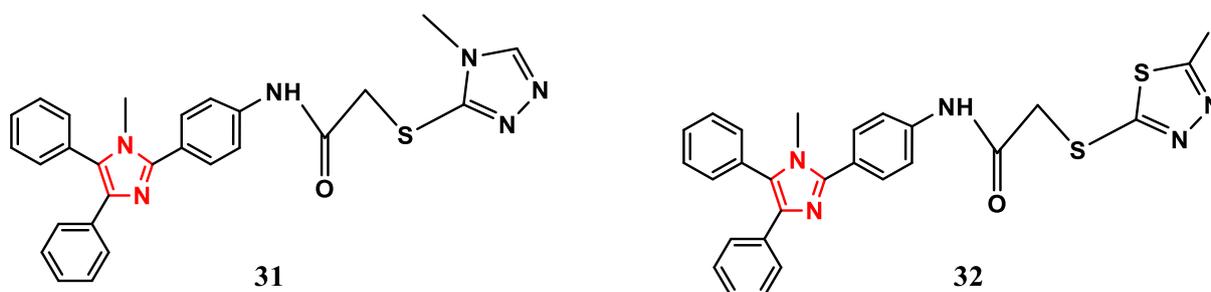


Schéma 44 : Agents anticancéreux à base d'imidazole

Conclusion

Dans cette partie nous avons donné un survol bibliographique sur les propriétés d'imidazoles ainsi que certaines de leurs applications en particulier dans le domaine médical. Nous avons relaté également quelques voies de synthèse de ces molécules.

RÉFÉRENCES

- [1] Kapuriya K., Ganure A., Pall A.; International Journal of PharmTech Research; 5; pp 568-576(2013).
- [2] BENZAHY R., DADAMOUSA B., CHERITI A., BENZAHY K.; Annales de la Faculté des Sciences et Sciences de l'Ingénieur; Vol. 1 N° 1/2006.
- [3] Hofmann K., Wiley J. et Sons; The Chemistry of Heterocyclic Compounds Imidazole and Its Derivatives; Part I; 6; pp 17-27(2007).
- [4] Clayden J., Greeves N. et Warren S.; Chimie organique : une approche orbitale; pp 741(2012).
- [5] R.MILCENT, F. Chau; Chimie organique hétérocyclique Structures fondamentales, 2003, pp 524-526.
- [6] A.Bhatnagar, P. K. Sharma, N.Kumar, PharmTech Res.2011, 3(1), pp 268-282.
- [7] Raj K. Bansal; Heterocyclic Chemistry; 3^{ème} edition pp 402 (1999).
- [8] Hoz A., Diaz-Ortiz A., Mateo M.C., Moral M., Moreno A., Elguero J., Foces-Foces C., Rodriguez M.L., Sanchez-Migallona, A.; Tetrahedron, 62 ; pp 5868-5874 (2006).
- [9] Ishihara M., Togo H.; Synlett, pp 227-230 (2006).
- [10] Michael A. Eissenstat et John D. Weaver; J. Org. Chem.; 53; pp 387-3390 (1993).
- [11] ROBERT A. SANCHEZ, JAMES P. FERBIS et LESLIE E. ORGEL; J. Mol. Biol; 80; 223-253(1967).
- [12] R. W. Begland, D. R. Hartter, F. N. Jones, D. J. Sam, W. A. Sheppard, W. Webster, et F. J. Weigert; J, Org. Chem; 39(16); 1974.
- [13] Kamal M. El-Shaieb.; Heteroatom Chem.; 17(5); pp 365-368(2006).
- [14] Bhatnagar A., Sharma P.K., Kumar N.; Int.J. PharmTech Res; 3(1); 268-282(2011).
- [15] Gao C., Bin L.; B. Zhang B., Sun Q., Li L., Li X., Chen C., Tan C., Liu H. et Jiang Y. ; Bioorganic & Medicinal Chemistry (2015); doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.036>.
- [16] Thomas L. Little et Stephen E. Webber; J. Org. Chem.; 59, pp 7299-7305 (1994).
- [17] Chawla A., Sharma A. et kumar Sharma A.; Der Pharma Chemica, 4 (1); pp 116-140(2012).
- [18]Guillemet M., Robert A., Baudy-Floc'h M.; Tetrahedron Letters; 36(4); pp 457-548 (1995).
- [19] Zhang C., Edmund J.Moran, Thoma F. Woiwode, Kevin M.short et Adnan M.M.Mjalli ; Tetrahedron Letters; 37(6); pp 751-754(1996).
- [20] Zhong Y.L., Lee J., Reamer R.A. et D. Askin; Org .Lett; 6(6); pp 929-931(2004).

- [21] Pusch S. et Opatz T.; *Org. Lett.* (2014); doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ol502667h>
- [22] Thomas N. Sorrell et William E. Allen; *J. Org. Chem.*; 59; pp 1589-1590(1994).
- [23] Boyer J. H. et Straw D.; *J. Am. Chem. Soc.*; 4 (18); pp 4506-4508(1952).
- [24] Iwashita Y. et Sakuraba M.; *J. Org. Chem.*; 36 (25), pp 3927-3928(1971).
- [25] Marcus F. Brackeen, Jeffrey A. Stafford, Paul L. Feldman et Don Karanewsky; *Tetrahedron Letters* 35(11), pp1635-1638 (1994).
- [26] Benincori T., Brenna E. et Sannicolo F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp 675-679 (1993).
- [27] Wallach, O. *Ber. Dtsch. Chim. Ges.*, 14, 420(1881).
- [28] Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenzel, O. H.; *J. Org. Chem.*; 42; 1153(1977).
- [29] Padwa A. et Stengel T.; *Tetrahedron Letters*; 45; pp 5991–5993 (2004).
- [30] Peter. Beak et John L. Miesel; *J. Am. Chem. Soc.*; 89 (10); pp 2375–2384(1967).
- [31] RUCCIA M., VIVONA et G. CUSMANO; *Tetrahedron*; 30; pp 3859-3864(1974).
- [32] Lawrence A. Reiter N.; *J. Org. Chem.*; 52; pp 2714-2726(1987).
- [33] Bharadwaj, S., Jain, K., Parashar, B., Gupta, G.D., Sharma, V. K.; *Asian J. Biochem. Pharm. Res.*; 1; pp 137-144(2011).
- [34] María C. Rodríguez-Argüelles, Sandra Mosquera-Vázquez, Jesús Sanmartín-Matalobos, Ana M. García-Deibe, Corrado Pelizzi, Franca Zani; *Polyhedron*; 29; pp 864–870(2010).
- [35] Shailesh P. Zala, Badmanaban R., Dhruvo Jyoti Sen et Chhaganbhai N. Patel; *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 02 (07); pp 202-208(2012).
- [36] Puratchikodya A. et Doble M.; *Bioorg. Med. Chem.*; 15; pp 1083–1090(2007).
- [37] Pandey J., Tiwari V.K., Verma S. S., Chaturvedi V., Bhatnagar S., Sinha S., Gaikwad A.N., Tripathi R. P.; *European Journal of Medicinal Chemistry*; 44; pp 3350–3355(2009).
- [38] Mark A. Babizhayev; *Life Sciences* 78; 2343–2357(2006).
- [39] Nantermet P.G., Barrow J.C., Lindsley S.R., Young M., Mao S., Carroll S., Bailey C., Bosserman M., Colussi D., McMasters D.R., Vacca J.P. et Selnicka H.G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 14; pp 2141–2145(2004).
- [40] Ujjinamatada R.K., Baier A., Borowskib P. et Hosmanea R.S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 17; pp 2285–2288(2007).
- [41] Green M.D., Long T. E. et Tech V.; *Polymer Reviews*; 49; pp 291–314(2009).
- [42] Rafet Kılınçarslan et Naim Sadıç; *INORGANIC AND NANO-METAL CHEMISTRY*; 47(3); pp 462–466(2017).

- [43] Browne L., Lidster K., Al-Izki S., Clutterbuck L., Posada C., A. W. Edith Chan, Riddall D., Garthwaite J., Baker D. et Selwood D.L.; *J. Med. Chem.*; 57; pp 2942-2952(2014).
- [44] Alka MITAL; *Sci Pharm.*; 77; pp 497–520(2009).
- [45] Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V., Narang R., Clercq E.D., Balzarini J.; *European Journal of Medicinal Chemistry*; 44; pp 2347–2353(2009).
- [46] Strippol V., Piacentini A., D’Auria F.D., Simonetti N.; *Infection* ;25(5); pp 303-306(1997).
- [47] Larsen R. D., King A.O., Chen C.Y., Corley E. G., Foster B. S., Roberts F.E., Yang C., Lieberman D.R., Reamer R.A., Tschaen D. M., Verhoeven T. R. et Reider P. J.; *J. Org. Chem.*; 59, pp 6391-6394(1994).
- [48] Susan C. Shilcrat, Mohamed K. Mokhallalati, Joseph M. D. Fortunak, et Lendon N. Pridgen; *J. Org. Chem.*; 62; pp 8449-8454(1997).
- [49] Mark A. Babizhayev; *Life Sciences*; 78; pp 2343 - 2357(2006).
- [50] Thomas, A. H.; *J. Antimicrob. Chemother.*; 17; pp 269-279(1986).
- [51] Egolf R. A., Heindel N. D., *J. Heterocycl. Chem.*; 28, pp 577-582(1991)
- [52] Kim P., Zhang L., Manjunatha U. H., Singh R., Patel S., Jiricek J., Keller T. H., Boshoff H. I., Barry C. E., Dowd. C. S.; *J. Med. Chem.*; 52; pp 1317-1328(2009)
- [53] Ozkay Y., Işıkdağ I., Incesu Z., Akalin G.; *European Journal of Medicinal Chemistry*; 45; pp 3320-3328(2010).

PARTIE 2 :
SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION
DE DÉRIVÉS IMIDAZOLES

Les réactions multi-composants sont définies comme étant des processus permettant d'assembler, en une seule étape (*one-pot*), au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final. Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent la rapidité, la diversité et la complexité structurale. [1]

La réaction de Debus-Radziszewski est l'une de ces réactions multi-composants. C'est une réaction à trois composants qui permet la synthèse des dérivés de l'imidazole en utilisant un dérivé α -dicarbonylé, un aldéhyde et de l'ammoniaque (schéma 45). [2]

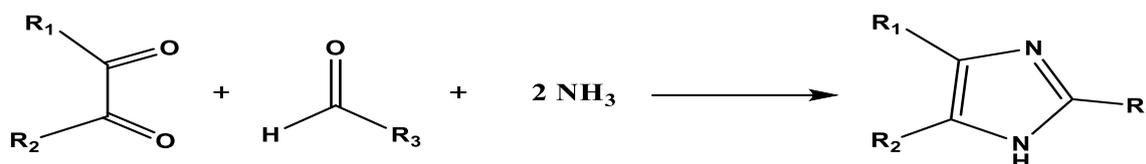


Schéma 43 : Synthèse de Debus-Radziszewski d'imidazole

Cette réaction multi-composante peut être également appliquée pour synthétiser de dérivés d'imidazole tétrasubstitués, à quatre composants en ajoutant une amine (schéma 46). [3]

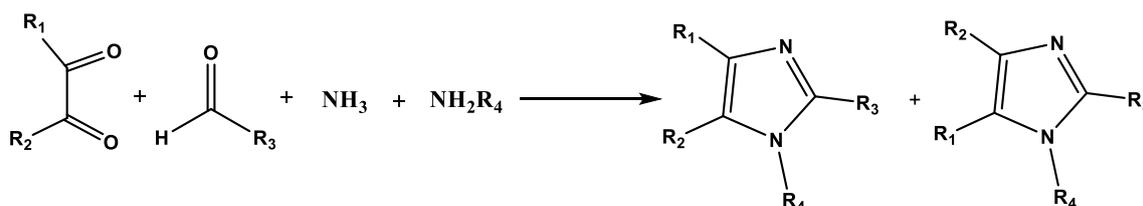


Schéma 44 : Synthèse de 1,2,4,5-tétrasubstitué-imidazole

Dans ce travail, nous avons adopté cette méthode afin de synthétiser une série d'imidazoles 2,4,5-trisubstitués et 1,2,4,5-tétrasubstitués, qui présentent un éventuel intérêt biologique et un pouvoir de complexation. Deux techniques ont été adoptées : la première relevant de la chimie classique et la deuxième relevant de la chimie moderne à savoir la synthèse sous irradiation micro-onde.

1. Synthèse des dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles

1.1. Synthèse et caractérisation du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole

1.1.1. Optimisations des conditions de la réaction

La préparation du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole a été réalisée selon la réaction multi-composants de Debus-Radziszewski, elle consiste en une condensation d'une dicétone, ici le benzile, avec un équivalent de benzaldéhyde et avec l'acétate d'ammonium dans un solvant approprié (Schéma 47). L'acétate d'ammonium est toujours utilisé en excès dans cette réaction. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). Le composé

33 a été purifié par recristallisation et il a été obtenu sous forme d'une poudre Jaune claire. La structure du composé a été élucidée par les techniques usuelles FTIR, RMN ^1H et ^{13}C .

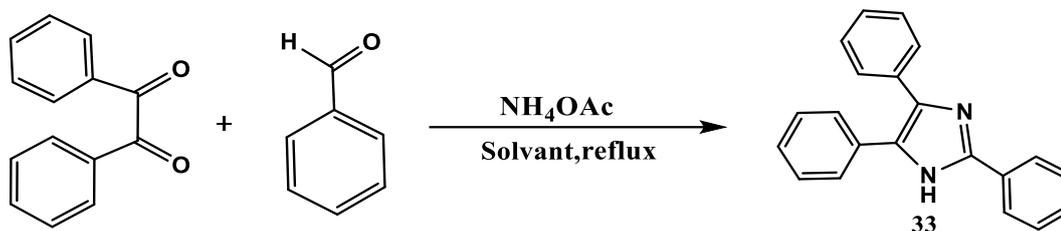


Schéma 45 : Préparation du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole

Dans le but d'optimiser les conditions de la réaction, nous avons mené cette dernière en variant la quantité utilisée en acétate d'ammonium entre 2 à 6 équivalents et en présence de l'un des trois solvants :

- l'acétonitrile qui est un solvant aprotique et qui un point d'ébullition de 82°C ;
- l'éthanol qui est un solvant protique et qui un point d'ébullition de 78°C ;
- l'acide acétique qui est un solvant protique et qui un point d'ébullition de 118°C .

Les meilleures conditions sont celles qui aboutissent au meilleur rendement dans le temps de réaction le plus court.

Pour compléter notre étude, nous avons également relevé l'effet du catalyseur APTS sur le temps et le rendement de cette réaction. Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 1.

Tableau 1: Conditions et résultats de la réaction

	<i>Solvant</i>	<i>NH₄OAc (nombre d'équivalents)</i>	<i>Temps de réaction (h)</i>	<i>Rdt (%)</i>
Réaction 1	<i>Acétonitrile</i>	6	6	30
Réaction 2	<i>Acide acétique</i>	6	6	54
Réaction 3	<i>Ethanol</i>	4	4	55
Réaction 4	<i>Ethanol (0.1 équivalent d'APTS)</i>	2.5	3	77

D'après les résultats donnés dans le tableau 1, nous avons remarqué que le rendement de la réaction est plus important quand cette dernière se déroule dans un solvant protique (acide acétique ou éthanol).

Ce résultat peut être expliqué en se référant au mécanisme réactionnel proposé pour la réaction de Debus-Radziszewski (schéma 48) qui montre un transfert protonique dans certaines étapes. Cet échange de proton peut, en effet, être facilité lorsque la réaction se fait dans un milieu protique.

Malgré un point d'ébullition plus élevé pour l'acide acétique par rapport à l'éthanol, ce dernier est le meilleur solvant pour cette réaction puisque quatre équivalents en acétate d'ammonium sont suffisants pour aboutir au même rendement que la réaction 2. L'éthanol qui est un solvant plus polaire et qui possède une constante diélectrique quatre fois plus élevée que l'acide acétique, doit permettre une meilleure dissociation de l'acétate d'ammonium.

En comparant les réactions 3 et 4, on constate qu'une quantité catalytique d'APTS permet d'améliorer la conversion de cette réaction. En effet, 2.5 équivalents en acétate d'ammonium et un temps de réaction de 3 heures sont suffisants pour atteindre un rendement de 77 %.

Le mécanisme proposé pour la réaction Debus-Radziszewski montre en premier lieu une protonation de l'aldéhyde par l'APTS suivie par une condensation de l'ammoniaque sur le carbonyle de l'aldéhyde pour former un intermédiaire imine. La dicétone (benzile) intervient dans les étapes suivantes tel qu'il est élucidé dans le schéma réactionnel suivant :

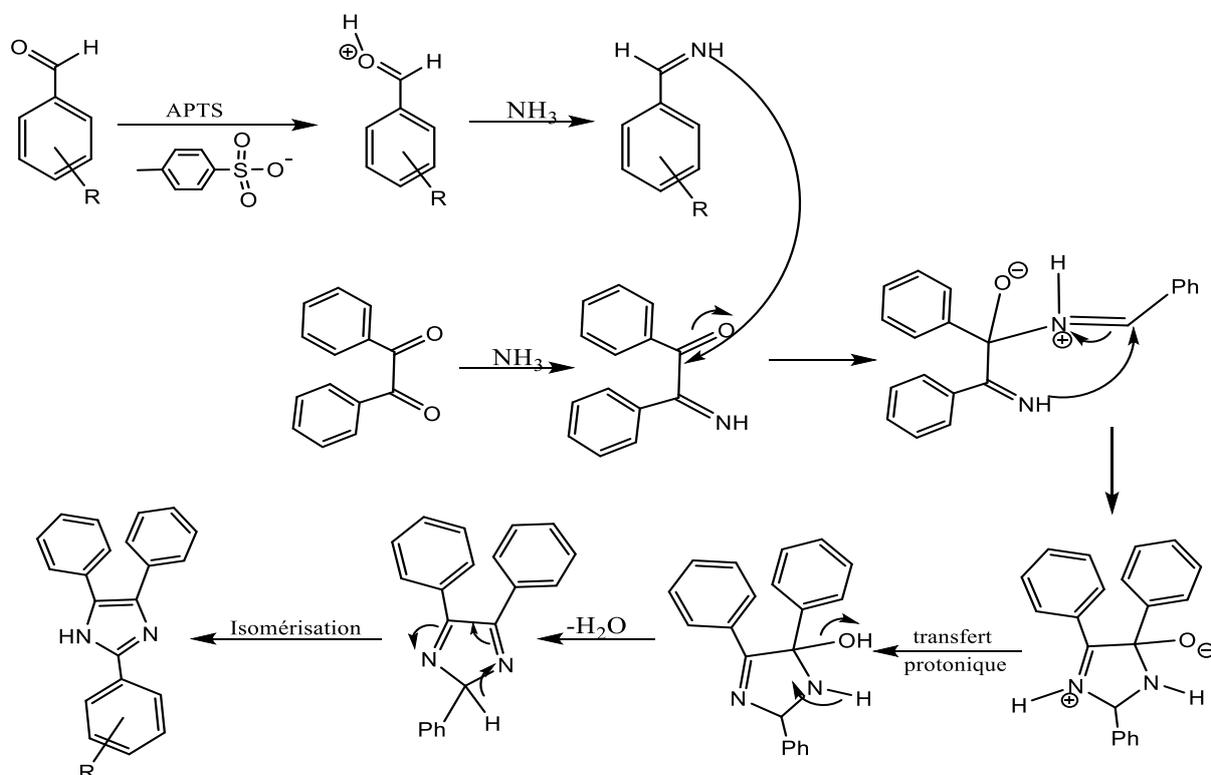


Schéma 46: Mécanisme réactionnel de dérivé 2,4,5-triaryl-1H-imidazole

Dans la suite de notre travail, nous avons adopté les conditions de la réaction 4 pour la préparation des autres dérivés imidazoles étudiés.

1.1.2. Caractérisation spectrale du composé (33)

La structure du composé 33 a été élucidée par les techniques spectroscopiques usuelles à savoir l'infrarouge à transformée de Fourier et la résonance magnétique ^1H et ^{13}C .

- IRFT

Sur le spectre infrarouge du composé 33 (figure 1), nous avons relevé une large bande entre 3200 et 3500 cm^{-1} qui indique la présence du groupe amine du noyau imidazole (N-H). La bande due aux vibrations du groupement imine (C=N) apparaît à 1656 cm^{-1} . Vers 3030 à 3080 cm^{-1} le spectre montre une bande d'intensité moyenne relative aux vibrations de valence des liaisons C-H aromatiques. Deux bandes fortes à 693 et 785 cm^{-1} correspondent également aux vibrations de déformation du groupement C-H aromatique monosubstitué. Les liaisons C=C_{ar} donnent des bandes moyennes entre 1494 et 1456 cm^{-1} aussi vers 1593 cm^{-1} .

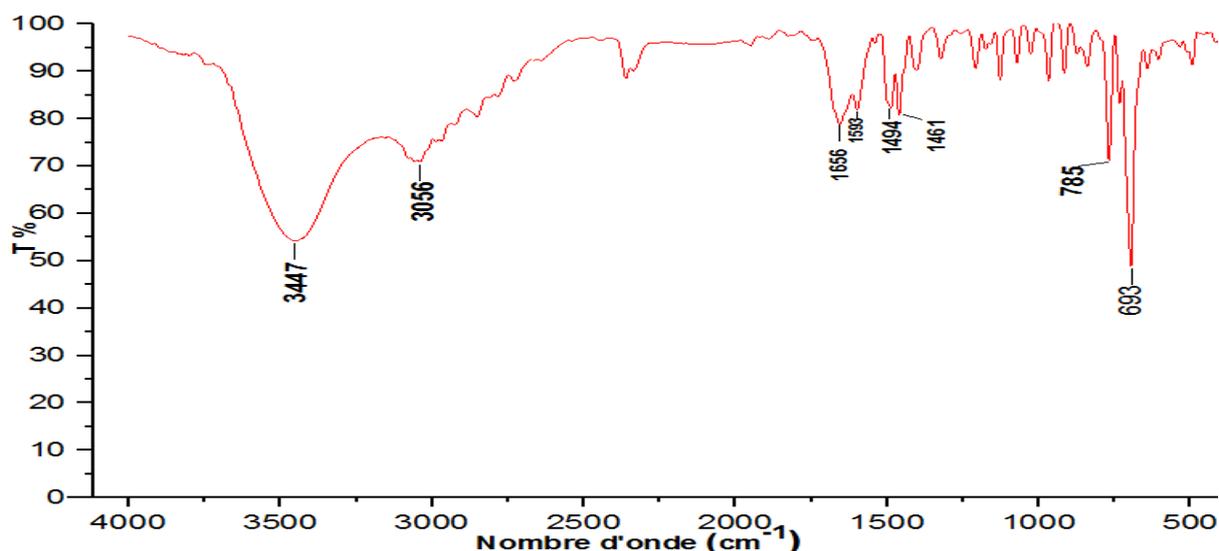


Figure 1 : Spectre IRFT du composé 33

-RMN ^1H et ^{13}C

Sur le spectre RMN ^1H (Figure 2), le proton NH apparaît sous forme de singulet à 12.7 ppm. Un multiplet entre 7.2-7.59 ppm correspond à 13 protons aromatiques alors que les deux protons 2' et 6' du cycle aromatique en position 2 apparaissent sous forme d'un doublet dédoublé vers 8.12 ppm. Ce déplacement est forcément dû à la proximité des atomes d'azotes.

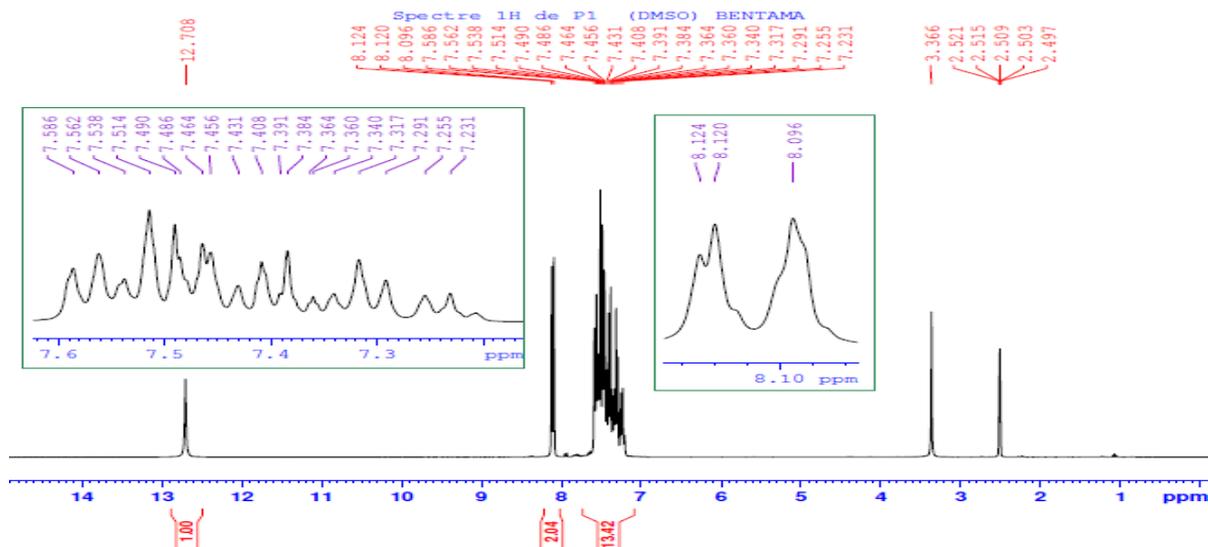


Figure 2: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 33

Le spectre RMN ^{13}C (Figure 3) révèle un signal à 145.98 attribué au carbone quaternaire en position 2 déblindé par l'effet inductif provoqué par les deux atomes d'azote, aussi on peut noter les cinq autres signaux des carbones quaternaires situés entre 130.83 ppm et 137.59 ppm. On observe également que les carbones tertiaires aromatiques résonnent entre 129.5 et 125.67 ppm.

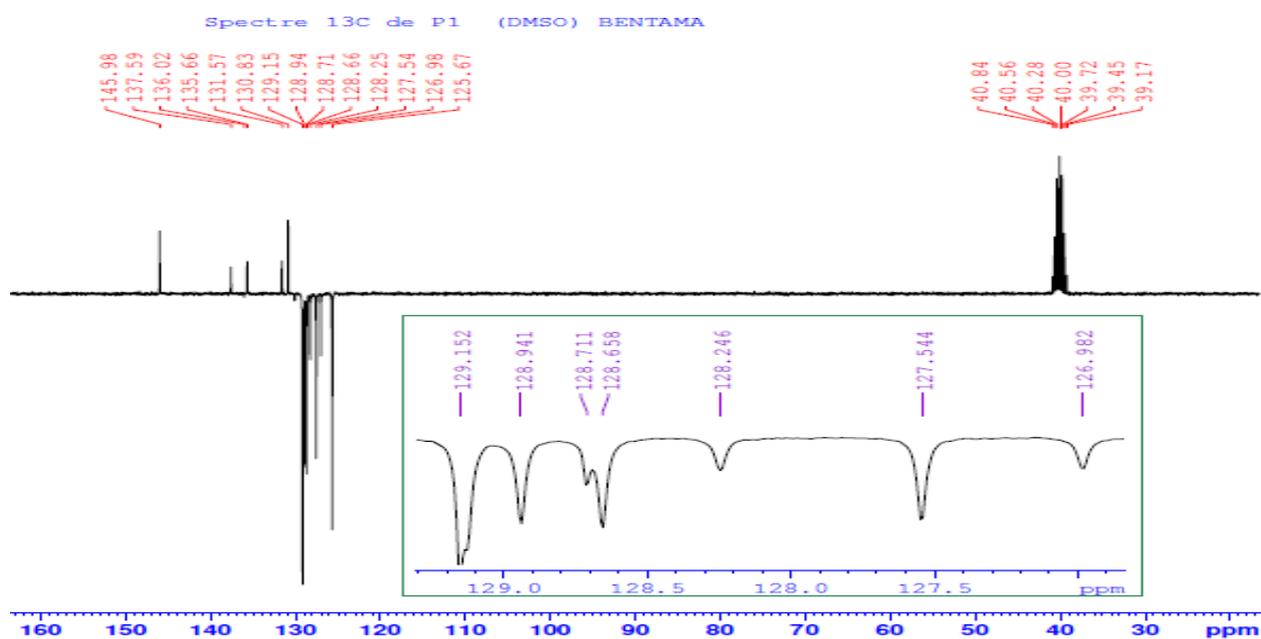


Figure 3: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 33

1.2. Synthèse et caractérisation d'autres dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole

1.2.1 Préparation des dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole : 34, 35 et 36.

Dans cette partie nous présentons nos travaux concernant la synthèse de dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles. Ces molécules ont été obtenues par réaction de cyclocondensation entre différents aldéhydes, le benzile et l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniaque (schéma 49). La procédure adoptée dans ces préparations est celle décrite pour le composé 33.

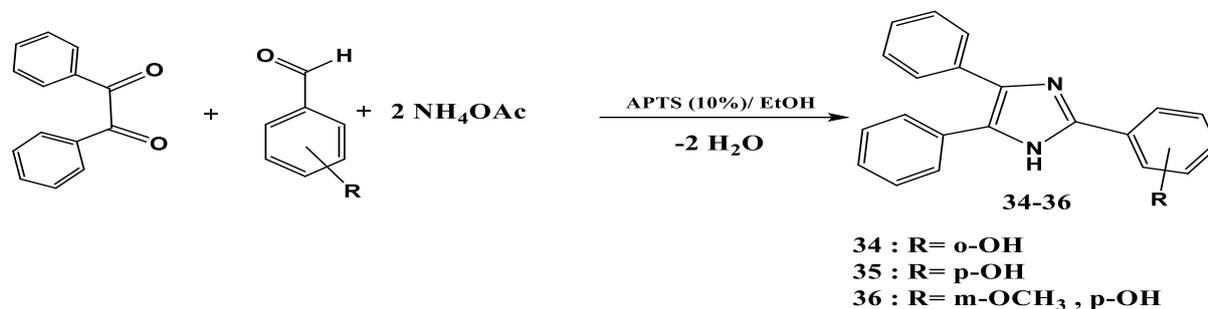


Schéma 47: Préparation de dérivés 2,4,5-triaryl-1H-imidazoles 34-35-36

Les aldéhydes choisis sont :

- Le salicylaldéhyde pour le composé 34.
- Le 4-hydroxybenzaldéhyde pour le composé 35.
- La vanilline pour le composé 36.

Cette étude a été menée afin de relever l'effet de la substitution de l'aldéhyde sur les résultats de la réaction étudiée. Le tableau 2 montre les structures des composés préparés, les temps et les rendements des réactions étudiées.

Tableau 2: Données expérimentales des réactions étudiées

Composé	33	34	35	36
Structure				
Temps de la réaction (h)	3	5	4	2.5
Aspect	Poudre Jaune claire	Poudre blanche	Poudre blanche	Poudre Marron claire
Rdt(%)	77	69	74	75

Les résultats reportés sur le tableau 2, montrent que le salicylaldéhyde conduit au temps de réaction le plus élevé avec le rendement le moins important. Ce résultat peut être dû à un

effet d'encombrement puisque le groupement hydroxyle se trouve en position ortho par rapport à la fonction qui réagit.

a- Caractérisation spectrale du composé 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (34)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge on retrouve les principales fonctions dont la fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H qui se situe à 3418cm^{-1} . Une bande à 3293cm^{-1} qui est attribuée à la fonction N-H du noyau imidazole. La fonction C=N montre une bande vers 1637cm^{-1} . La bande entre 3000 et 3100cm^{-1} est attribuée aux liaisons C-H_{ar}. Ces liaisons montrent également deux bandes fortes à 755cm^{-1} et 700cm^{-1} . Les liaisons C=C_{ar} donnent des bandes à $1600-1448\text{cm}^{-1}$. On observe aussi la vibration d'élongation de la liaison Ar-O vers 1228cm^{-1} .

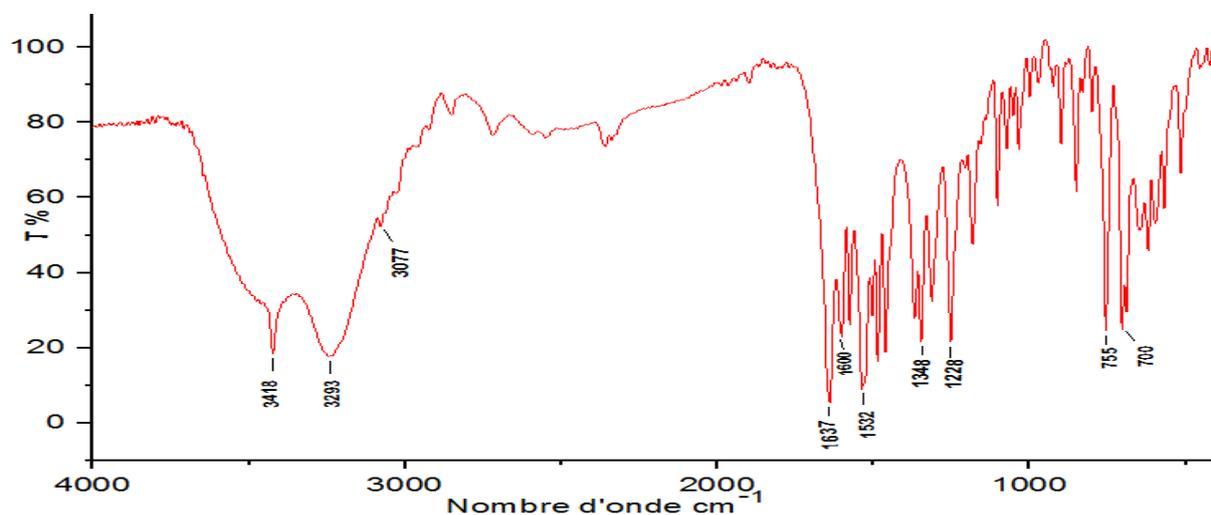


Figure 4: Spectre IRFT du composé 34

-RMN ¹H et ¹³C

Le spectre RMN ¹³C, montre deux signaux à 165.63 et 165.55 ppm correspondant au carbone quaternaire en position 2 et le carbone attaché au groupement hydroxyle, les autres signaux phasés situés entre 157.55 et 128 ppm relatives aux carbones quaternaires aromatiques, tandis que les signaux en antiphases sont attribués aux carbones tertiaires aromatiques.

Le spectre RMN ¹H, montre les signaux des protons OH vers 10 ppm et NH vers 13 ppm. Les protons aromatiques donnent des signaux entre 7.1 et 8.2 ppm.

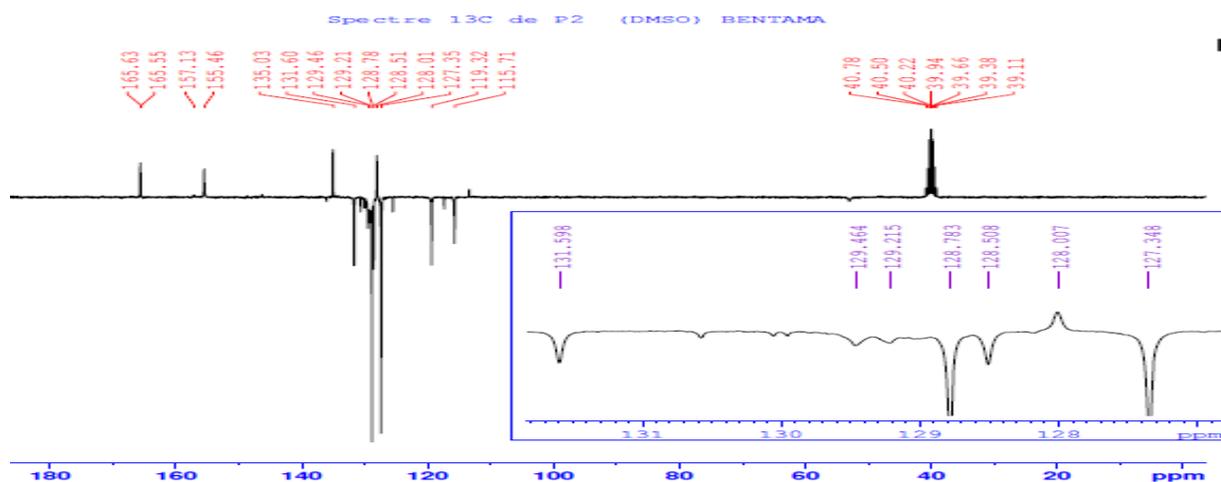


Figure 5: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 34

b- Caractérisation spectrale du composé de 2-(4-Hydroxyphenyl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (35)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge on retrouve les principales fonctions dont :

- la fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H se situe à 3471cm^{-1} .
- Une bande à 3129cm^{-1} qui attribué à la fonction N-H du noyau imidazole.
- La fonction C=N montre une bande vers 1642cm^{-1} .
- La région entre 3000 et 3100cm^{-1} attribuée au C-H_{ar}, montre également trois bandes fortes (déformation hors du plan) vers 695cm^{-1} , 765cm^{-1} et 844cm^{-1} .
- La bande vers 1612cm^{-1} correspond aux C=C_{ar}.
- On observe aussi la vibration d'élongation de la liaison C-O vers 1223cm^{-1} .

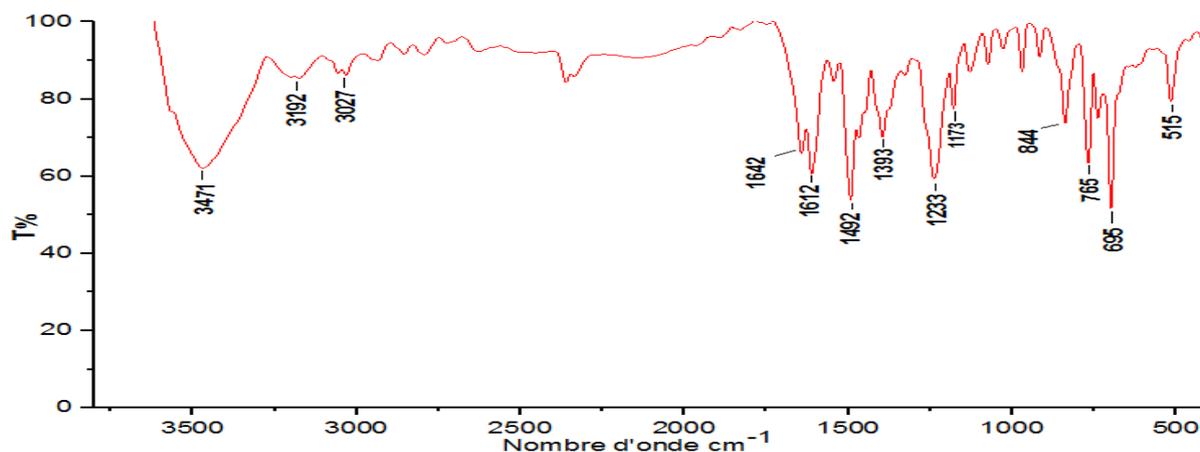


Figure 6: Spectre IRFT du composé 35

-RMN ^1H et ^{13}C

Nous observons sur le spectre RMN ^1H , deux doublets de mêmes constantes de couplage ($^3J = 8.7 \text{ Hz}$) à 6.93 ppm et 7.95 ppm correspondent respectivement aux protons en position 2' et 6' et aux protons en position 3' et 5' sur l'aromatique en position 2. Un multiplet entre 7.21 ppm et 7.52 ppm correspond aux protons des deux groupements phényle en position 4 et 5. Nous remarquons également la présence d'un signal relatif au proton hydroxyle à 9.73 ppm, et un autre relatif au proton N-H qui résonne à 12.43 ppm.

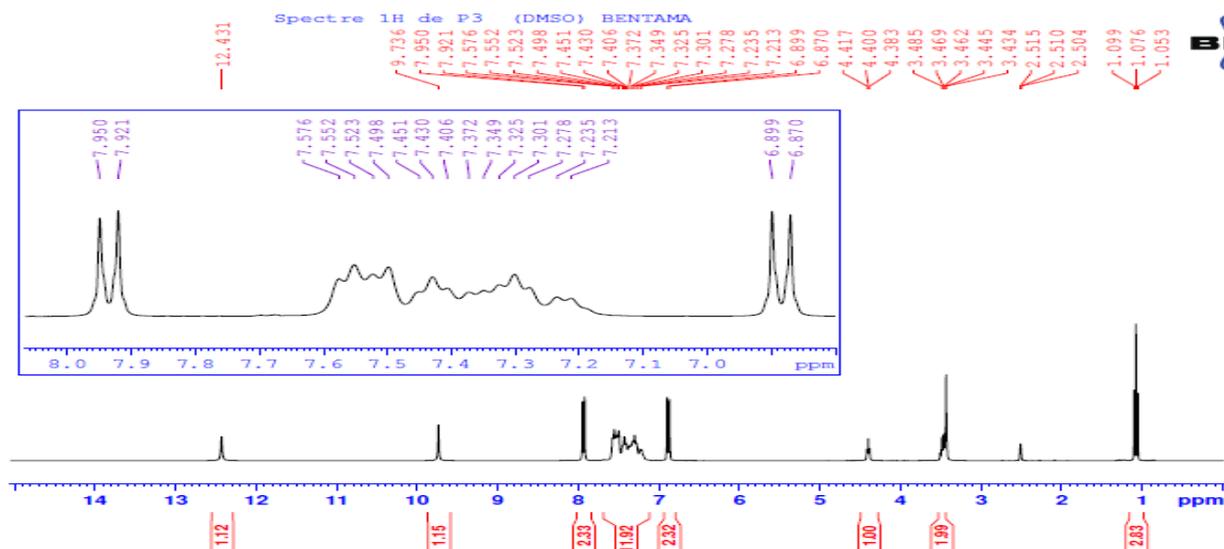


Figure 7: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 35

Sur le spectre RMN ^{13}C , nous constatons la présence de sept signaux positifs correspondant aux carbones quaternaires situés entre 122.13 ppm et 158.27 ppm. Les signaux en antiphase entre 115.89 ppm et 129.07 ppm sont relatifs aux carbones des groupements CH aromatiques.

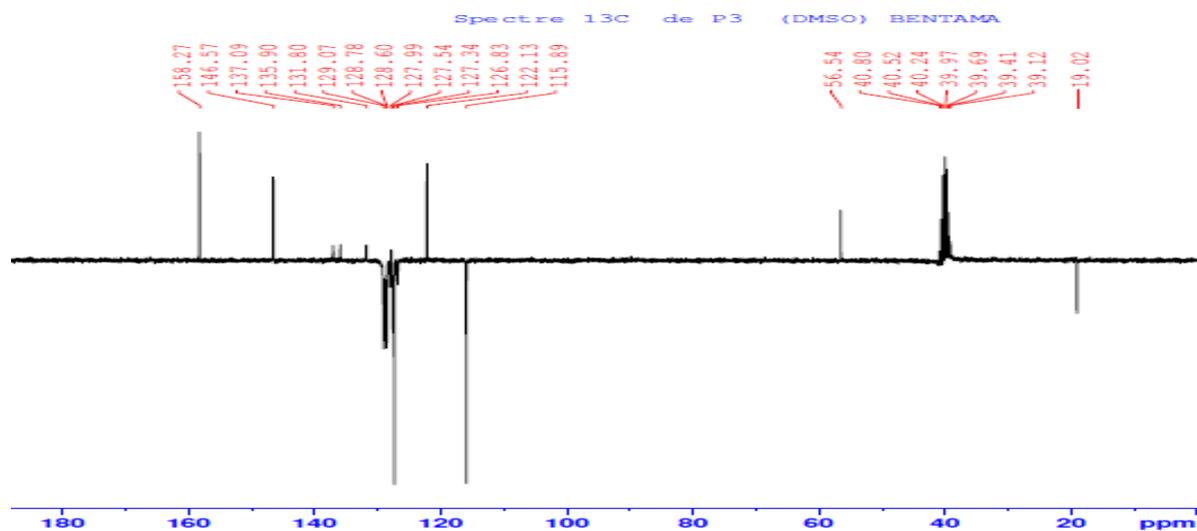


Figure 8: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 35

c- Caractérisation spectrale du composé 2-(3-methoxy-4-Hydroxyphényl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (36)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge on retrouve les principales fonctions dont :

- la fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H se situe à 3512cm^{-1} .
- La fonction C=N montre une bande vers 1602cm^{-1} .
- On note aussi la présence des bandes vers $3000\text{-}2850\text{cm}^{-1}$ correspond aux vibrations des liaisons C-H de groupement méthyle.
- La région entre 3000 et 3100cm^{-1} attribuée au C-H_{Ar} , montre également deux bandes fortes (déformation hors du plan) à 698cm^{-1} et 762cm^{-1} .
- La bande vers $\text{cm}^{-1} 1491$ correspond aux $\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$.
- On observe aussi la vibration d'élongation de la liaison Ar-OH vers 1229cm^{-1} , et de O-CH₃ vers 2850 .

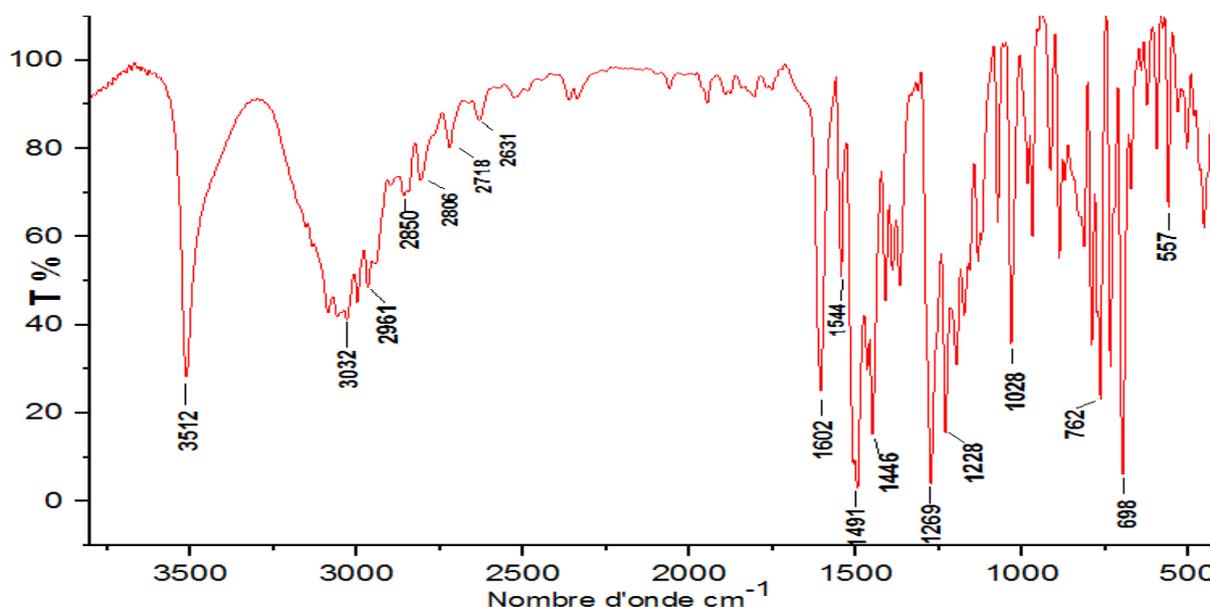


Figure 9: Spectre IRFT du composé 36

-RMN ¹H et ¹³C

On peut noter sur le spectre RMN ¹H, la présence d'un singlet à 3.88 ppm qui est attribué au groupement méthoxy (OCH₃). La présence de deux doublets à 6.9 ppm et 7.68 ppm de constante de couplage ³J=8.4 Hz et ⁴J=1.8 Hz relatifs aux protons aromatiques en position 5' et 2' respectivement du cycle aromatique en position 2, tandis que le proton aromatique en position 6' donne un doublet dédoublé vers 7.59 ppm. Un multiplet apparaitre entre 7.24 et 7.44 ppm représente les dix protons de deux groupements phényles en position 4 et 5. Vers 9.32 ppm on observe un singlet qui signifie la présence d'un hydroxyle(OH) et un autre singlet à 12.47 ppm correspondant au proton porté par l'azote (NH).

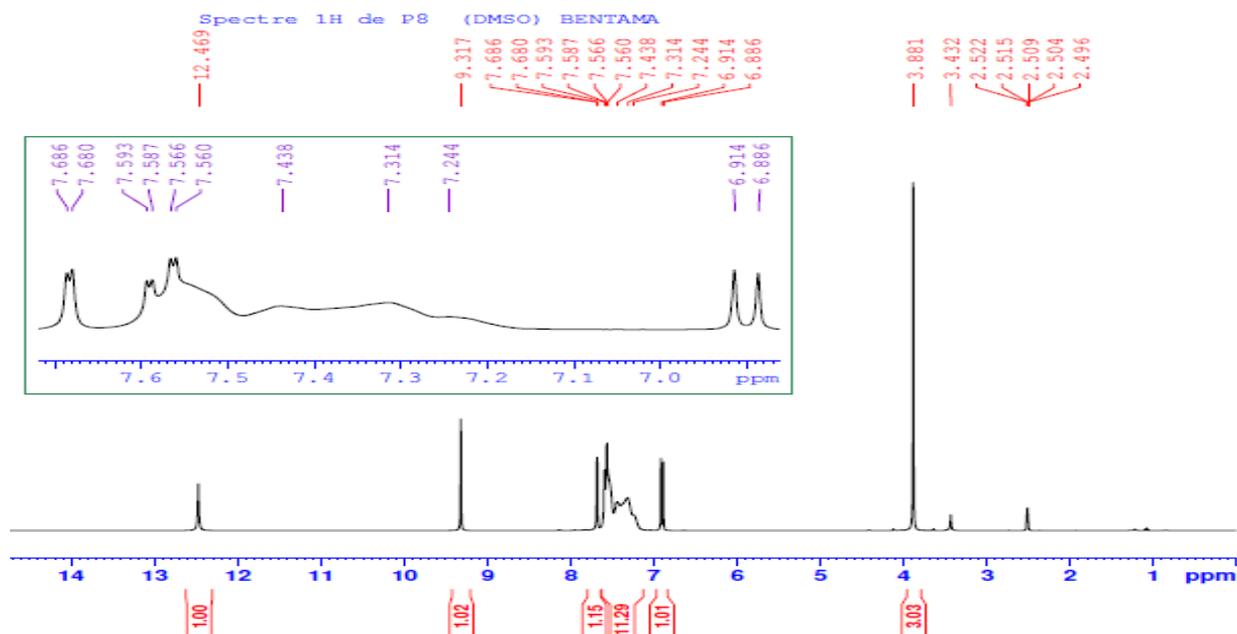


Figure 10: Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆; 300MHz) du composé 36

Le spectre RMN ¹³C révèle un signal à 56.16 ppm correspondant au carbone du groupement méthoxy, des signaux relatifs aux carbones tertiaires aromatiques des deux groupements phényles en position 4 et 5 entre 127.54-129.1 ppm. , et trois pics situés entre 109.83 ppm et 118.87 ppm correspondant aux carbones tertiaires aromatiques de groupent phényles en position 2, aussi les trois pic entre 146.57 ppm et 148.17 ppm deblindés par effet inductif relatif aux carbones quaternaires du noyau imidazole (position 2) et les deux carbones portés le groupement méthoxy et hydroxyle.

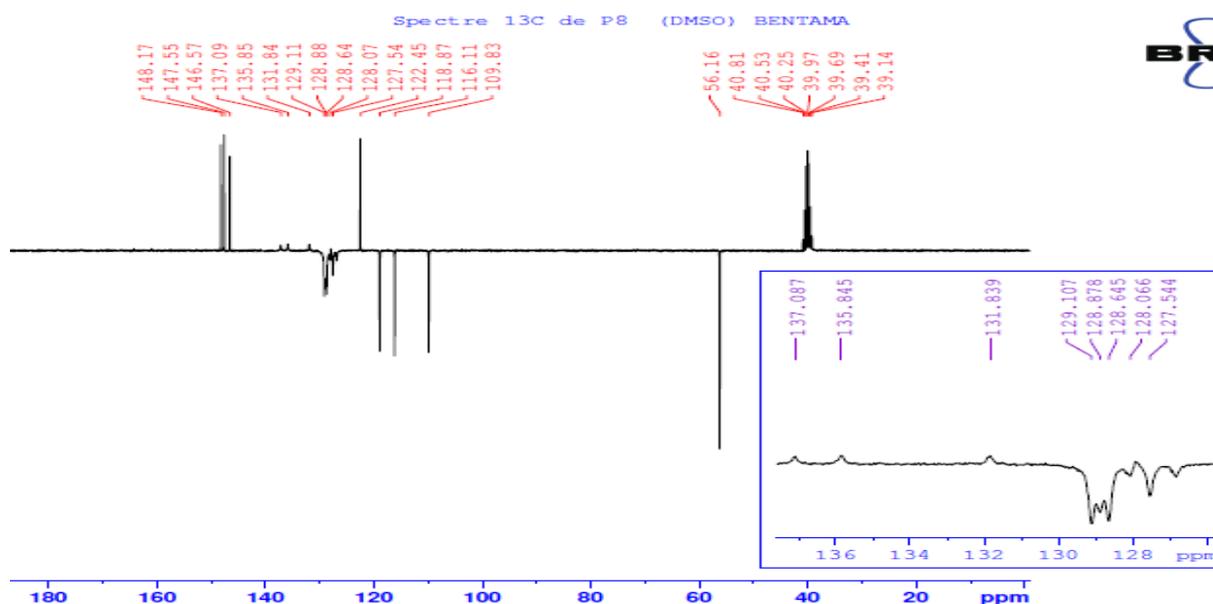


Figure 11: Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆; 300 MHz) du composé 36

2. Synthèse des dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazoles

Dans la suite de notre travail, nous avons réalisé la synthèse d'imidazoles tétra substitués. Nous avons repris la même méthode utilisée précédemment afin de synthétiser les composés **37** à **40**. Ces molécules ont été obtenues par réaction de cyclocondensation entre différents aldéhydes (benzaldéhyde, salicylaldéhyde, 4-hydroxybenzaldéhyde et la vanilline), le benzile, une amine aromatique primaire et l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniaque (schéma 44). Le but de cette partie est de relever l'effet de la substitution de l'amine aromatique sur les résultats de la réaction étudiée.

Les amines choisies sont l'aniline, la toluidine et l'ortho-aminophénol.

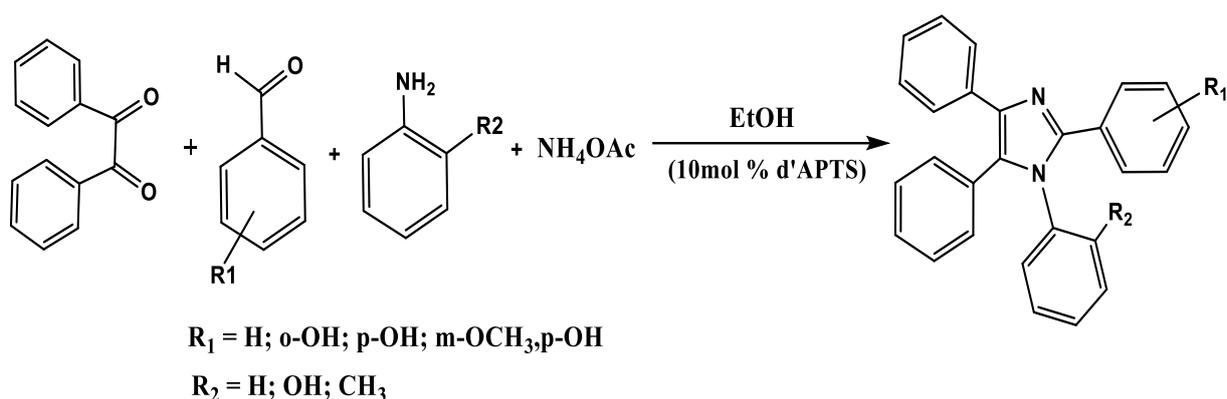
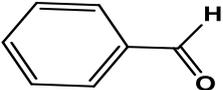
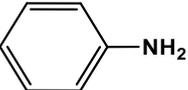
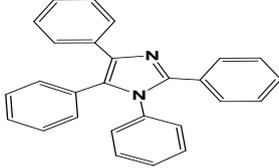
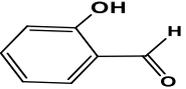
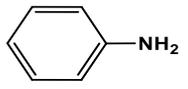
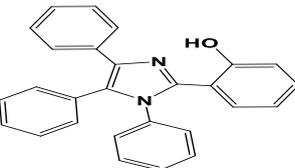
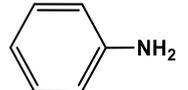
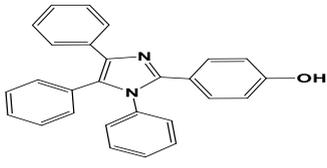
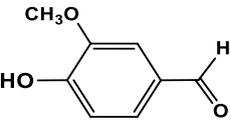
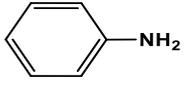
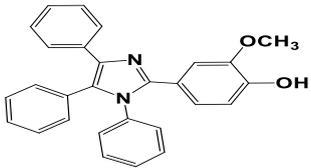
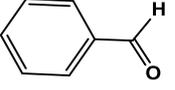
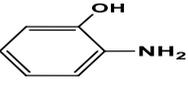
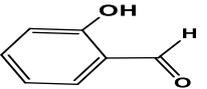
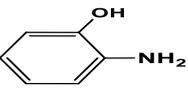
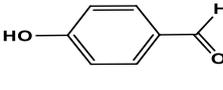
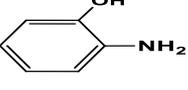
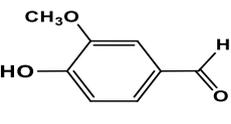
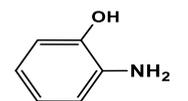
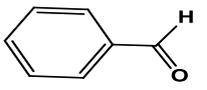
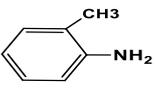
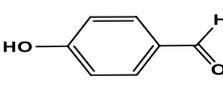
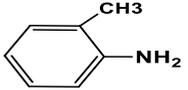


Schéma 48: préparation des dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazole

Le tableau suivant montre le temps des réactions, la structure obtenus et le rendement.

Tableau 3: Données expérimentales des réactions étudiées de dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazole

Aldéhyde	Amine	Composé	Temps de la réaction(h)	Rdt %	Structure obtenu
		37	4	80	
		38	5	70	
		39	4	72	
		40	3	75	
		41	48	-	-
		42	48	-	-
		43	48	-	-
		44	48	-	-
		45	48	-	-
		46	48	-	-

D'après les données du tableau 3, nous avons constaté que lorsqu'on utilise l'aniline comme amine aromatique dans cette réaction, les résultats obtenus sont analogues à ceux trouvés pour les composés 33 à 36 à savoir un temps de réaction plus important.

Quand l'amine utilisée est l'o-aminophénol, aucune des réactions étudiées ne conduit au produit visé, nous retrouvons par contre uniquement le produit trisubstitué issu de la condensation de deux équivalents d'acétate d'ammonium. Ces produits sont obtenus en faibles quantités.

Deux raisons peuvent expliquer ce résultat :

-la présence d'une liaison hydrogène dans la structure de l'amine aromatique qui peut influencer sa réactivité : cette explication, bien que très probable, n'est pas en accord avec les résultats tirés par S. Ashfaquzzaman et A. K. Pant [4] et Krop et col. [5] qui ont étudiés la structure de l'o-aminophénol et avaient conclu qu'il même si elle existe cette liaison hydrogène intramoléculaire est très faible.

- l'effet stérique causé par un groupement en ortho de la fonction $-NH_2$: cette explication est plus favorable et fait appel à l'encombrement stérique provoqué par l'hydroxyle de 2-aminophénol.

Afin de confirmer ce résultat, nous avons pris dans un deuxième temps la toluidine comme amine aromatique dans la réaction de Debus- Radziszewski. Le choix de cette molécule vient du fait que seul l'effet stérique se manifeste dans la structure. Les résultats obtenus sont analogues à ceux donnés par l'o-aminophénol. Ceci confirme qu'il s'agit d'un effet stérique.

a- Caractérisation spectrale de 1,2,4,5-tétraphényl-imidazole (37)

- IRFT

La figure 12 montre des bandes près de 3047 cm^{-1} dues aux vibrations d'élongation C-H aromatiques, la bande près de 1598 cm^{-1} est due aux vibrations du groupement C=N. les bandes vers 1495 et 1444 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongations du groupe C=C aromatique. Les bandes situées entre $740-675\text{ cm}^{-1}$ correspondent aux vibrations de déformation de C-H aromatique.

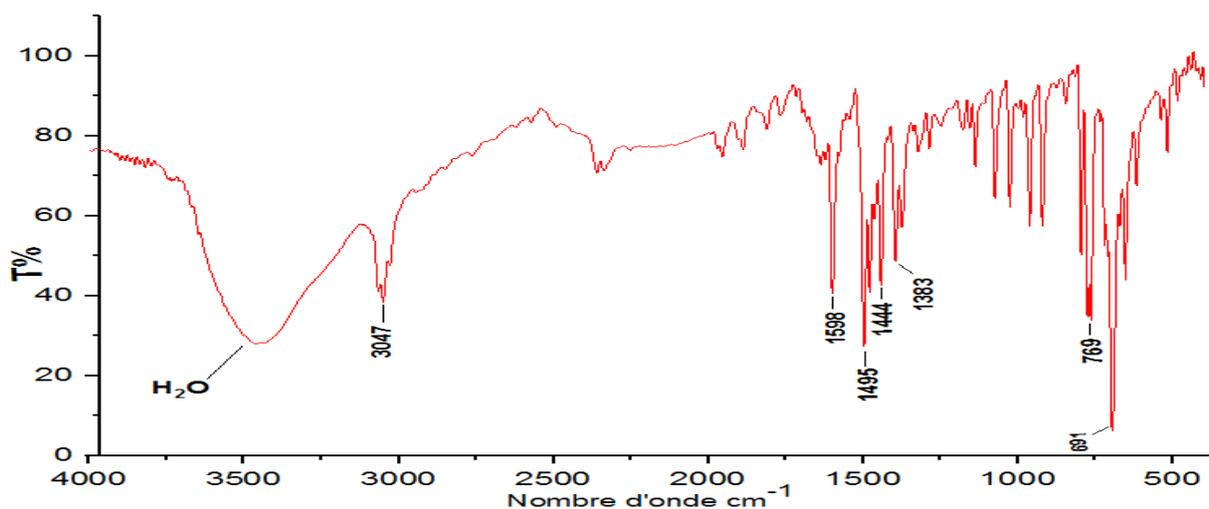


Figure 12: Spectre IRFT du composé 36

-RMN ¹H

Sur le spectre RMN ¹H nous remarquons un multiplet entre 7-7.6 ppm correspond aux protons aromatiques.

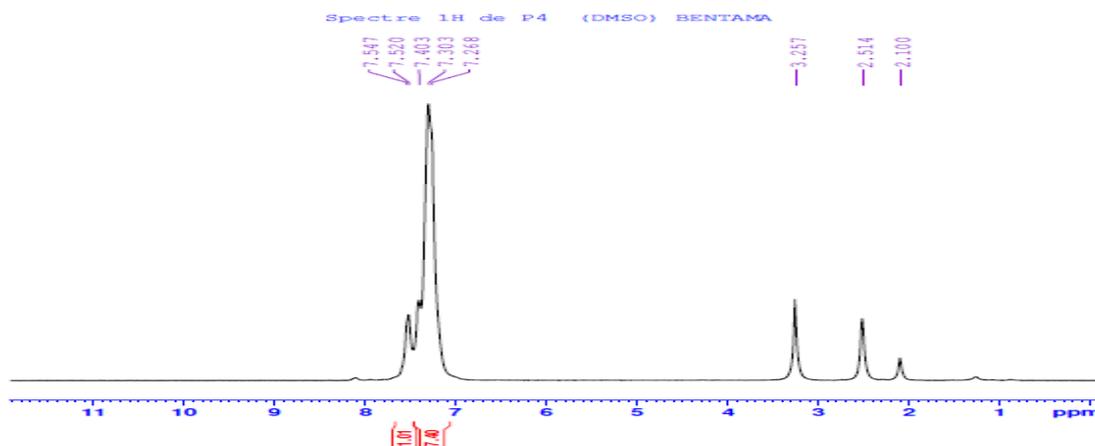


Figure 13: Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆; 300MHz) du composé 37

b- Caractérisation spectrale de 2-(2-hydroxyphenyl)-1,4,5-triphenyl-imidazole (38)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge (figure 14) on retrouve les principales fonctions dont :

- La fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H se situe à 3451cm⁻¹.
- La fonction C=N montre une bande vers 1584 cm⁻¹.
- La région entre 3000 et 3100 cm⁻¹ attribuée au C-H_{ar}, montre également deux bandes fortes (déformation hors du plan) à 752 cm⁻¹ et 693 cm⁻¹.
- La bande vers 1483cm⁻¹ correspond aux C=C_{ar}.

- On observe aussi la vibration d'élongation et déformation de la liaison Ar-O vers 1253cm^{-1} .

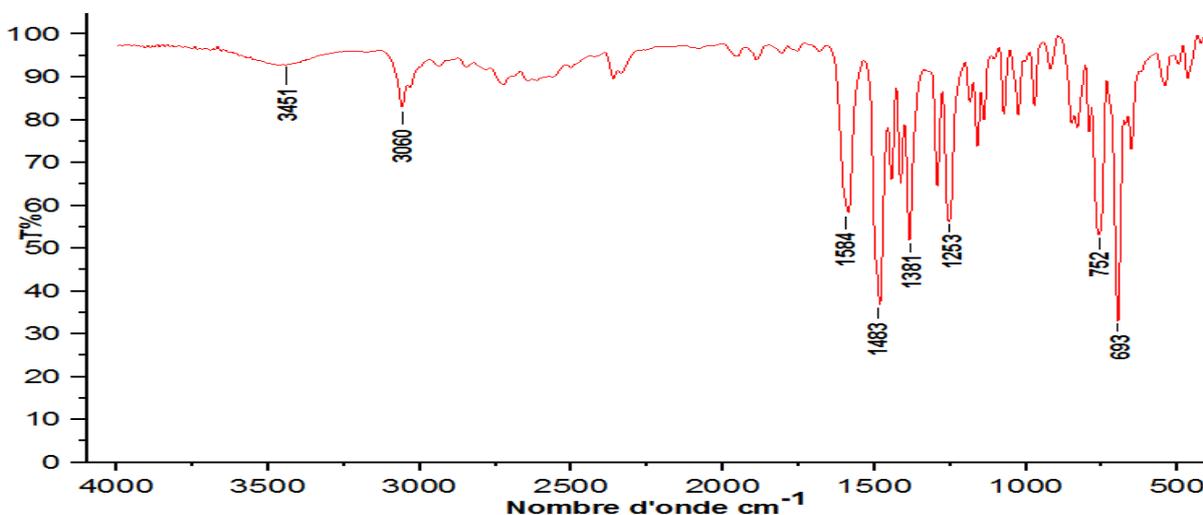


Figure 14: Spectre IRFT du composé 38

-RMN ^1H et ^{13}C

Sur le spectre de RMN ^1H nous remarquons un multiplet à 7.15-7.39 correspond aux 14 protons aromatiques, un triplet et deux doublets entre 6.54-6.78 ppm, chacun intègre un seul proton, aussi un doublet à 7.46 ppm intègre deux protons. Dans ce cas est difficile de connaitre ou d'attribuer chaque signal à son groupement (CH), en raison de la complexité du système aromatique de la molécule. Le plus important, le spectre intègre 19 protons aromatiques entre 6.54-7.48 ppm.

On note aussi la présence d'un singlet déblindé par effet anisotropique à 12.65 ppm correspondant au proton du groupement hydroxyle.

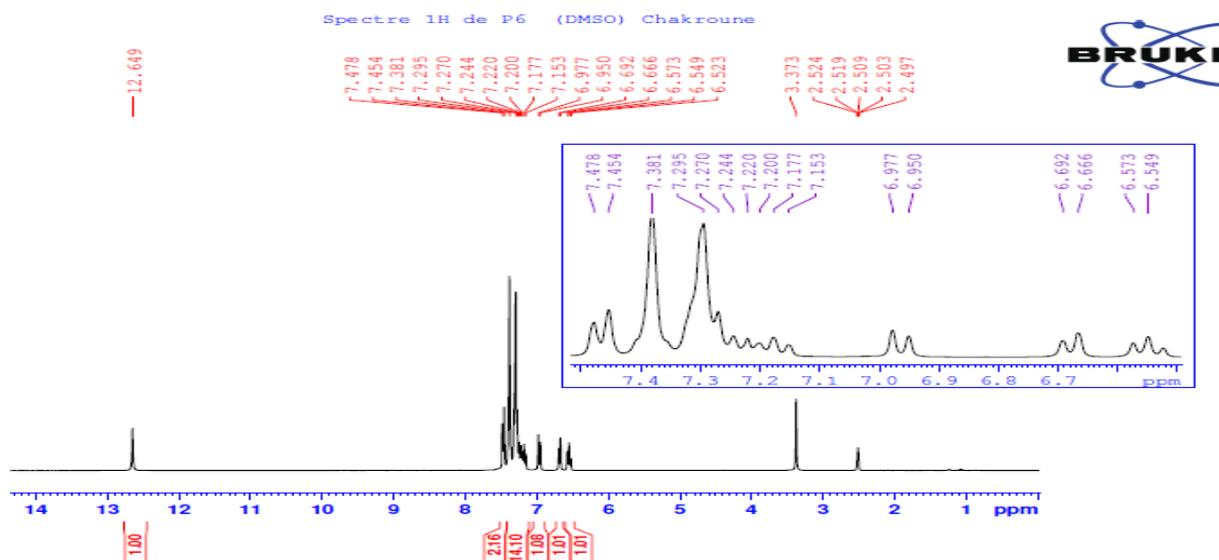


Figure 15: Spectre de RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé 38

Le spectre RMN ^{13}C du composé **38** montre un signal à 157.81 ppm correspond au carbone quaternaire en position 2, aussi un signal à 144.93 ppm correspond au carbone quaternaire attaché au groupement hydroxyle, les 6 signaux positifs situés entre 137.05-114.29 relatif au autre carbone quaternaire, tandis que les 13 signaux en antiphases entre 130.66-117.44 ppm représentent les carbones tertiaires aromatiques (CH).

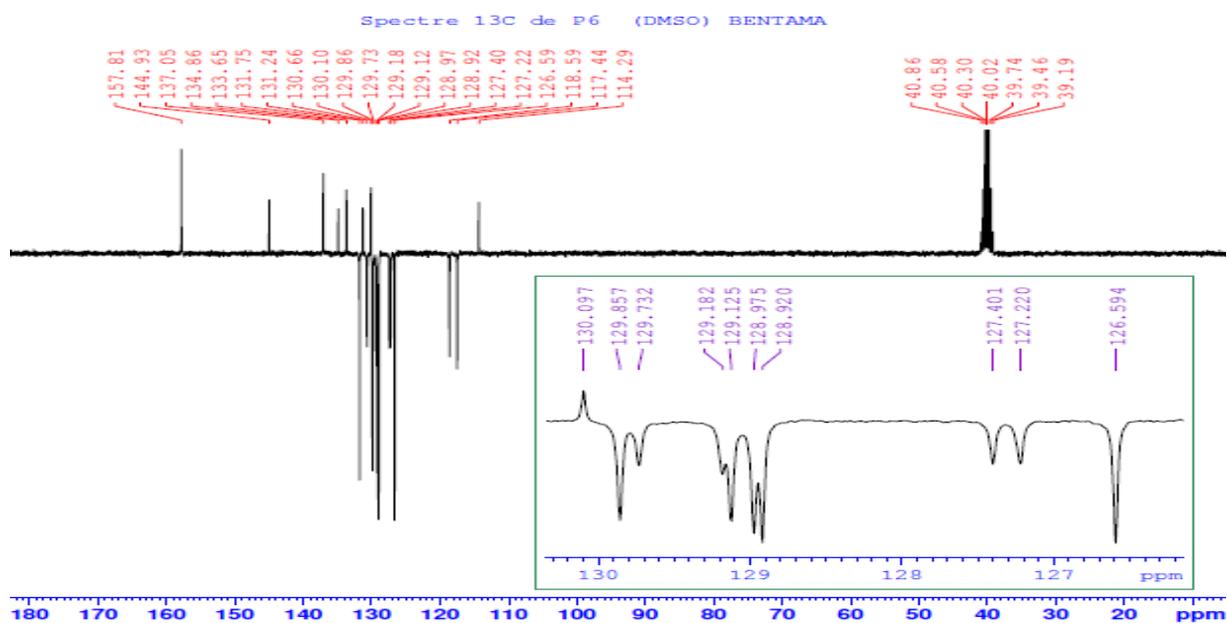


Figure 16: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 38

c- Caractérisation spectrale de 2-(4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (39)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge on retrouve les principales fonctions dont :

- la fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H se situe à 3458cm^{-1} .
- La fonction C=N montre une bande vers 1601cm^{-1} .
- La zone entre 3000 et 3100cm^{-1} attribuée au C-H_{ar}, montre également trois bandes fortes (déformation hors du plan) à $835, 761$ et 693cm^{-1} .
- Les deux bandes vers 1491 et 1454cm^{-1} correspondent aux C=C_{ar}.
- On observe aussi la vibration d'élongation et déformation de la liaison Ar-O vers 1270cm^{-1} .

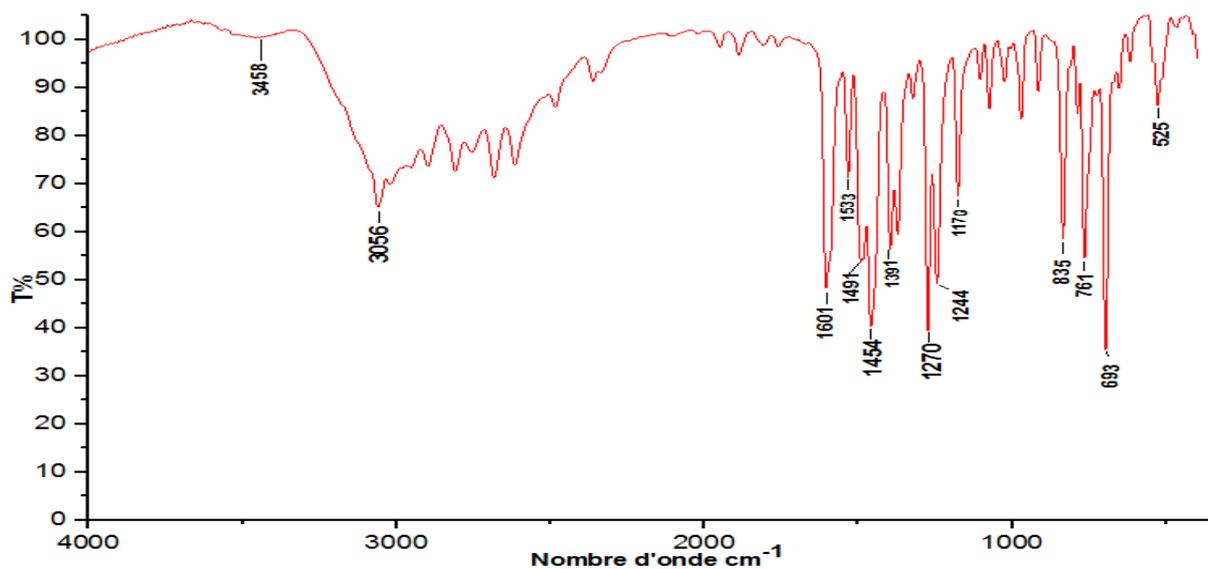


Figure 17: Spectre IRFT du composé 39

-RMN ¹H ¹³C

Le spectre RMN ¹H a confirmé la structure du composé 39, montrant deux doublets à 6.68 ppm et 7.53ppm, un multiplet entre 7.16-7.51 ppm correspond aux 15 protons aromatiques, et un singlet à 9.69 ppm intègre le proton –OH.

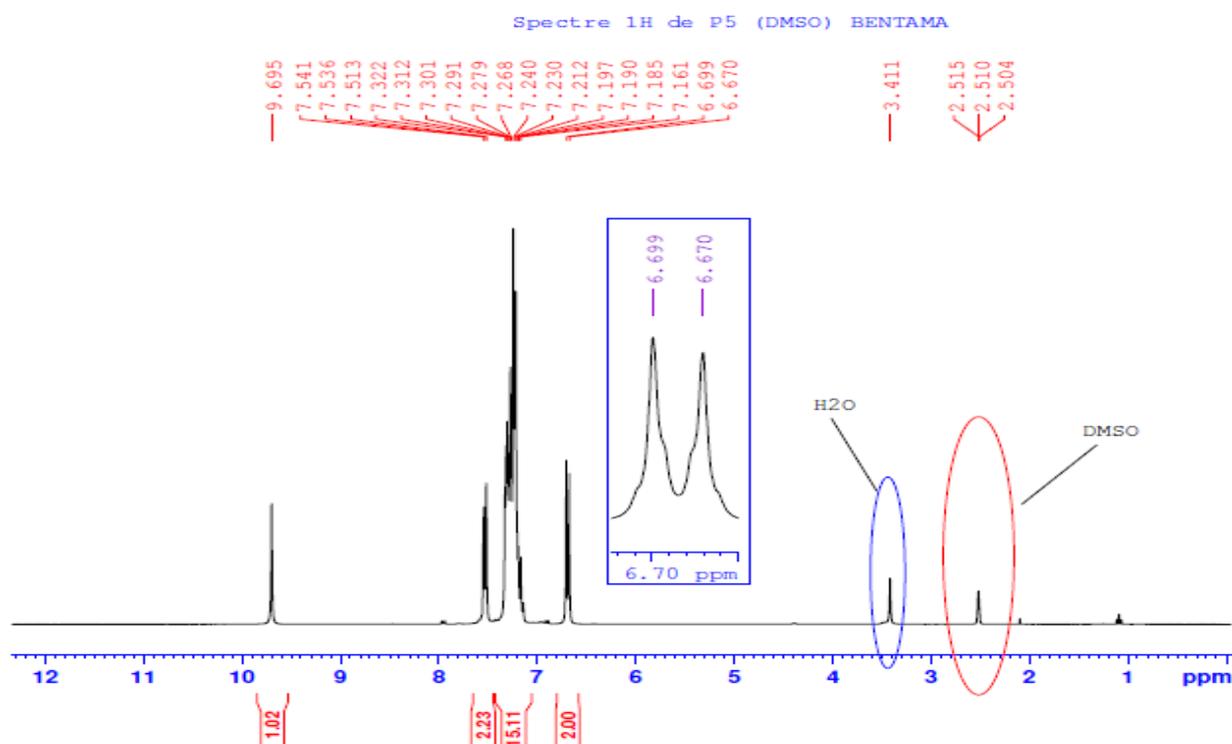


Figure 18 : Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆; 300MHz) du composé 39

On peut noter sur le spectre RMN ^{13}C la présence de huit signaux positifs entre 115.44-158.10 ppm attribuée aux carbones quaternaires, et onze signaux négatifs correspondant aux carbones tertiaires aromatiques.

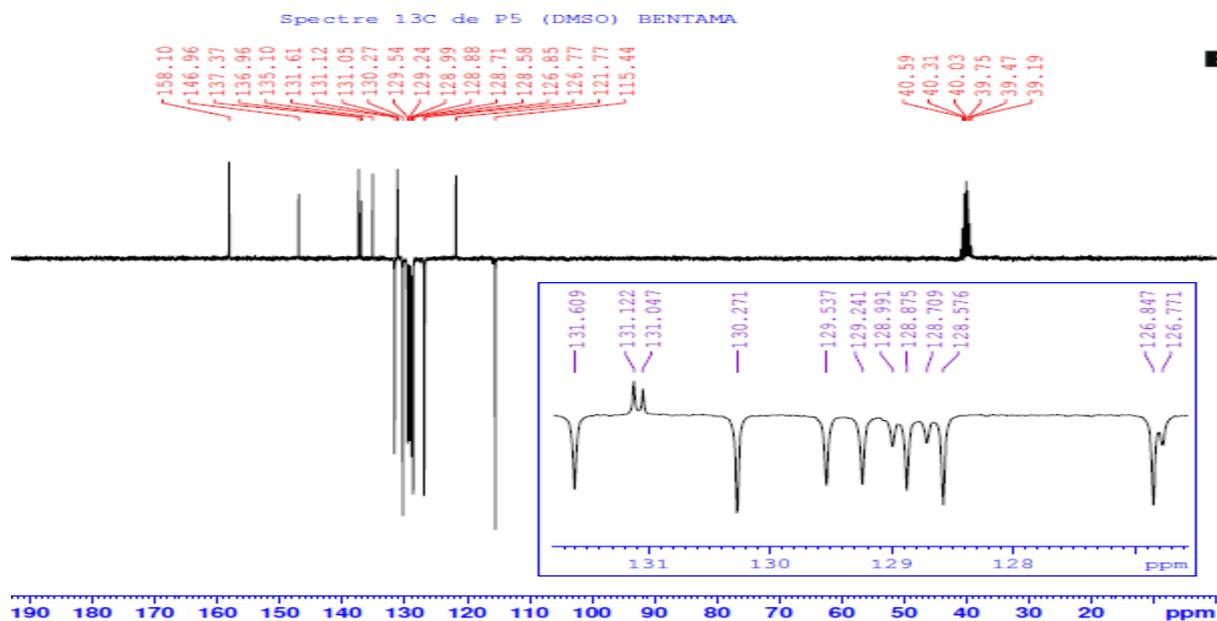


Figure 19: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 39

d- Caractérisation spectrale de 2-(3-méthoxy-4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (40)

- IRFT

Sur le spectre infrarouge on retrouve les principales fonctions dont :

- la fréquence de vibration d'élongation de la liaison O-H se situe à 3463cm^{-1} .
- La fonction C=N montre une bande vers 1591cm^{-1} .
- On note aussi la présence des bandes vers $3000\text{-}2872\text{cm}^{-1}$ correspond aux vibrations des liaisons C-H de groupement méthyle.
- La région entre 3000 et 3100cm^{-1} attribuée au C-H_{ar}, montre également deux bandes fortes (déformation hors du plan) à 757 et 695cm^{-1} .
- La bande vers $1534, 1487\text{cm}^{-1}$ correspond aux C=C_{ar}.
- On observe aussi la vibration d'élongation de la liaison Ar-O vers 1268cm^{-1} .

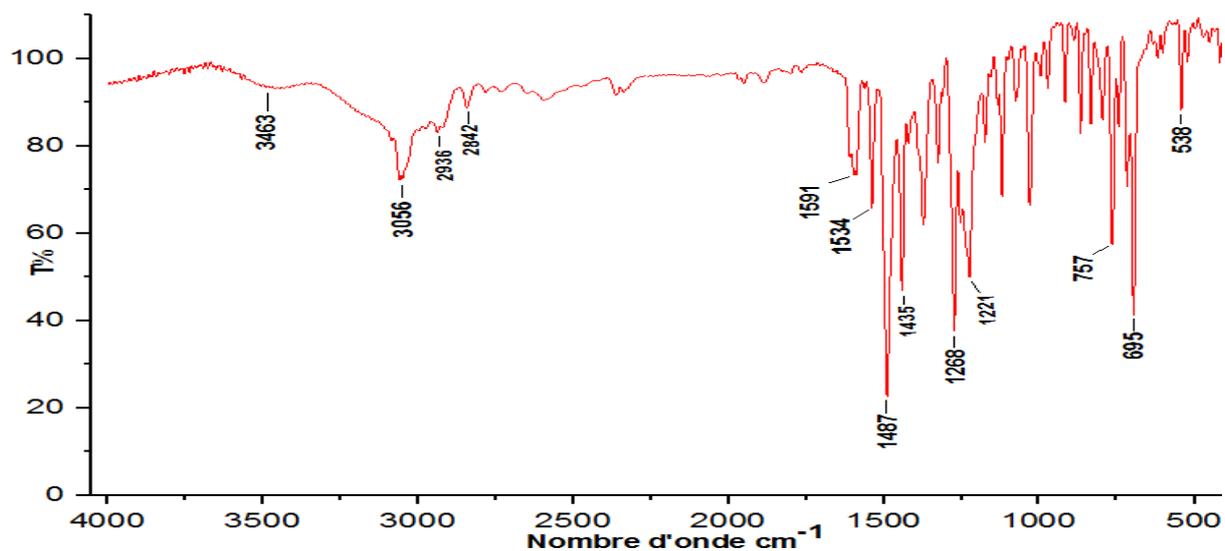


Figure 20: Spectre IRFT du composé 40

-RMN ¹H et ¹³C

Nous observons sur le spectre RMN ¹H, la présence d'un singlet à 3.5 ppm correspondant au groupement méthoxy, et un singlet vers 9.28 ppm intègre le proton du groupement hydroxyle. la zone situé entre 6.67-7.51 ppm intègre 18 protons aromatiques.

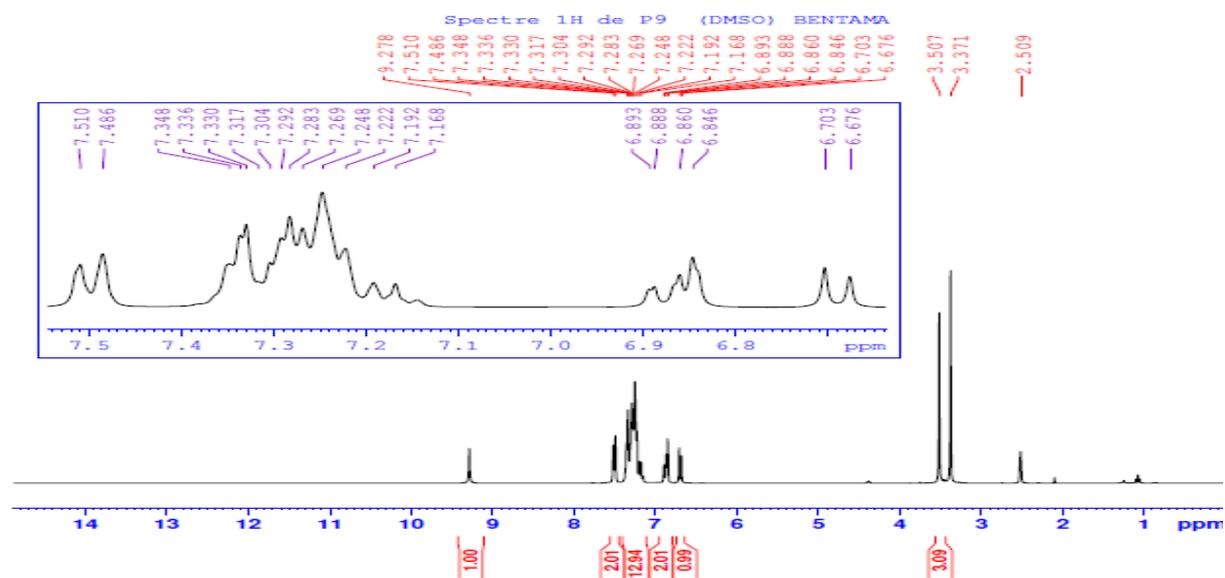


Figure 21: Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆; 300MHz) du composé 40

Le spectre RMN ¹³C confirme la structure du composé **40**, montre un signal à 55.62 ppm correspondant au groupement méthoxy. On note également 8 signaux positifs entre 131.05-147.35ppm attribués aux carbones quaternaires aromatiques, et 12 signaux négatifs à 112.83-129.01 ppm relative aux carbones tertiaires aromatiques.

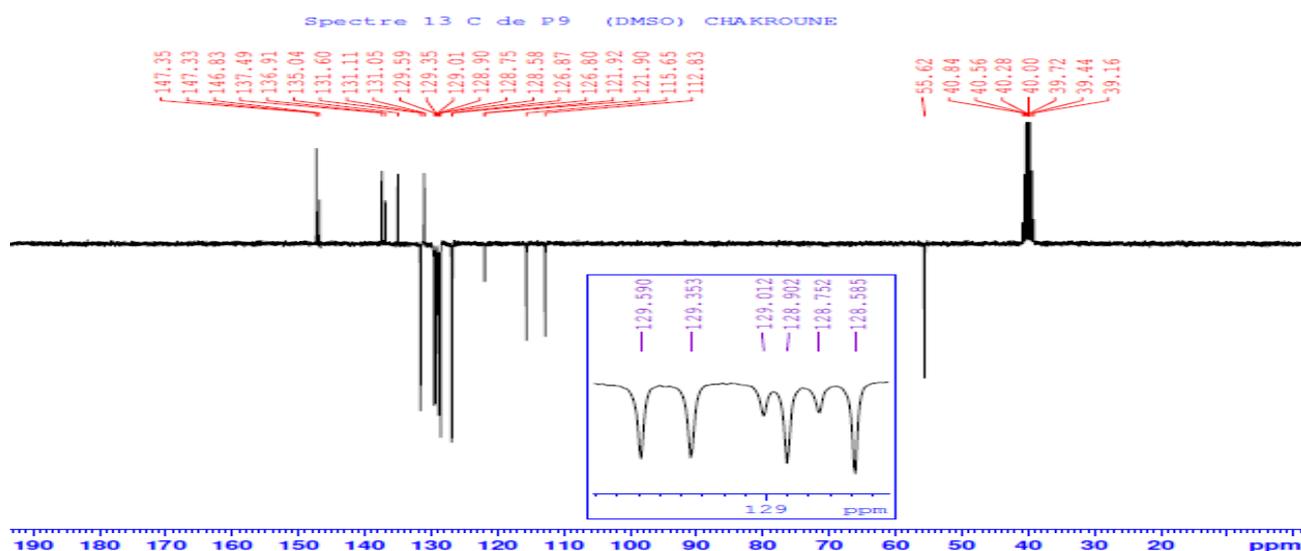


Figure 22: Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆; 300 MHz) du composé 40

3. Synthèse sous irradiations micro-ondes

La chimie sous micro-ondes est une technique moderne de plus en plus utilisée en synthèse organique. A la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts.

Dans cette partie de notre travail, nous avons opté pour cette technique afin de reprendre la synthèse des dérivés 33 à 40 que nous avons préparés selon une méthode de la chimie classique. Les résultats obtenus seront comparés aux précédents.

3.1. Originalité du chauffage micro-onde

Les micro-ondes sont des rayonnements électromagnétiques de longueur d'onde intermédiaire entre l'infrarouge et les ondes de radiodiffusion, soit de 30 GHz à 300 MHz. La chimie aux micro-ondes se fait presque exclusivement entre 2,4 et 2,5 GHz.

Ce n'est que depuis le milieu des années 1980 que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant la synthèse à reflux. Un chauffage au cœur de la matière assurant un gain de temps considérable (les synthèses se font en quelques minutes) ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions ont fait que l'intérêt pour cette technique s'est très vite développé. [6- 8]

Le chauffage des produits soumis à une irradiation MO résulte des interactions entre les ondes et les matériaux. Il est apporté du fait d'une transformation en chaleur d'une partie de l'énergie contenue dans l'onde électromagnétique. Les molécules polaires possèdent la propriété de pouvoir s'orienter dans un champ électrique selon le phénomène de polarisation dipolaire. En absence de champ, les dipôles sont orientés de manière aléatoire et les molécules ne sont soumises qu'au mouvement brownien sans aucune orientation préférentielle. S'ils sont soumis à un champ électrique continu, tous les dipôles s'orientent mutuellement selon le sens

du champ. S'ils sont soumis à un courant alternatif, le champ électrique subit une inversion de sens à chaque alternance avec, comme conséquence, une tendance des dipôles à se mouvoir ensemble pour suivre le sens du champ. Une telle caractéristique induit des frottements et frictions des molécules qui se dissipent sous forme de chaleur (**Figure 23**). Du fait de ce mode de dissipation de chaleur au cœur de la matière, il résulte une répartition finale de la température bien mieux homogène que par chauffage classique qui offre un gradient de température très important, surtout dans le cas des mauvais conducteurs thermiques (isolants).

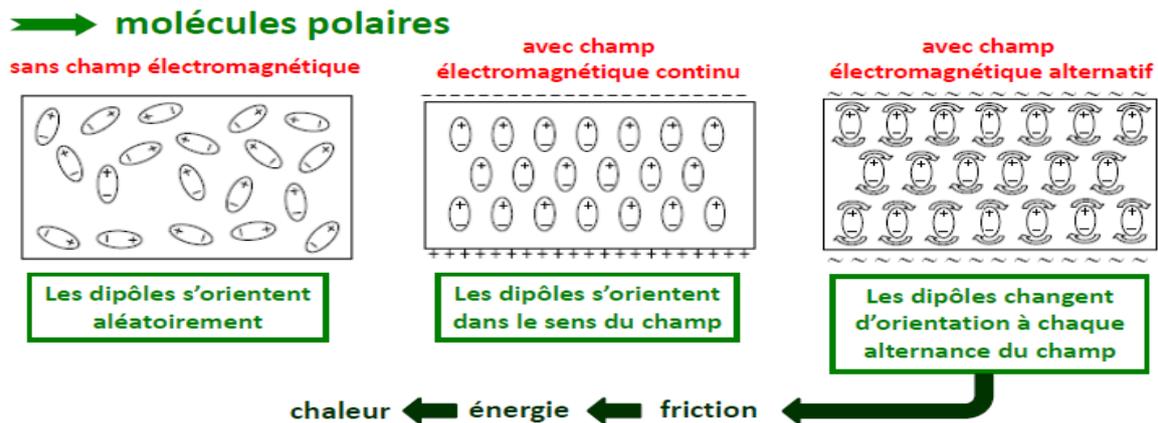


Figure 23: Chauffage micro-onde.

Il s'agit là d'un chauffage diélectrique qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants. Il présente les avantages suivants : rapidité, absence d'inertie (seul le produit est chauffé), facilité de mise en œuvre, transfert d'énergie au cœur de la matière sans surchauffe locale, spécificité pour les molécules polaires. Seules les molécules polaires sont échauffées, et plus leur moment dipolaire est élevé, plus elles sont sensibles aux micro-ondes, alors que les substrats non polaires ne le sont pas (ils sont dits transparents aux MO). [9]

3.2. Spécificités de l'activation micro-onde

L'activation micro-onde résulte de deux contributions : [10]

- Une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique (**figure 23**).

- Une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisé sous irradiation micro-onde. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation.

3.3 Synthèse des dérivés 33 à 40 sous micro-onde.

Nous avons repris la synthèse sous micro-ondes des composés déjà préparés à reflux **33-40** dans les parties précédentes. Nous avons effectué les réactions dans le même solvant (éthanol) et même quantité catalytique d'APTS (0.1 équivalent). Le tableau 4 résume les conditions de chaque réaction (temps de maintien, la puissance, la température) et les résultats obtenus en temps de réaction et en rendement.

Tableau 4: Synthèse des composé 33-40 à reflux et micro-onde

Composé	Synthèse à reflux		Synthèse sous irradiation micro-onde		
	t(h)	R (%)	P(W)/T(°C)	t(min)	R (%)
33	3	77	150/65	10	94
34	5	69	300/90	20	85
35	4	74	300/90	15	89
36	2.5	75	300/90	12	88
37	4	80	300/90	15	92
38	5	70	300/90	20	80
39	4	72	300/90	15	84
40	3	75	300/90	15	87

Les résultats obtenus, en terme de rendements et de temps de réaction donnés dans le tableau 2, montrent que les réactions sous irradiation micro-ondes sont bien meilleures que celles obtenues au reflux. En effet ces réaction ne durent que quelques minutes et donnent des rendements entre 80 à 94%. Ces résultats mettent en évidence les effets spécifiques non thermiques des micro-ondes.

Les résultats obtenus nous ont encouragés à reprendre les réactions utilisant l'o-aminophénol et l'o-toluidine sous micro-onde. Malheureusement ces réactions n'ont pas abouti aux résultats recherchés malgré un temps de réaction et des températures plus élevés (schéma 49-50).

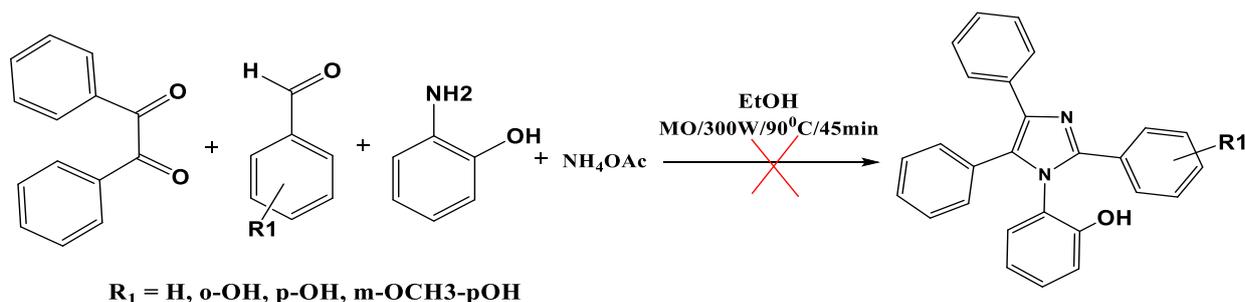


Schéma 49: Condition de la réaction des composés 2-(2-hydroxyphényl)-2,4,5-triaryl-imidazole sous irradiation micro-onde.

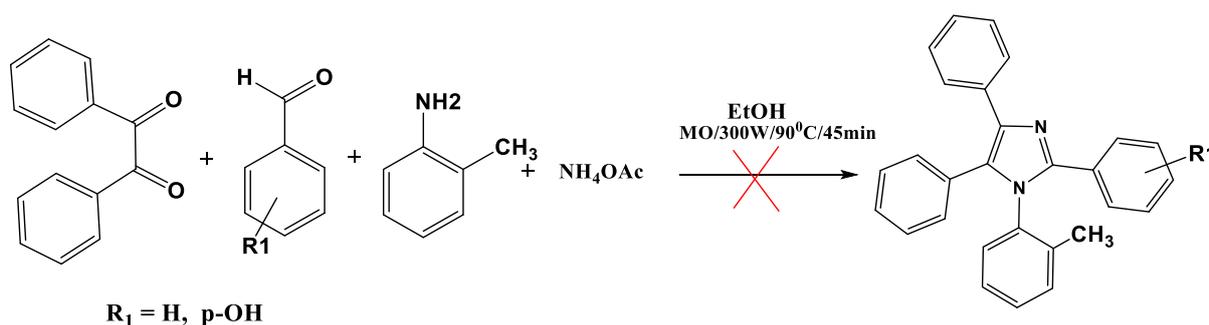


Schéma 50 : Condition de la réaction des composés 2-(2-méthylphényl)-2,4,5-triaryl-imidazole sous irradiation micro-onde.

Conclusion

Dans cette partie, nous avons réalisé la synthèse d'une série de dérivés 2,4,5-triarylphényl-1H-imidazole et 1,2,4,5-tétra-arylphényl-imidazole en appliquant la réaction de Debus-Radziszewski.

En première lieu, nous avons optimisé les conditions de la réaction afin d'obtenir la meilleure conversion possible. Dans la suite, nous avons préparé la série de molécules visées avons de bon rendement et avec des temps de réactions ne dépassant pas 5 heures. Les structures des molécules synthétisées ont été élucidées à partir de leurs spectres FTIR et RMN ^1H et ^{13}C .

Dans la suite de notre travail ; nous utiliser l'irradiation sous microonde comme technique de la chimie moderne pour la synthèse de la série d'imidazole étudiée. Cette partie nous a permis de relever l'intérêt et la rapidité de cette technique puisque les temps de réactions ne dépassent pas 20 min et les rendements sont plus importants par rapport à la méthode classique.

RÉFÉRENCES

- [1] J. Zhu, H. Bienaymé; Multicomponent Reaction; 2005.
- [2] Debus, H. Liebigs Ann. Chem, 107, 199(1858).
- [3] Saxer S., Marestin C., Merciera R. et Dupuyb J.; Polym. Chem.; 9; pp 1927-1933(2018).
- [4] S. Ashfaquzzaman et A.K. Pant.; Acta Cryst.; B35; pp 1394-1399(1979).
- [5] Krop J.D., Ivan B., Larry A., Jerry L. M.; J. Cryst. Mol. Struct.; 11; pp 117-124 (1981).
- [6] Cresswell S.L. et Haswell S.J.; J. Chem. Educ.; 78: pp 900-904(2001).
- [7] Loupy A.; Org. Proc. Res. Dev.; 8 (2); pp 298–298(2004).
- [8] Lidström P., Tierney J., Wathey B. et Westman J.; Tetrahedron ; 57 ;pp 9225-9283(2001).
- [9] André Loupy; -Synthèse organique sous micro-ondes en absence de solvant- L'Act. Chim. (février 2004).
- [10] Perreux L. et Loupy A.; Tetrahedron; 57 ;pp 9199-9223(2001).

PARTIE 3 :
PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Réactifs et Solvants :

Les solvants utilisés pour la synthèse sont de grade analytique, ils ont été utilisés sans purification préalable. Les réactifs utilisés pour la synthèse également utilisé sans purification préalable. Les solvants utilisés pour les analyses UV-visible sont de grade HPLC.

Micro-onde

La synthèse par microonde a été réalisée au laboratoire de chimie du département des sciences de base de l'école nationale d'agriculture de Meknès. L'appareil utilisé est de type CEM DISCOVER SYSTEM, de fréquence 2.4 GHz et puissance maximale de 300 W.

Spectrophotomètre

Les caractérisations par la spectroscopie UV-Visible ont été réalisées sur le spectrophotomètre UV- Visible de type 1601 SHIMADZU, au laboratoire de chimie du département des sciences de base de l'école nationale d'agriculture de Meknès.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN des produits ont été traités au centre universitaire de recherche et innovation Fés (CURI). Les échantillons ont été enregistrés en solution dans le DMSO, d_6 à 300MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions (ppm), et les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les notations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; m : multiplet ; dd : doublet dédoublé ; etc...

Spectrométrie Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker tescon FTIR du centre de recherche de la Faculté des sciences de Meknès, université Moulay Ismail, et seules les fréquences significatives de bandes d'absorption de groupements fonctionnels majeurs sont citées et exprimées en cm^{-1} . Les composés sont greffés sur des pastilles en KBr.

Température de fusion :

Les points de fusion on été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV à 365 nm.

1. Synthèse des dérivés 2,4,5-tri-aryl-1H-imidazole

1.1. Synthèse de 2,4,5-triphényl-1H-imidazole (33)

Mode opératoire à reflux

✓ Mode opératoire 1

Dans un ballon rond muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on place 2.5mmol de benzile (0.52g), un équivalent de benzaldéhyde (0.26g), 6 équivalents d'acétate d'ammonium (1.2g) dans 8ml d'acétonitrile. On porte la réaction à reflux du solvant pendant 6 heures. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans 50ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché et ensuite recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 30%

✓ Mode opératoire 2

Dans un ballon rond muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on place 2.5mmol de benzile (0.52g), un équivalent de benzaldéhyde (0.26g), 6 équivalents d'acétate d'ammonium (1.2g) dans 16 ml d'acide acétique. On porte la réaction à reflux du solvant pendant 6 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans 50 ml d'eau glacée puis neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché et ensuite recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 54%

✓ Mode opératoire 3

Dans un ballon rond muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on place 2.5mmol de benzile (0.52g) dans 8ml d'éthanol, un équivalent du benzaldéhyde (0.26g) et 4 équivalents d'acétate d'ammonium (0.48g) dans 8ml d'éthanol. On porte la réaction à reflux pendant 4 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans 50ml d'eau glacée, Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois par l'eau distillée. Le produit obtenu recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 55%

✓ Mode opératoire 4

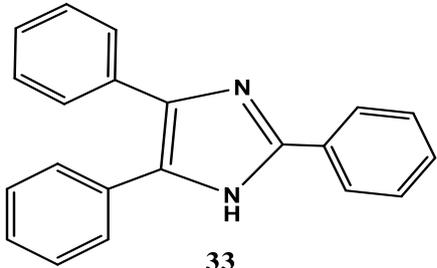
Dans un ballon rond muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on place 2.5mmol de benzile (0.52g), un équivalent de benzaldéhyde (0.26g), 2,5 équivalents d'acétate d'ammonium (0.48g), et 0.10 équivalent d'APTS (0.043g) dans 8ml d'éthanol. On porte la réaction à reflux pendant 3 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé dans 50ml d'eau glacée, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois par l'eau distillée. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 77%

Réaction sous irradiation micro-onde

✓ Mode opératoire 5

Dans un tube en quartz de 10 ml, on mélange 1.5mmol de benzile (0.315g), un équivalent de benzaldéhyde (0.16g), 2.5 équivalents d'acétate d'ammonium (0.3g), et 0.10

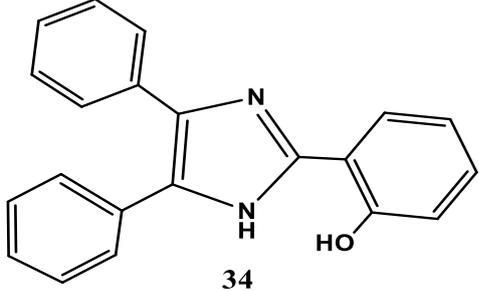
équivalent d'APTS (0.025g) dans 4 ml d'éthanol. Le mélange est irradié sous agitation pendant 10 min (réglages: temps de rampe = 2 min, temps de maintien = 10 min, puissance = 150 w, température = 65°C pression = 0 bars).Après le mélange brut est versé dans 20ml d'eau glacée, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois par l'eau distillée. Le produit obtenu est recristallisé dans l'acétone/eau (9 :1). Rdt : 94%

 <p style="text-align: center;">33</p> <p>C₂₁H₁₆N₂ [M= 296 g/mol] Poudre Jaune claire Rf=0.54 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 77- 94 % P.F (°C) >270</p>	<p>IR (KBr) ν(cm⁻¹): 3447(N-H); 3056(C-H); 1656(C=N); 1494, 1461(C=C_{ar}); 785, 693(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 324 nm</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δppm: 12.7(s, 1H, NH), 8.12(d, ³J =7.8 Hz, 2H_{ar}); 7.2–7.58 (m, 13H_{ar}).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δppm: C_{qar} : 145.98, 137.59, 135.66, 136.0 131.57, 130.83; C_{tar} :129.15, 128.94, 128.71, 128.66, 128.25, 127.54, 126.98, 125.67.</p>
---	---

1.2. Synthèse de 2-(2-Hydroxyphényl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (34)

L'aldéhyde choisi est le salicylaldéhyde.

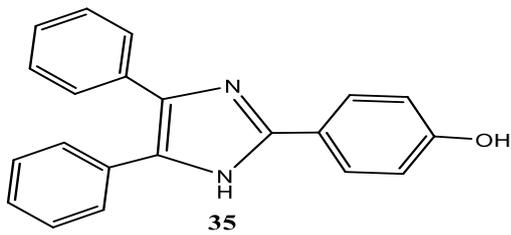
- **Mode opératoire à reflux :** la réaction a été menée suivant le mode opératoire 4. La durée de réaction est de 5 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 69%
- **Mode opératoire sous irradiation micro-onde :** La réaction a été menée suivant le mode opératoire 5, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = **20 min**, puissance = 300 w, température = 90°C pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 85%

 <p style="text-align: center;">34</p> <p>C₂₁H₁₆N₂O [M= 312 g/mol] Poudre blanche Rf=0.7 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 69- 85 % P. F (°C) >270</p>	<p>IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3418(O-H); 3293(N-H); 3077(C-H_{ar}); 1637(C=N); 1228(Ar-O); 1600, 1552(C=C_{ar}); 755,750 (C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 318 nm</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: 13.1(s, 1H, NH), 10(s, 1H, OH); 7.39-7.93(m, 14H_{ar}).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: C_{qar} : 165.63, 165.55, 157.13, 155.46, 135.03, 131.6, 128; C_{tar} : 131.6, 129.46, 129.22, 128.78, 128.50, 128, 127.35, 119.32, 115.71.</p>
---	---

1.3. Synthèse de 2-(4-Hydroxyphényl)-4,5-diphényl-1H-imidazole (35)

L'aldéhyde choisi est le 4-hydroxybenzaldéhyde.

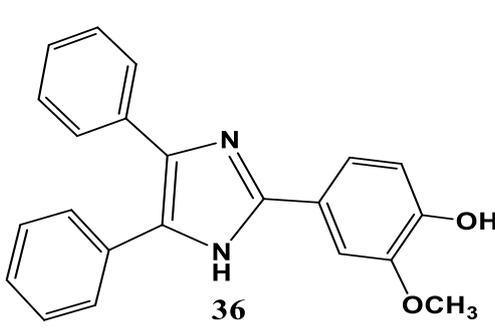
- **Mode opératoire à reflux :** la réaction a été menée suivant le mode opératoire 4. La durée de réaction est de 4 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 74%
- **Mode opératoire sous micro-onde :** La réaction a été menée suivant le mode opératoire 5, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = **15 min**, puissance = 300 w, température = 90°C pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 89%

 <p style="text-align: center;">35</p> <p>C₂₁H₁₆N₂O [M= 312 g/mol] Poudre blanche Rf=0.68 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 74 - 89 % P. F (°C) =262</p>	<p>IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3471(O-H); 3192(N-H); 3027(C-H_{ar}); 1612(C=N); 1233(C-O); 1642 (C=C_{ar}); 844,765,695(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 321 nm</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: 12.43(s, 1H, NH), 9.73(s, 1H, OH), 7.95(d, 2H, ³J=8.4 Hz, H_{ar}), 7.21-7.56 (m, 10H_{ar}), 6.93 (d, 2H, ³J=8.4 Hz, H_{ar}).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm} : C_{qar} :158.27, 146.57, 146.57, 137.09, 135.9, 131.8, 128.6 ; C_{tar} :129.07, 128.78, 127.54, 127.34, 126.83, 115.89.</p>
--	---

1.4. Synthèse de 2-(3-methoxy-4-hydroxyphényl)-4,5-diphényl-1H-imidazole(36)

L'aldéhyde choisi est la vanilline.

- **Mode opératoire à reflux** : la réaction a été menée suivant le mode opératoire 4. La durée de réaction est de 2h. 30. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 75%
- **Mode opératoire sous micro-onde** : La réaction a été menée suivant le mode opératoire 5, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = 20 min, puissance = 300 w, température = 90°C, pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 88%

 <p>C₂₂H₁₈N₂O₂ [M= 342 g/mol] Poudre Marron clair Rf=0.62 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 75 - 88 % P.F (°C) : 266</p>	<p>IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})\text{cm}^{-1}$: 3512(O-H); 3032(C-H_{ar}); 2850(O-CH₃); 3000-2850(C-H_{sp3}); 1491(C=N); 1269(Ar-O); 1602(C=C_{ar}); 762,698(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 330 nm.</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm} : 12.47(s,1H,NH), 9.32(s, 1H,OH), 7.68(d, 1H, ⁴J=1.8Hz, H_{ar}), 7.59(dd,1H,³J=8.4Hz, ⁴J=1.8Hz,H_{ar}), 7.2-7.5(m, 10H_{ar}), 6.9(d,1H, ³J=8.4Hz ,H_{ar}), 3.88(s,3H,OCH₃).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: C_{qar} : 148.17, 147.55, 146.57, 122.45, 137.09, 135.85, 131.84; C_{tar} : 129.11, 128.88, 128.64, 128,127.54, 118.87, 116.11, 109.83; 56.16(OCH₃).</p>
---	---

2. Synthèse des dérivés 1,2,4,5-tétraaryl-imidazole

Mode opératoire général à reflux

Dans un ballon rond muni d'un agitateur magnétique, on place 2.5mmol de benzile (0.52), un équivalent de différents aldéhydes, un équivalent d'aniline (0.24g), 1,5 équivalent d'acétate d'ammonium (0.3g), et 0.1 équivalent d'APTS (0.043g) dans 8ml d'éthanol. On porte la réaction à reflux pendant 4 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel versé dans 50ml d'eau glacée, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois par l'eau distillée. Le produit obtenu est recristallisé soit dans l'éthanol ou dans un mélange acétone/eau (9 :1).

Mode opératoire général sous irradiation micro-onde

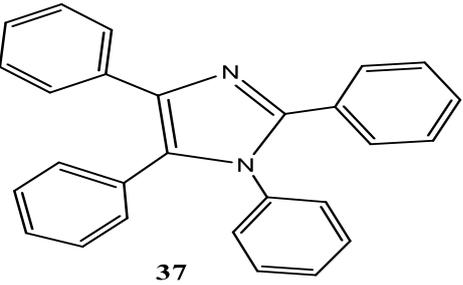
Dans un tube en quartz de 10 ml, on mélange 1.5mmol de benzile (0.315g), un équivalent de différents aldéhydes, 1.5 équivalents d'acétate d'ammonium (0.18g), et 0.10

équivalent d'APTS (0.025g) dans 4 ml d'éthanol. Le mélange est irradié sous agitation pendant 10 min (réglages: temps de rampe = 2 min, temps de maintien = 15 min, puissance = 150 w, température = 90°C pression = 0 bars).Après le mélange brut est versé dans 20ml d'eau glacée, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois par l'eau distillée. Le produit obtenu est recristallisé soit dans l'éthanol ou dans un mélange acétone/eau (9 :1).

2.1. Synthèse de 1,2,4,5-tétraphényl-imidazole (37)

L'aldéhyde choisi est le benzaldéhyde.

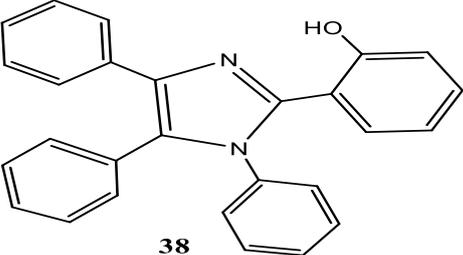
- **Mode opératoire à reflux** : la réaction a été menée suivant le mode opératoire général à reflux. La durée de réaction est de 4 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 80%
- **Mode opératoire sous irradiation micro-onde** : La réaction a été menée suivant le mode opératoire générale sous irradiation micro-onde, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = **20 min**, puissance = 300 w, température = 90°C, pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 92%

 <p style="text-align: center;">37</p> <p>C₂₇H₂₀N₂ [M= 372 g/mol] Poudre blanche Rf=0.20 (1 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 76 - 92 % P.F (°C) = 210</p>	<p>IR (KBr) ν(cm⁻¹): 3047(C-H_{ar}); 1598(C=N); 1495, 1444(C=C_{ar}); 769,691(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 324 nm</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: 7.26-7.54(m, 20H_{ar}).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: C_{qar} : 146.55, 137.40, 137.21, 134.95, 130.94 ; C_{tar} : 131.62, 129.57, 129.22, 128.88, 128.74, 128,58, 126.88.</p>
---	--

2.2. Synthèse de 2-(2-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (38)

L'aldéhyde choisi est le salicylaldéhyde.

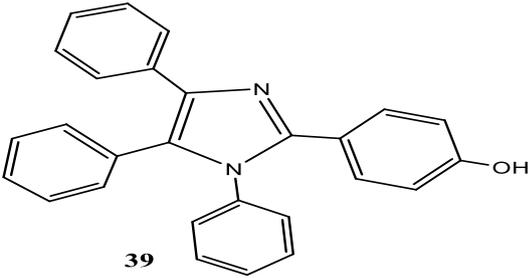
- **Mode opératoire à reflux** : la réaction a été menée suivant le mode opératoire général à reflux. La durée de réaction est de 5 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 70%
- **Mode opératoire sous irradiation micro-onde** : La réaction a été menée suivant le mode opératoire générale sous irradiation micro-onde, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = 20 min, puissance = 300 w, température = 90°C, pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 80%

 <p style="text-align: center;">38</p> <p>C₂₇H₂₀N₂O [M= 388 g/mol] Poudre blanche R_f= 0.55 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 70 - 88 % P.F (°C) = 250</p>	<p>IR (KBr) ν(cm⁻¹):3451(OH); 3060 (C-H_{ar}); 1584 (C=N); 1483 (C=C_{ar}); 1253(Ar-O); 752,693(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 320 nm</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: 12.65(s, 1H,OH), 7.46 (d, 2H , J=7.2 Hz, H_{ar}), 7.15-7.38 (m, 14H_{ar}), 6.96 (d, 1H , J= 8.1Hz,H_{ar}), 6.68 (d, 1H, J= 8.1Hz,H_{ar}), 6.56(t, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: C_{qar}: 157.81,144.93,137.05,134.86,133.65,131.24, 130.10,114.29;C_{tar}:131.75,130.66,129.86,129.73,129.18,129.3,128.1,128.92,127.40,127.22,126.6,118.6,117.44.</p>
--	--

2.3. Synthèse de 2-(4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole (39)

L'aldéhyde choisi est le 4-hydroxybenzaldéhyde.

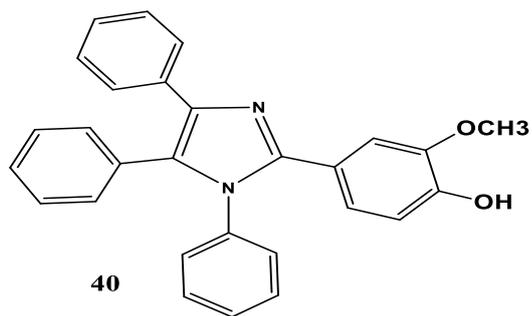
- **Mode opératoire à reflux** : la réaction a été menée suivant le mode opératoire général à reflux. La durée de réaction est de 4 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 84%
- **Mode opératoire sous irradiation micro-onde** : La réaction a été menée suivant le mode opératoire générale sous irradiation micro-onde. Temps de réaction 12 min, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = **15 min**, puissance = 300 w, température = 90°C, pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone/eau (9 :1). Rdt : 84%

 <p style="text-align: center;">39</p> <p>C₂₇H₂₀N₂O [M= 388 g/mol] Poudre blanche Rf=0.6 (3 éther/1 Hexane). Rdt(Δ-MO) = 72 - 84 % P. F (°C) >270</p>	<p>IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3458 (OH); 3056 (C-H_{ar}); 1601 (C=N); 1491, 1454 (C=C_{ar}); 1270 (Ar-O); 835,761,693(C-H_{ar}).</p> <p>UV (DMSO) λ_{max}: 316 nm.</p> <p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm}: 9.69(s, 1H,OH), 7.53(d,2H,⁴J=1.5Hz,H_{ar}), 7.16-7.51 (m,15H_{ar}), 6.68 (d, 2H, ³J=8.7 Hz, H_{ar}).</p> <p>RMN ¹³C (300 MHz, DMSO)δ_{ppm} : C_{qar} :158.10, 146.96, 137.37, 136.96,135.10,131.12, 131.05, 121.77; C_{tar} :131.61, 130.27, 129.54, 129.24, 128.99, 128.88, 128.71, 128.58, 126, 85,126.77, 115.44.</p>
--	---

2.4. Synthèse de 2-(3-méthoxy-4-hydroxyphényl)-1,4,5-triphényl-imidazole

L'aldéhyde choisi est la vanilline.

- **Mode opératoire à reflux :** la réaction a été menée suivant le mode opératoire général à reflux. La durée de réaction est de 3 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 75%
- **Mode opératoire sous irradiation micro-onde :** La réaction a été menée suivant le mode opératoire générale sous irradiation micro-onde. Temps de réaction 12 min, temps de rampe = 2 min, temps de maintien = 20 min, puissance = 300 w, température = 90°C, pression = 0 bars. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol. Rdt : 87%



C₂₈H₂₂N₂O₂ [M= 418 g/mol]

poudre blanche

R_f=0.4(3 éther/1 Hexane).

Rdt(Δ-MO) = 74 -87 %

P.F (°C) = 212

IR (KBr) ν (cm⁻¹) :3463(OH); 3056 (C-H_{ar}); 3000-2872(C-H_{sp3}); 2842(O-CH₃); 1591(C=N); 1534, 1487 (C=C_{ar}); 1268(Ar-O); 757,695(C-H_{ar}).

UV (DMSO) λ_{max} : 340 nm.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ_{ppm} : 9.28(s, 1H, OH), 7.5(d, 2H, J=7.2Hz, H_{ar}), 7.16-7.35(m, 13H_{ar}), 6.89(m, 2H, H_{ar}), 6.69(d, 1H, J=8.1Hz, H_{ar}), 3.5(s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ_{ppm} : C_{qar} : 147.35, 147.33, 146.83, 137.49, 136.91, 135.04, 131.60, 131.11, 131.05; C_{tar} : 129.59, 129.35, 129.01, 128.90, 128.75, 128.58, 126.87, 126.80, 121.92, 121.90, 115.65, 112.83; 55.62(OCH₃).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce mémoire est l'aboutissement de 4 mois de travail au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la faculté des sciences de Meknès et laboratoire de chimie du département des sciences de base de l'école nationale d'agriculture de Meknès, au cours de cette période nous avons synthétisé différents dérivés imidazoles ; 2,4,5-triaryl-1H-imidazole et 1,2,4,5-tetraaryl-imidazole en appliquant la réaction multicomposants à trois et quatre composantes à reflux et sous irradiation micro-onde, pour faire une étude comparative entre les deux voies de synthèse.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons présenté une étude bibliographique sur les propriétés et quelques voies de synthèse de dérivé d'imidazoles, ainsi que certaine de leurs applications.

Dans la deuxième partie, après avoir optimiser les conditions de la réaction, nous avons réalisé la synthèse d'une série de dérivés 2,4,5-triarylphenyl-1H-imidazole et 1,2,4,5-tetra-arylphenyl-imidazole en appliquant la réaction de Debus-Radziszewski.

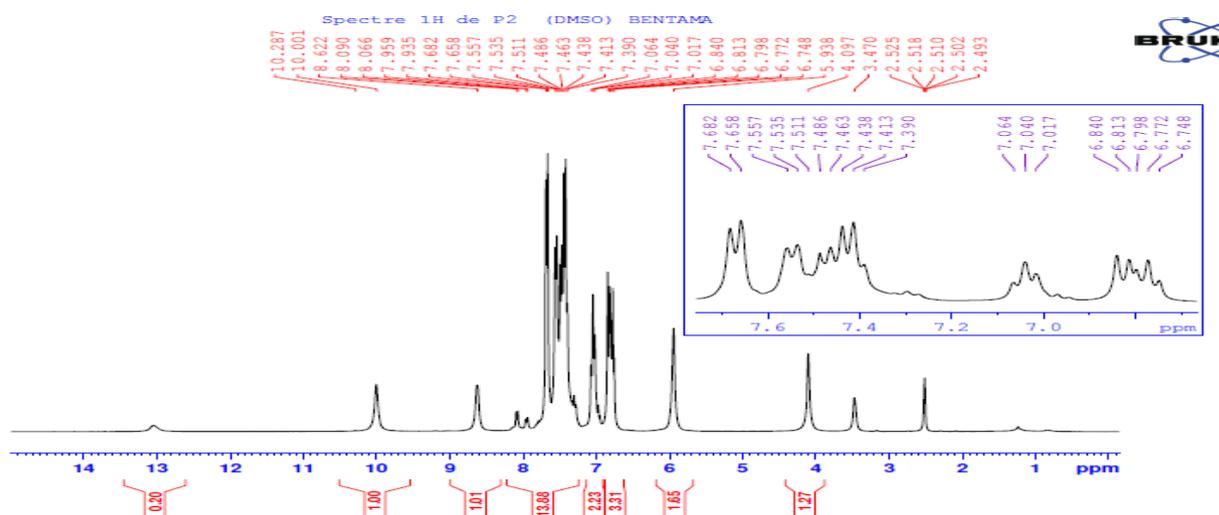
La série de molécules visées a été obtenue avec de bons rendements et avec des temps de réactions ne dépassant pas 5 heures. Les structures des molécules synthétisées ont été élucidées à partir de leurs spectres FTIR et RMN ^1H et ^{13}C .

La synthèse par irradiation sous microonde nous a permis d'obtenir les molécules préparées en des temps de réactions ne dépassent pas 20 min et des rendements plus importants par rapport à la méthode classique. Cette étude nous a permis de relever l'intérêt et la rapidité de cette technique de la chimie moderne.

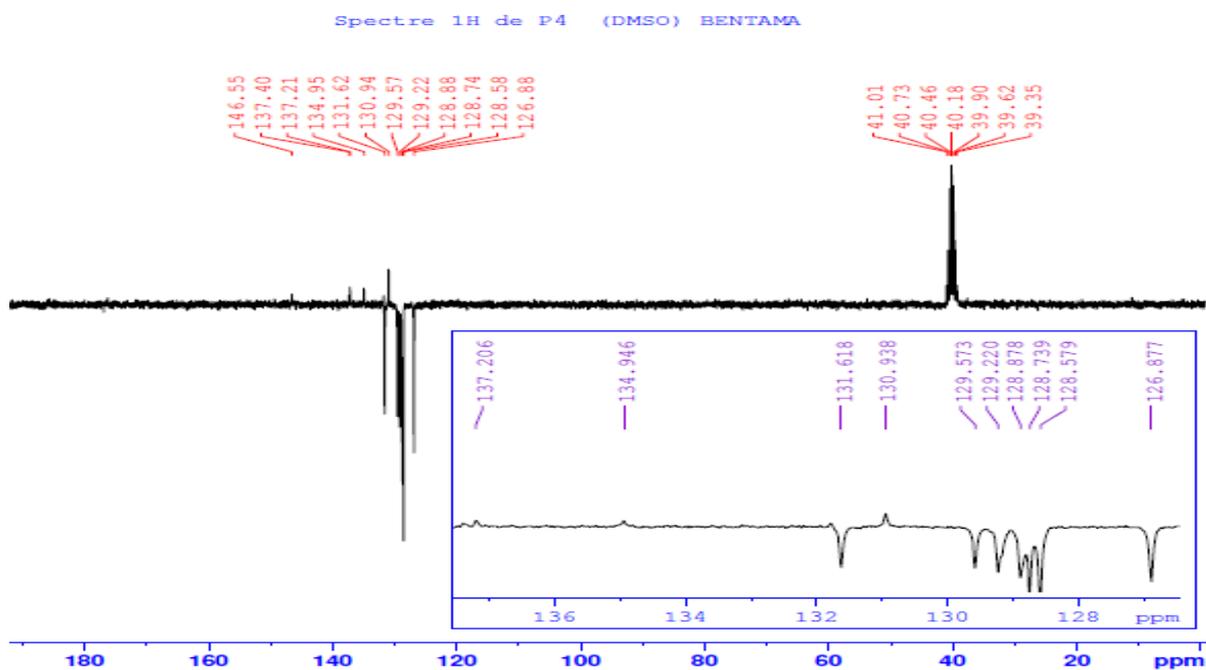
Nous envisageons à la suite de ce travail :

- Utiliser les composés 2,4,5-triaryl-1H-imidazole comme des ligands dans les réactions de complexation des métaux.
- Faire des réactions de O,N-alkylation et d'acylation dans le but de synthétiser de nouveaux composés imidazolés.

ANNEXE



Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole



Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300 MHz) du composé 1,2,4,5-tetraphenyl-imidazole