

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJEL

FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE CHIMIE

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de magistère en
chimie organique**

Par

Djerdir Dalila

Intitulé :

**Synthèse et étude de quelques dérivés substitués de
l'imidazole**

19 Novembre 2011

Jury :

Dr. Belghobsi Mabrouk	MCA	Président	Université de Jijel
Dr. Khelili Smail	Pr	Rapporteur	Université de Jijel
Dr. Merabet-Bouraoui Naïma	MCA	Examineur	Université de Jijel
Dr. Boudjerda Azeddine	MCA	Examineur	Université de Jijel
Dr. Yekhlef Mohamed	MCB	Invité	Université de Jijel

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents AMOR et RABIHA que dieu les protège et les garde pour nous

A mon très cher fiancé AISSAM pour son soutien moral

A toute ma grande famille surtout :

Mes sœurs : Djamila et sa famille, Hayat et sa famille, Nora et sa famille, Malika et

Son fiancé Bilal

A mes frères : Rabia et sa famille, Fouaz, Abdelghani et surtout mon très cher frère Ali

Et sa femme meryem

A mon cher oncle Abdesselem, A ma grande mère Fatima et mes cousines Nawal, Samiya,

Massika, Houba et Kawthar

A tous les enseignants auprès de qui j'ai appris la chimie

A tous mes amis

Remerciements

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie de la faculté des Sciences de l'université De Jijel.

Je tiens très chaleureusement à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur Khelili Smaïl, professeur au département de chimie, qui a proposé et dirigé ce sujet de magistère. Je le remercie vivement pour ces ses précieux conseils, sa compétence et sa chaleur humaine.

Je tiens ici à remercier vivement le chef de département de chimie, le docteur Belghobsi Mabrouk, pour nous avoir, mes consœurs et moi, mis tout en œuvres pour qu'on puisse finir notre travail de magister. Je le remercie également pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie Madame Merabet-BouraiouiNaïma, Maître de conférences au département de chimie, d'avoir accepté d'être membre examinateur de ce mémoire de magister.

Je remercie Monsieur Boudjerda Azeddine, Maître de conférences au département de chimie, d'avoir accepté d'être membre examinateur de ce mémoire de magister.

Je remercie Monsieur Yekhllef Mohamed, Maître de conférences au département de chimie, d'avoir accepté d'être membre invité de ce mémoire de magister.

Mes remerciements s'adressent également à mes amies Hanane et Madiha, et à l'ensemble des personnes qui m'ont aidée d'une manière ou d'une autre à bien mener ce travail.

Merci pour tous.....

Tables des matières

Dédicace.....	2
Remerciement.....	3
Table des matières.....	4
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures.....	9
Introduction générale.....	13
Partie bibliographique	
Chapitre I: Généralité sur l'imidazole	
I. Imidazole.....	16
1. Propriété chimique.....	16
2. Les réactions les plus importantes d'imidazole.....	18
a. Réaction acido-basique.....	18
b. Formation de complexes métalliques.....	18
c. Métalation.....	19
d. Réaction avec les réactifs électrophiles sur l'azote.....	19
e. Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones de cycle.....	20
f. Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones de cycle.....	22
II. Les dérivés biologiques de l'imidazole.....	22
1. L-(-)-Histidine.....	22
2. Histamine.....	24
3. Biotine.....	26
4. Les alcaloïdes.....	27
III. L'activité biologique des imidazoles synthétiques.....	27
1. Les ambicides.....	27
2. Les antifongiques.....	27
3. Les antithyroïdiens.....	28
4. Les médicaments affectant le système nerveux sympathique.....	28
Chapitre II : Les méthodes de synthèses d'imidazoles hautement substitués	
1. Introduction.....	30
2. Les différentes méthodes de synthèse de 1,2,4,5-tétraarylimidazole.....	30
2.1. La synthèse à partir de benzoïne.....	34
2.1.1. Catalysé par l'iode moléculaire dans l'éthanol.....	34

2.1.2. Catalysé par SiO ₂ et induites par l'énergie thermique solaire.....	35
2.2. La synthèse à partir de benzile.....	36
2.2.1. Catalysé par un hétéro-polyacide (HPA) de type Keggin.....	36
2.2.2. Catalysé par l'acide perchlorique absorbé dans gel de silice HClO ₄ -SiO ₂	36
2.2.3. Catalysé par Zéolithe HY et de gel de silice sous irradiation micro-onde.....	37
2.2.4. Catalysé par chlorure ferrique FeCl ₃ .6H ₂ O.....	37
2.2.5. Catalysé par le trifluorure de bore BF ₃ -SiO ₂	38
2.2.6. Catalysé par l'iode moléculaire (5mol%).....	38
2.2.7. Catalysé par chlorure de zirconium ZrCl ₄	38
2.2.8. Par l'utilisation de polyéthylène glycol PEG-400.....	39
2.2.9. Catalysé par chlorure d'indium InCl ₃ .3H ₂ O.....	39
2.2.10. 10. La synthèse catalysée par la L-proline.....	41
2.3. La synthèse à partir de benzonitrile.....	42
2.4. La synthèse de Heinze.....	42
2.5. La synthèse de Stradi.....	43
2.6. La synthèse par le réarrangement d'hétéro-cope.....	43
2.7. La synthèse à partir monoxime de benzile.....	44
2.8. La synthèse à partir d' α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides.....	44
2.9. La synthèse à partir de 3 α -4,5,6-tétrahydroimidazo[1,5-b]isoxazoles.....	45
2.10. La synthèse à partir d'amidine.....	45
2.11. La synthèse de Popilin et Tiscenko.....	46
2.12. La synthèse à partir de N-(benzotriazol-1-ylméthyl) thiobenzamide.....	46
2.13. Stratégie de Van Leusen.....	47
Partie personnels: synthèse des dérivés imiazoliques tri et tétrasubstitués	
Chapitre I : analyse rétro synthétique et spectrale	
I.1. introduction	48
I.2. chemin rétro synthétique et voies de synthèse des molécules cibles.....	49
I.3. analyses spectrale.....	52
Chapitre II : Partie expérimentale	
I. Méthode d'analyses et matériels.....	55
II. Modes opératoires.....	56
II.1. préparation de benzoïne	56
II.2. préparation de benzile.....	56

II.3. préparation de 1,2,4,5-tétraarylimidazole à partir de benzoine.....	57
II.4. préparation de 1,2,4,5-tétraarylimidazole à partir de benzile.....	58
II.5. Préparation de 2,4,5-triphénylimidazole.....	61
Conclusion générale et perspective	63
Annexes.....	65
Références.....	73

Liste des abréviations

AcOH	Acide Acétique
ArCHO	Aldéhyde aromatique
NH ₄ OAc	Acétate d'ammonium
Br ₂	Dibrome
BBr ₃	Tribromure de bore
BF ₃	Trifluorure de bore
n-BuLi	n-Butyllithium
C°	Degré Celsius
Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH	Orthophosphate de calcium
CCl ₄	Tétrachlorométhane
Cd(II)	Cadmium(II)
CHCl ₃	Chloroforme (Trichlorométhane)
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile (cyanure de méthyle)
CO ₂	Dioxyde de carbone
Co(II)	Cobalt(II)
Cu(II)	Cuivre(II)
Cu(I)	Cuivre(I)
D	Debye
DDA (en anglais DAD)	Diméthyledicarboxylate d'acétylène
DMAP	Diméthylaminopyridine
DME	Ether méthylique
ADN	Acide désoxyribonucléique
Eq	Equivalent
Et ₃ N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
FeCl ₃ .6H ₂ O	Chlorure ferrique hydraté
H	Heur
H ⁺	Ion hydronium
HCHO	Formaldéhyde
HCl	Chlorure d'hydrogène
HClO ₄	Acide perchlorique

H ₂ O	Eau
HNO ₃	Acide nitrique
HPA	Hétéropolyacide
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
I ₂	Diode
InCl ₃	Trichlorure d'indium
KCN	Cyanure de potassium
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
MCR	Réaction Multi composant
Min	Minute
MO	Micro-Onde
MeOH	Méthanol
Mn(II)	Manganèse (II)
NaH	Hydruure de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
Na ₂ SO ₃	Sulfite de sodium
NH ₃	Ammoniac
PCl ₃	Trichlorure de phosphore
PEG	Polyéthylène glycol
PhCl	Chlorobenzène
PhNH ₂	Aniline
pKa	Constante d'acidité
PPh ₃	Triphénylphosphine
P(OEt) ₃	Triéthoxyphosphine
P(OMe) ₃	Triméthoxyphosphine
ppm	Partie par million
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SiO ₂	Dioxyde de silicium ou silice
THF	Tétrahydrofurane
TosMIC	Tosylméthylisocyanate
Zn(II)	Zinc(II)
ZnBr ₂	Bromure de Zinc
ZrCl ₄	Chlorure de zirconium
ZrOCl ₂	Oxychlorure de zirconium

Liste des figures

Figure 1 : Structures de quelques dérivés de l'imidazole.

Figure 2 : Structure chimique de l'imidazole.

Figure 3 : Tautomérie de l'imidazole éthylé et méthylé en 4 et 5.

Figure 4 : Déplacements chimiques de l'imidazole en spectrométrie RMN (^1H et ^{13}C RMN).

Figure 5 : Liaisons hydrogènes entre les molécules de l'imidazole et entre ces dernier et les molécules d'eau.

Figure 6 : Densités électroniques

Figure 7 : L'imidazole forme des sels avec les acides.

Figure 8 : L'imidazole forme des sels avec les bases.

Figure 9 : L'imidazole forme des complexes avec les métaux de transition.

Figure 10 : Métallation du 1-méthylimidazole.

Figure 11 : Alkylation des imidazoles.

Figure 12 : Nitration de l'imidazole.

Figure 13 : Sulfonation de l'imidazole.

Figure 14 : Bromation de l'imidazole.

Figure 15 : Chloration de l'imidazole.

Figure 16 : Benzoylation de l'imidazole.

Figure 17 : Réaction de l'imidazole avec le formaldéhyde.

Figure 18 : Réaction de l'imidazole substitué avec le formaldéhyde.

Figure 19 : Hydroxylation directe des imidazoles.

Figure 20 : Hydroxylation indirecte (par substitution) des imidazoles.

Figure 21 : Structure de la L-(-) Histidine.

Figure 22 : Voie de synthèse de l'histidine.

Figure 23 : Biosynthèse de l'histidine.

Figure 24 : Voie de synthèse de l'histidine.

Figure 25 : Structure de quelques alcaloïdes.

Figure 26 : Structure de quelques anticancéreux imidazoliques.

Figure 27 : Structure de quelques antifongiques.

Figure 28 : Structure des deux antithyroïdiens.

Figure 29 : Structure des α_1 -Agonistes récepteurs adrénergiques.

Figure 30 : Structure d'un α_2 -Agoniste récepteur adrénergique.

Figure 31 : Synthèse de la benzoïne.

Figure 32 : Mécanisme de formation de benzoïne.

Figure 33 : Synthèse de benzoïnes et benziles dissymétriques.

Figure 34 : Mécanisme de formation d'un benzoïne catalysée par un acyle intermédiaire.

Figure 35 : Catalyse de la condensation benzoïne par la thiamine en milieu basique.

Figure 36 : Mécanisme de la catalyse de la condensation benzoïne par la thiamine.

Figure 37 : La catalyse de la condensation benzoïne par le sel de N,N-dialkylbenzimidazolium.

Figure 38 : La catalyse de la formation du benzile par le sel de N,N-dialkylbenzimidazolium en présence du chlorure ferrique.

Figure 39 : Oxydation de benzoïne en benzile avec l'acide nitrique.

Figure 40 : Réaction de formation d'imidazole tétra substitués catalysée par l'iode moléculaire.

Figure 41 : Mécanisme de formation des imidazoles tétra substitués catalysée par l'iode moléculaire.

Figure 42 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par la silice à grande surface spécifique.

Figure 43 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par les hétéropolyacides (HPA).

Figure 44 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par l'acide perchlorique absorbé sur le gel de silice.

Figure 45 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par la zéolithe HY et de gel de silice sous irradiation micro-ondes.

Figure 46 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par le chlorure ferrique hydraté ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Figure 47 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysée par le trifluorure de bore supporté par le gel de silice ($\text{BF}_3\text{-SiO}_2$).

Figure 48 : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysé par l'iode moléculaire (5mol%).

Figure 49 : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysée par le tétra chlorure de zirconium (ZrCl_4).

Figure 50 : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués réalisée dans le polyéthylène glycol 400 (PEG-400).

Figure 51 : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysée par le trichlorure d'indium hydraté.

Figure 52 : Mécanisme de la réaction de synthèse des 2,4,5-triarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figure 53 : Mécanisme de la réaction de synthèse des 1,2,4,5-tétraarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figure 54 : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysée par la L-proline.

Figure 55 : Mécanisme de synthèse de 2,4,5-triarylimidazole catalysé par la L-proline.

Figure 56 : Réaction de formation d'imidazoles tétra substitués catalysé par la silice en présence d'irradiation micro-onde.

Figure 57 : Synthèse de Heinze des imidazoles tétra substitués.

Figure 58 : Synthèse de Stradi des imidazoles tétra substitués.

Figure 59 : Synthèse par le réarrangement d'hétéro-cope.

Figure 60 : La synthèse à partir de monoxime de benzile.

Figure 61 : Synthèse à partir de α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides.

Figure 62 : Synthèse à partir de 3a,4,5,6-tétra hydroimidazo[1,5-b] isoxazoles.

Figure 63 : Synthèse de 1,2,4-triarylimidazole et de leurs homologues tétra substitués à partir d'amidines.

Figure 64 : Synthèse des 1,2,5-triarylimidazoles par la méthode de Popilin et Tiscenko.

Figure 65 : Synthèse des 1,2,5-triarylimidazoles à partir des N-(benzotriazol-1-ylméthyl) thiobenzamides.

Figure 66 : Synthèse d'imidazole trisubstitués par la réaction de Van Leusen.

Figure 67 : Variante de la réaction de Van Leusen.

Figure 68 : Historique des réactions multi composants les plus connus.

Figure 69 : Chemin rétrosynthétique des molécules cibles.

Figure 70 : Voie de synthèse des imidazoles tétra substitués.

Figure 71 : Voie de synthèse des imidazoles tri substitués.

Figure 72 : les deux stéréo-isomère optiques des biphényles.

Figure 73 : les deux stéréo-isomère de composé D

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles constituent une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un cycle carboné est remplacé par un hétéroatome tel que l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre. Un très grand nombre de substances naturelles et de médicaments contiennent des hétérocycles ^[1].

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de systèmes hétérocycliques élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions à composants multiples, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces réactions ont de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et dans l'effort de la découverte des médicaments.

Actuellement les chimistes organiciens sont heurtés aux intérêts environnementaux qui exigent de nouvelles procédures améliorées où l'économie de l'atome, la perte minimale de production, d'énergie et de frais, la préparation efficace devraient être la considération principale ^[2] et devraient répondre à des besoins toujours accrus de mise en œuvre des réactions chimiques de façon rapide, sélective, et avec des rendements élevés. C'est dans ce scénario que les réactions multicomposants représentent une méthode avancée pour réaliser des synthèses efficaces.

Il y'a plusieurs classes des hétérocycles; telles que l'aziridine, l'azétidine, le pyrrole, la pyridine, la quinoléine, l'isoquinoléine et leurs analogues oxygénés et soufrés, les 1,3-azoles (ex: l'imidazole) et les diazines (exemple : la pyrimidine) et leurs analogues "benzo" (ex: benzimidazoles et quinazoline)...etc ^[2]. Parmi ces hétérocycles, nous sommes intéressés à l'étude des dérivés des imidazoles hautement substitués.

Les dérivés de l'imidazole constituent une classe importante parmi les hétérocycles car c'est un composant de base essentiel de différents produits naturels et biologiques. Les composés contenant l'unité d'imidazole ont de nombreuses propriétés pharmacologiques et jouent un rôle important dans les processus biochimiques. La puissance et la large applicabilité de l'imidazole peuvent être attribuées à la capacité de former des liaisons hydrogène ainsi que sa forte affinité pour les métaux, qui sont présents dans de nombreux sites actifs de certaines métalloprotéines (par exemple Zn, Fe, Mg) ^[3].

Certains membres de cette classe de composés sont connus comme analgésiques, anti-inflammatoires, antiparasitaires, anti allergiques, inhibiteurs plaquettaires, antiépileptiques, anti hémorragiques, antibactériens, antifongique, anti-cancéreux. L'imidazole est une molécule de base dans de nombreux médicament comme Losartane, Olmésartane, Eprosartane, Trifenagrel, la

Dacarbazine, Métronidazole, Cimétidine, Kétoconazole, Flumazénil, Thyrolibérine, Méthimazole et Etomidate (Figure 1). Ces derniers sont utilisés comme anticancéreux, antibiotiques, antihyperthyroïdiens, anti muscariniques et des agents hypnotiques [4,5,6]. L'imidazole est l'élément de base pour plusieurs autres systèmes biologiques, à savoir la biotine, des acides aminés (Histidine, histamine), les alcaloïdes de pilocarpine et autres alcaloïdes (Figure 1).

Beaucoup de travaux en cours, étudiant ces systèmes imidazoliques, pour explorer d'éventuelles activités biologiques intéressantes comme agents antimicrobiens, inhibiteurs de la NO synthase (oxyde nitrique) et cytotoxiques [7]. En outre, ces hétérocycles comprennent plusieurs inhibiteurs de MAP p38 Kinases, un sous-groupe de protéines Kinases activées par les mitogènes qui sont soupçonnés d'être impliquées dans une variété de troubles inflammatoires et immunologiques [8].

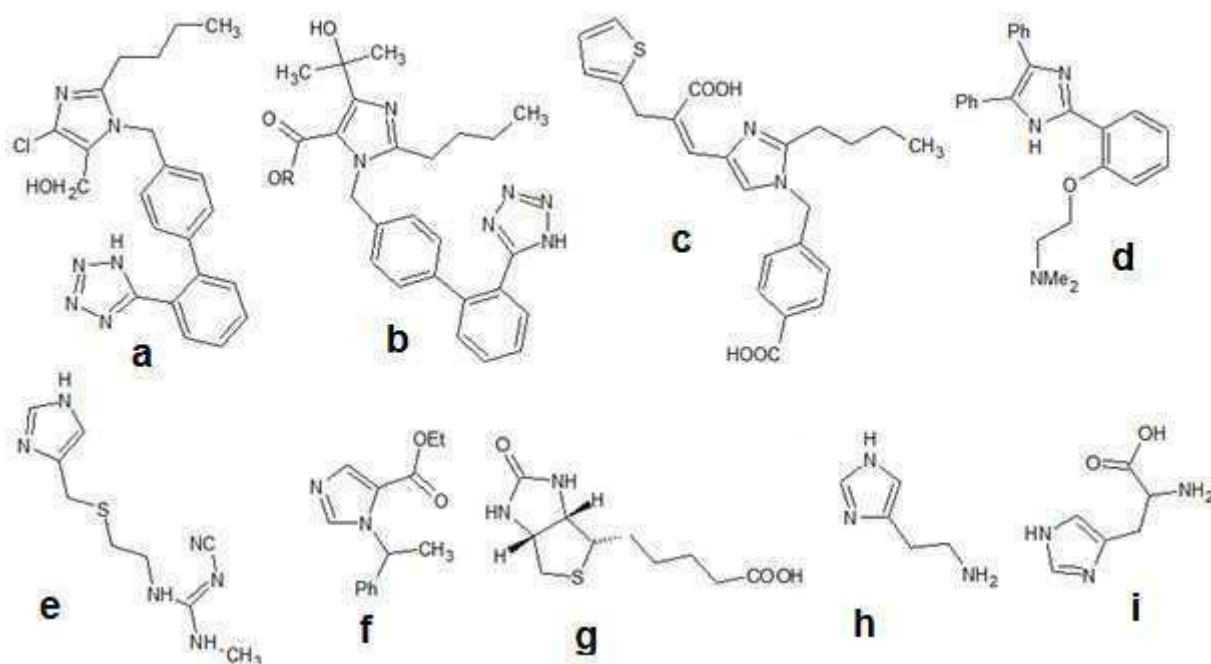


Figure 1. Les structures de quelques dérivés de l'imidazole.

Malgré les efforts considérables dépensés afin de mettre au point des voies de synthèse commodes pour accéder à l'imidazole, les méthodes de synthèse efficace restent assez limitées, notamment ceux concernant les imidazoles hautement substitués. La plus part des méthodes décrites dans la littérature sont lentes à mettre en œuvre, nécessitent l'emploi de produits et de catalyseurs hasardeux et donnent de faibles rendements. Ce travail de mémoire de magister, qui constitue une modeste contribution ainsi qu'une initiation à la chimie de l'imidazole, porte sur la synthèse et l'étude de dérivés d'imidazoles hautement substitués. Le mémoire est organisé de la façon suivante :

1- Partie bibliographique

Elle est constituée de deux chapitres : le premier chapitre comporte une étude des propriétés chimiques de l'imidazole en générale et de quelques composés naturels et synthétiques à base d'imidazole (activités biologiques). Le deuxième chapitre de la bibliographie est consacré aux différentes méthodes de synthèse d'imidazoles hautement substitués.

2- Partie personnelle

Elle comporte deux chapitres:le premier chapitre comporte la stratégie et les schémas de synthèse utilisés pour synthétiser les molécules cibles.Le deuxième chapitre, une partie expérimentale comportant les modes opératoires mis en œuvre et les caractéristiques physicochimiques et structurales des composés intermédiaires et finaux.

Le mémoire est clôturé par une conclusion générale et une annexe renfermant les spectres IR et RMN des composés intermédiaires et finaux.

Partie Bibliographique

Chapitre I
Généralités sur
imidazole

I. Imidazole

I.1. Propriétés chimiques

L'imidazole (Figure 2) est un hétérocycle à cinq chaînons contenant deux atomes d'azotes: l'un est semblable à celui de la pyridine, l'autre à celui du pyrrole. L'imidazole, de structure plane, est un composé aromatique ce qui lui confère une très grande stabilité chimique et thermique: il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Il est toutefois, moins aromatique que le benzène, à égalité avec les thiazoles, et plus aromatique que l'oxazole. Parmi les 6 électrons délocalisés, une paire d'électrons est fournie par l'atome d'azote pyrrolique. Dans la mesure où 6 électrons sont délocalisés sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit " π -excédentaire" [2].

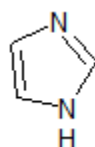


Figure 2. Structure chimique de l'imidazole

L'imidazole a un caractère basique assez fort (pK_a de son acide conjugué=7,00) et un caractère acide faible ($pK_a=14,52$) mais plus élevé que ceux de l'éthanol. Ce caractère amphotère de l'imidazole, non substitué en position 1 (ou 3), a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 (3) à la position 3 (1) et vice versa, ce qui entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5 et inversement (tautomérie annulaire). Si le groupe substituant est un groupe alkyle comme éthyle, le composé sera dénommé 4(5)-éthylimidazole. Cette tautomérie se retrouve aussi dans les imidazoles di substitués en positions 4 et 5, non substitués en position 1 (Figure 3) [2].

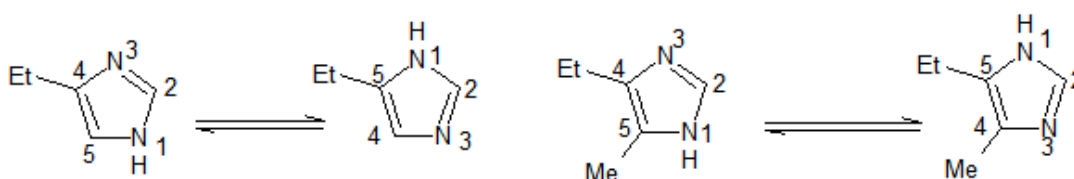


Figure 3. Tautomérie de l'imidazole éthylé et méthylé en 4 et 5.

Cette tautomérie explique les déplacements chimiques (δ) identiques en 1H RMN des hydrogènes en positions 4 et 5 (7,14 ppm), et un phénomène semblable pour les déplacements chimiques (δ) en ^{13}C RMN des carbones en positions 4 et 5 (121,9 ppm) (figure 4) [2].

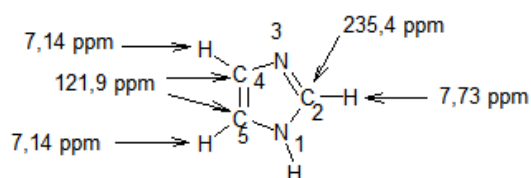


Figure 4. Déplacements chimiques de l'imidazole en spectrométrie de RMN (^1H et ^{13}C RMN).

L'imidazole et ses dérivés non substitués en position 1 ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole et aussi des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est dû à la formation de ponts "hydrogène" intermoléculaires liés au caractère amphotère (ou donneur-accepteur) de cet hétérocycle. La grande hydro solubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaison $\text{N-H}\cdots\text{OH}_2$ avec les molécules d'eau. En phase solide, ces composés sont associés sous forme de chaînes très structurées qui composent un système fibreux dans les cristaux (figure 5) ^[2].

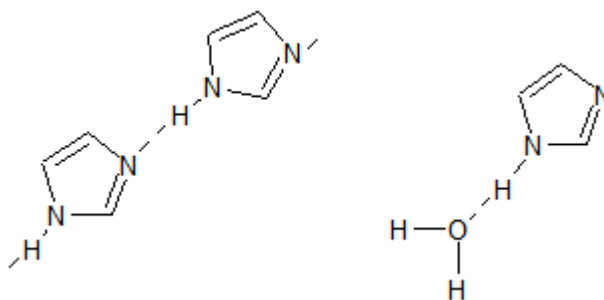


Figure 5. Liaisons hydrogènes entre les molécules de l'imidazole et entre ces derniers et les molécules d'eau.

Ce caractère donneur-accepteur des imidazoles a un rôle particulièrement important en biologie ^[2].

Le moment dipolaire de l'imidazole en phase gazeuse est de 3,70 D ce qui indique une forte polarisation du cycle. En raison des liaisons "hydrogène" intermoléculaires qui sont créées en solution, la valeur du moment dipolaire est, dans ce cas, fonction de la concentration ^[2].

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. Elle est plus élevée que celle du carbone 2. Cela suppose théoriquement que les attaques des réactifs électrophiles seront orientées vers les atomes d'azote ou en position 4 ou 5, et celles des réactifs nucléophiles en position 2 (figure 6) ^[2].

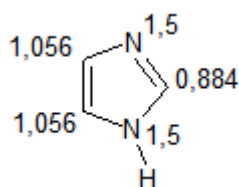


Figure 6. Densités électroniques

I.2. Les Réactions les plus importantes de l'imidazole

a. Réactions acido-basiques

Les imidazoles sont des bases modérées. La valeur du pKa de l'acide conjugué de l'imidazole est de 7,00 ce qui veut dire qu'un peu moins de 50% de ses molécules sont celles de l'acide conjugué (forme protonée : imidazolium). Ils forment des sels avec de nombreux acides tels que les chlorures (Figure 7), les nitrates et les oxalates ^[1]. L'ion imidazolium qui en résulte a une structure symétrique, facilement observée par RMN ^[2]. Il réagit plus lentement que imidazole avec les électrophiles, mais plus rapide avec les nucléophiles ^[1].

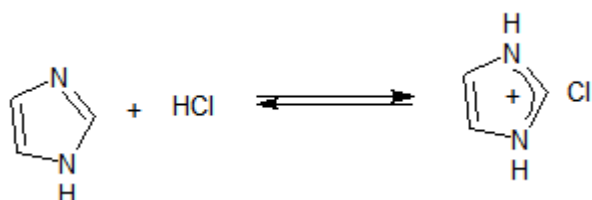


Figure 7. L'imidazole forme des sels avec les acides.

Le sel de sodium de l'imidazole est formé avec éthylate de sodium dans l'éthanol (Figure 8). L'anion imidazole a une structure symétrique, et est un nucléophile qui peut réagir avec une variété d'électrophiles ^[1].

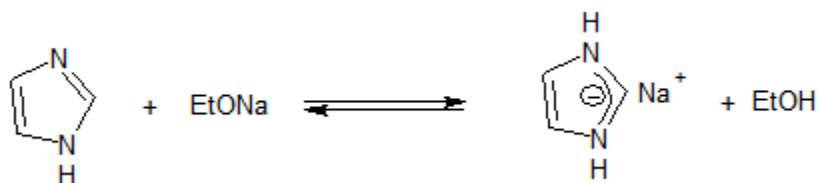


Figure 8. L'imidazole forme des sels avec les bases.

b. Formation de complexes métalliques

L'imidazole forme des complexes métalliques avec Cd(II), Co(II), Zn(II), Pt(II), Mn(II), Cu(II) et Cu(I) entre autres. Le chlorure de cobalt peut retenir deux ou quatre ligands imidazoles (Figure 9). En biologie, l'imidazole de l'histidine proximale de l'hémoglobine se coordonne à l'atome de fer (II) ^[2].

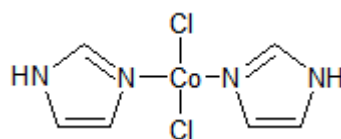


Figure 9. L'imidazole forme des complexes avec les métaux, en particulier les métaux de transition.

c. Métallation

Les imidazoles substitués en position 1 (1-méthylimidazole) réagissent avec les n-butyllithium dans l'éther diéthylique pour former les 2-lithioimidazoles correspondants (Figure 10) ^[1].

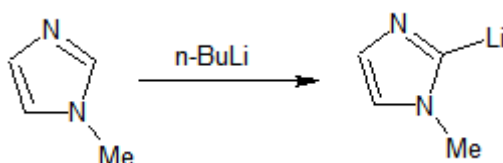


Figure 10. Métallation du 1-méthylimidazole.

De nombreux imidazoles 1,2-disubstitués sont accessibles par l'action des électrophiles sur ces composés. Avec l'iodométhane on obtient le 1,2-diméthylimidazole, et avec le chlorotriméthylsilane on obtient le 1-méthyl-2-triméthylsilylimidazole. Les imidazoles avec des substituants en position 2 peuvent également être synthétisés à condition de protéger la position 1 par un groupe hydrolysable comme l'éthoxyméthyl ^[1].

d. Réaction avec les réactifs électrophiles sur l'azote

Lorsqu'un halogénure d'alkyle est ajouté à l'imidazole, il se forme d'abord un halogénure de N-alkylimidazolium. Ce composé est ensuite déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole avec élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène. Une seconde addition d'halogénure d'alkyle conduit à un sel de 1,3-dialkylimidazolium (Figure 11) ^[2].

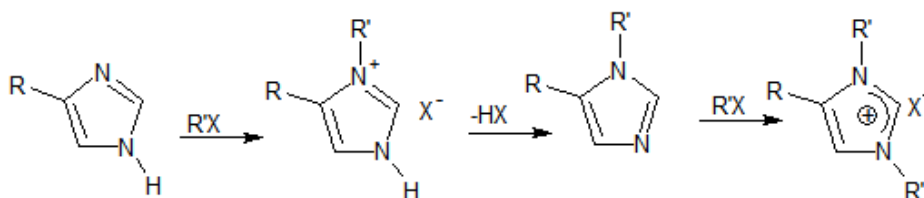


Figure 11. Alkylation des imidazoles.

e. Réactions des réactifs électrophiles sur les carbones du cycle

• Nitration et sulfonation

L'acide nitrique concentré, en présence de 1% d'oléum à 160°C, conduit au 4(5)-nitroimidazole avec un rendement de 90% (Figure 12). La réaction est lente car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle. L'obtention du dérivé nitré nécessite un traitement par la soude en raison de la formation d'un ion imidazolium ^[2]. Une seconde nitration peut avoir lieu en position 5(4) (Figure 12).

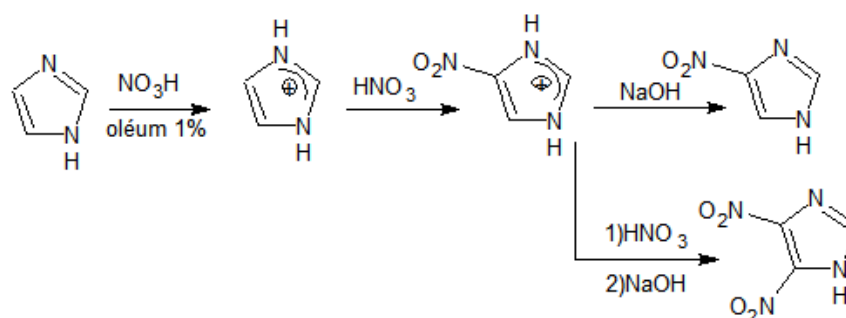


Figure 12. Nitration de l'imidazole.

L'oléum à 160°C sulfone l'imidazole en position 4(5) (Figure 13).

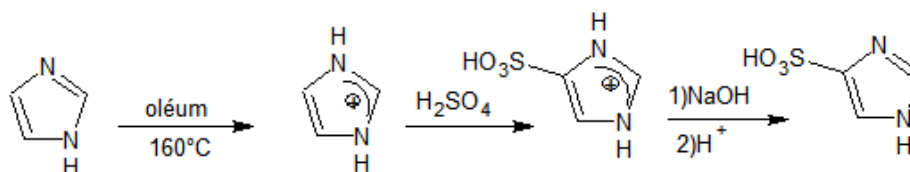


Figure 13. Sulfonation de l'imidazole.

• Halogénéation

Le brome réagit rapidement sur l'imidazole ou ses dérivés 1-méthylés, dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium, en substituant tous les carbones du cycle. L'action d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du 4(5)-bromoimidazole (Figure 14) ^[2].

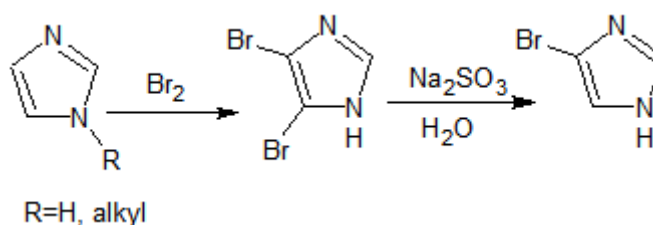


Figure 14. Bromation de l'imidazole.

La chloration en position 4(5) est effectuée par l'hypochlorite de sodium, mais aussi par le N-chlorosuccinimide dans le chloroforme (Figure 15) ^[2].

L'iodation en milieu alcalin, à 0°C, produit le 4,5-diiodoimidazole. À chaud, c'est le 2,4,5-triiodoimidazole qui est formé. Son traitement par le sulfite de sodium permet d'obtenir le 4(5)-iodoimidazole (Figure 15) [2].

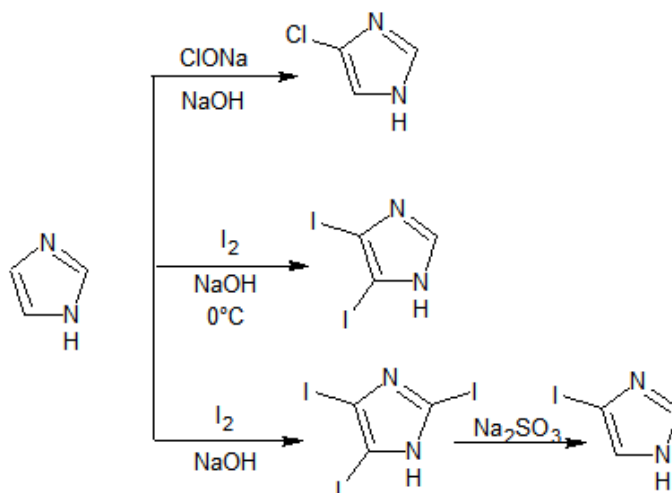


Figure 15. Chloration et iodation de l'imidazole.

- **Acylation**

La réaction de Friedel et Crafts n'est pas possible avec les imidazoles car les acides de Lewis qui la catalyse interagissent avec les atomes d'azotes basiques [2].

Les 1-alkylimidazoles peuvent être benzoylés en position 2 par le chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine selon un mécanisme complexe (Figure 16) [2].

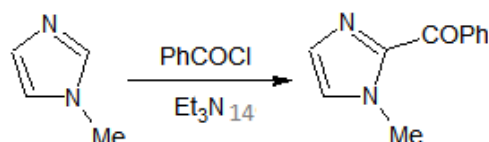


Figure 16. Benzoylation de l'imidazole.

- **Réactions avec les aldéhydes et cétones**

Dans la majorité des cas, les imidazoles ne réagissent pas avec les aldéhydes (sauf le formaldéhyde) et les cétones. Le formaldéhyde réagit avec l'imidazole en formant le 2-hydroxyméthylimidazole en plus du 2,4,5-trihydroxyméthylimiazole (Figure 17) [2].

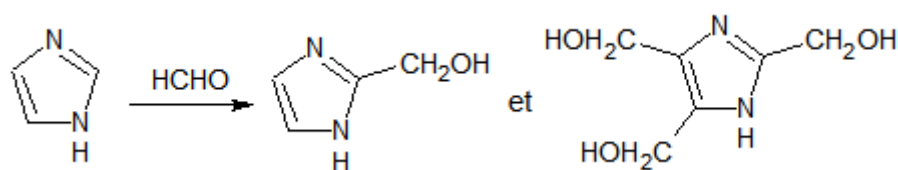


Figure 17. Réaction de l'imidazole avec le formaldéhyde.

Le formaldéhyde réagit à divers positions du cycle en fonction de la position occupée par un groupe alkyle. Les 4(5)-alkylimidazoles réagissent en position 5(4), les 1,5-dialkylimidazoles réagissent en position 2 (Figure 18) [2].

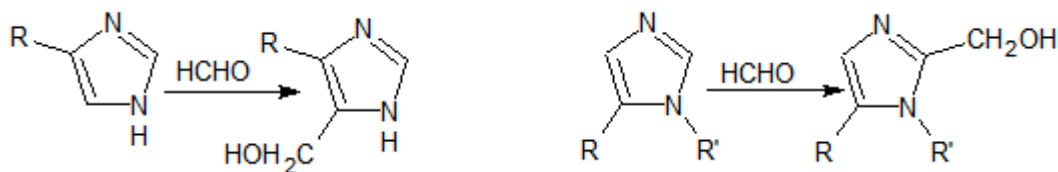


Figure 18. Réaction de l'imidazole substitué avec le formaldéhyde.

f. Réactions avec les réactifs nucléophiles sur les carbones du cycle

Ces réactions sont difficiles et rares. Les 4,5-diphénylimidazoles substitués en position 1 réagissent avec l'ion hydroxyde à 300°C en donnant une imidazolin-2-one (Figure 19) [2].

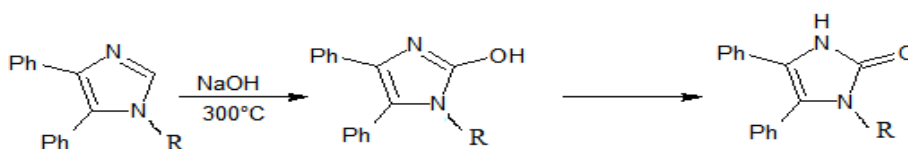


Figure 19. Hydroxylation directe des imidazoles.

La substitution d'un halogène en position 2 par l'ion hydroxyde (Figure 20) ou par un thiolate est possible [2].

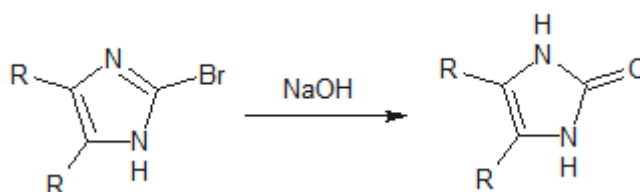


Figure 20. Hydroxylation indirecte (par substitution) des imidazoles.

II. Dérivés biologiques de l'imidazole

Parmi les composés naturels, l'imidazole non accolé à d'autres cycles n'est présent que dans l'histidine et l'histamine, deux α -amino-acides naturels.

II.1. L-(-)-Histidine

La L-(-)-Histidine (Figure 21) fait partie des 20 acides α -aminés qui constituent les protéines. Elle y intervient pour environ 2%. Elle fait partie des 10 acides aminés essentiels pour l'homme. Elle est présente dans les histones, protéines solubles dans l'eau ou les acides dilués (et insolubles

dans l'ammoniaque diluée) dont font partie les protéines de certains acides nucléiques, mais aussi dans les globines (jusqu'à 10% d'histidine) qui représentent les parties protéiques de l'hémoglobine, de la myoglobine et des chromoprotéines. Dans ces protéines, les histidines proximales et distales ont un rôle fondamental dans la rétention de l'oxygène par le fer (II) présent au centre de l'hème ^[2].

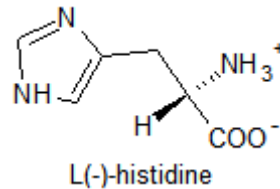


Figure 21. Structure de la L(-)-histidine.

L'histidine fait partie des acides aminés basiques et à chaînes latérales polaires comme la lysine, l'arginine, l'acide aspartique ou l'acide glutamique, en raison de la présence du noyau imidazole ^[2].

a. Propriétés

La capacité du cycle imidazole de l'histidine à former des liaisons hydrogène avec certains radicaux de résidus d'acides aminés lui permet de participer aux conformations internes des chaînes peptidiques, à leurs structures hélicoïdales mais aussi aux interactions inter chaînes ^[2].

L'histidine joue un rôle dans la liaison des facteurs de transcription au DNA et plus particulièrement dans le motif dit "en doigt de zinc" qui correspond à une partie de la chaîne peptidique constituant une boucle de 12 à 14 acides aminés retenues par des liaisons de coordinence entre un atome de zinc et des paires d'histidines et ou de cystéines ^[2].

L'histidine intervient dans la formation du collagène. Les protéines fibreuses ou scléroprotéines sont constituées de fibres insolubles. Le collagène, qui figure parmi ces protéines et représente le réseau protéique dans lequel viennent s'inclure les cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) pour former les os, est construit à partir de protéines liées entre elles uniquement par des liaisons covalentes ^[2].

L'histidine intervient aussi dans l'hydrolyse des esters par la trypsine et la chymotrypsine libérées par le trypsinogène et le chymotrypsinogène, proenzymes protéolytiques présents dans le suc pancréatique ^[2].

b. Synthèse

La synthèse de l'histidine est effectuée à partir de l'imidazole. Le groupe NH est d'abord protégé par un groupe benzyle à l'aide du chlorure de benzyle, avant que soit ajouté le méthanal qui

forme le 1-benzyl-4-hydroxyméthylimidazole. La déprotection du groupe NH est assurée par l'action du sodium dans l'ammoniac liquide. En présence d'acide nitrique, le groupe hydroxyméthyle est oxydé en groupe formyle. En présence de 5-thiazolinone-2-thione, en milieu acide, il y a condensation entre les deux composés hétérocycliques. Le composé qui en résulte libère l'histidine racémique sous l'action de l'acide iodhydrique et du phosphore (Figure 22) [2].

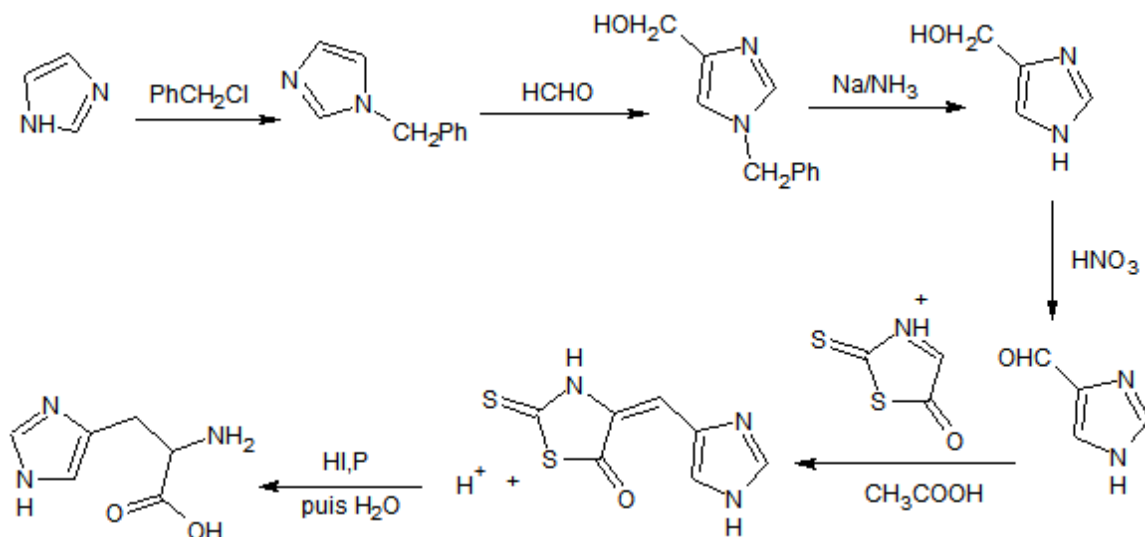


Figure 22. Voie de synthèse de l'histidine.

II.2. Histamine

L'histamine est une amine biogène qui provient de la décarboxylation de l'histidine endogène, en présence d'histidine décarboxylase présente dans de nombreuses bactéries dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. L'histamine d'origine alimentaire est catabolisée principalement par le foie et éliminée dans l'urine (Figure 23) [2].

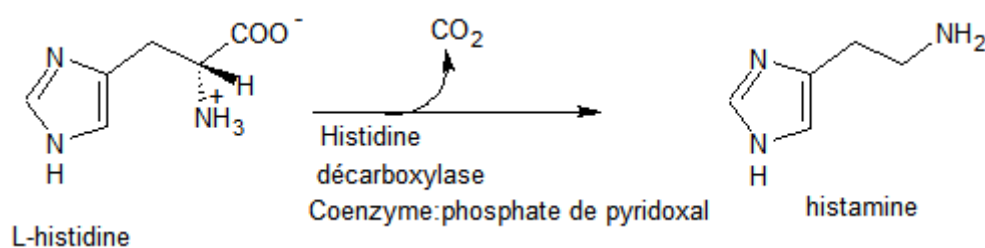


Figure 23. Biosynthèse de l'histamine.

Cette amine biogène est présente dans de nombreux tissus, et en quantités importantes dans la peau, les poumons, la langue, et les muqueuses. Dans la plupart de ces tissus, l'histamine se trouve dans les granules intracellulaires des mastocytes ou elle est retenue dans un complexe protéinique avec l'héparine, mais elle peut aussi être extramastocytaire dans l'épiderme, la muqueuse gastrique, le cœur, le cerveau et d'autres organes. Elle est aussi présente dans les

basophiles du sang. Dans les neurones, elle est stockée dans les mêmes vésicules synaptiques que les amines biogènes comme les catécholamines et la sérotonine ^[2].

Sous l'action de composés chimiques divers (irritants tissulaires, agents tensioactifs, venins, polymères, médicament histaminolibérateurs comme la morphine, les antihistaminiques, substances iodées dites de contrastes pour l'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire), *d*-tubocurarine...) ou par interaction antigène-anticorps, la libération de l'histamine locale à partir des mastocytes est déclenchée. Localement, un œdème et une irritation se manifestent: c'est le processus de l'allergie qui débute. La cortisone et ses dérivés s'opposent à la formation locale d'histamine ce qui explique, en partie, leur effet anti-inflammatoire ^[2].

a. Type de récepteurs et activité associée

Les récepteurs histaminiques sont de trois types : H₁, H₂ et H₃. L'histamine peut provoquer une constriction importante des muscles bronchiques et intestinaux. Ces activités sont directement liées aux récepteurs histaminiques de type H₁ dont le fonctionnement est lié au phosphatidylinositol ^[2].

Les antihistaminiques H₁, composés antagonistes des récepteurs histaminiques H₁, sont utilisés pour traiter les rhinites, l'urticaire, le mal des transports et certaines maladies liées au système nerveux central ^[2].

L'histamine est un puissant stimulateur de la sécrétion d'acide gastrique, laquelle dépend des récepteurs H₂ (dont le fonctionnement est lié à l'adénylate-cyclase). Elle accroît aussi, via ces récepteurs, les sécrétions salivaires et bronchiques, de même que l'accélération du cœur ^[2].

Les antihistaminiques H₂, sont surtout utilisés pour le traitement du reflux gastro-œsophagien, et de l'ulcère gastrique ou duodénal en cours d'évolution (ex: cimetidine, ranitidine, famotidine ou nizatidine) ^[2].

Dans le système cardiovasculaire, l'histamine est un dilatateur des artéioles et des capillaires, ce qui peut provoquer une hypotension. L'histamine dilate aussi les vaisseaux cérébraux ce qui est un facteur de céphalées histaminiques. Les récepteurs impliqués sont à la fois H₁ et H₂ ^[2].

L'histamine est aussi un neurotransmetteur du système nerveux histaminergique qui fait intervenir des récepteurs H₁ et H₂. Les récepteurs H₃ sont localisés dans le système nerveux central ^[2].

b. Synthèse de l'histamine

La synthèse débute par la réaction du dichlorométhylacétylène avec deux équivalents de phthalimide potassé (Figure 24). Les additions successives d'acide sulfurique puis d'eau, en présence de sel mercurique conduisent à une cétone. Selon la réaction de Gabriel, deux fonctions amines sont libérées après traitement par l'acide chlorhydrique. Le composé ainsi formé est mis en réaction avec le thiocyanate de potassium en milieu acide: un dérivé de la thiourée en résulte. Par chauffage, l'élimination d'une molécule d'eau conduit à un dérivé d'imidazole-2-thiol qui, par action du chlorure ferrique est désulfuré en position 2 pour fournir l'histamine^[2].

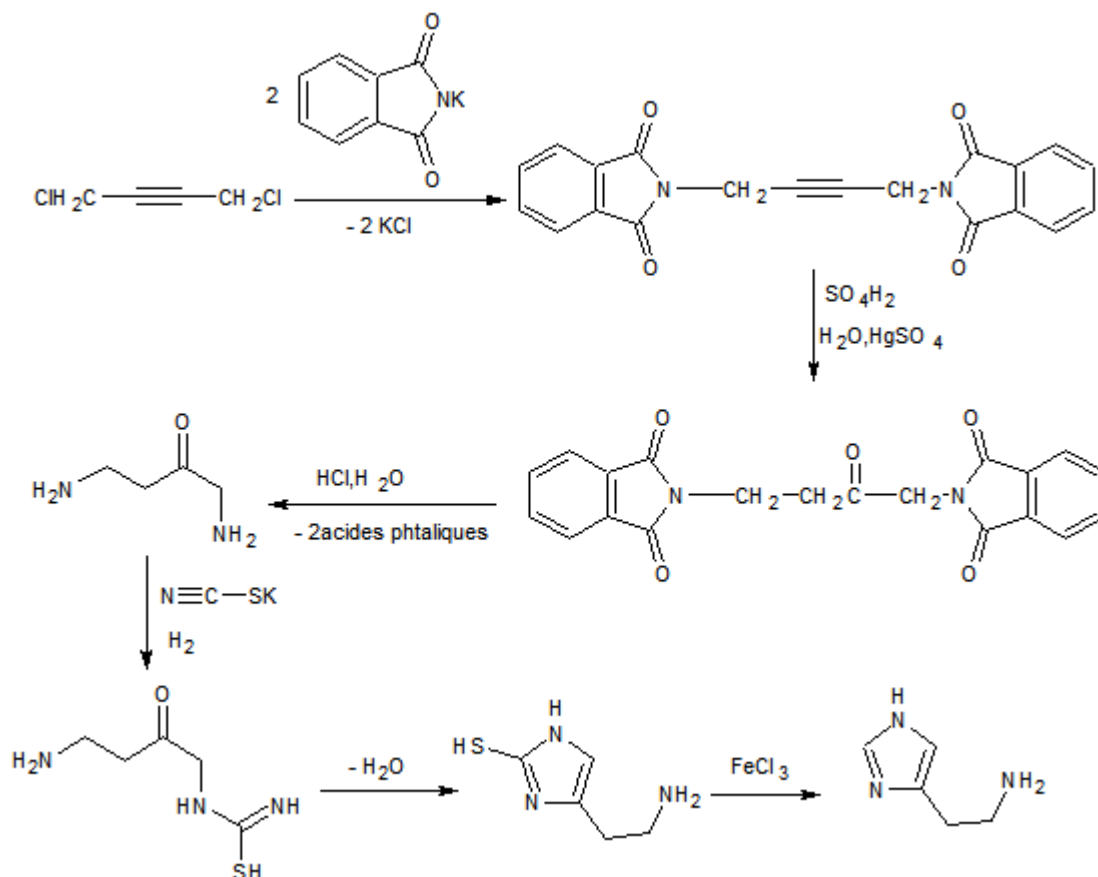


Figure 24. Voie de synthèse de l'histamine.

3. Biotine :

La Biotine (ou vitamine B₈) (figure 1, molécule g) est une vitamine hydrosoluble (aussi connue sous le nom vitamine H). La Biotine est un coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés et à la synthèse des vitamines B₉ et B₁₂. On retrouve la Biotine, entre autres, dans les céréales complètes ; le foie ; les œufs et le lait. La Biotine est nécessaire à la croissance cellulaire^[9].

4. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées basiques, naturelles ou synthétiques, Dont beaucoup ont des activités pharmacologiques très variées. Il y'a plusieurs familles d'alcaloïdes, dont seulement ceux comportant l'hétérocycle imidazole (alcaloïdes imidazoliques) nous intéresse ici. Comme exemple on peut citer la pilocarpine et le Naamidine A (Figure 25) ^[10].

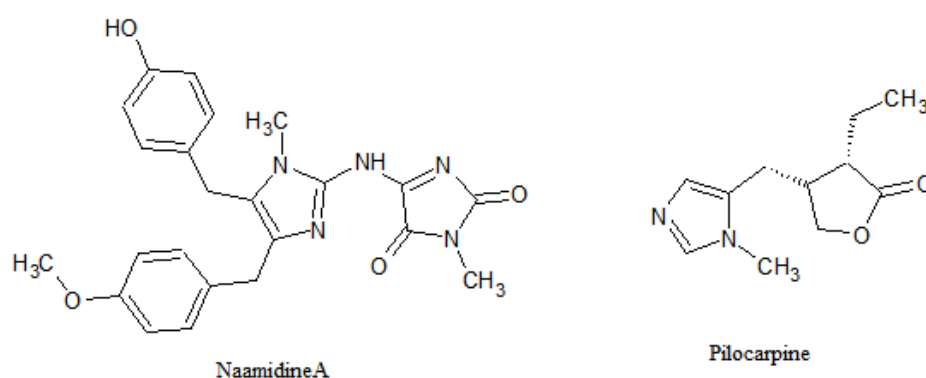


Figure 25. Structure de quelques alcaloïdes

III. L'activité biologique des imidazoles synthétiques

1. Les amebicides

Un amebicide (ou ameobicide) est un agent utilisé dans le traitement des infections amoebozoaires (amoebosoa). Parmi ces agents on peut citer le Métronidazole, le Trinidazole, et le Timorazole (Figure 26) ^[11].

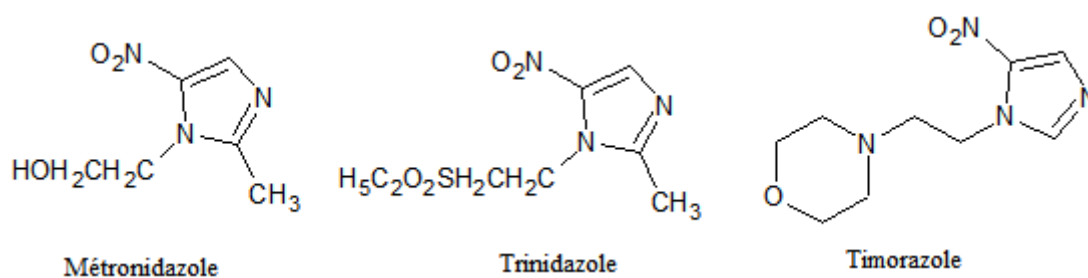


Figure 26. Structure de quelques amebicides imidazoliques.

2. Les antifongiques

Appelés également fongicides, ce sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est-à-dire les infections par des champignons microscopiques ^[12]. Parmi les antifongiques on peut citer le Kétoconazole, Méconazole et Clotrimazole (Figure 26) ^[13].

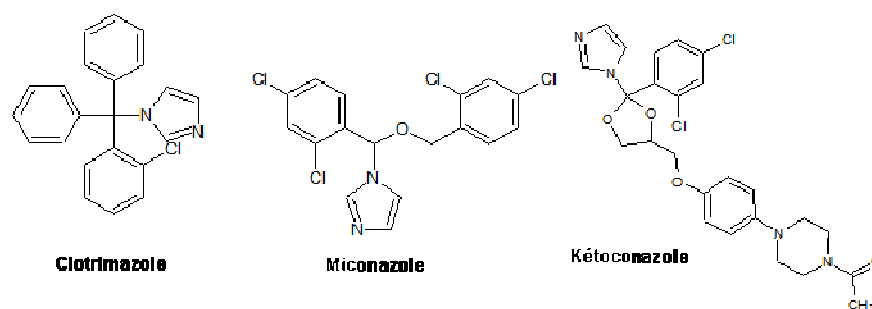


Figure 27. Structures de quelques antifongiques.

Le Kétoconazole est utilisé dans le traitement des dermatophytes, terme désignant les maladies de la peau causées par des champignons parasites, les dermatophytes ^[13].

3. Les antithyroïdiens

On a deux principaux antithyroïdiens, le Methimazole et le Carbimazole (Figure 28).

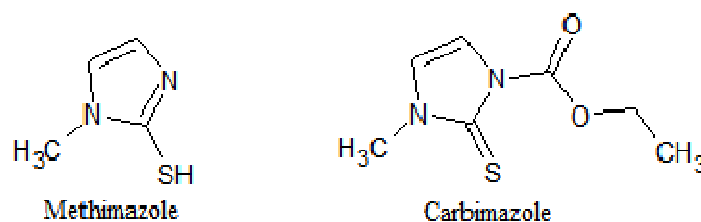


Figure 28. Structures des deux antithyroïdiens.

Ils sont utilisés dans l'hyperthyroïdie comme la maladie de Basedow et le goitre multi nodulaire ^[14].

4. Les médicaments affectant le système nerveux sympathique

Les récepteurs adrénérgiques

- α_1 -Agoniste : on a le Nephazoline et le xylometazoline (Figure 29).

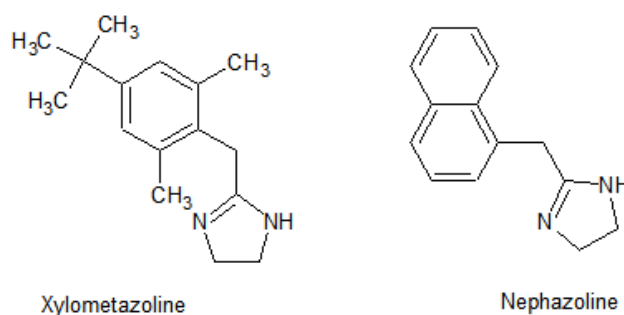


Figure 29. Structures des α_1 - Agonistes récepteurs adrénérgiques.

Ils sont utilisés comme : décongestionnant nasal, agents mydriatiques et en cas de crise hypertensive ^[15].

- α_2 -Agoniste : telle que la Clonidine (Figure 30).

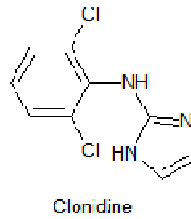


Figure 30. Structure d'un α_2 -Agoniste récepteur adrénergique.

Ils sont utilisés comme antihypertenseur dans le traitement symptomatique du glaucome ^[15].

Chapitre II

Les méthodes de synthèse d'imidazoles hautement substitués

1. Introduction

Le développement de processus chimiques simples, efficaces et respectueux de l'environnement ou des méthodes largement utilisées pour les pharmacophores, à partir de réactifs et catalyseurs facilement disponibles, sont les principaux défis pour les chimistes du monde entier. Malgré la disponibilité d'une grande variété de voies de synthèse des imidazoles, peu d'études existent pour la synthèse des imidazoles 1,2,4,5-tétrasubstitués. Ces dernières années, un intérêt considérable a été consacré à la recherche de nouvelles méthodes de synthèse des imidazoles fortement substitués, qui sont plus couramment effectuées par les voies multi étapes ou par l'intermédiaire de 1*H*-imidazoles trisubstitués dans lequel l'azote est alkylé à la dernière étape.

Dans les dix dernières années, une méthode très efficace pour obtenir les hétérocycles est l'utilisation des réactions multi composantes (MCRs). Dans ce type de réactions au moins trois composants réagissent pour former idéalement un produit, qui reprend essentiellement tous les atomes présents dans les réactifs de départ ^[4].

Ces hétérocycles à cinq chaînons appartiennent à une classe importante de composés en raison de leurs activités biologiques. De nombreuses méthodes de synthèse d'imidazoles hautement substitués ont été rapportées ^[6].

2. Les différentes méthodes de synthèse de 1, 2, 4, 5-tétraarylimidazoles

On peut préparer le 1,2,4,5-tétraarylimidazole par la condensation d'un 1,2-dicétones (benzile) ou un α -hydroxycétone (benzoïne) avec un aldéhyde aromatique, une amine aromatiques primaires et l'acétate d'ammonium. Cette réaction marche bien en présence de plusieurs catalyseurs et donne de bons rendements.

Le produit de départ, le plus souvent, pour la synthèse des 1,2,4,5-tétraarylimidazoles est la benzoïne (ou benzile), ces derniers peuvent être obtenus comme suit :

1. La réaction de condensation de deux molécules d'aldéhydes aromatiques ; catalysé par le cyanure de potassium (KCN) en présence de l'eau (Figure 31), la réaction se fait à reflux dans l'éthanol ^[16].

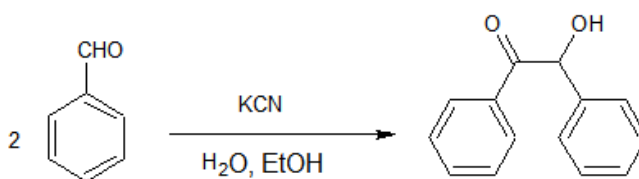


Figure 31. Synthèse de la benzoïne.

Mécanisme de réaction

Dans la première étape de réaction, les ions cyanure subissent une addition réversible au carbonyle du benzaldéhyde, formant l'oxyanion de cyanhydrine. L'effet attracteur d'électrons de la part du groupe cyano augmente l'acidité de l'atome d'hydrogène en position α du groupe carbonyle. Le transfert de proton du carbone α à l'oxygène adjacent forme un carbanion. Ce dernier nucléophile attaque une autre molécule de benzaldéhyde pour obtenir une cyanhydrine substituée (Figure 32) ^[16].

L'ion cyanure a trois fonctions dans cette réaction : Il agit comme un nucléophile, augmente l'acidité de l'hydrogène sur l'atome de carbone et agit comme un groupe partant.

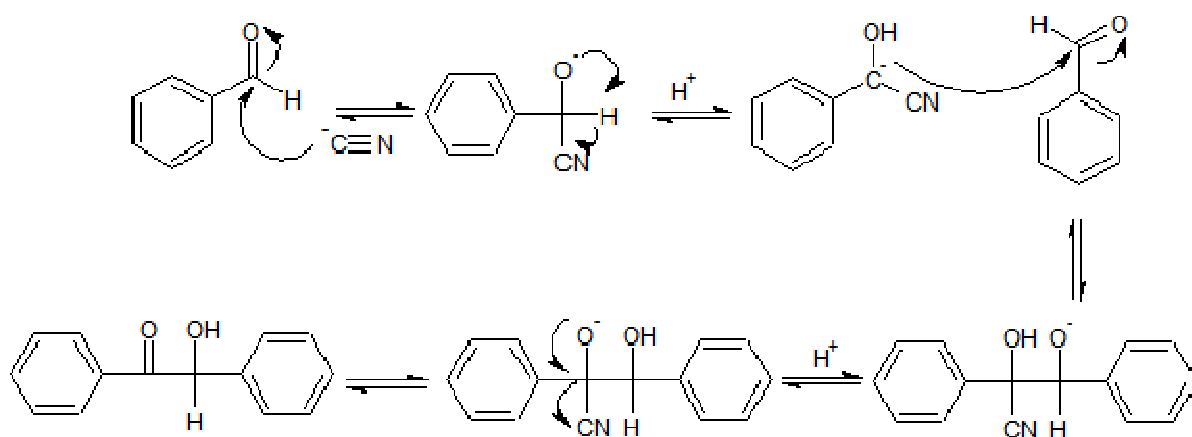


Figure 32. Mécanisme de formation de la benzoïne.

2. Les ions cyanures sont utilisés pour la production de divers produits acyl intermédiaires. La réaction de ces intermédiaires avec différents aldéhydes fournit les esters correspondants des benzoïnes dissymétrique. L'hydrolyse de ces esters de benzoïne et de leur oxydation ultérieure offre la benzoïne et le benzile dissymétriques correspondants (Figure 33) ^[17].

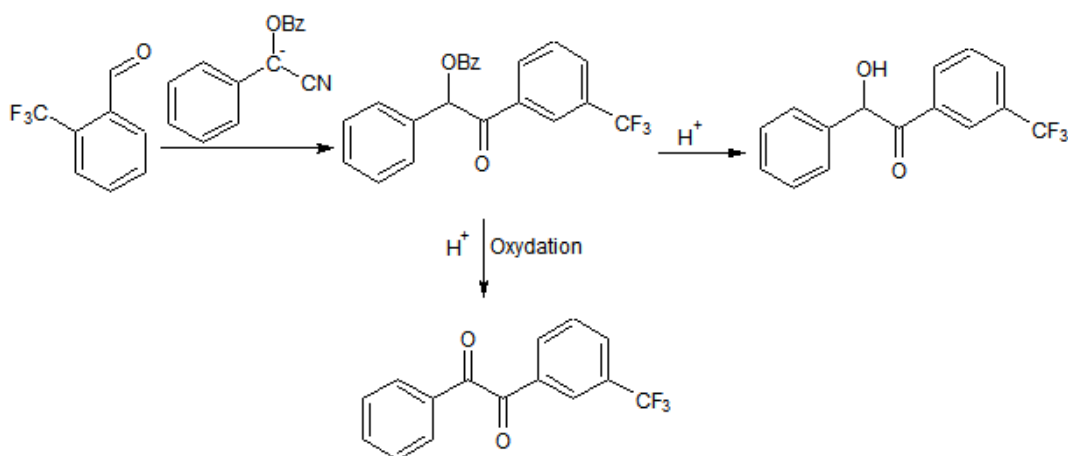


Figure 33. Synthèse de benzoïnes et de benziles dissymétriques.

Mécanisme de réaction

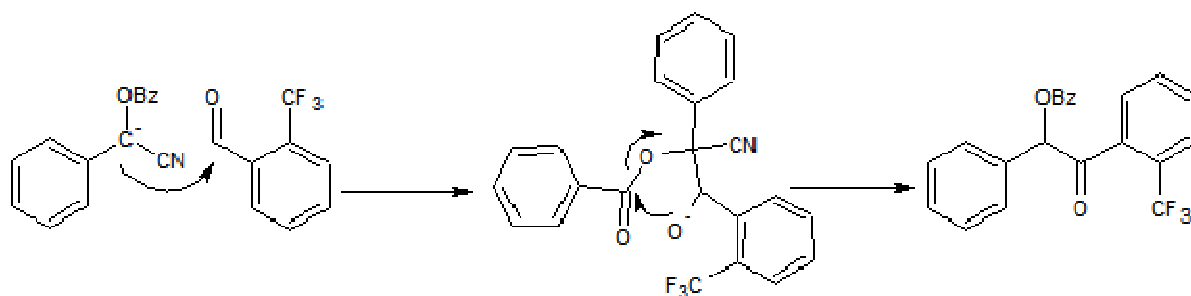


Figure 34. Mécanisme de formation d'une benzoïne catalysée par un acyle intermédiaire.

3. La condensation de benzaldéhyde catalysé par la thiamine :

Pendant plus de 100 ans, l'ion cyanure était le seul utilisé dans la condensation benzoïne. En 1958, Breslow découvrit que, en milieu basique, les sels thiazolium tels que la thiamine, étaient capables de catalyser la même réaction (Figure 35). Ce qui était plus intéressant pour Breslow, c'est que de nombreux cofacteurs biologiques comportent le cycle thiazole, lequel catalyse effectivement de nombreuses réactions biochimiques ^[18].

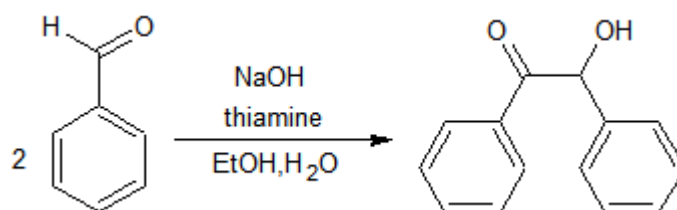


Figure 35. Catalyse de la condensation benzoïne par la thiamine en milieu basique.

Mécanisme de la réaction

Le carbanion E (Figure 36) est formé quand un ion hydroxyde déprotone le cycle thiazole de la thiamine. Ce carbanion, étant un bon nucléophile, subit attaque de façon réversible le carbonyle du benzaldéhyde, formant le dérivé thiazole alkylé F. Les effets de résonance du cycle thiazole augmentent l'acidité de l'atome hydrogène benzylique. L'acidité accrue facilite le transfert de ce proton, formant le carbanion G. Ce dernier attaque une autre molécule de benzaldéhyde, pour former un oxanion H lequel, après un nouveau transfert d'hydrogène, permet d'éliminer le catalyseur E et la formation de la benzoïne ^[18].

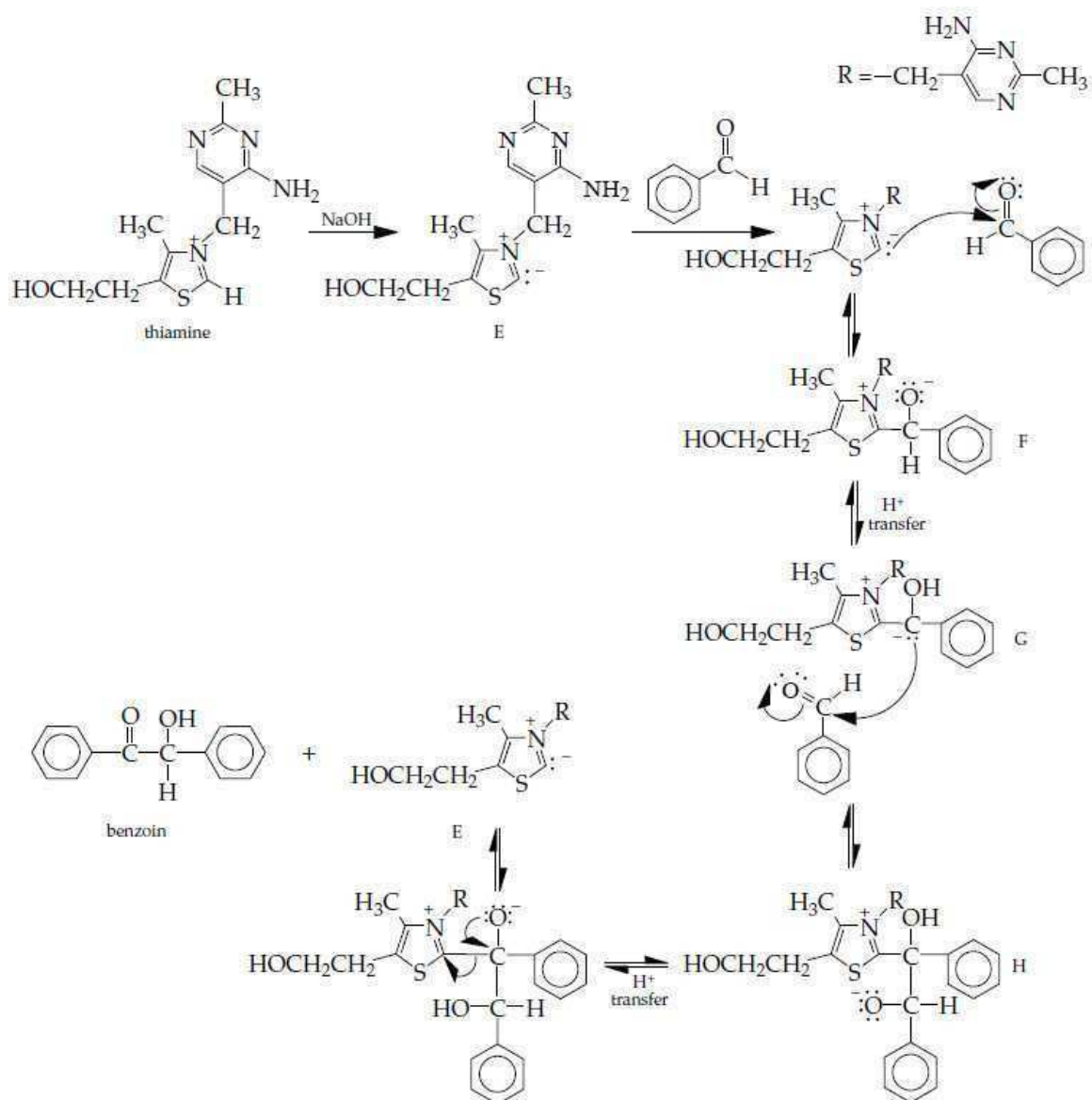


Figure 36. Mécanisme de la catalyse de la condensation benzoïne par la thiamine.

4. Le sel de N,N-dialkylbenzimidazolium est un catalyseur de la réaction de la condensation d'un aldéhyde aromatique dans l'eau pour donner une benzoïne (Figure 37) ^[19].

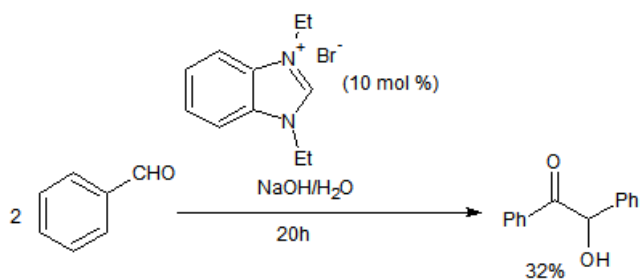


Figure 37. La catalyse de la condensation benzoïne par le sel de N,N-dialkylbenzimidazolium.

On peut préparer le benzile directement; par l'addition de chlorure ferrique aux réactifs précédents ce qui provoque l'oxydation de la benzoïne in situ (Figure 38) ^[19].

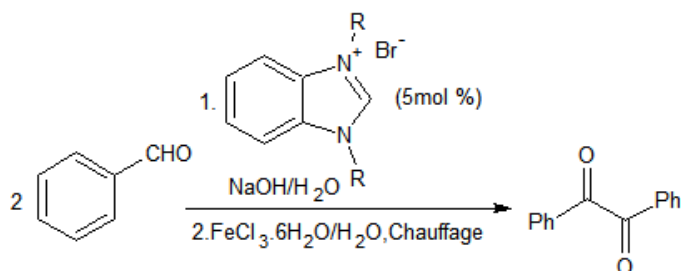


Figure 38. La catalyse de la formation du benzile par le sel de N,N-dialkylbenzimidazolium en présence du chlorure ferrique.

5. L'oxydation de la benzoïne en benzile par l'acide nitrique concentré, en présence d'eau et d'acide acétique glacial, se fait avec des rendements élevés (Figure 39) ^[18].

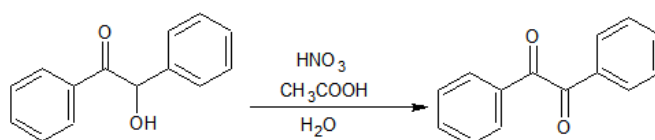


Figure 39. Oxydation de la benzoïne en benzile avec l'acide nitrique.

2.1. La synthèse des imidazoles hautement substitués à partir de la Benzoïne

La condensation des α -hydroxy cétones (benzoïnes) avec les aldéhydes aromatiques, les amines aromatiques primaires et l'acétate d'ammonium fournit les 1,2,4,5-tétraarylimidazoles. Plusieurs catalyseurs sont utilisés pour catalyser cette réaction.

2.1.1. Catalyse par l'iode moléculaire dans l'éthanol

L'iode moléculaire est un catalyseur bon marché et non toxique, qui agit comme un catalyseur efficace pour la synthèse de 1,2,4,5-tétraarylimidazoles par la cyclo condensation de benzoïne, un aldéhyde aromatique et une amine en présence d'acétate d'ammonium. L'avantage de cette méthode est l'utilisation directe de benzoïne, qui se transforme en benzile in situ et se condense à la suite pour générer l'imidazole en une seule séquence avec de très bon rendement 98% (Figure40) ^[20].

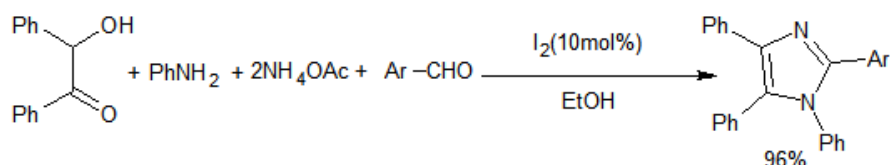


Figure 40. Réaction de formation d'imidazole tétra substitués catalysée par l'iode moléculaire.

Mécanisme de la réaction

L'atome d'iode étant facilement polarisable (faible électronégativité + rayon relativement important), est lui permet de former facilement un composé d'addition avec l'oxygène du carbonyle de l'aldéhyde (de type formé avec les sulfure par exemple). Ceci rend le carbone du carbonyle plus électrophile et facilite l'attaque nucléophile de la part de la molécule d'ammoniac (NH_3) menant à l' α -amino-alcool **A** (Figure 41). Une attaque d'une molécule d'aniline va déplacer une molécule d'eau, l'iode moléculaire aidant l'opération de la même façon que ci-dessus, aboutissant à l'intermédiaire **B**. Ce dernier va pouvoir mener une double attaque nucléophile (en utilisant ses deux fonctions amines), l'iode moléculaire aidant, sur la benzoïnement à la formation de la tetrahydroimidazole qui perd deux molécules d'eau donnant l'imidazole final **D**.

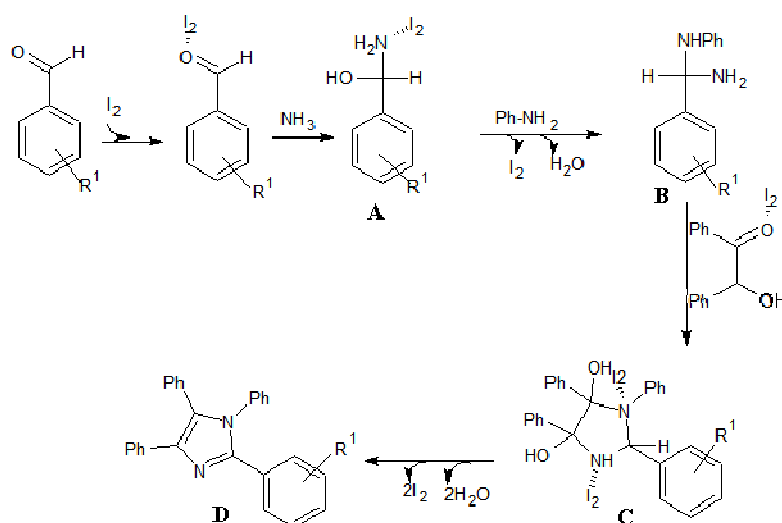


Figure 41. Mécanisme de formation des imidazoles tétrasubstitués catalysée par l'iode moléculaire.

2.1.2. Catalysé par lasilice SiO_2 à haute surface spécifique, et induites par l'énergie solaire thermique

Une méthode simple, pratique et efficace pour la synthèse des dérivés d'imidazoles 1,2,4,5-tétrasubstitués, implique l'utilisation d'une benzoïne, d'un aldéhyde aromatique, et d'une amine

aromatique, en présence d'acétate d'ammonium, catalysée par la silice SiO₂ à haute surface spécifique, et induite par l'énergie solaire thermique, a été signalé. Cette étude a révélé que le catalyseur est réutilisable sans diminution sensible (de 82 à 93%) dans l'activité catalytique (Figure 42) ^[21].

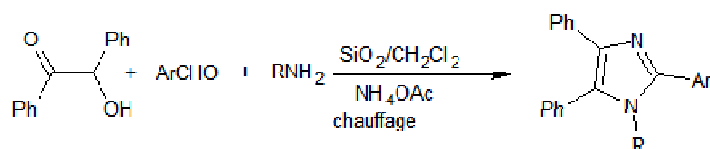


Figure 42. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par la silice à grande surface spécifique.

2.2. La synthèse par l'utilisation de benzile

Les imidazoles 1,2,4,5-tétrasubstitués sont également obtenus par la condensation des benziles avec les aldéhydes aromatiques, les amines aromatiques primaires et l'acétate d'ammonium, selon une réaction multi composants catalysée par divers catalyseurs.

2.2.1. Le HPA, un hétéro polyacide de type Keggin

Une procédure efficace améliorée est développée pour la synthèse d'imidazoles tétra substitués, catalysée par un hétéro polyacide de type Keggin (HPA pour **heteropolyacid**), lors de laquelle il y a condensation de quatre composants à reflux dans l'éthanol, à savoir le benzile, l'aldéhyde aromatique, une amine en présence d'acétate d'ammonium, avec un rendement de 84% (Figure 43). Les hétéro polyacides présentent de nombreux avantages économique et écologique intéressants attrayants, à la fois à l'échelle de laboratoire et industrielle. Ce sont des acides de Bronsted fort ^[22].

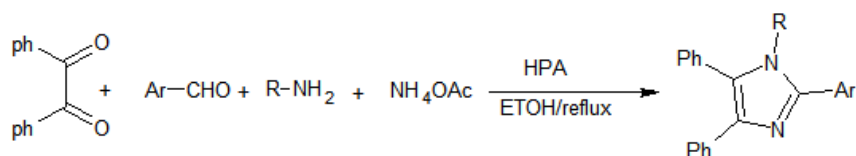


Figure 43. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par les hétéropolyacides (HPA).

2.2.2. HClO₄-SiO₂, acide perchlorique absorbé sur le gel de silice

La condensation de divers aldéhydes, benziles, amines primaire aliphatiques ou aromatiques et l'acétate d'ammonium en l'absence de solvant est catalysée par l'acide perchlorique adsorbé sur le gel de silice (HClO₄-SiO₂) donnent de bons rendements en imidazoles tétrasubstitués. LeHClO₄-

SiO₂ possède une remarquable activité catalytique et est éliminé en fin de réaction par une simple filtration (Figure 44) [4].

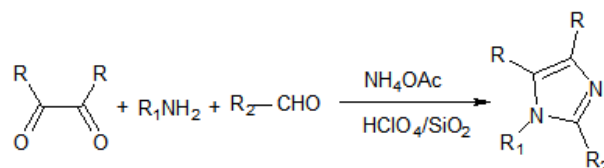


Figure 44. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par l'acide perchlorique adsorbé sur le gel de silice (HClO₄-SiO₂).

2.2.3. Zéolithe HY et gel de silice sous irradiation par micro-ondes

La condensation des quatre composants, le benzile, l'aldéhyde aromatique, l'amine primaire et l'acétate d'ammonium, catalysée par zéolithe HY et de gel de silice, sans solvant, sous irradiation micro-ondes conduit aux imidazoles tétrasubstitués avec des rendements élevés et de pureté remarquables (Figure 45) [23]. Les réactifs sont absorbés sur la zéolithe et le gel de silice, l'énergie nécessaire à la réaction étant apportée par les microondes.

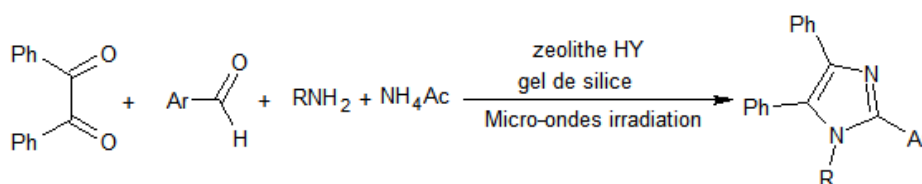


Figure 45. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par la Zéolithe HY et de gel de silice sous irradiation par micro-ondes.

2.2.4. Le chlorure ferrique hydraté (FeCl₃.6H₂O)

Une procédure améliorée et efficace pour la synthèse des imidazoles tétra substitués utilise le FeCl₃.6H₂O, qui catalyse la condensation de benziles, d'aldéhydes aromatiques, d'amines primaires et d'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux, grâce à ces propriétés d'acide de Lewis. (Figure 46) [6].



Figure 46. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par le chlorure ferriques hydraté (FeCl₃.6H₂O).

2.2.5. Le tri fluorure de bore supporté par le gel de silice (BF₃.SiO₂)

Le trifluorure de bore supporté sur la silice BF₃.SiO₂ est un catalyseur efficace, facilement disponible et réutilisable pour la synthèse d'imidazoles tétra substitués utilisant le benzile, un aldéhyde aromatique et une amine en présence d'acétate d'ammonium. Cette procédure est très simple, offrant de bons rendements (Figure 47) [24].

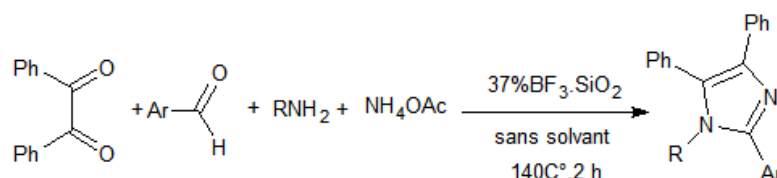


Figure 47. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par le trifluorure de bore supporté par le gel de silice (BF₃.SiO₂).

2.2.6. L'iode moléculaire (5mol%)

L'iode moléculaire (5 mol%) catalyse la condensation de benzile (avec les benzoinés on utilise 10 %), aldéhydes aromatiques, aniline et acétate d'ammonium dans l'éthanol et donne les 2,4,5-trisubstitués et 1,2,4,5-tétrasubstitués imidazoles en une seule étape avec des rendements très élevés (Figure 48) [25].

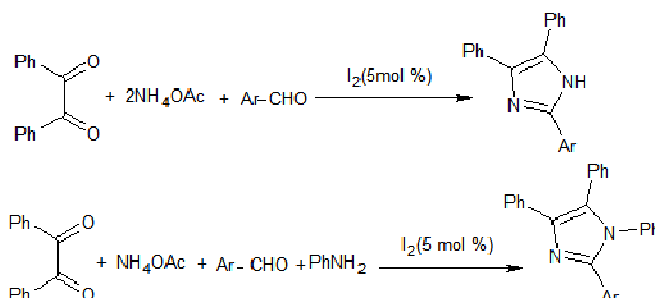


Figure 48. Réaction de formation d'imidazoles tri et tétrasubstitués catalysée par l'iode moléculaire (5 mol%)

2.2.7. Le tétra chlorure de zirconium (ZrCl₄)

Une méthode générale a été développée pour la synthèse rapide d'imidazoles 2,4,5-trisubstitués et 1,2,4,5-tétrasubstitués avec des rendements élevés, utilisant ZrCl₄ comme un catalyseur efficace, à température ambiante. Une variété d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques subit la condensation avec NH₄OAc et les amines pour donner les imidazole tri et tétra substitués (Figure 49) [26]. L'avantage de ce catalyseur est que la réaction se passe à température ambiante.

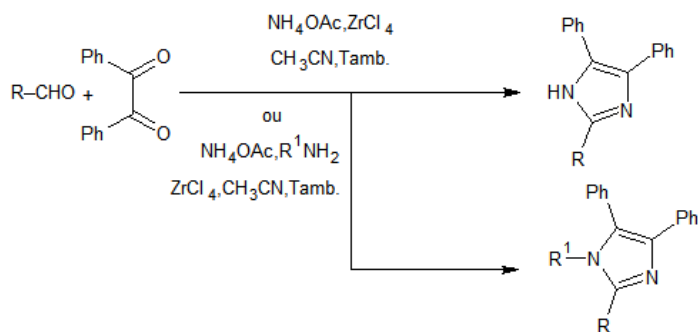


Figure 49. Réaction de formation d'imidazoles tri et tétrasubstitués catalysée par le tétra chlorure de zirconium (ZrCl_4).

2.2.8. Par l'utilisation de PEG-400 comme un milieu réactionnel

Une méthode efficace pour une synthèse multi composants de divers 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles et 1,2,4,5-tétraaryl-1*H*-imidazoles par l'utilisation de PEG-400 (poly éthylène glycol 400) comme milieu réactionnel a été mise au point. L'avantage de cette méthode est que les rendements sont élevés, génère moins de pollution et les conditions de réactions sont simples (Figure 50) ^[27].

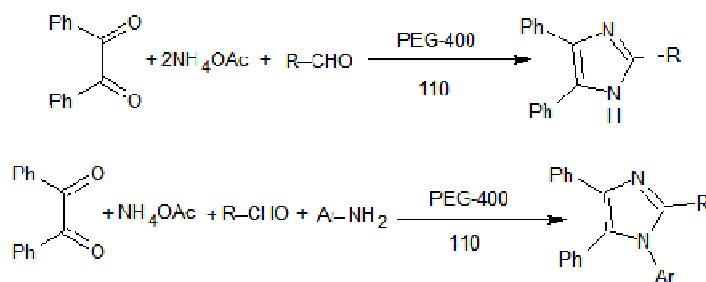


Figure 50. Réaction de formation d'imidazoles tri et tétrasubstitués réalisée dans le polyéthylène glycol 400 (PEG-400).

2.2.9. Trichlorure d'indium hydraté ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)

Une synthèse simple, légère et rapide d'imidazoles 2,4,5-trisubstitués et 1,2,4,5-tétrasubstitués utilisant le trichlorure d'indium hydraté ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) comme un catalyseur à température ambiante (Figure 51) ^[28].

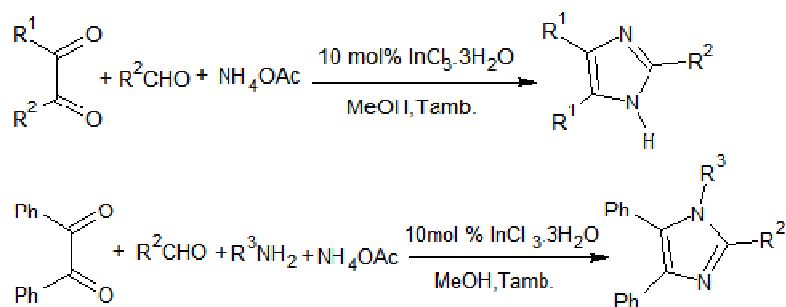


Figure 51. Réaction de formation d'imidazoles tri et tétrasubstitués catalysée par le trichlorure d'indium hydraté ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$).

Le mécanisme de la réaction de synthèse des 2,4,5-triarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ est présenté dans la figure 52.

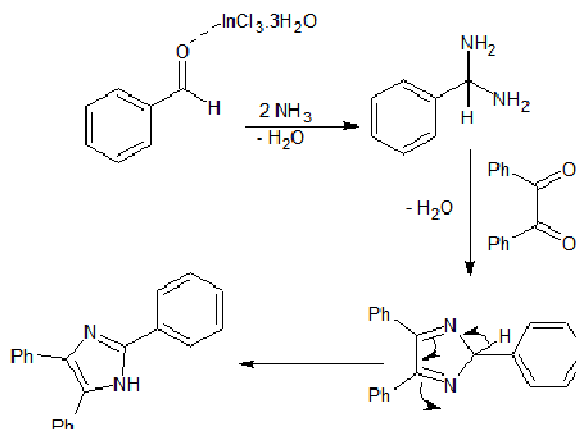


Figure 52. Mécanisme de la réaction de synthèse des 2,4,5-triarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Le mécanisme de la réaction de synthèse des 1,2,4,5-tétraarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ est présenté dans la figure 53.

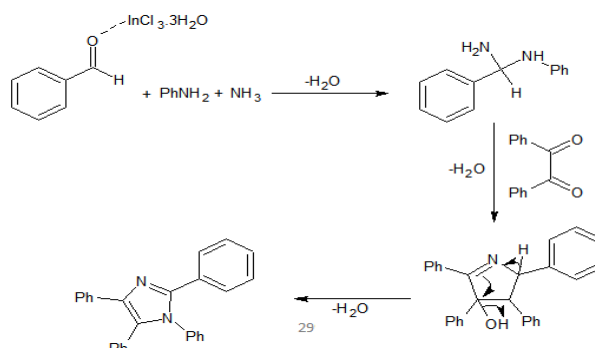


Figure 53. Mécanisme de la réaction de synthèse des 1,2,4,5-tétraarylimidazoles catalysée par $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

2.2.10. La synthèse catalysée par la L-proline

Une synthèse simple et très efficace des imidazoles tri et tétra substitués est réalisée par la cyclocondensation de trois composés : des composé 1,2-dicarbonylés, des aldéhydes et l'acétate d'ammonium en utilisant la L-proline, un α -amino-acide cyclique, en tant que catalyseur, dans le méthanol à température modérée. Les principaux avantages de ce processus sont les rendements élevés, l'efficacité du catalyseur, et la purification facile du produit sans recourir à la séparation par chromatographique liquide sur colonne conventionnelle (Figure 54) ^[3].

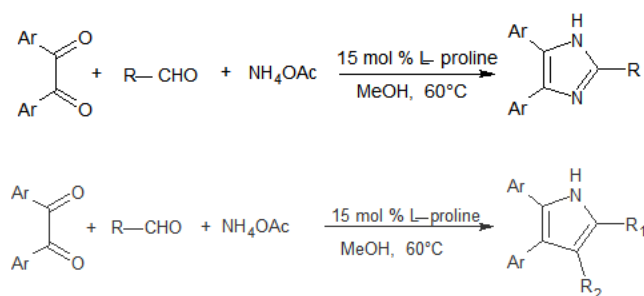


Figure 54. Réaction de formation d'imidazoles tri et tétrasubstitués catalysée par la L-proline.

Mécanisme de réaction

Dans le cas d'imidazole 2,4,5-trisubstitué, le produit de la réaction passe par la formation d'une α,α -diamine intermédiaire, qui peut être obtenu par deux voies différentes :

Voie I

Elle implique l'activation de l'oxygène d'aldéhyde par la partie acide de la L-proline en formant des liaisons hydrogènes intermoléculaires et la condensation ultérieure avec deux molécules d'ammoniac pour former la diamine l'intermédiaire (Figure 55).

Voies II

La L-proline forme un iminium activé qui réagit avec deux molécules d'ammoniac pour donner l'intermédiaire diamine qui se condense avec les atomes de carbone du carbonyle de la 1,2-dicétone suivie d'une déshydratation pour donner l'intermédiaire imino, qui se réarrange en imidazoles trisubstitués (Figure 55). Dans le cas d'imidazole tétrasubstitué, les mêmes étapes que ci-dessus, sauf le deuxième intermédiaire subit une déshydratation plutôt une isomérisation ^[3].

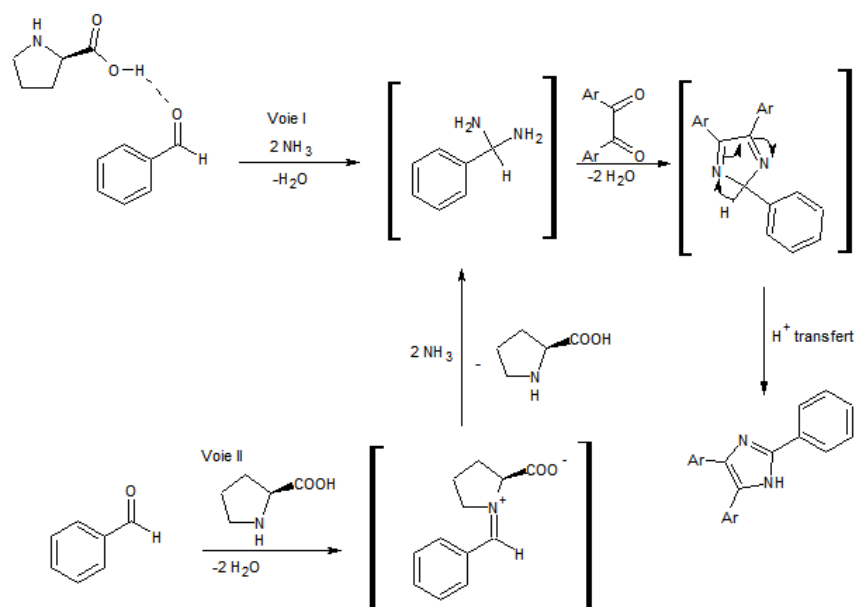


Figure 55. Mécanisme de synthèse de 2,4,5-triarylimidazole catalysé par la L-proline.

2.3. La synthèse d'imidazoles tétra substitué à partir des benzonitriles

La condensation de trois composés, le benzile, les dérivés de benzonitrile et amines primaire, sur la surface de gel de silice, en l'absence de solvant, en présence de radiation micro-onde, donne des imidazoles tétra substitués avec des rendements élevés. Les benzonitriles remplacent ici les benzaldéhydes (Figure 56) ^[29].

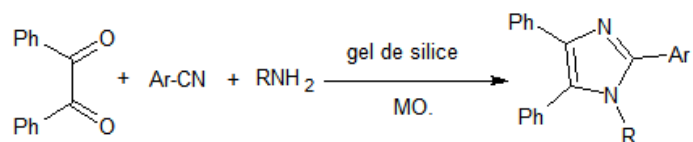


Figure 56. Réaction de formation d'imidazoles tétrasubstitués catalysée par la silice en présence de radiations micro-ondes.

2.4. La synthèse de Heinze

En 1968, Heinze mis au point une procédure en trois étape pour la synthèse de 1,2,4,5-tétra-aryl-1*H*-imidazoles à partir d' α -aminocétone et de chlorure d'aroyles. La première étape fournit un amide (Figure 57). L'action de pentachlorure de phosphore donne un α -chloroiminium qui réagit avec deux molécules d'ammoniac pour donner le composé final avec un bon rendement ^[30]. On note ici l'avantage que possèdent les réactions multicomposants, qui se font en une seule étape, sur cette méthode.

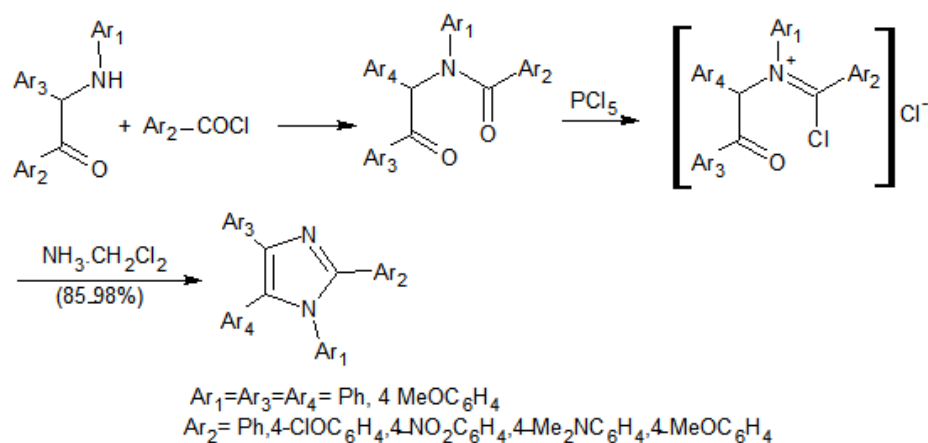


Figure 57. Synthèse de Heinze des imidazoles tétrasubstitués.

2.5. La synthèse de Stradi

Les 1,2,4,5-tétraarylimidazoles ont été synthétisés par la réaction d'énamine avec le N-chloro-N'-phenylbenzamidine suivie par le traitement avec l'acide sulfurique à 130°C (Figure 58) [31].

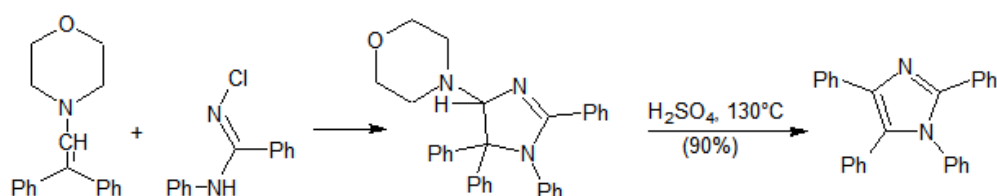


Figure 58. Synthèse de Stradi des imidazoles tétrasubstitués.

2.6. La synthèse par le réarrangement d'hétéro-cope

Le 1,2,4,5-tétraarylimidazole a été préparé en deux étapes, par la réaction d'une oxime avec du chlorure d'imidoyle (α -chloro-imine substitué), après un réarrangement d'hétéro-cope de l'amidine résultante (Figure 59) [32].

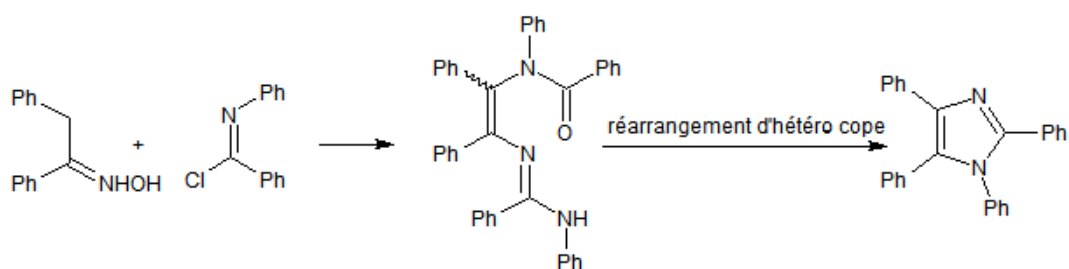


Figure 59. Synthèse par le réarrangement d'hétéro-cope.

2.7. La synthèse à partir de monoximede benzile

Les 1,2,4,5-tétraarylimidazoles ont été synthétisées par condensation de monoximede benzile, de benzaldéhydes et d'arylamines suivie d'une réduction de l'oxyde obtenu avec le phosphite detriéthyle (Figure 60) ^[33]. Ceci représente une variante de la réaction qui utilise un benzile.

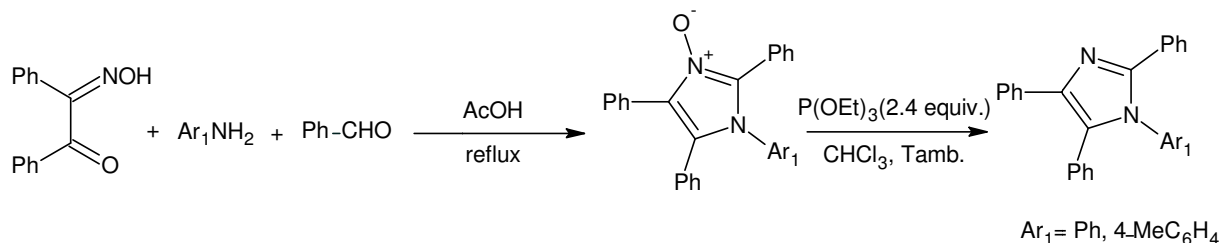


Figure 60. La synthèse à partir de monoxime de benzile.

2.8. La synthèse à partir de α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides

En 1996, les imidazoles 1,2,4-triaryl et tétrasubstitués ont été synthétisés par la cyclisation des α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides avec l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à 100°C, suivie d'un traitement par l'acide trifluoroacétique (10 %) dans CH₂Cl₂ (Figure 61) ^[34].

Les résines α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides ont été obtenues par la condensation de quatre composants d'Ugi (U-4CC), la phénylglyoxal, l'arylamines, l'acide benzoïque et isonitrile attaché sur la résine de wang (a). Ce dernier composé a été obtenu par la réaction de la résine de wang avec l'acide 11-formylaminoundecanoïque dans CH₂Cl₂ en présence de DIC et DMAP, suivie par traitement de la résine résultante avec PPh₃ et CCl₄ (Figure 61) ^[34].

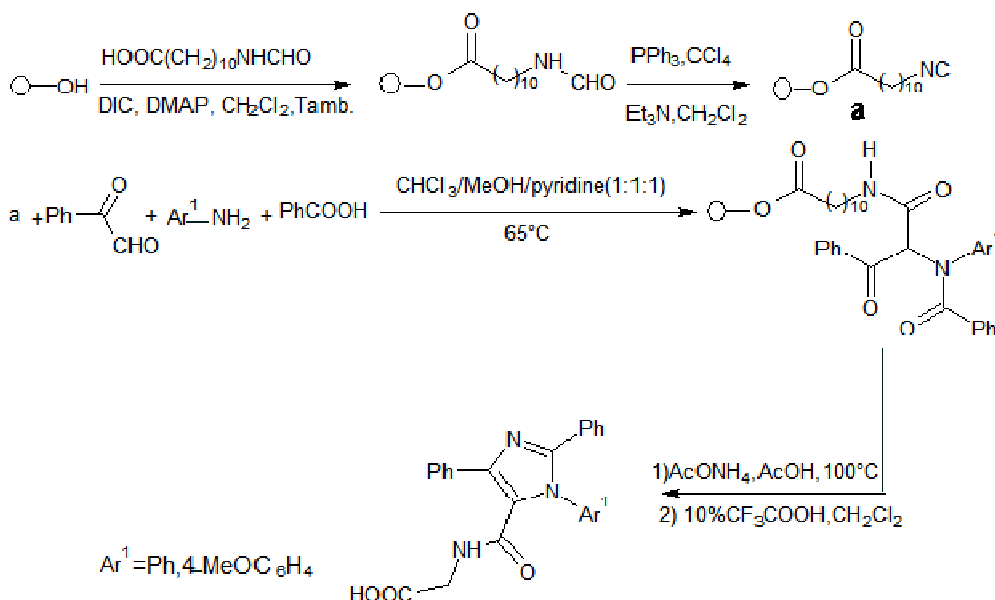


Figure 61. Synthèse à partir de α -(N-acyl-N-alkylamino)- β -cétoamides.

2.9. La synthèse à partir de 3*a*,4,5,6-tétrahydroimidazo[1,5-*b*] isoxazoles

Les 1,2,4-triaryl-1*H*-imidazoles ont été préparés par une réaction thermique d'ouverture de cycle de 3*a*,4,5,6-tétrahydroimidazo[1,5-*b*] isoxazoles obtenus par cyclo addition diastéréosélective de diméthyle dicarboxylate d'acétylène (DAD) avec le Δ^3 -imidazoline 3-oxide (Figure 62) [35].

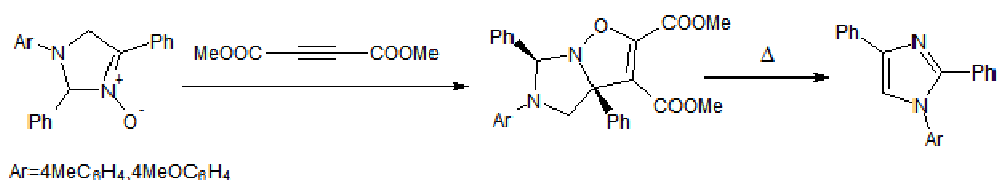


Figure 62. Synthèse à partir de 3*a*,4,5,6-tétrahydroimidazo[1,5-*b*] isoxazoles.

2.10. La synthèse à partir d'amidines

En 2005, la synthèse de 1,2,4-triarylimidazole et de leurs homologues tétra substitués a été réalisée en utilisant des amidines. L'amidine préparée à partir de nitrile aromatique et amine aromatique selon Gautier, utilisant l'amidure de sodium comme agent de condensation, réagissent avec les α -Bromocétones dans CHCl_3 en présence de K_2CO_3 aqueuse pour donner les dérivés d'imidazoles. La déméthylation de ce composé avec BBr_3 dans CH_2Cl_2 donne les composés désirés avec de bons rendements (Figure 63) [36].

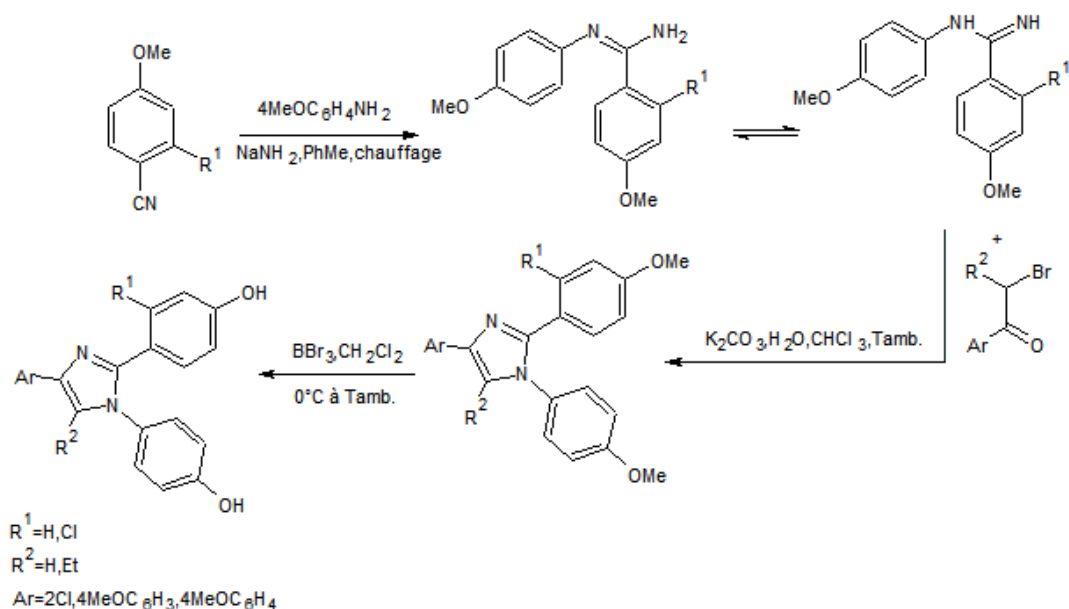


Figure 63. Synthèse de 1,2,4-triarylimidazole et de leurs homologues tétra substitués à partir d'amidines.

2.11. La synthèse de Popilin et Tiscenko

En 1972, Popilin et Tiscenko signalèrent que le traitement des ω -benzamidoacétophénones avec PCl_5 et 6 équivalents d'arylamines, dans le chlorobenzène à reflux, donne les 1,2,5-triaryl-1*H*-imidazoles avec des rendements de 25-60% (Figure 64) ^[37].

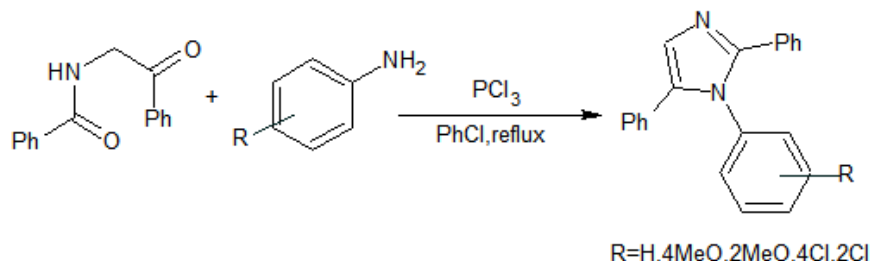


Figure 64. Synthèse des 1,2,5-triaryl-1*H*-imidazoles par la méthode de Popilin et Tiscenko.

2.12. La synthèse à partir des N-(benzotriazol-1-ylméthyl)thiobenzamides

Les 1,2,4-triaryl-1*H*-imidazoles ont été également préparés par un processus multi étapes dans lequel on part d'un N-(benzotriazol-1-ylméthyl) thiobenzamide. La lithiation de ce dernier suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle fournit le S-méthyl-N-(benzotriazol-1-ylméthyl) thioimide. La lithiation de ce dernier suivie par une réaction avec des imines donne des 4,5-dihydroimidazoles, qui, par le traitement avec ZnBr_2 ou par reflux direct dans le toluène conduit à la formation de 1,2,5-triaryl-1*H*-imidazoles (Figure 65) ^[38].

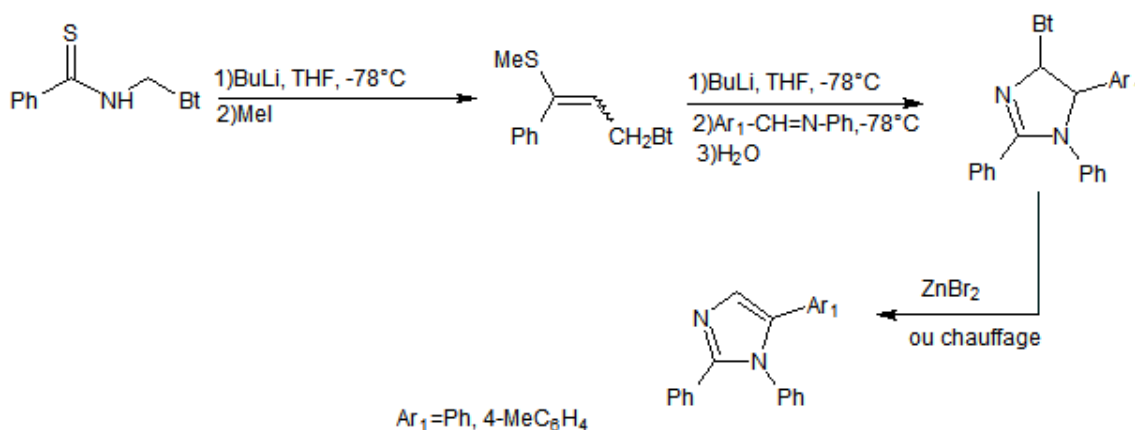


Figure 65. Synthèse des 1,2,5-triaryl-1*H*-imidazoles à partir des N-(benzotriazol-1-ylméthyl)thiobenzamides.

2.13. Réaction de Van Leusen

La stratégie de Van Leusen développée pour la synthèse des 1,5-diaryl-1*H*-imidazoles, a été également utilisée pour préparer les 4,5-diphényl-1-(4-chlorophényle)-1*H*-imidazoles, ce composé a été obtenu par la réaction d'aldimine avec le sel de sodium préparé par le traitement des dérivés de phényle substitué par TosMIC avec NaH dans le DME (Figure 66) [39].

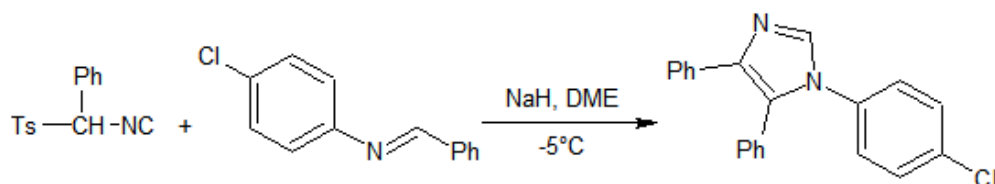


Figure 66. Synthèse d'imidazole trisubstitués par la réaction de Van Leusen.

Plus récemment, cette stratégie a été utilisée pour préparer, en une étape, les 1,4,5-triaryl-1*H*-imidazoles à partir d'aldéhyde, arylamines et un isonitrile portant un TosMIC (Figure 67) [40].

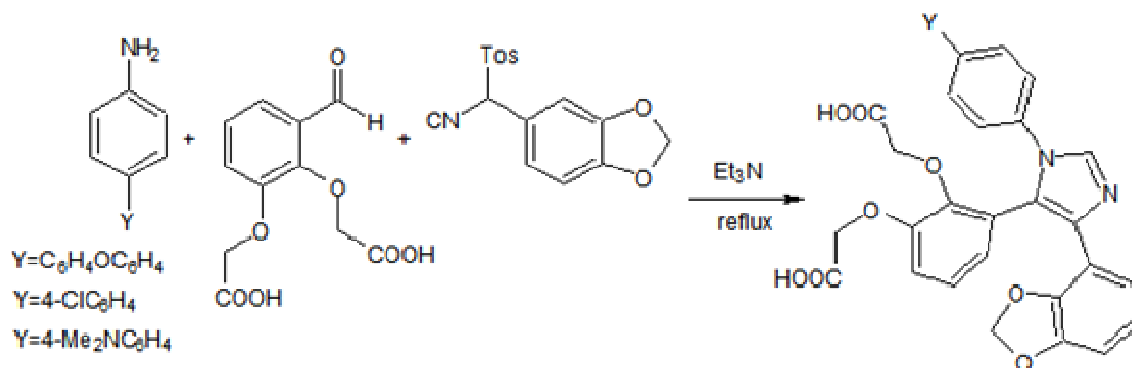


Figure 67. Variante de la réaction de Van Leusen.

Partie personnelle

Chapitre I
Analyse
rétrosynthétique et
Spectrale

I.1. Introduction

Les réactions multi composants sont des réactions qui impliquent au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux. Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés. Une grande diversité de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés. Les différents partenaires réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible. Contrairement à ce pourraient penser certains, les réactions multi composants sont des réactions connues depuis longues dates (Figure 68). À une époque où la synthèse chimique est de plus en plus exigeante en termes de coût, d'environnement, de simplicité de mise en œuvre mais aussi de complexité et de diversité structurales, on voit immédiatement l'intérêt de ce type de réactions. Ces synthèses sont, en effet, des outils de choix pour la chimie combinatoire. Après une évolution inégale depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, elles connaissent aujourd'hui un fort développement.

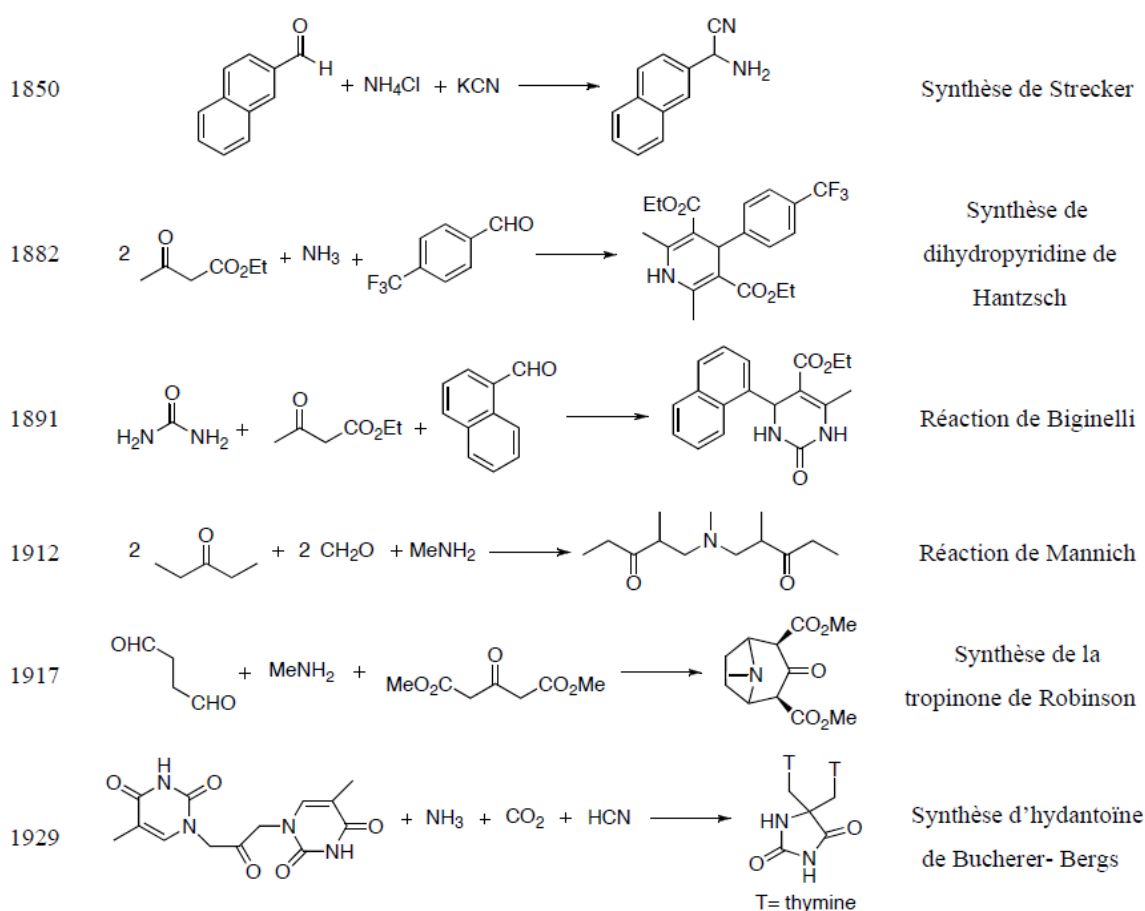
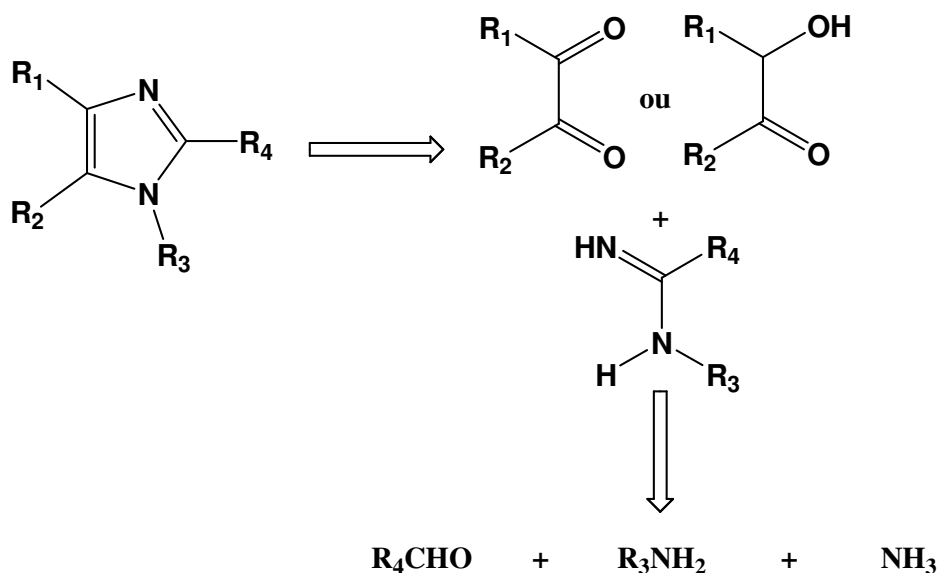


Figure 68. Historique des réactions multi composants les plus connues.

Ceci nous a incités à suivre le même chemin pour aboutir aux molécules cibles dans le travail de recherche qui fait l'objet, à savoir la synthèse d'imidazoles poly substitués, en utilisant des réactions multi composants.

I.2. Chemin rétro synthétique et voies de synthèse des molécules cibles

Le chemin rétro synthétique imaginé pour la synthèse des molécules cibles est présenté dans la figure 69. Sachant qu'une double liaison C=N est analogue d'une double liaison C=O et qu'elle résulte d'une combinaison chimique entre une amine et une cétone (ou aldéhyde), comme c'est le cas de l'enchaînement C=C-N (ène amine), on peut facilement virtuellement dissocier le cycle imidazole en une α -dicétone (ou benzoïne) et amidine, qui peut être à son tour, dissocier, également virtuellement, en un aldéhyde, une amine primaire et de l'ammoniac.



Pour les dérivés tri substitués

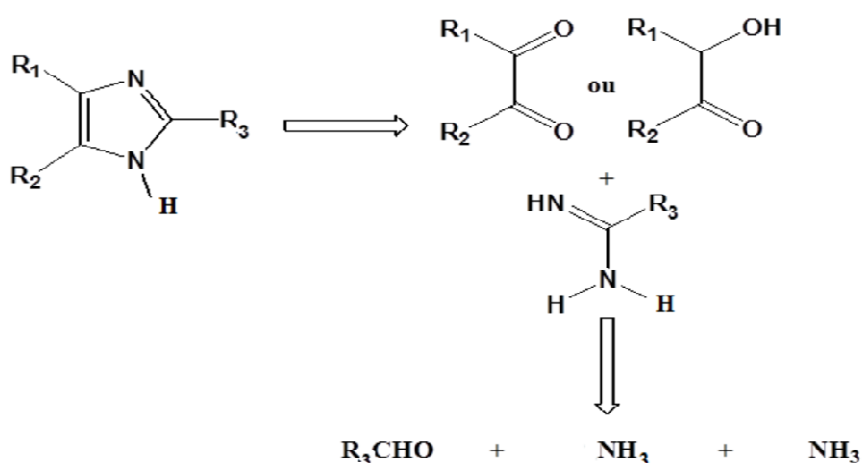


Figure 69. Chemin rétro synthétique des molécules cibles.

Ayant misé sur une réaction multi composants, nous avons choisi comme voie de synthèse celle présentée par la figure 70, dans laquelle nous avons choisi d'utiliser deux catalyseurs, l'iode moléculaire déjà utilisé, et le pentachlorure de niobium ($NbCl_5$) non utilisé, à notre connaissance jusqu'à ce jour. Le but est de comparer l'efficacité de $NbCl_5$ par rapport à l'iode moléculaire.

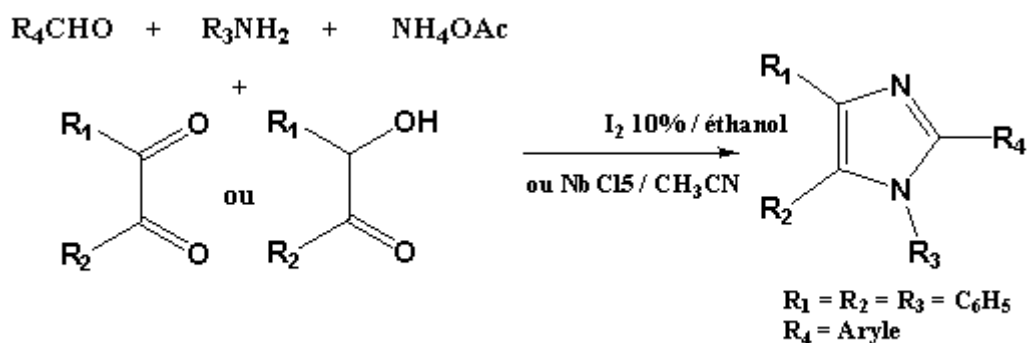


Figure 70. Voie de synthèse des imidazoles tétra substitués.

Les dérivés tri substitués ont été préparés en utilisant la même voie de synthèse, mais en absence d'amines aromatique (Figure 71).

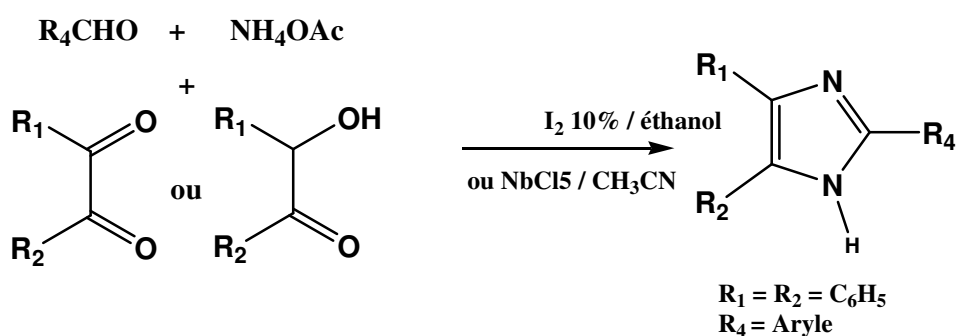
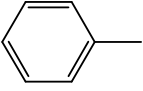
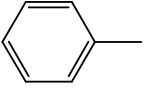
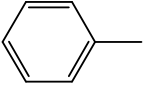
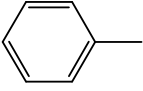
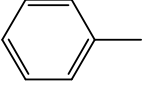
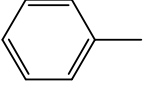
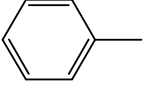
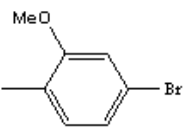
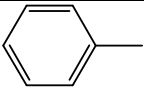
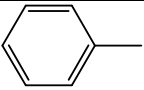
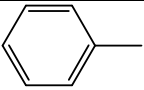
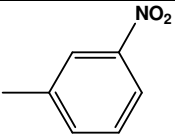
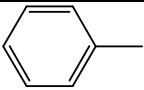
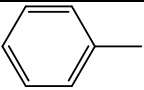
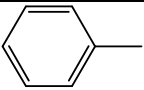

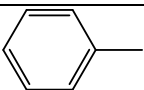
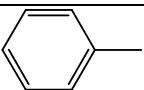
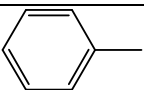
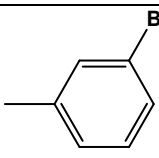
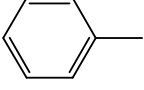
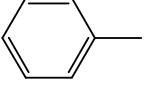
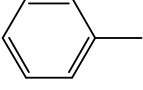


Figure 71. Voie de synthèse des imidazoles tri substitués.

Le tableau 1 présente les composés finaux obtenus avec les différents substituants de R_1 à R_4 .

Tableau I. Composés finaux, imidazoles tri et tétra substitués avec différents substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 .

Composé	R_1	R_2	R_3	R_4
C				
D				

E				
F				
G				
H			H	

Le tableau II ci-dessous regroupe les rendements comparatifs des différents composés préparés selon les quatre modes opératoires utilisés. D'après les résultats du tableau comparatifs :

- Le benzile est relativement meilleur substrat que la benzoïne.
- Le NbCl₅ donne des rendements relativement meilleurs que l'iode indépendamment du substrat utilisé (benzoïne, benzile).
- On a obtenu des résultats similaires avec les imidazoles tri et tétra substitués.

Tableau II. Rendements comparatifs des différents composés obtenus par les quatre modes opératoires : A, B, C, et D.

Composé	A partir de la benzoïne		A partir de lebenzile	
	Mode opératoire A Catalyseur : I ₂ 10 %	Mode opératoire B Catalyseur : NbCl ₅ 30 %	Mode opératoire C Catalyseur I ₂ 5 %	Mode opératoire D Catalyseur : NbCl ₅ 40 %
C	43 %	43 %	60 %	52 %
D	76,81 %	85 %	78 %	90 %
E	34,40 %	70 %	60 %	95 %
F	76,66 %	85 %	70 %	94 %
G	40 %	65 %	50 %	85 %
H	45 %	86 %	50 %	95 %

I.3. Analyses spectrale

Spectres infra rouges

Les spectres infrarouges ont montré des bandes de vibration caractéristiques des groupements fonctionnels communs entre les différents composés finaux synthétisés, sont présentées comme suit :

- Des bandes entre 1570 et 1578 Cm^{-1} caractérisant les vibrations d'élongation de la liaison (C=N) de groupe imidazole.
- Des bandes entre 1660 et 1570 Cm^{-1} caractérisant les vibrations d'élongation de la liaison (C=C) d'imidazole.
- Des vibrations d'élongation de la liaison (N-H) à 3432 cm^{-1} d'imidazole trisubstitué.
- Les vibrations des (CH_{arom}) vers 3060 cm^{-1} .

Secondairement on peut observer des bandes, pour certains produits, relatives au groupe nitro NO_2 (1350 et 1530 cm^{-1}), OMé (1260 cm^{-1}), C-Br (1025 cm^{-1}), OH (élongation et déformation dans le plan respectivement) (3300 et 1280 cm^{-1}).

Quant aux intermédiaire, les vibrations d'élongation de la liaison (O-H) à 3400 cm^{-1} de la benzoïne et C=O à 1691 et 1660 du benzile sont les plus caractéristiques.

Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton

A partir de la structure des composés cibles (A, B, C, D, E, F, G, H) nous constatons qu'il existe trois type de protons ; les protons aromatiques (CH_{arom}), les protons du groupement (OH) et les protons du groupe (OMe). Les spectres RMN du proton des différents composés montrent que les signaux des protons aromatiques apparaissent entre 6.6 et 9 ppm. Les protons du groupement (OH) apparaissent vers 9,8 ppm (pour le composé F) et entre 4 et 5 ppm (pour le composé A), alors que ceux des protons du groupement (OMe) apparaissent entre 4,25 et 4,45 ppm (composé D).

Le méthyle du composé D donne un signal sous forme de deux singulets, à 4,42 et 4,25 ppm, ce qui indiquerait l'existence de deux environnements magnétiques différents pour ce groupe, correspondant à deux isomères stériques. En effet, Ce composé ressemble par sa structure aux biphényles substitués.

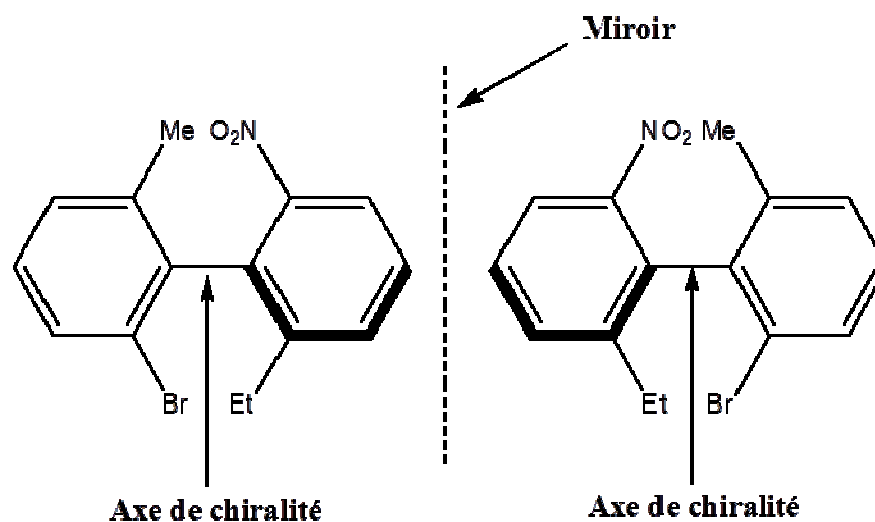


Figure 72. Les deux stéréoisomère optiques des biphényles.

Les biphényles substitués en ortho par 04 substituant différents possèdent un axe de chiralité représenté par la liaison reliant les groupes phényles. Il en résulte que ces composés existent sous forme de deux stéréoisomères antipode optiques, lévogyre et dextrogyre.

Pour le composé D, il possède un axe de chiralité entre le noyau imidazolique et phényle substitué, alors il existe sous forme de deux stéréoisomères optique (comme dans le cas des biphényles).

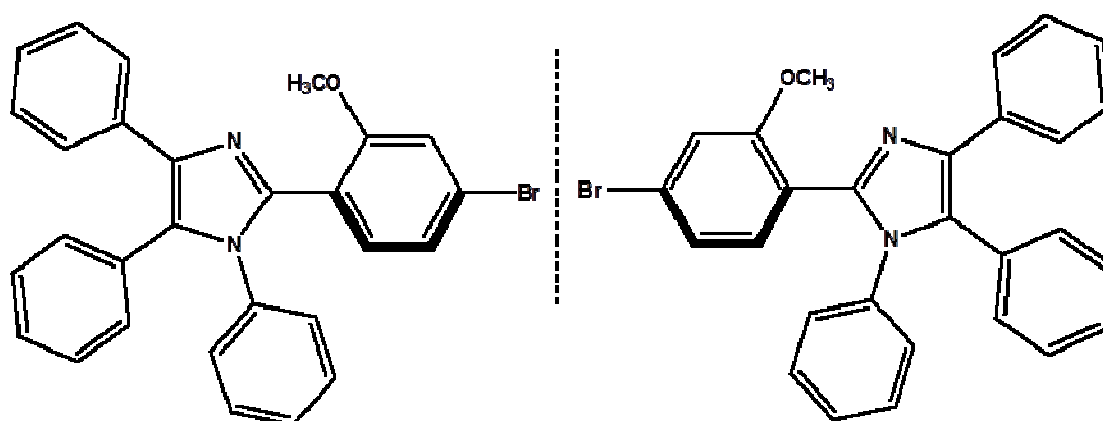
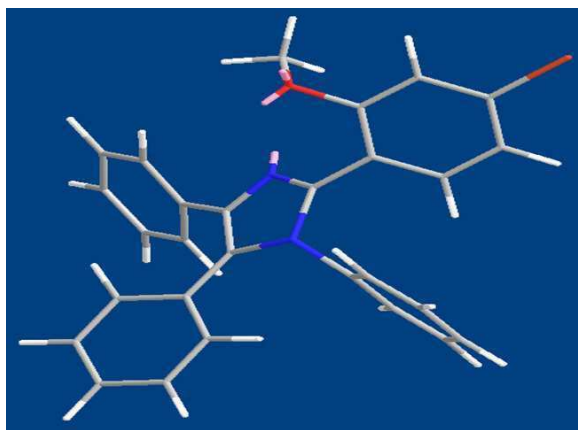


Figure 73. Les deux stéréoisomères de composé D.

Nous avons fait une étude structurale en utilisant le module de calcul quantique MM2 du logiciel Chemoffice 2004 qui nous a permis de mettre en évidence ces deux isomères et les environnements magnétiques différents du groupe méthyle.



Isomère 1 ($\delta_{\text{CH}_3} = 4,42$ ppm) Groupe méthyle non blindé par le cône d'anisotropie du groupe phényle



Isomère 2 ($\delta_{\text{CH}_3} = 4,25$ ppm) Groupe méthyle blindé par le cône d'anisotropie du groupe phényle

L'isomère le plus stable est l'isomère 1 car la surface de son pic est supérieure à celle de l'isomère 2 (voire le spectre RMN¹ du composé D) pour raisons de gêne stérique avec le groupe phényle.

Chapitre II
Expérimentale

Chapitre II Expérimentale

I. Méthodes d'analyses et matériels

Pour révéler et confirmer la structure de nos analogues, nous avons utilisé les méthodes d'analyse physico-chimiques suivantes :

- 1.** La chromatographie sur couche mince, utilisant les plaques d'aluminium recouvertes par gel de silice (mm) 60-F₅₂₄ (MERCK).
- 2.** Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV à 254 nm.
- 3.** Les spectres infrarouges (IR) donnant les bandes de vibrations caractéristiques des groupements fonctionnels, ont été réalisées sur des pastilles de KBr contenant de 0,1 à 0,2 % d'échantillon, avec un spectromètre FTIR-8400 (SHIMADZU), au laboratoire de phytochimie et de pharmacologie de l'université de Jijel.
- 4.** Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H) ont été réalisés à température ambiante avec un appareil BURCKER fonctionnant à une fréquence de 500 MHz, au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université de Liège. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm. Les abréviations utilisées pour la description des signaux sont les suivantes : s (singulier), d (doublet), t (triplet), m (multiplet).
- 5.** L'analyse élémentaire (microanalyse) donnant les pourcentages des éléments C, H, et N, a été réalisée avec un analyseur élémentaire Carlo-Erba EA 1108, au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université de Liège. Les valeurs obtenues sont de $\pm 0.4\%$ par rapport aux valeurs théoriques.
- 6.** Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un banc KOFLER après étalonnage.

Chapitre II Expérimentale

II. Modes opératoires

La synthèse de nos molécules repose sur une simple réaction de condensation qui consiste à former, en une seule étape (réaction multicomposants), un dérivé d'imidazole tri et tétra substitué à partir de benzoïne ou benzile, aniline, benzaldéhyde (ou un aldéhyde aromatique) et acétate d'ammonium.

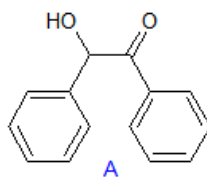
L'avancement de toutes les réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince de silice, en utilisant des phases mobiles appropriées.

1. Préparation de la benzoïne

Mode opératoire

On dissout 1g de KCN dans 10 ml d'eau distillé, puis on ajoute 9 ml de benzaldéhyde et 15 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement, la benzoïne est filtrée sur verre fritté, lavée à l'eau, séchée et enfin recristallisée dans un solvant approprié.

2-Hydroxy-1,2-diphenylethanone



- **Solvant de recristallisation** : éthanol
- **Aspect du produit** : solide jaune
- **Rendement** : 90%
- **Point de fusion** : 137°C
- **R_f** : 0.53
- **Phase mobile** : Acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9)
- **IR vcm^{-1}** : 3500 (OH), 3077-2998 (CH_{arom}), 2972 (C-H), 1680 (C=O).
- **$^1\text{HRMN } \delta$ 500 MHz ppm** : 7,23-7,60 (m, 5H), 5,95 (d, 2H), 4,58 (d, 1H), 7,92-7,95 (d, 2H), 7,50-7,53 (t, 2H), 7,38-7,44 (t, 2H).

2. Préparation de benzile

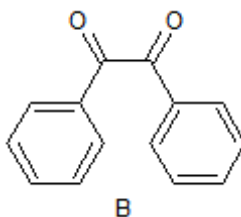
Le benzoïne s'oxyde facilement par l'acide nitrique concentré pour se transformer en benzile (composé 1,2-dicarbonylé).

Chapitre II Expérimentale

Mode opératoire

On met 4 g de benzoïne et 20 ml d'acide nitrique concentré dans un ballon de 50 ml. Le mélange est chauffé dans un bain marie (sous une hotte) sous agitation jusqu'à ce que cesse le dégagement gazeux (oxyde d'azote) (une heure). Ensuite, le mélange est mis dans un Becher contenant 80 ml d'eau froide, et agité jusqu'à ce que le produit huileux formé se solidifie. Après filtration sous vide, le benzile est lavé abondamment à l'eau froide, séché puis recristallisé dans un solvant approprié.

1,2-Diphenylethane-1,2-dione



- **Solvant de recristallisation** : éthanol
- **Aspect du produit** : solide jaune
- **Rendement** : 78 %
- **Point de fusion** : 95°C
- **R_f** : 0.50
- **Phase mobile** : Acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9)
- **IR ν cm⁻¹** : 2964 (C-H Ar.), 1691 et 1660 (C=O), 1598 et 1450 (C=C aromatique).
- **¹HRMN δ 500 MHz ppm** : 7,52-7,58 (t, 4H), 7,65-7,73 (t, 2H), 8,2-7,80 (d, 4H).

3. Préparation de 1, 2, 4, 5-tétraarylimidazole à partir de la benzoïne

- Mode opératoire A : (catalyseur : I₂ (10 % en mmol))

Un mélange de benzoïne (10 mmol), d'acétate d'ammonium (10 mmol), d'aniline (10 mmol), d'aldéhyde aromatique (10 mmol) et d'iode (10 % mmol) dans 5 ml d'éthanol, est agité à 75°C pendant une heure (jusqu'à ce que la réaction était complète, On suit l'avancement de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM)). Le mélange réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium Na₂S₂O₃. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. La recristallisation a été faite dans un solvant approprié.

Chapitre II Expérimentale

-Mode opératoire B : (catalyseur : NbCl₅ (30 % en mmol)

Un mélange de benzoïne (1 mmol), d'aldéhyde aromatique (1 mmol), d'aniline (1 mmol) et d'acétate d'ammonium (1 mmol) et de penta chlorure de niobium (0,3 mmol) dans 5 ml d'acétonitrile est agité à température ambiante pendant une heure. Ensuite, 10 ml d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. La recrystallisation a été faite dans un solvant approprié.

4. Préparation de 1, 2, 4, 5-tétraarylimidazole à partir dubenzile

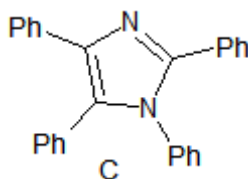
-Mode opératoire C (catalyseur : I₂ (5 % en mmol)

Un mélange de benzile (10 mmol), d'acétate d'ammonium (10 mmol), d'aniline (10 mmol), d'aldéhyde aromatique (10 mmol) et d'iode moléculaire (5 mmol%) dans 2 ml d'éthanol a été agité à 75°C pendant 50 min. Après refroidissement le précipité est filtré et lave plusieurs fois à l'eau froide, puis séché. La recrystallisation a été faite dans un solvant approprié.

-Mode opératoire D (catalyseur : NbCl₅ 40 % en mmol)

Un mélange de benzile (1 mmol), d'aldéhyde aromatique (1 mmol), d'aniline (1 mmol), d'acétate d'ammonium (1 mmol) de chlorure de Niobium NbCl₅ (0.4 mmol) dans 10 ml de CH₃CN. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Ensuite, 10 ml d'eau sont ajoutés. Le précipité formé est filtré puis séché. La recrystallisation a été faite dans un solvant approprié.

1, 2, 4, 5-tétraphényl-1H-imidazole



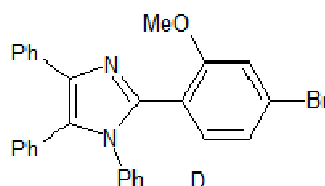
- **Aspect du composé :** Poudre blanche
- **Rendement :** Modes opératoires A : 45% ; B : 43% ; C : 60% ; D : 52%
- **Point de fusion :** 214°C
- **Phase mobile :** Acétate d'éthyle /éther de pétrole (1/10)
- **R_f :** 0,5
- **Solvant de recrystallisation :** Ethanol
- **IR (KBr 1%) v cm⁻¹ :** 1500 (C=N), 1590 (C=C).
- **¹H NMR δ ppm, 500 MHz :** 7.26-7.52 (m, 20H).

Chapitre II Expérimentale

- **Analyse élémentaire**

Elément	C	H	N
Formule brute	$C_{27}H_{20}N_2$		
% calculé	87,07	5,41	7,52
% obtenu	87,04	5,39	7,50

(5-bromo-2-methoxyphényl)-1,4,5-triphényl-1H-imidazole

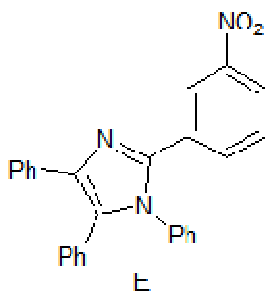


- **Aspect du composé** : Poudre blanche
- **Rendement** : Mode opératoire A : 76,81%
- **Point fusion** : 184°C
- **Phase mobile** : Acétate d'éthyle/éther de pétrole (3/9)
- **R_f** : 0,54
- **Solvant de recristallisation** : éthanol
- **IR (KBr 1%)** ν cm^{-1} : 1260 (OMe), 1500 (C=N) 1600 (C=C).
- **¹HNMR δ ppm, 500 MHz**: 4,25-4,45 (OMé, s, 3H), 7,25-7,37 (m, 15 H) 7,40-7,47 (d, 1 H), 7,52-7,58 (d, 1H), 7,88-7,94 (d, 1 H)
- **Analyse élémentaire**

Elément	C	H	N
Formule brute	$C_{28}H_{21}BrN_2O$		
% calculé	69,86	4,40	5,82
% obtenu	69,87	4,39	5,81

Chapitre II Expérimentale

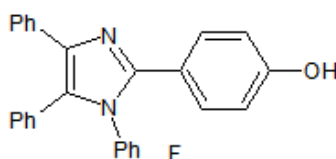
2-(3-nitrophényl)-1,4,5-triphényl-1H-imidazole



- **Aspect du composé :** Poudre jaune
- **Rendement :** Mode opératoire A : 34,43%
- **Point de fusion :** 250 °C
- **Phase mobile :** Acétate d'éthyle/éther de pétrole (3/9)
- **Rf :** 0,52
- **Solvant de recristallisation :** éthanol
- **IR (KBr 1%) ν cm^{-1} :** 1530 (C=N), 1550 (C=C), 1350 (NO₂).
- **¹H NMR δ ppm, 500 MHz:** 7.35-7.7 (m, 16 H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.81 (t, 1H)
- **Analyse élémentaire**

Elément	C	H	N
Formule brute	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₂		
% calculé	77,68	5,41	10,07
% obtenu	77,65	5,39	10,03

4-(1, 4, 5-triphényl-1H-imidazol-2-yl)phénol



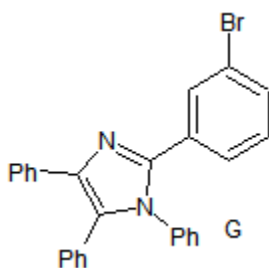
- **Aspect du composé :** Poudre blanche
- **Rendement :** Mode opératoire A : 76,66%
- **Point de fusion :** 260 °C
- **Phase mobile :** Acétate d'éthyle /éther de pétrole (3/9)
- **R_f :** 0.49
- **Solvant de recristallisation :** éthanol
- **IR (KBr 1%) ν cm^{-1} :** 1500 (C=N), 1620 (C=C), 3400 (OH), 1280 (O-H), 1080 (C-O).
- **¹H NMR δ ppm, 500 MHz :** 6.67 (d, 2 H), 7,15-7,35 (m, 15 H), 7,48 (d, 2 H), 9,8 (s, 1 H)

Chapitre II Expérimentale

- **Analyse élémentaire**

Elément	C	H	N
Formule brute	$C_{27}H_{20}N_2O$		
% calculé	83,48	5,19	7,21
% obtenu	83,50	5,20	7,20

2-(3-Bromophenyl)-1, 4, 5-triphényl-1H-imidazole



- **Aspect du composé** : Poudre blanche
- **Rendement** : Mode opératoire A : 40%
- **Point de fusion** : 300°C
- **Phase mobile** : acétate d'éthyle/éther de pétrole (3/9)
- **R_f** : 0,56
- **Solvant de recristallisation** : éthanol
- **IR (KBr 1%)** ν cm^{-1} : 1440 (C=N), 1500 (C=C), C-Br (1025).
- **¹H NMR δ ppm, 500 MHz**: 7,22-7,70 (m, 19 H)
- **Analyse élémentaire**

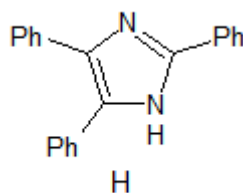
Elément	C	H	N
Formule brute	$C_{27}H_{19}BrN_2$		
% calculé	71,85	4,24	6,21
% obtenu	71,83	4,25	6,22

5. Préparation de 2, 4, 5-triphénylimidazole

Un mélange de benzoïne (1 mmol), benzaldéhyde (1 mmol), acétate d'ammonium (5 mmol), et $NbCl_5$ (0.4 mmol) dans CH_3CN (10 ml) est agité à température ambiante, après deux heures. Le mélange est suite additionné de 10 ml d'eau ; le précipité formé est filtré et lavé abondamment à l'eau puis séché. La recristallisation est faite dans un solvant approprié.

Chapitre II Expérimentale

2, 4, 5-Triphényl-1H-imidazole



- **Aspect du composé** : Poudre blanche
- **Rendement** : Mode opératoire B : 86%
- **Point de fusion** : 130°C
- **Phase mobile** : Acétone/Ether de pétrole (3/10)
- **R_f** : 0,50
- **Solvant de recristallisation** : éthanol
- **IR (KBr 1%)** ν cm^{-1} : 3400 (NH), 1650 (C=C), 1570 (C=N), 1220 (C-N).
- **¹H NMR δ ppm** : 7,52-7,91 (m,15H)
- **Analyse élémentaire**

Elément	C	H	N
Formule brute	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$		
% calculé	85,11	5,44	9,45
% obtenu	85,10	5,43	9,46

*Conclusion générale
et perspectives*

Conclusion générale et perspectives

Pour s'initier à la chimie des réactions multi composants, nous avons choisi pour débiter cette expérience par la synthèse de quelques dérivés d'imidazole tri et tétra substitués selon une stratégie simple et efficace. L'intérêt des réactions multi composants n'est plus à démontrer, tant leurs avantages sont évidents, à savoir : gains d'étapes couteuses, gains de temps, utilisation de produits de départ simples et commerciaux, formations de nouvelles structures inédites, sélectivité, rendements élevés comparés à ceux obtenus à travers de n étapes selon un schéma ou convergent, et utilisation de catalyseurs et de solvants (parfois sans solvants) respectueux de l'environnement.

Lors de ce travail Nous avons effectué la synthèse de :

- 05 imidazoles tétra substitués.
- 01 imidazole trisubstitué.

Les structures de ces composés ont été confirmées par les spectrométries Infra rouge et de résonance magnétique nucléaire du proton, et par l'analyse élémentaire.

Nous avons utilisé deux catalyseurs, l'iode moléculaire, à 75 °C, et le penta chlorure de niobium à température ambiante, en partant de deux produits de départ différents : la benzoïne et le benzile.

Les résultats obtenus ont montré que :

- Le benzile est meilleur produit de départ que la benzoïne puisqu'il donne relativement de meilleurs rendements que la benzoïne.
- Le penta chlorure de niobium est meilleur catalyseur que l'iode moléculaire puisque la réaction, en sa présence, se déroule à température ambiante.

Nous avons rencontré un problème d'oxydation partielle des aldéhydes utilisés car, les réactions n'ont pas été menées sous atmosphère inerte, d'azote ou d'argon, du fait qu'on ne dispose pas de ces deux gaz inertes dans notre laboratoire. Ceci a affecté de manière négative les rendements des réactions.

En perspectives, nous envisageons :

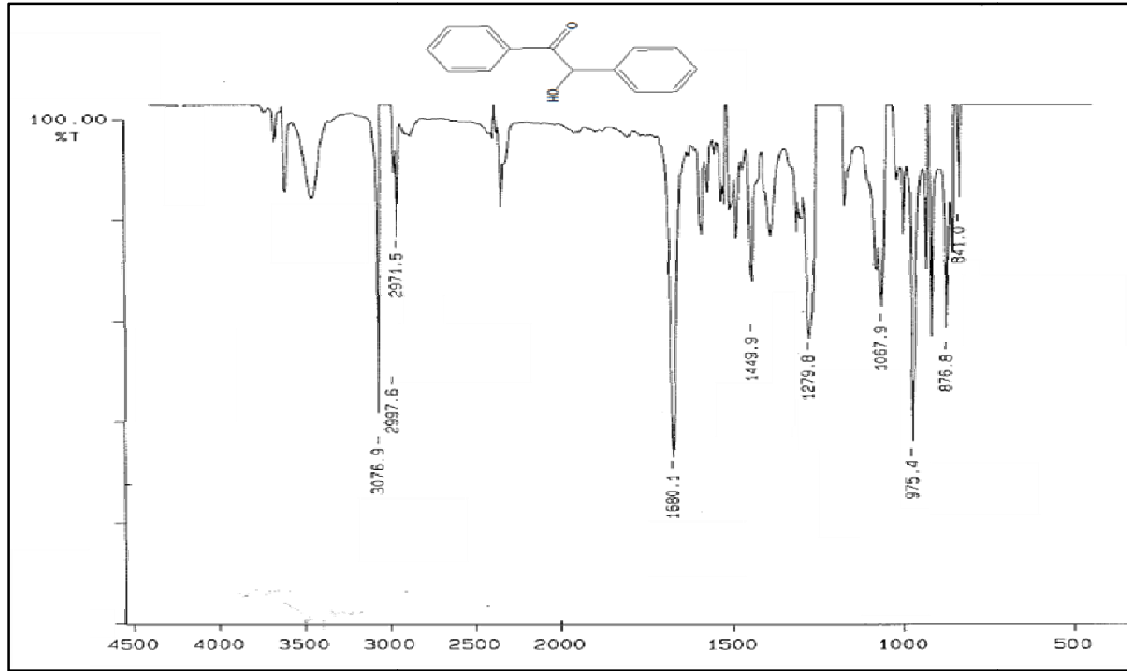
- De refaire les mêmes réactions, en s'étendant à d'autres aldéhydes et amines aromatiques, et aussi en utilisant d'autres types de catalyseurs.
- Viser de nouvelles réactions multi composants.

Nous considérons que, globalement, ce travail, étant une initiation à la recherche :

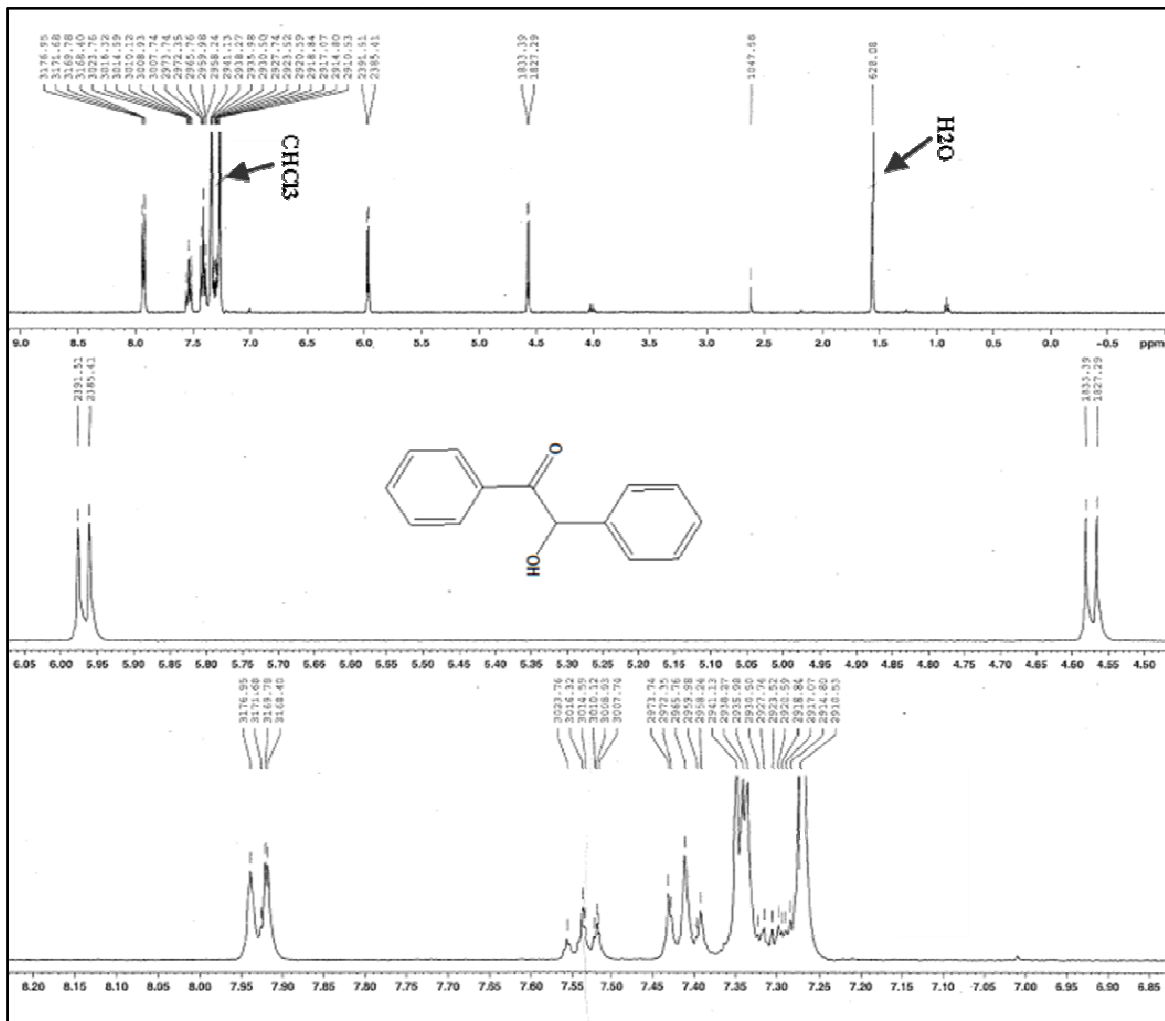
- Nous avons appris les bonnes pratiques de laboratoire en matière de sécurité, d'organisation et l'esprit d'initiative.
- Nous avons appris les techniques expérimentales habituellement utilisées en synthèse organique à savoir : suivie d'une réaction par CCM, les techniques de séparation et de purification (extraction, séparation sur colonne, séparation par CCMetc.).
- Nous avons compris la différence entre une réaction chimique qui marche bien sur papier alors que la réalité est souvent différente.
- Nous avons fait la connaissance avec une nouvelle chimie qui est celle des réactions multi composants, appliquée ici à la synthèse des imidazoles poly substitués.
- Nous avons appris les méthodes d'interprétation des spectres infra rouges et de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Annexes

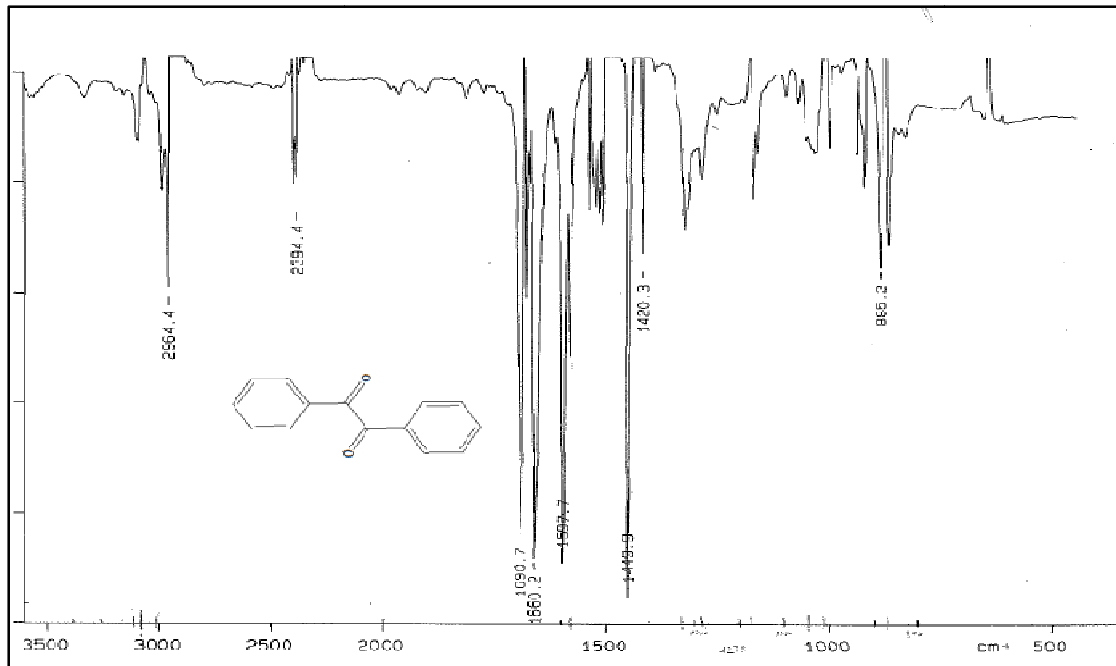
Spectre IR du composé A



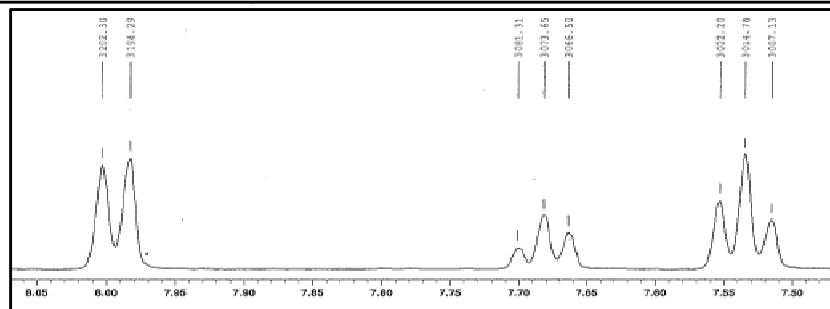
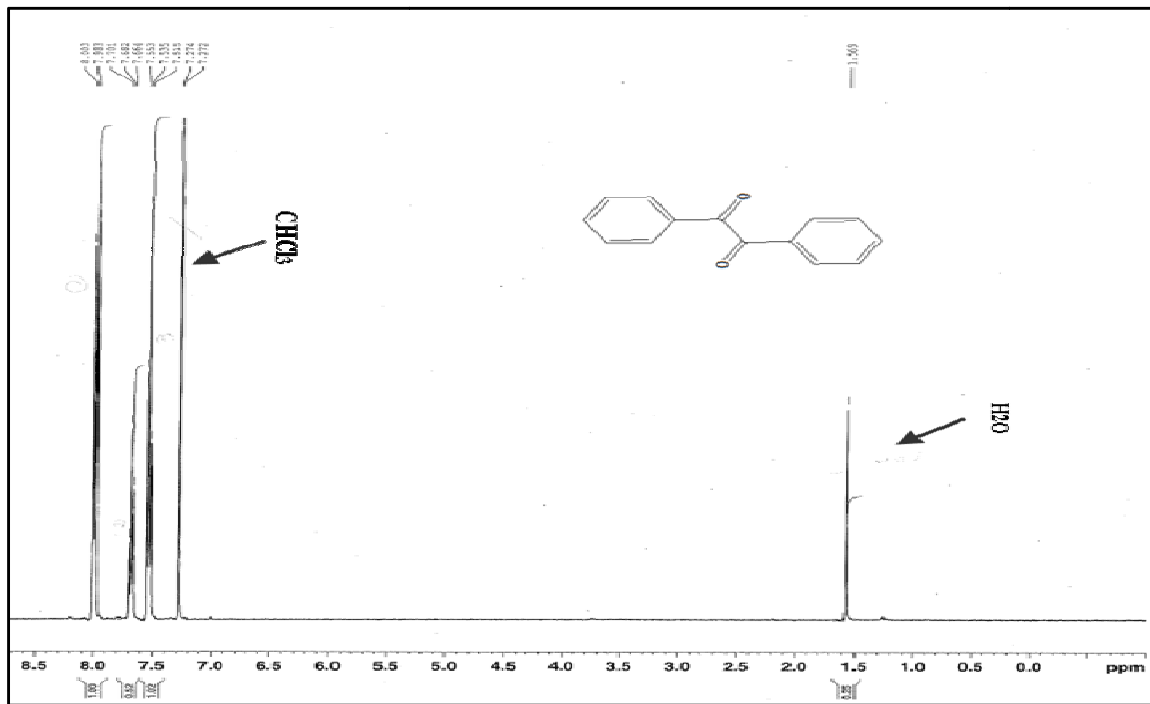
Spectre ¹H RMN du composé A



Spectre IR du composé B

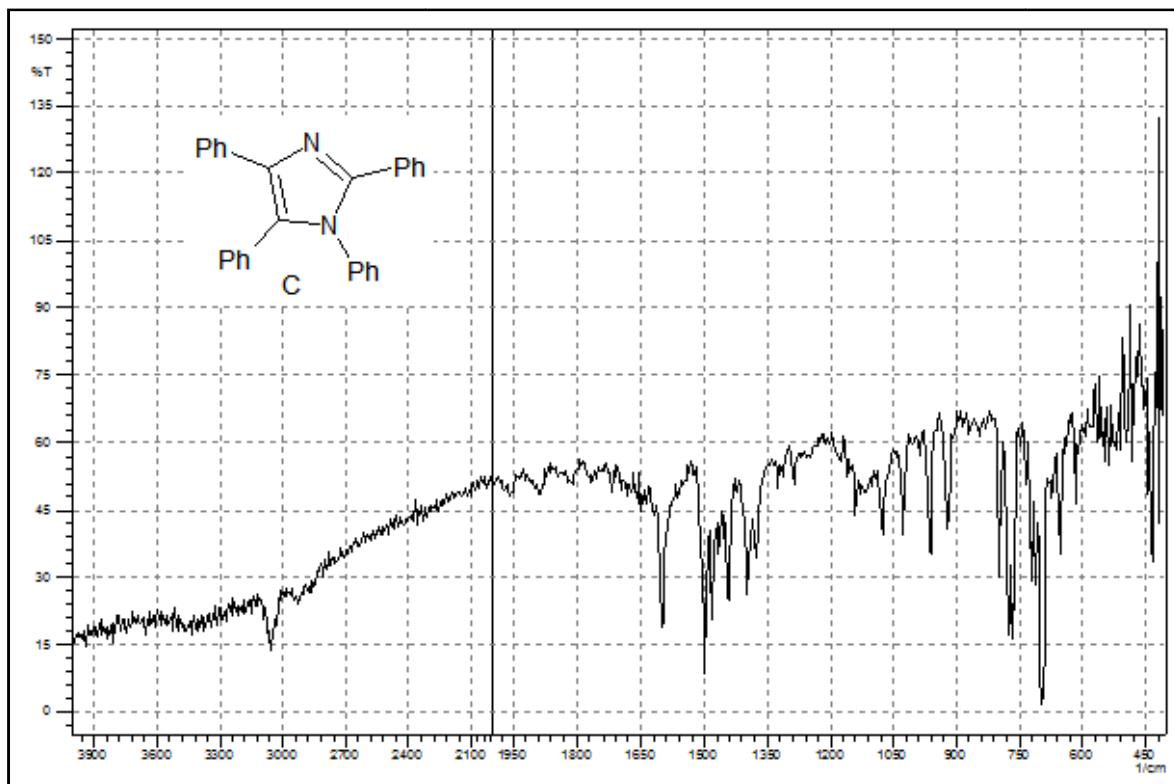


Spectre ¹H RMN du composé B

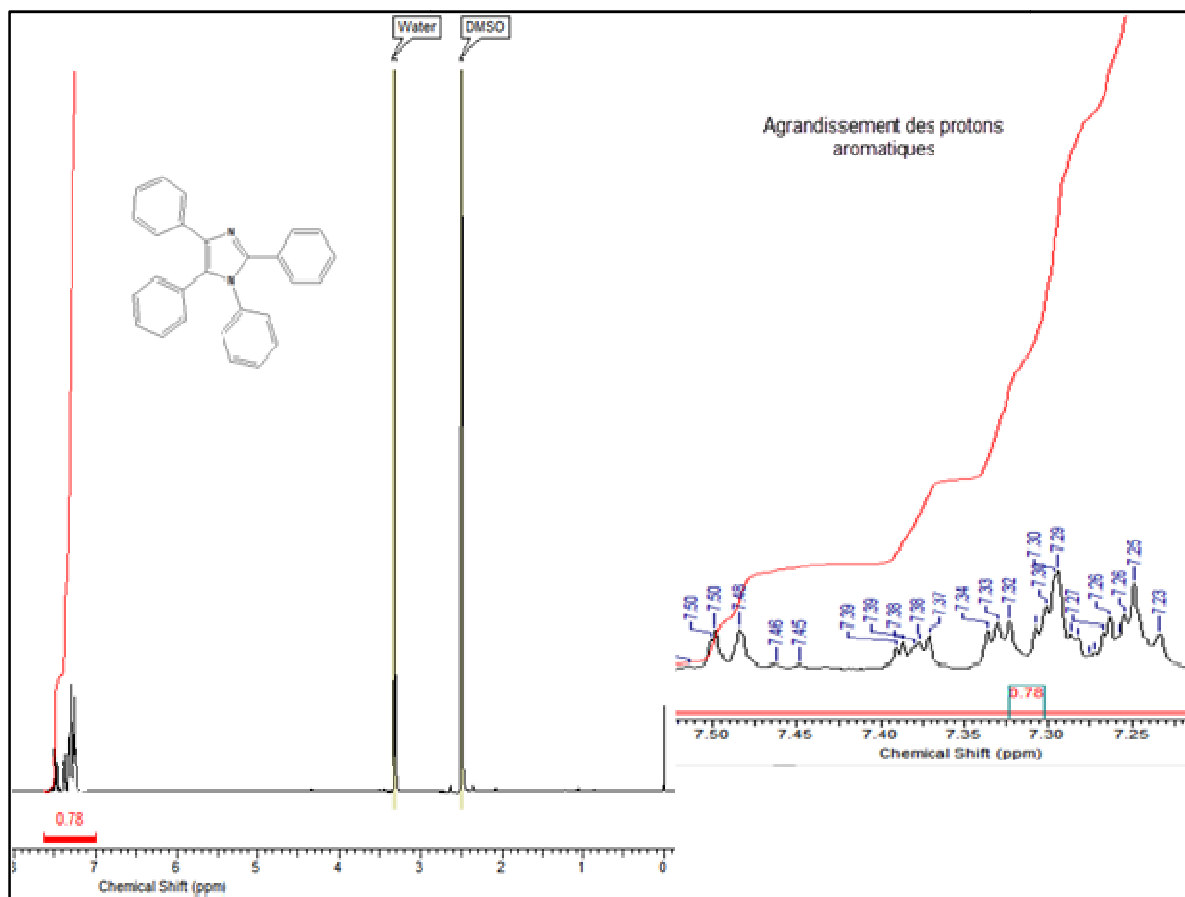


Agrandissement des aromatiques

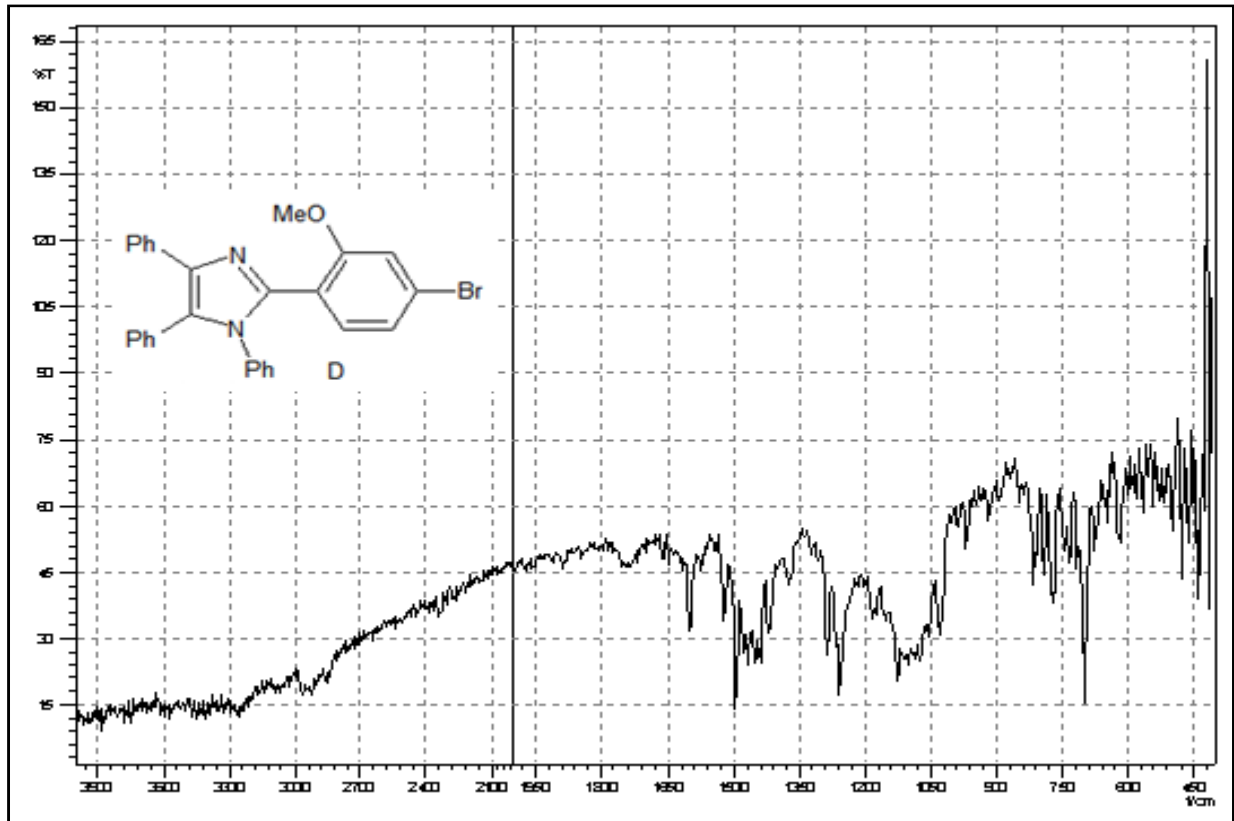
Spectre IR du composé C



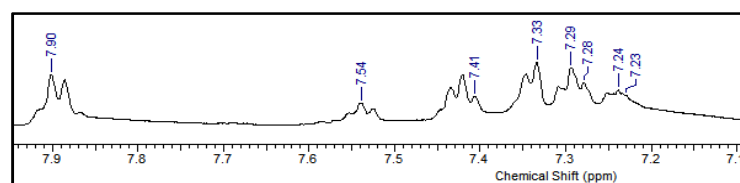
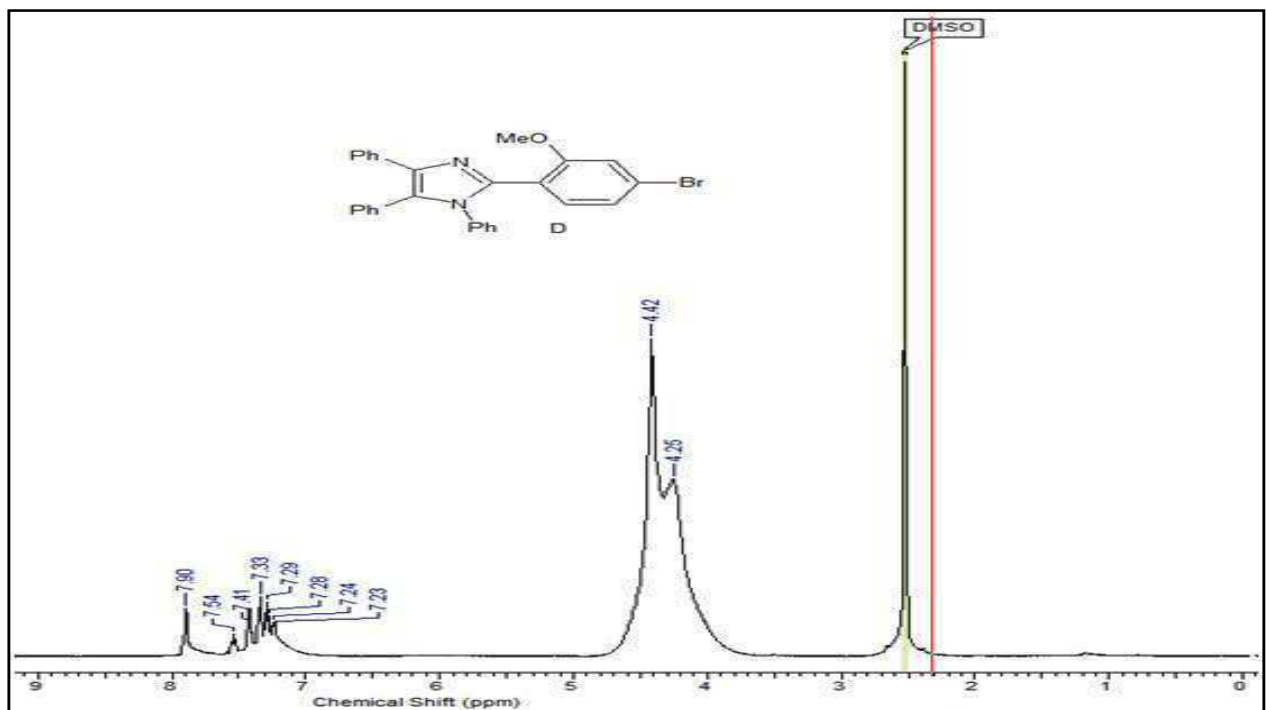
Spectre ¹H RMN du composé C



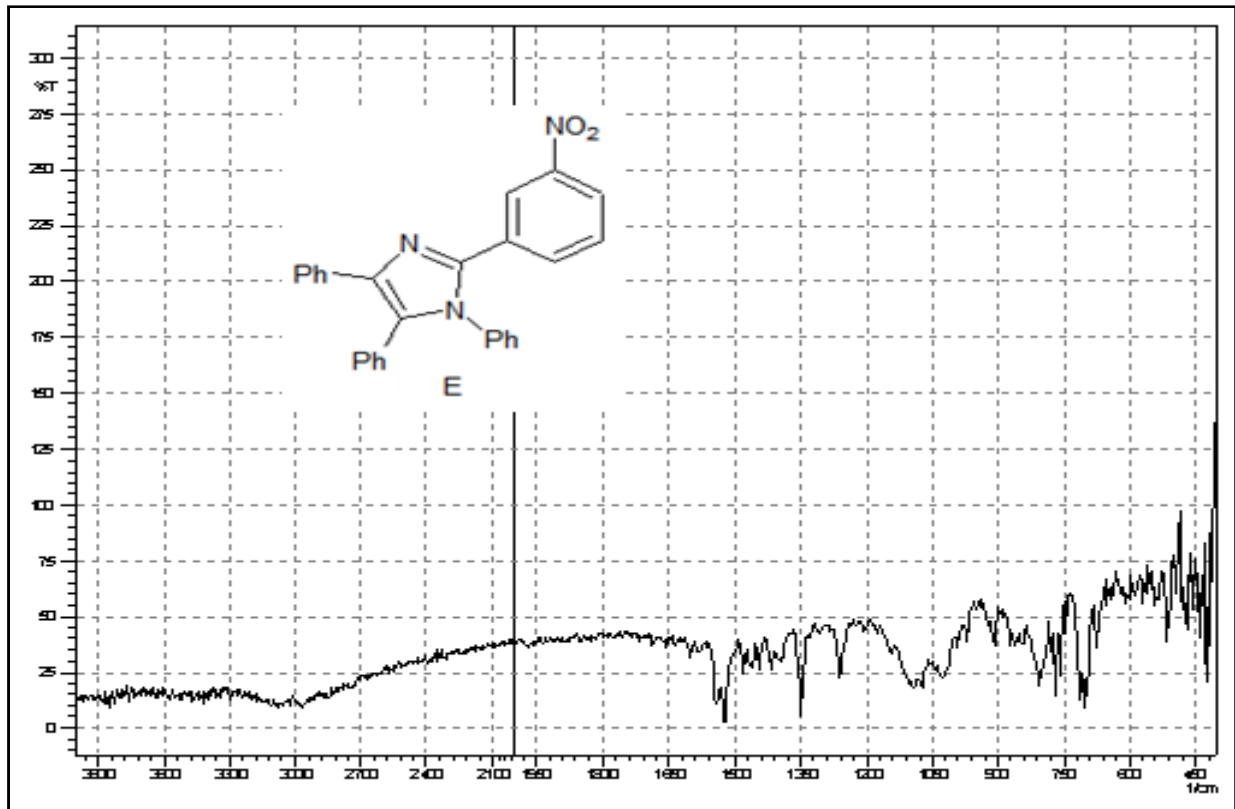
Spectre IR du composé D



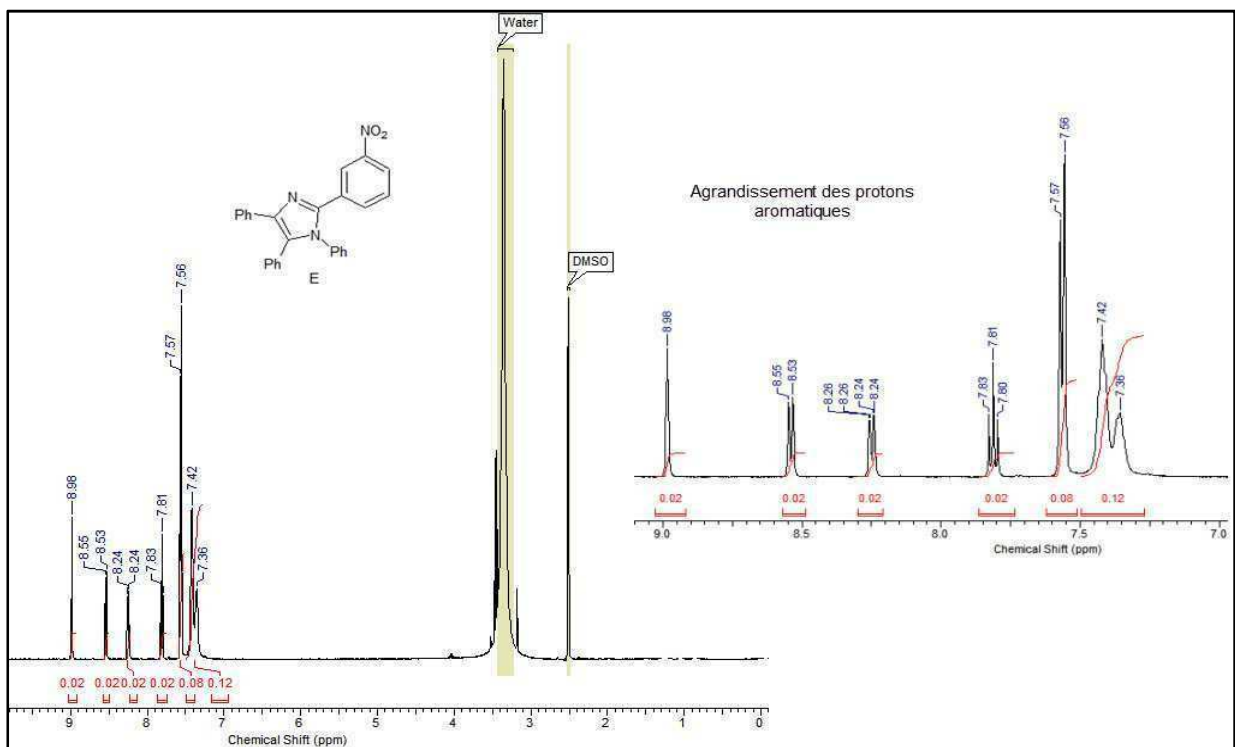
Spectre ¹HRMN du composé D



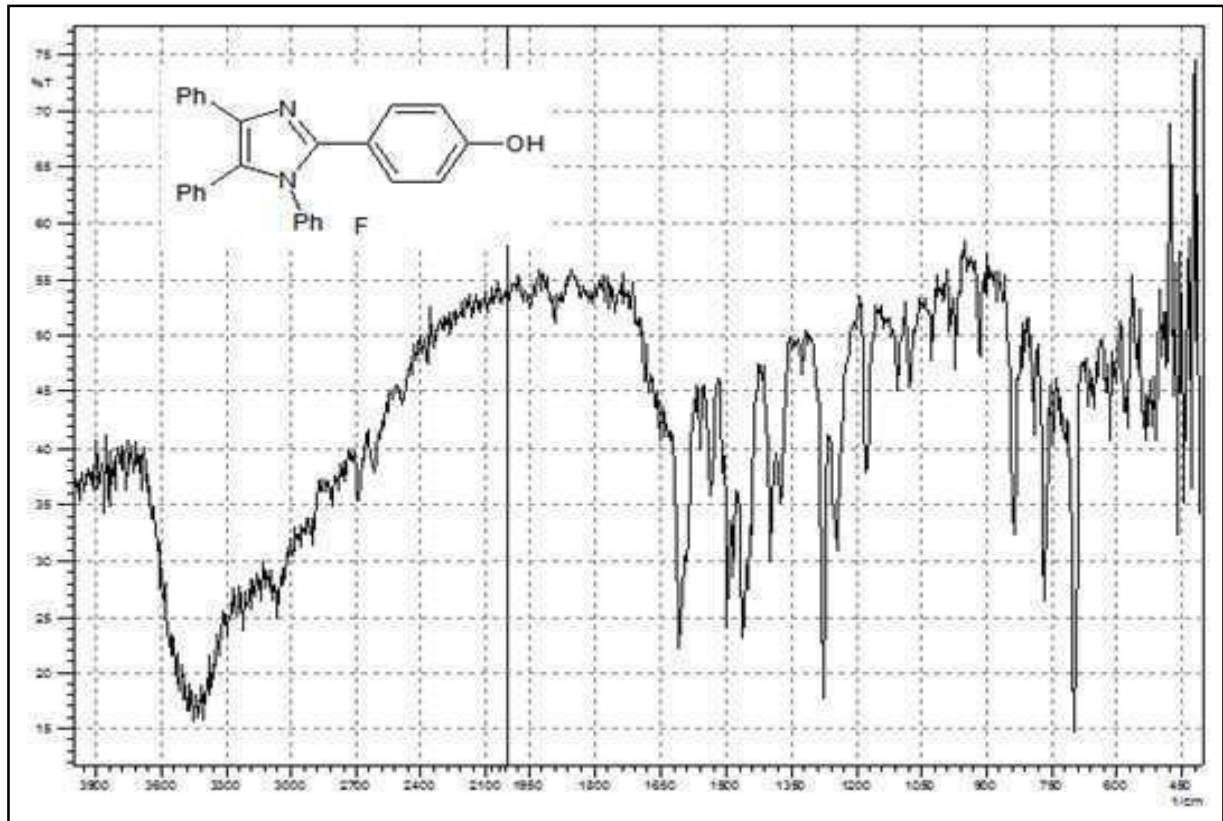
Spectre IR du composé E



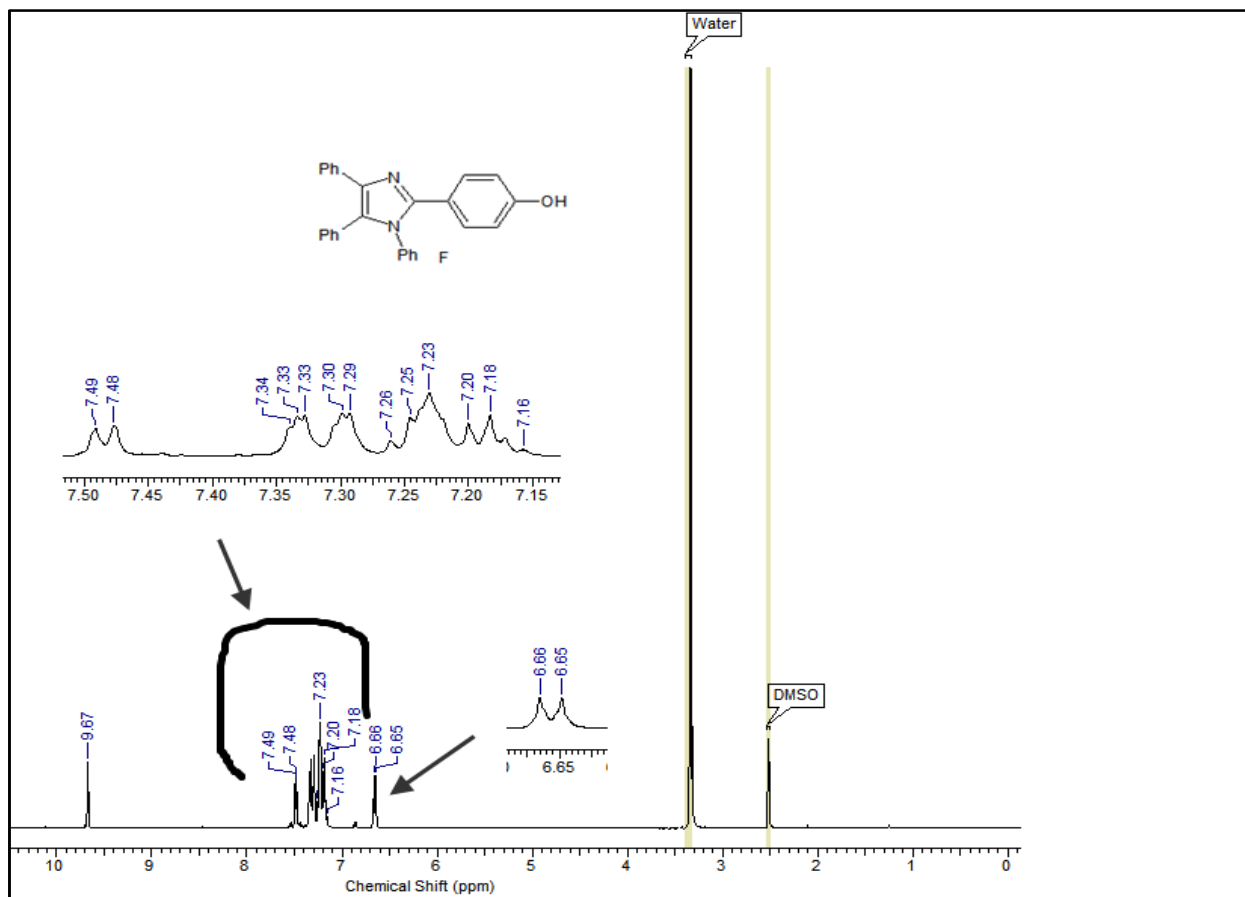
Spectre ¹HRMN du composé E



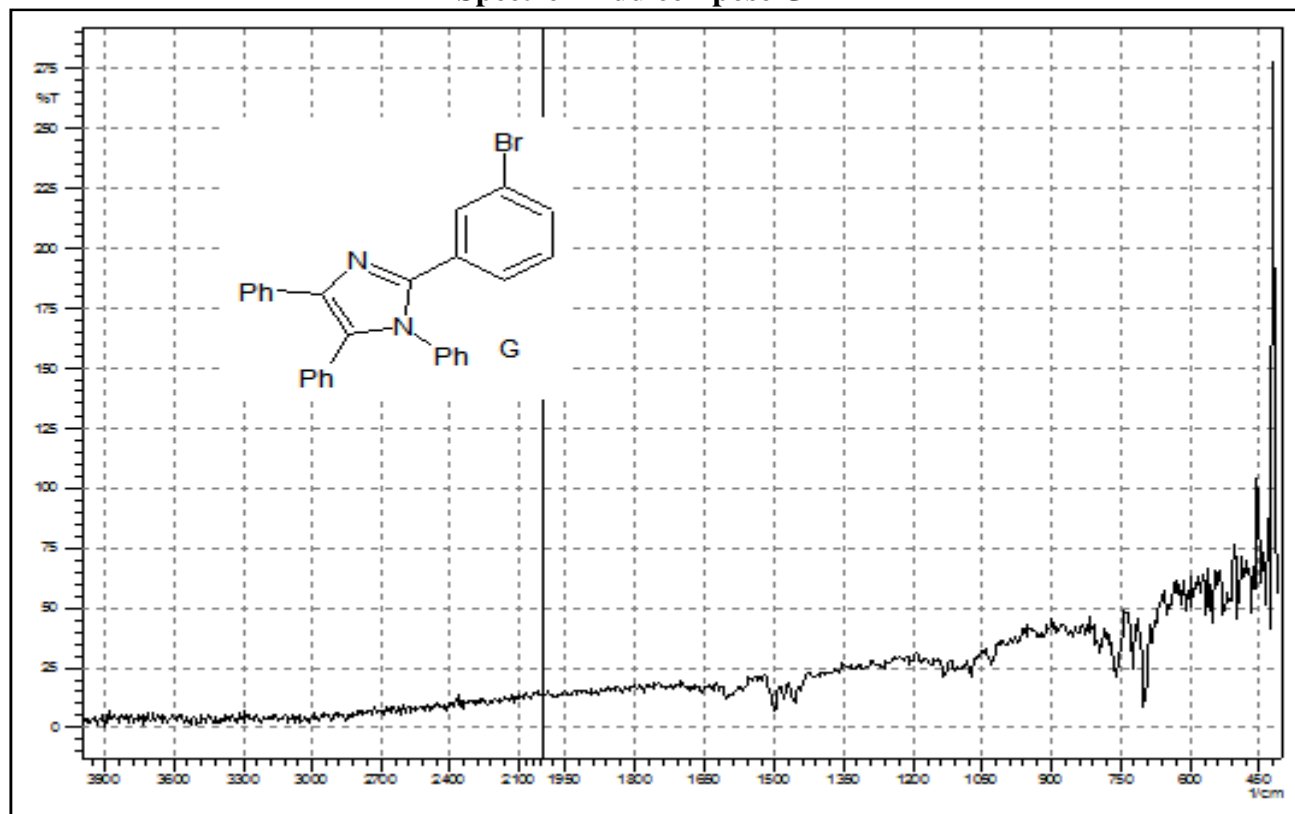
Spectre IR du composé F



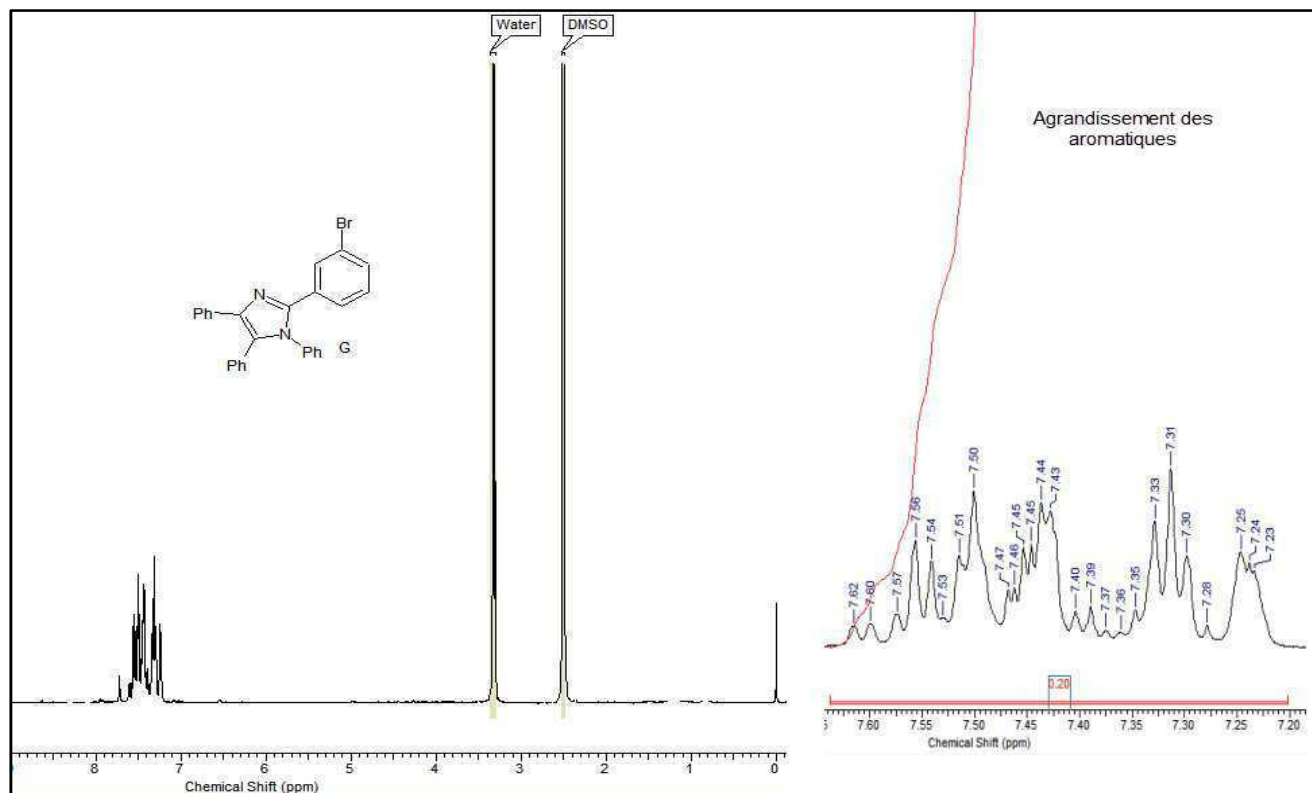
Spectre ¹H RMN du composé F



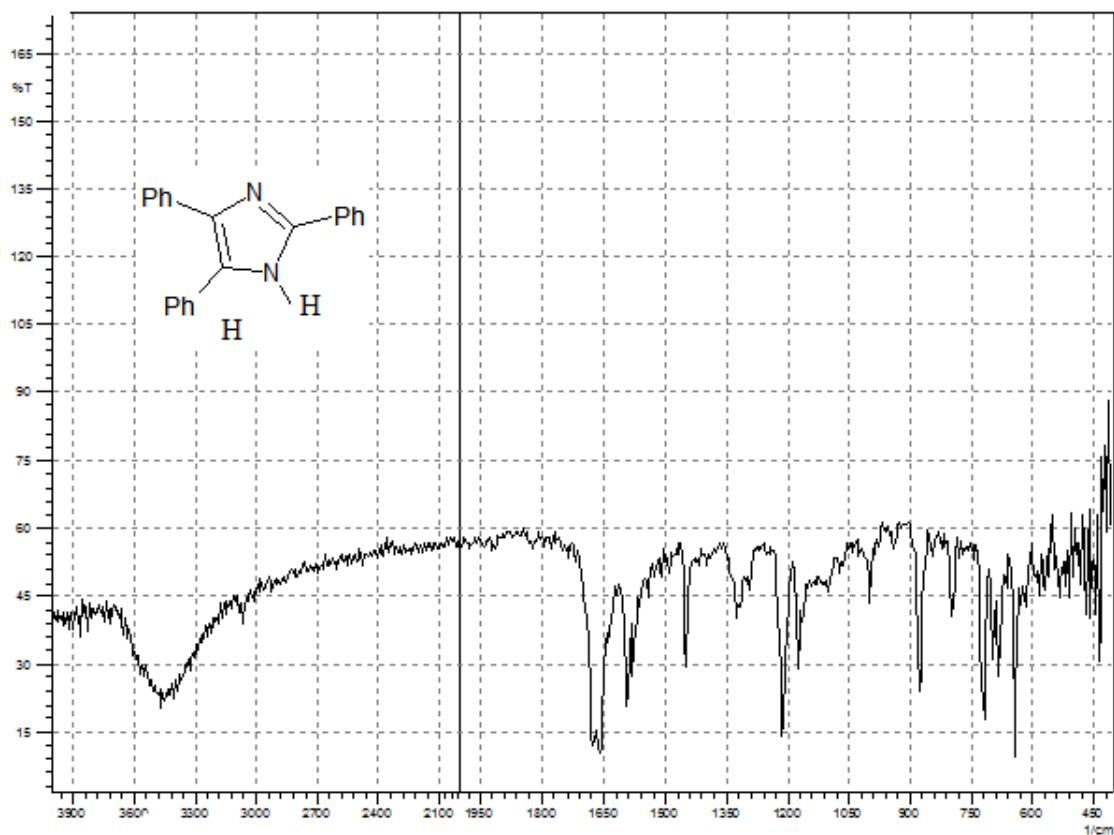
Spectre IR du composé G



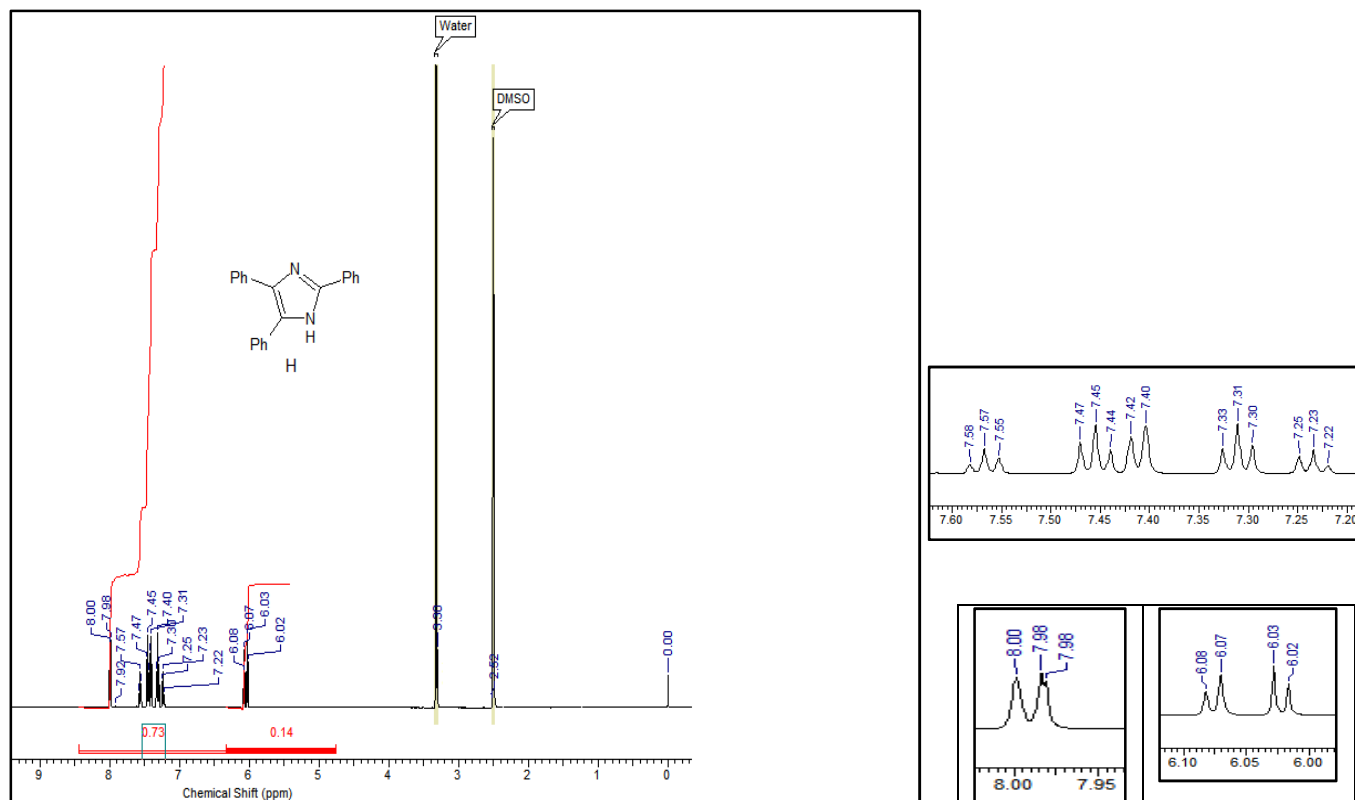
Spectre ¹HRMN du composé G



Spectre IR du composé H



Spectre ¹H RMN du composé H



Références

Références

- [1] Eicher, T., Seifried, H. The chemistry of Heterocycles: structure, reactions, synthesis and applications. 2nd ed. WILEY-VCH, 2000
- [2] René Milcent, Chimie Organique Hétérocyclique : structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels, EDP Sciences 2003, 524-572.
- [3] Subhasis Samai, Ganesh Chandra Nandi, Pallavi Singh, M.S. Singh, Tetrahedron, 65 (2009) 10155-10161.
- [4] Srinivas Kantevari, Srinivasu V.N. Vuppalapati, Dhanraj O. Biradar, Lingaiah Nagarapu, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 266 (2007) 109-113.
- [5] K. Siva kumar, A. Kathirvel, A. Lalitha, Tetrahedron Letters 51 (2010) 3018-3021.
- [6] Majid M. Heravi, Fatemeh Derikvand, Masoumeh Haghghi, Monatshefte für Chemie 139 (2008) 31-33.
- [7] Heinze, J. Baugartel, H. Zimmermann, H. Chem. Ber. 1968, 101, 3504–3516.
- [8] Majid M. Heravi, Khadijeh Bakhtiari, Hossein A-oskooie, Shima Taheri, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 263 (2007) 279-281.
- [9] Gropper ss. Smith. J.1, Groff, j.1. advanced nutrition and human metabolism. Belmont. (2005).
- [10] R. H. F. Manse. The alkaloids chemistry and physiology. 7 (1965) 673.
- [11] Edward F. Elslager, Franlin W. Short, Fran H. Tendic. Journal of Heterocyclic chemistry 5 (1968) 599-607.
- [12] Latijnhouwers M, de Wit PJ, Govers F. *Oomycetes and fungi: similar weaponry to attack plants*. Trends in Microbiology. 11 462-469.

- [13] D. Zampieri, M. G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermeglia, M. Ferrone and S. Pricl, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 7444–7458.
- [14] Zambrana, J.; Zambrana, F.; Neto, F.; Gonçalves, A.; Zambrana, F.; Ushirohira, J. "Agranulocytosis with tonsillitis associated with methimazole therapy". *Brazilian journal of otorhinolaryngology* **71** (2005) 374–377.
- [15] Chen-Izu Y, Xiao RP, Izu LT, Cheng H, Kuschel M, Spurgeon H, Lakatta EG. *Biophys. J.* **79** (2000) 2547–56.
- [16] TP. Préparation de Benzoïne, 4ème année chimie organique 2007.
- [17] Carl T. Wigal, Thiamine-Catalyzed Benzoine Condensation, Chemical Education Resources 2000.
- [18] Ayhan S. Demir, ömer Reis, *Tetrahedron* 60 (2004) 3803-3811.
- [19] Xiaobi Jing, Xin Pan, Zhen Li, Yaocheng Shi, chaoguo Yan, *Synthetic Communication*, 39 (2009) 492-496. Xiaobi.
- [20] Mazaahir Kidwai and Poonam Mothra, *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 5029–5031
- [21] Ramadan A. Mekheimer, Afaf M. Abdel Hameed, Seham A. A. Mansour, Kamal Usef Sadek, *Chinese Chemical Letters* 20 (2009) 812-814.
- [22] Majid M. Heravi, Fatemeh Derikv and, Fatemeh F. Bamoharram, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 263 (2007) 112-114.
- [23] Saeed Balalaie and Armin Arabanian, *Green Chemistry*, 2, 2000, 274-276.
- [24] Bahareh Sadeghi, Bi Bi Fatemeh Mirjalili, Mohammad M. Hashemi, *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 2575-2577.

- [25] Mazaahir Kidiwai, Poonam Mothsra, Vikas Bansal, Rishi K. Somvanshi, Abdul S. Ethayathulla, Sharmistha Dey, Tej P. Singh, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 265 (2007) 177-182.
- [26] G. V. M. Sharma, Y. Jyothi, P. Sree Lakshmi, *Synthetic Communications*, 36 (2006) 2991-3000.
- [27] Xi Cun Wang, Hai Peng Gong, Zheng Jun Quan, Lei Li, He Lin Ye, *Chinese Chemical Letters* 20 (2009) 44-47.
- [28] Saikat Das Sharma, Parasa Hazarika, Dilip Konwar, *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 2216-2220.
- [29] Lingaiah Nagarapu, Satyender Apuri, Srinivas Kantevari, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 266 (2007) 104-114.
- [30] Saeed Balalaie, a , Mohammed M. Hashemib, and Maryam Akhbarib, *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 1709–1711
- [31] Heinze, J. Bauägartel, H. Zimmermann, H. *Chem. Ber.*1968, 101, 3504–3516.
- [32] Citerio, L. Pocar, D. Saccarello, M. L. Stradi, R. *Tetrahedron* 1979, 35, 2375–2379.
- [33] Fabio Bellina, Silvia Canteruccio and Renzo Rossi, *Tetrahydron* 63 (2007) 4571-4624.
- [34] Woolhouse, A. D. *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 2059–2070.
- [35] Zhang, C. Moran, E. J. Woiwode, T. F. Short, K. M. Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 751–754.
- [36] Coskun, N. Tat, F. T. Güven, Ö .Ö .lkü, D.; Arici, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5407–5409.

- [37] Wiglenda, T. Ott, I. Kircher, B. Schumacher, P. Schuster, D. Langer, T. Gust, R. J. Med. Chem. 2005, 48, 6516–6521.
- [38] Houwing, H. A. Wildeman, J. van Leusen, A. M. Tetrahedron Lett. 1976, 17, 143–146.
- [39] Katritzky, A. R. Zhu, L. Lang, H. Denisko, O. Wang, Z. Tetrahedron 1995, 51, 13271–13276.
- [40] van Leusen, A. M. Wildeman, J. Oldenziel, O. H. J. Org. Chem. 1977, 42, 1153–1159.

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse des molécules à noyau imidazole susceptibles de présenter un intérêt biologique.

Dans la partie A, le premier chapitre porte sur les propriétés chimiques et l'intérêt biologique des imidazoles. Dans le deuxième chapitre, nous avons décrit les différentes méthodes de synthèse d'imidazoles hautement substitués.

Dans la partie B, nous avons préparé quelques dérivés d'imidazole hautement substitué par une simple réaction de condensation de benzoïne ou benzile, d'une aniline, d'aldéhydes aromatiques et d'acétate d'ammonium.

Mots clés : imidazole hautement substitué, imidazole trisubstitué, imidazole tétrasubstitué, benzoïne, benzile.

Abstract

The aim of this work is the synthesis of molecules containing imidazole ring, which may present a biological interest.

In part A, the first chapter focuses on the chemical and biological interest of imidazoles. In the second chapter, we described the various methods of synthesis of highly substituted imidazoles.

In part B, we have prepared some highly substituted imidazoles derivatives by a simple condensation reaction of benzoin or benzile, aniline, aromatic aldehydes and ammonium acetate.

Key words: highly substituted imidazoles, trisubstituted imidazole, tetrasubstituted imidazole, benzoin, benzyle.

ملخص:

الهدف من هذا العمل هو تحضير جزيئات تحتوي على حلقة الايميدازول التي قد تكون ذات فائدة بيولوجية. في المحور

الاول من الجزء الاول ركزنا على الخصائص الكيميائية و الاهمية البيولوجية للايميدازول.

في المحور الثاني قمنا بذكر اهم الطرق المستخدمة لتحضير مشتقات الايميدازول متعدد الاستبدال. في الجزء الثاني من

البحث قمنا بتحضير بعض مشتقات الايميدازول عن طريق تفاعل تكثيف بسيط للبنزوين او البنزيل. الانيلين. الالدهيدات

العطرية و خلات الامونيوم.

الكلمات الدالة: ايميدازول متعدد الاستبدال. ايميدازول ثلاثي الاستبدال. ايميدازول رباعي الاستبدال. البنزوين. البنزيل.