

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI CONSTANTINE**

**FACULTE DES SCIENCES EXACTES**

**DEPARTEMENT DE CHIMIE**

*N° d'ordre.....*

*Série.....*

**THESE**

**PRESENTEE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR 3<sup>ème</sup> CYCLE (LMD)  
EN CHIMIE**

**Option**

*Chimie Organique*

**THEME**

---

***Les Dérivés Poly-Hétérocycliques : les Halogénoimidazoles et  
Benzimidazole-Hétérocycles : Synthèse, Réactivité  
et Evaluation Biologique***

---

Par

**Melle ZAMA Sana**

Soutenu le ..... 2015 devant le jury

<b>Présidente</b>	F. BENAYACHE	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine
<b>Directeur de Thèse</b>	A. BELFAITAH	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine
<b>Examineur</b>	D. A. ROUAG	Pr. U. des frères Mentouri-Constantine
<b>Examineur</b>	S. KHELILI	Pr. U. Med Seddik Benyahia-Jijel
<b>Examineur</b>	N. BENALI CHERIF	Pr. U. Abbès Laghrour Khenchela

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

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

*A ma très chère sœur : Amira*

*A mes très chers frères : ahmad islam et mouhamed el mahdi*

*A mes chères amies : Iméne , Hasna , Souad, Manal.*

*A mes chers collègues ; avec lesquelles j'ai partagé des moments inoubliables pendant le travail : Anfel, Roumayssa, Sara, Chayma, Faiza, Zainabe.*

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

## **Remerciements**

**C**e travail a été réalisé au laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) au sein de l'équipe de recherche « synthèse de molécules à objectif thérapeutique » de l'Université des Frères Mentouri-Constantine.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur Ali BELFAITAH qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant toutes ces années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé, pour les conseils avisés et l'aide qu'il a su me prodiguer tout au long de ce parcours, ainsi que pour sa patience et sa compréhension.

Mes plus vifs remerciements et ma profonde gratitude vont également au Dr Bouraiou Abdelmalek, maître de conférences à l'Université Mentouri-Constantine, qui a activement participé à ce travail, pour le suivi et les conseils prodigués.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au professeur Lhassane Ismaili de l'UFR des sciences médicales et pharmaceutiques de l'université de Franche-Comté (France) pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2015. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour l'intérêt manifesté, la chaleur de son accueil, la confiance témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour. Mes remerciements vont également au Professeur J. L. Marco-Contelles et au Dr Mourad Chioua du laboratoire de Chimie Médicinale de l'IQOG (Instituto de Química Orgánica General) du CSIC de Madrid (Espagne), pour les analyses effectuées.

Ma profonde gratitude va également à Mme le Docteur C. Bentchoualadu laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, et à Mr le professeur N. Kacem Chaouche du laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne, Université des frères Mentouri-Constantine, pour les facilités accordées dans la réalisation des tests antimicrobiens.

Que Mr le Docteur Sofiane BOUACIDA de l'Unité de recherche CHEMS, Université des frères Mentouri-Constantine, soit assuré de toute ma reconnaissance pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à la spectroscopie des Rayons X.

Mes remerciements s'adressent aux professeurs Mme Fadila BENAYACHE présidente du jury et Messieurs Djamil-Azzedine ROUAG de l'université des frères Mentouri-Constantine, Smail Khelili de l'université Mohamed Seddik Benyahia-Jijel, et Nourredine Benali Chérif de l'université Abbès Laghrour-Khenchela membres de ce jury, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe « synthèse des molécules à objectif thérapeutique » SMOTH », Mmes Haiour Hasna, Ladraa Souheila, Boudine Hayette, Chelghoum Meryem et Benhassine Anfel, ainsi que MM Boulebd Houssein et Bouchouit Mehdi de l'unité de recherche CHEMS, qui ont su créer et entretenir par leur présence, une ambiance favorable à la recherche et par la même induire une émulation certaine et fructueuse.

## Généralités expérimentales

### Résonance magnétique nucléaire:

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier :

- Brüker avance DPX 250(250 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 62,9MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine.
- VARIAN Mercury spectromètres-300 ou -400 (300 MHz ou 400 MHz pour le proton et 75.4 ou 100 MHz pour le carbone-13), de l'institut de chimie organique générale du CSIC (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle  $\delta$  et exprimées en partie par millions (ppm). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).

*Les notations suivantes sont utilisées :* **s** : singulet, **s<sub>L</sub>**: singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé, **qd** : quadruplet dédoublé, **ddd** : doublet de doublet dédoublé.

### Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FTIR-8201 du laboratoire IR-UV-visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, et seules les fréquences significatives de bandes d'absorption de groupements fonctionnels majeurs sont citées et exprimées  $\text{cm}^{-1}$ . Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol.

### Spectrométrie de masse et analyse élémentaire :

Les analyses élémentaires (CHN) ont été effectuées sur un appareil Carlo-Erba CHNS / O. EA 1108 de l'institut de chimie organique générale du CSIC (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

### **Diffraction des rayons X :**

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD de l'unité de recherche CHEMS de l'université des frères Mentouri-Constantine. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å).

### **Point de fusion :**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler du département de chimie de l'institut des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, et n'ont pas été corrigés.

### **Chromatographies :**

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60F<sub>254</sub>. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 nm.

### **Solvants et réactifs :**

- Le 1,2-diméthoxyéthane (DME), le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur CaCl<sub>2</sub> puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Les amines (Et<sub>3</sub>N, *m*-anisidine, *isopropylamine*...) sont, en général, distillées sur hydrure de calcium (CaH<sub>2</sub>).
- Le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN) et le 1,2-dichloroéthane ont été distillés sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (pentoxyde de phosphore).
- L'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation. Les autres produits commerciaux ont été utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## Abréviations & Symboles utilisés :

Ac <sub>2</sub> O	Anhydride acétique
<i>AChE</i>	<i>Acétylcholine estérase</i>
AIBN	Azoisobutyronitrile
AlCl <sub>3</sub>	Chlorure d'aluminium
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
Br <sub>2</sub>	Dibrome
<i>BuChE</i>	<i>Butyrylcholine esterase</i>
[bmim]BF <sub>4</sub>	Butylméthylimidazolium tétrafluoroborate
[Hbim]BF <sub>4</sub>	1-Butylimidazolium tétrafluoroborate
CAN	Cérium ammonium nitrate
CCl <sub>4</sub>	Tétrachlorométhane
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
Célite	Agent de filtration à base de silice
Chloranil	2,3,5,6-Tétrachlorocyclohexa-2,5-diène-1,4-dione.
CMI (MIC)	Concentration minimale inhibitrice
CS <sub>2</sub>	Sulfure de carbone
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
D	Debye
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
[DBUH][OAc]	Liquide ionique DBU-AcOH
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylaniline
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthyl-4-aminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane (glyme)
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide

DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBP	Di- <i>tert.</i> butylpéroxyde
Eq	Équivalent
Et	Ethyle
Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
Ev	Electron-volt
F.D.A	Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation(USA)
FT-IR	Infra-rouge à transformée de Fourier
GEA (EWG)	Groupelement électroattracteur
HepG2	Cellules hépatiques humaine de type 2
Het	Hétérocycle
HNO <sub>3</sub>	Acide nitrique
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Acide sulfurique
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons (7reaction)
Hz	Hertz
I <sub>2</sub>	Diode
IC <sub>50</sub>	Concentration maximale inhibitrice mediane (50%)
Ils (LI)	Liquides ioniques
KI	Iodure de potassium
KSCN	Thiocyanate de potassium
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de potassium
LDA	Lithium di.isopropylamidure
MA	Maladie d' <i>Alzheimer</i>
Me	Méthyle
MHA	Milieu Müller-Hinton-Agar
MTT	Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-2 <i>H</i> -tétrazolium
MW	Micro-wave (micro onde)
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de sodium
NaOAc	Méthanolate de sodium
NaOEt	Ethanolate de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthylpipéridone
PBI	Polybenzimidazole
Ph	Phényle

Ph	Poids en hydrogène (mesure de l'acidité)
PPA	Acide polyphosphorique
Ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RTILs	Liquide ionique à température ambiante
RX	Rayons X
SAR	Relation structure-activité (structure-activityrelationship)
SEM	Triméthylsilyléthoxyméthyle
Sem	Erreur standard maximale
T.A ou T.amb	Température ambiante
TB	Tuberculose
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBHP	<i>Tert.</i> butylhydropéroxyde
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
THI	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-Acétyle-4(5)-(1,2,3,4-tétrahydroxybutyl)imidazole
TFA	Acide trifluoroacétique
T.fus	Température de fusion
TosMIC	Tosylméthylisocyanure
TMS	Tétraméthylsilane (Me <sub>4</sub> Si)
TPP	Triphénylphosphine (phosphane)
V.I.H	Virus de l'immunodéficience humaine

# Sommaire

<b>Avant propos</b>	<b>07</b>
 <b>Partie 1 : Les Halogénoimidazoles : Synthèse, Réactivité et Application</b>	
<b>1 Généralités :</b>	<b>12</b>
<b>2 Intérêt de quelques dérivés de l'imidazole</b>	<b>15</b>
2.1 L'imidazole et ses dérivés	15
2.2 Les nitroimidazoles :	21
2.3 Les halogénoimidazoles :	25
<b>3 Quelques méthodes de synthèse de l'imidazole et de ses dérivés.</b>	<b>27</b>
<b>4 Réactivité de l'imidazole :</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Réactions sur l'azote:</b>	<b>31</b>
4.1.1 Réactions acido-basiques :	31
4.1.2 La réaction d'alkylation et d'acylation	32
<b>4.2 Réaction d'addition électrophile sur les carbones du cycle</b>	<b>36</b>
4.2.1 La nitration et la sulfonation :	36
4.2.2 L'halogénéation :	37
4.2.3 La réaction d'acylation et d'alkylation	39
<b>4.3 Réaction d'addition nucléophile</b>	<b>43</b>
<b>4.4 La réduction, l'oxydation et la catalyse :</b>	<b>44</b>
<b>5 Résultats et discussion :</b>	<b>46</b>
<b>5.1 Préparation des matériaux de base :</b>	<b>46</b>
5.1.1 Fonctionnalisation du noyau imidazole :	46
5.1.1.1 La réaction de bromation :	46
5.1.1.2 La réaction d'iodation :	47
5.1.1.3 La bromation sélective de 1-méthylimidazole : préparation du 2-bromo-1-	47
méthylimidazole :	
5.1.1.4 Introduction du groupement nitro: préparation du 2-bromo-5-nitro- 1-	48
méthylimidazole :	
➤ Etude cristallographique du composé <b>6</b>	<b>50</b>
5.1.1.5 Préparation du 2,4,5-tribromo-1 <i>H</i> -imidazole:	51
➤ Etude cristallographique du composé <b>7</b>	<b>52</b>

➤ Etude cristallographique du composé <b>8d</b>	53
<b>5.2 Synthèse et étude de la réactivité des sels d'imidazolium :</b>	<b>55</b>
5.2.1 Préparation de la bromoacétone et les dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone :	55
5.2.1.1 Préparation de dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone :	55
5.2.1.2 Préparation du 1-bromopropa-2-one :	57
5.2.2 Préparation des sels d'imidazolium	57
5.2.2.1 A partir de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazole :	57
5.2.2.2 A partir du 2-bromo-1-méthylimidazole :	59
➤ Etude cristallographique des composés <b>17a</b> et <b>17b</b>	<b>61</b>
<b>5.3 Réactivité des sels d'imidazolium : synthèse de composés bicycliques méso-ioniques :</b>	<b>62</b>
5.3.1 A partir des sels de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazolium	63
5.3.2 A partir des sels du 2-bromo-1-méthylimidazolium : préparation des thiazolo[3,2- <i>a</i> ]imidazoles :	64
➤ Etude cristallographique du composé <b>18a</b>	<b>65</b>
5.3.3 Addition de KSCN/Et <sub>3</sub> N aux sels du 2-bromo-1-méthylimidazolium:	68
➤ Etude cristallographique du composé <b>19a</b>	<b>69</b>
5.3.4 Addition d'arylamine aux sels de 2-bromo-1-méthylimidazolium : préparation de bromure de 2-arylamino-1-méthylimidazolium :	70
➤ Etude cristallographique de composé <b>20c</b>	<b>73</b>
<b>5.4 Préparation de dérivés d'halogénoimidazole fonctionnalisés.</b>	<b>74</b>
5.4.1 Préparation de dérivés d'imidazole poly-substitués : <i>N</i> -alkylation des dérivés de 4,5-dihalogénoimidazole :	74
➤ Etude cristallographique des composés <b>22a</b> et <b>22c</b>	<b>76</b>
<b>5.5 Evaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés d'halogénoimidazole fonctionnalisés.</b>	<b>77</b>
5.5.1 Méthodes de diffusion en milieu solide.	78
5.5.1.1 Méthode de diffusion par la technique des disques :	78
5.5.1.2 Méthode de diffusion par la technique des puits ou en cylindre :	79
5.5.1.3 Méthodes de dilution en milieu liquide :	79
5.5.2 Micro-organismes étudiés :	79
5.5.2.1 Les bactéries pathogènes pour l'être humain :	80
5.5.2.2 Les bactéries phytopathogènes :	80
5.5.2.3 Les levures :	80
5.5.3 Méthodologies utilisées pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne :	81
5.5.3.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement	81
5.5.3.2 Méthode des disques :	82

5.5.3.3 Méthode des puits :	83
5.5.3.4 Détermination de la CMI	83
5.5.4 Tests antimicrobiens : résultats et discussion	84
<b>6 Conclusion</b>	<b>88</b>
<b>7 Partie expérimentale</b>	<b>89</b>
7.1 La réaction d'halogénéation	89
7.1.1 Préparation des 4,5-dihalogénoimidazoles	89
a) La réaction de bromation: préparation de <b>1a</b> et <b>1b</b>	89
b) La réaction d'iodation: préparation de <b>2a</b> et <b>2b</b>	90
7.1.2 La bromation sélective du 1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazole :	91
a) Préparation de 2-bromo-1-méthylimidazole ( <b>3</b> )	91
b) Préparation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole ( <b>6</b> )	92
7.1.3 Préparation du 2,4,5-tribromo-1 <i>H</i> -imidazole ( <b>7</b> )	93
7.2 La réaction de <i>N</i> -méthylation, préparation de dérivés de 4,5-dihalogéno-1-méthyl-4,5-dihalogéno-1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazole ( <b>8a-8d</b> )	94
7.3 Préparation de dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone et de la bromoacétone ( <b>9-15</b> )	96
7.4 La réaction de quaternisation : préparation des sels d'imidazolium ( <b>16a-16d</b> ) et ( <b>17a-</b>	99
<b>7.5</b> Synthèse des thiazolo[3,2- <i>a</i> ]imidazoles ( <b>18a-18h</b> )	104
7.6 Synthèse de <i>N</i> -phénacylimidazole-2-thione ( <b>19a-19b</b> )	108
7.7 Synthèse de bromures de 2-amino-1-méthylimidazolium ( <b>20a-20e</b> )	110
➤ <i>Obtention du 1-méthyl-3-(2-oxo-2-phényl)-1H-imidazol-2(3H)-one</i> ( <b>21</b> )	112
7.8 Synthèse des dérivés d'halogénoimidazole- <i>N</i> -fonctionnalisés ( <b>22a-22f</b> ), ( <b>23a-23c</b> ), ( <b>24a-24c</b> ), ( <b>25a-25c</b> ) et ( <b>26a-26c</b> )	113

## **Partie 2 : Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques et autres analogues de composés bioactifs à base de 1-méthylbenzimidazole**

<b>1 Introduction</b>	<b>122</b>
<b>2 Caractéristiques générales du noyau benzimidazole</b>	<b>123</b>
<b>3 Quelques méthodes de préparation de dérivés du benzimidazole</b>	<b>125</b>
<b>4 Les dérivés du benzimidazole : intérêt et application</b>	<b>128</b>
<b>5 Résultats et discussion</b>	<b>132</b>
5.1 Préparation des matériaux de base et intermédiaires-clé:	132
5.1.1 Préparation du 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthanol	132
5.1.2 Méthylation du 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthanol	132
5.1.3 Préparation du 1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazole-2-carbaldéhyde	133
5.1.4 Préparation du 2-((1-méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthylène)malononitrile	133

<b>5.2</b>	<b>Préparation des hybrides 1-méthylbenzimidazole-4<i>H</i>-pyrane:</b>	<b>134</b>
5.2.1	Addition de composés à méthylène activé	134
5.2.1.1	Addition de l'acétoacétate d'éthyle	136
5.2.1.2	Addition de la dimédone	136
5.2.1.3	Addition de l'acétylacétone	136
5.2.2	Addition d'alcool aromatique	138
5.2.2.1	Addition de la 2,4-dihydroxyacétophénone	138
5.2.2.2	Addition de dérivés du naphthol	139
<b>5.3</b>	<b>Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[<i>d</i>]imidazole-1,4-dihydropyridine :</b>	<b>141</b>
<b>5.4</b>	<b>Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[<i>d</i>]imidazole-quinazoline :</b>	<b>144</b>
5.4.1	Préparation de 2-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline	144
5.4.2.	Préparation du dérivé de la quinazolin-4(3 <i>H</i> )-one	147
<b>5.5</b>	<b>Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[<i>d</i>]imidazole-pyridine :</b>	<b>148</b>
<b>5.6</b>	<b>Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[<i>d</i>]imidazole-pyrrolidine :</b>	<b>152</b>
<b>5.7</b>	<b>La tacrine et ses analogues :</b>	<b>155</b>
5.7.1	La maladie d' <i>Alzheimer</i> e la <i>Tacrine</i>	156
5.7.2	La Tacrine et les modifications structurales	158
5.7.3	La Tacrine et ses dérivés hybrides	158
5.7.4	La réaction de <i>Friedländer</i> et les analogues de la Tacrine	161
5.7.5	Préparation de quelques analogues : les 1-méthylbenzimidazole- <i>Tacrine</i>	162
5.7.6	Evaluation de l'hépatotoxicité de quelques dérivés hybrides hybrides-1-méthyl	162
	benzimidazole-hétérocycle	
<b>6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>166</b>
<b>7</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>167</b>
<b>7.1</b>	<b>Préparation des matériaux de départ et autres intermédiaires-clé :</b>	<b>167</b>
7.1.1	Préparation de 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthanol ( <b>27</b> )	167
7.1.2	Préparation du (1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-yl) méthanol ( <b>28</b> )	167
7.1.3	Préparation de 1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazole-2-carbaldéhyde ( <b>29</b> )	168
7.1.4	Préparation de 2-((1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-yl) méthylène)	168
	malononitrile ( <b>30</b> )	
<b>7.2</b>	<b>Préparation d'hétérocycles liés au benzimidazole:</b>	<b>169</b>
7.2.1	Préparation de dérivés hybrides 4 <i>H</i> -pyrane-benzimidazole:	169
7.2.1.1	Addition de composés à méthylène activé: obtention des composés ( <b>31-33</b> )	169
7.2.1.2	Addition d'alcool aromatique: préparation du composé ( <b>34</b> )	172
7.2.1.3	Préparation des hybrides naphthopyrane-benzimidazole ( <b>35</b> ) et ( <b>36</b> )	172

7.2.2 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[ <i>d</i> ]imidazole-1,4-dihydropyridine:	<b>174</b>
7.2.2.1 La réaction de Hantzsch : préparation des composés (38) et (39)	<b>175</b>
7.2.3 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[ <i>d</i> ]imidazole-quinazoline :	<b>176</b>
7.2.3.1 Préparation du dérivé de la quinazoline (40)	<b>176</b>
7.2.3.2 Préparation du dérivé de la quinazolin-4(3H)-one (41)	<b>177</b>
7.2.4 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[ <i>d</i> ]imidazole-pyridine (42a-42c)	<b>177</b>
7.2.5 La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : préparation des hybrides	<b>180</b>
1- méthylbenzo[ <i>d</i> ]imidazole-pyrrolidine :	
7.2.5.1 Préparation des composés (43-45)	<b>180</b>
7.3 Préparation des dérivés hybrides 1-méthylbenzimidazole-tacrine (46-48)	<b>182</b>

## **Conclusion générale & perspectives** **186**

Formulaire

Annexes

Résumés

**« AVANT-PROPOS »**

**L**e rôle des composés hétérocycliques est devenu de plus en plus important ces dernières années particulièrement dans la conception de nouvelles classes de composés à activité démontré aussi bien dans le domaine médicinal et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...).<sup>1</sup> La diversité structurale et le nombre impressionnant de composés à base d'hétérocycles (sur près de 20 millions de produits chimiques répertoriés plus de la moitié contiennent au moins un hétérocycle), et leur utilité avérée dans plusieurs domaines, font de ces derniers des matériaux importants et incontournables dans la recherche de composés à activité utile aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale et appliquée, que dans le domaine industriel. Ce réservoir déjà très riche est appelé à s'étendre et se diversifier encore plus.

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique,<sup>2</sup> et les multiples applications de ces composés découverts récemment, soulignent l'importance de ces molécules.

Les structures hétérocycliques principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable.<sup>3</sup>

L'une des stratégies les plus efficaces actuellement poursuivie est l'introduction de modifications (mineures ou majeures) dans la structure d'une substance bioactive d'origine naturelle ou synthétique, afin de maximiser les propriétés pharmaco-cinétiques et pharmacodynamiques souhaitables, et de réduire au minimum les propriétés indésirables de cette substance.

<sup>1</sup> (a) Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis"; Ed. Wiley-VCH: New York, 2011, pp. 299-339; (b) Lednicer, D. "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2007, Vol.7, pp. 84-216; (c) Lee, V.; Hecker, S. *J. Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 521-542.

<sup>2</sup> Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1; Ed. Hassner, A.; eds. J. Wiley & Sons. New York, 1983, p. 11.

<sup>3</sup> (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals"; 11<sup>th</sup> ed.; Ed. Merck & Co. 1989; (b) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; oft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; (c) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687; (d) Gaudernak, E.; Seipelt, J.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro*, **2002**, *76*, 6004; (e) Inda, A.; Nishino, H.; Kuchide, M.; Takayasu, J.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Okuda, M.; Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282.

L'introduction de fonctionnalités nouvelles dans des composés hétérocycliques bioactifs a été largement utilisée dans la préparation de composés plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires indésirables.

Dans ce contexte, on notera également que le remplacement de groupement aryles par des isostères (pyridine, pyrane, quinoléine, imidazole... et autres composés apparentés) par exemple, a souvent été utilisé dans la conception de molécules nouvelles possédant des activités biologiques similaires et/ou améliorées, et présentant des changements parfois spectaculaires en termes de stabilité, de toxicité ou de sélectivité.

Depuis quelques années notre laboratoire (*PHYSYNOR*) et particulièrement notre équipe de recherche « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (*SMOTH*), a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau quinoléine,<sup>4</sup> et dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne remarquable.<sup>5</sup>

De par les résultats probants obtenus dans le domaine de la chimie des quinoléines, notre équipe de recherche a récemment développé un nouvel axe de recherche consacré à la exclusivement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau imidazole (benzimidazole), ce type de composés constituant une classe de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée.<sup>6</sup>

---

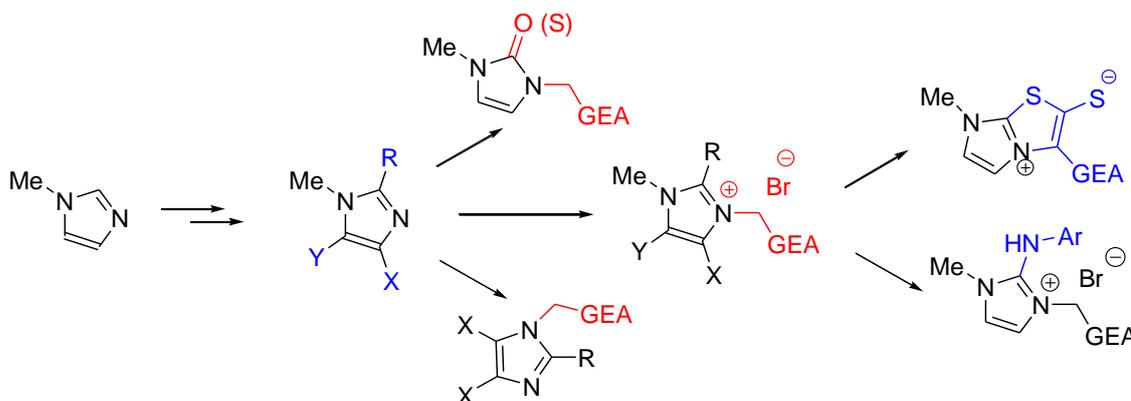
<sup>4</sup> (a) Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 749-752; (b) Hayour, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Berrée, F.; Carboni, B.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4868-4871; (c) Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-377; (d) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Op. Org. Chem. J.* **2010**, *4*, 1-7; (e) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 329-333; (f) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 2779-2788.

<sup>5</sup> (a) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 94-99; (b) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 309-313; (c) Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255

<sup>6</sup> (a) Ganellin, C. R. *Drug Discov. Dev.* **2006**, *1*, 295-311; (b) Silverman, R. A. "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"; Ed. Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, 2004, p. 159; (c) Katritzky, R. A.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Ed. Pergamon Press, 1984, Vol. 5, 469-498.

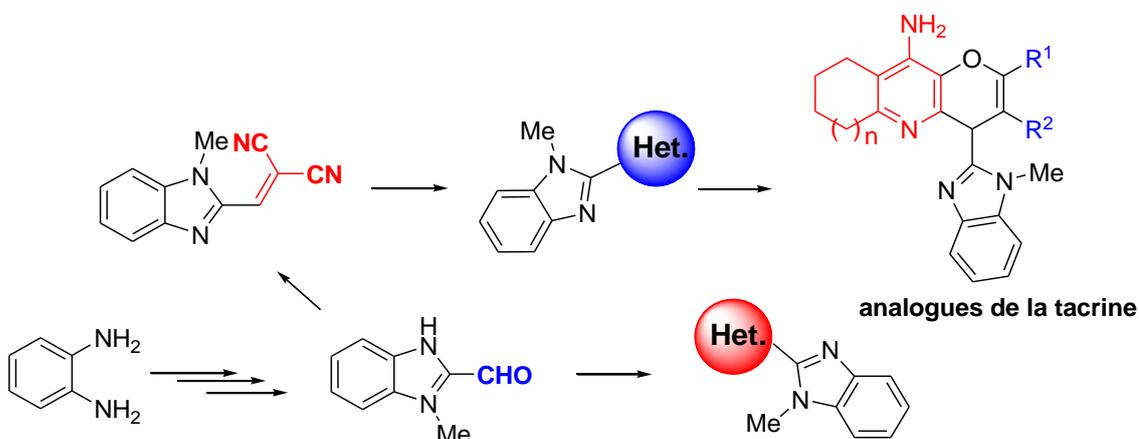
## Stratégies de synthèse

La stratégie globale établie dans ce cadre est basée fondamentalement sur l'utilisation des matériaux de base facilement accessibles, de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces, et de mise en œuvre facile, dans la préparation de composés contenant comme structure de base un noyau imidazole hautement substitué et porteur de fonctionnalités diverses, et autres composés méso-ioniques bi-cycliques. La figure ci-dessous rassemble l'ensemble des travaux envisagés



**Figure A** : Les dérivés de l'imidazole fonctionnalisés

De même le couplage d'entité hétérocyclique hautement fonctionnalisée avec le noyau 1-méthylbenzimidazole peut être envisagé comme un échafaudage hybride de molécules qui pourraient posséder certaines activités biologiques, et peut également être utilisé comme intermédiaire-clé dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs. L'ensemble des travaux envisagés est résumé dans la figure ci-après.



**Figure B** : Les dérivés hybrides 1-méthylbenzimidazole-hétérocycle fonctionnalisés

*Nous exposerons au cours de cette thèse :*

- ❖ L'intérêt et l'utilisation des dérivés de l'imidazole principalement dans le domaine biologique et médicinale, ainsi que les différentes méthodes de synthèse de dérivés poly-substitués dont particulièrement les halogénoimidazoles. Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation de ces dérivés et autres sels de 4,5-dihalogénoimidazolium hautement fonctionnalisés seront également exposés et commentés (Partie 1).
- Les résultats obtenus dans l'évaluation biologique (tests antimicrobiens) de dérivés de 4,5-dihaloimidazoles et de 2,4,5-tribromoimidazoles seront exposés et commentés (Partie 1).
- ❖ Différents types d'hétérocycles de structure diversifiée et hautement fonctionnalisés tels que les 4*H*-pyrane, 1,4-dihydropyridines, quinazolines, pyrrolidine, et autres pyridines... seront associés au motif 1-méthylbenzimidazole. Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation des intermédiaires-clé nécessaires et de chacun des composés hybrides, seront précédés par la description des méthodes de synthèse les plus appropriées à chacun de ces hétérocycles, et discutés (Partie 2).
- La synthèse de dérivés analogues du point de vue structural de la *Tacrine* sera également explorée. Quelques dérivés hybrides 1-méthylbenzimidazole-4*H*-pyrane hautement fonctionnalisés seront préparés, caractérisés et leur hépatotoxicité évaluée.
- ❖ Chacune de ces deux parties sera suivie par la description des différentes procédures et autres protocoles expérimentaux utilisés, ainsi que par les résultats spectroscopiques et autres caractéristiques physiques des composés préparés.

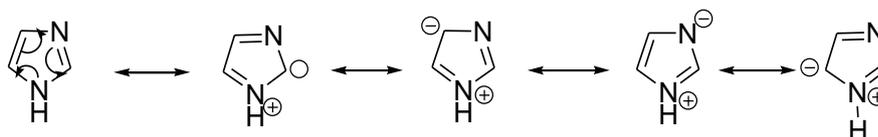
Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications parues : *Tetrahedron Letters* (02), et *Acta crysta. E* (01) dont les copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques internationales.

***«Partie 1»***

***Les halogénoimidazoles :  
Synthèse, Réactivité et Application***

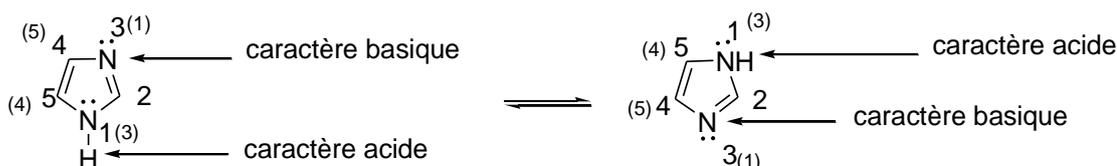
## 1 Généralités :

L'imidazole ou 1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène est un cycle à cinq chaînons qui contient deux atomes d'azote séparé par un atome de carbone. De structure plane, l'imidazole est un composé aromatique qui présente une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Parmi les 6 électrons délocalisés, (figure 1) une paire d'électrons est fournie par un atome d'azote et 4  $\pi$ , comme dans le pyrrole. Dans la mesure où les 6 électrons sont répartis sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit «  $\pi$ -excédentaire ».



**Figure 1 :** Forme limites de l'imidazole

Ainsi, l'imidazole a un caractère basique assez fort ( $pK_a$  de l'acide conjugué = 7,00) et un caractère acide faible ( $pK_a$  = 14,52), mais plus élevé que ceux du pyrrole, de l'éthanol, et autres 1,3-oxazole et thiazole.



**Figure2 :** Caractère amphotère de l'imidazole

Ce caractère amphotère de l'imidazole non substitué en position 1 a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 à la position 3 et inversement,<sup>7</sup> 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 l'éthyle, le composé sera dénommé 4(5)-éthylimidazole en raison de l'équilibre rapidement établi entre les deux formes tautomères en solution (Figure3). La prédominance d'untautomère est parfois observée, c'est le cas du 4-nitroimidazole et du 5-méthoxyimidazole.

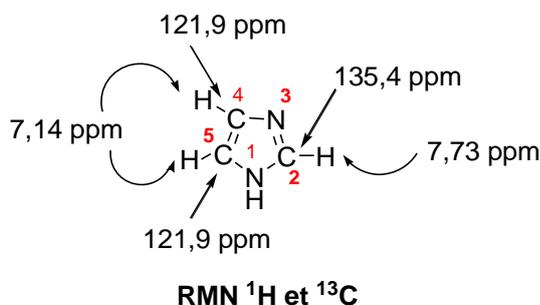
<sup>7</sup> Schmidtchen, P.P. "Bioorganic Chemistry: Models and Applications"; Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000.

Cette tautomérie se retrouve aussi dans les imidazoles mono ou di-substitués en position 4 et/ou 5 et non substitués en position 1.



**Figure 3 :** La tautomérie annulaire

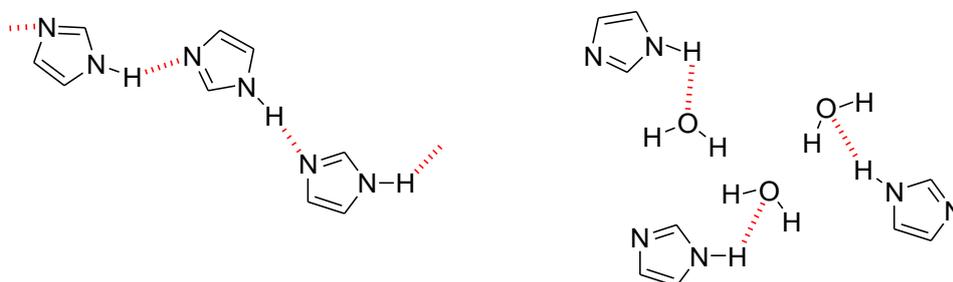
Pour l'imidazole, cette tautomérie explique les déplacements chimiques ( $\delta$ ) identiques en RMN du proton à 7,14 ppm pour les hydrogènes en position 4 et 5, et un phénomène semblable pour les déplacements chimiques en RMN du carbone 13, à 121,9 ppm pour les deux carbones en position 4 et 5.



**Figure 4 :** Caractéristiques spectroscopiques de l'imidazole

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, des oxazoles et thiazoles correspondants. Cela est principalement dû à la formation de ponts «hydrogène» intermoléculaires, liés au caractère amphotère (ou donneur-accepteur) de cet hétérocycle. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaisons N-H---OH<sub>2</sub>.

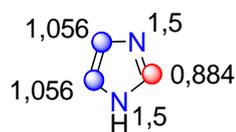
En phase solide, ces composés sont associés sous forme de chaînes très structurées qui composent le système « fibreux » dans les cristaux.<sup>8</sup> En biologie, au pH physiologique, l'imidazole fonctionne à la fois comme accepteur et donneur de proton au site actif de toute une variété d'enzymes.<sup>9</sup>



**Figure 5 :** Liaisons intermoléculaires par « pont » hydrogène

L'énergie d'ionisation calculée de l'imidazole est de 8,78 eV. Le moment dipolaire de l'imidazole en phase gazeuse est de 3,70 D, ce qui suppose 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.

Le calcul des densités électroniques montre que les atomes d'azotes ont la plus forte densité électronique parmi les cinq atomes du cycle. Les carbones en positions 4 et 5 ont la même densité électronique, la quelle est plus élevée que celle du carbone 2. Cela suppose théoriquement que les attaques des réactifs électrophiles seront orientées vers les atomes d'azote ou en position 4 et/ou 5, et celles des réactifs nucléophiles en position 2.<sup>10</sup>



densités électroniques

**Figure 6 :** Sites favorables à une attaque électrophile/nucléophile

<sup>8</sup> Bladh, K. W.; Bideaux, R. A.; Anthony-Morton, E.; Nichols, B. G. "The Handbook of Mineralogy: Mineralogical Society of America"; Ed. Cambridge University Press, 2000, Vol. 4.

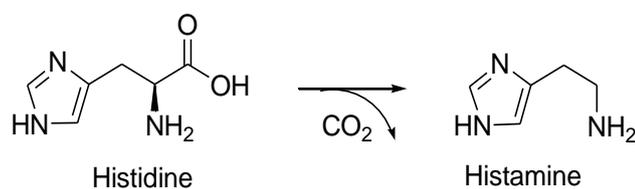
<sup>9</sup> (a) Sato, Y.; Onozaki, Y.; Sugimoto, T.; Kurihara, H.; Kamijo, K.; Kadowaki, C.; Tsujino, T.; Watanabe, A.; Otsuki, S.; Mitsuya, M.; Iida, M.; Haze, K.; Machida, T.; Nakatsuru, Y.; Komatani, H.; Kotani, H. Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678; (b) Lin, W.; Long, L.; Yuan, L.; Cao, Z.; Chen, B.; Tan, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5577-5588; (c) Tong, Y. P.; Zheng, S. L.; Chen, X. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3734-3741.

<sup>10</sup> Newcome, G. R.; Paudler, W.W. "Contemporary Heterocyclic Chemistry"; Ed. John Wiley & Sons, New York, 1982.

## 2 Intérêt de quelques dérivés de l'imidazole :

### 2.1 L'imidazole et ses dérivés

L'imidazole et ses dérivés sont des composés présents dans bon nombre de molécules d'intérêt biologique (purine, guanosine, adénine, histidine, et autres protéines et hormones associées...),<sup>11</sup> et entrent dans la structure de nombreux principes actifs pharmaceutiques.<sup>12</sup> Le plus important d'entre eux est sans aucun doute "l'Histidine". Le noyau imidazole de cet amino acide essentiel naturel joue un rôle vital dans les réactions qui se produisent au niveau des sites actifs de certaines enzymes. Le composé résultat de la décarboxylation enzymatique de l'histidine est l'histamine qui présente une activité pharmacologique puissante, la quelle se traduit par un grand nombre d'effets, dont entre autres la dilatation des vaisseaux capillaires. Une libération exagérée d'histamine, qui est une composante de la toxine responsable d'allergies, est à la base de la réaction allergique.<sup>13</sup> Ainsi les médicaments antihistaminiques sont des composés qui s'opposent précisément aux effets de l'histamine (Figure 7).



**Figure 7 :** Biotransformation de l'Histidine

La structure imidazole est rencontrée dans de nombreux composés à utilité thérapeutique avérée.<sup>14</sup> Le Ketoconazole (Nizoral®) est utilisé dans le traitement des infections de la peau,<sup>15</sup> le Miconazole et le Clotrimazole (Canesten®) possèdent des propriétés antifongiques.<sup>16</sup> L'imidazole apparaît également dans la structure de quelques

<sup>11</sup> (a) Boiani, M. Gonzalez, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) de Luca, L. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) Du, H.; He, Y.; Rasapalli, S.; Lovely, C. J. *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) Das, A.; Trammell, S. A.; Hecht, M. H. *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) Ataie, G.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Saboury, A. A.; Hakimelahi, G. H.; Hwu, J. R.; Tsay, S. C. *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33; (f) Pozharskii, A. F. "Heterocycles in Life and Society"; Ed. John Wiley & Sons, 1997.

<sup>12</sup> (a) Brown, E. G. "Ring Nitrogen and Key Biomolecules"; Ed. Kluwer Academic Press, 1998; (b) Grimmett, M. R.; Katritsky, A. R. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Ed. Pergamon Press, Oxford, 1996, Vol.3.

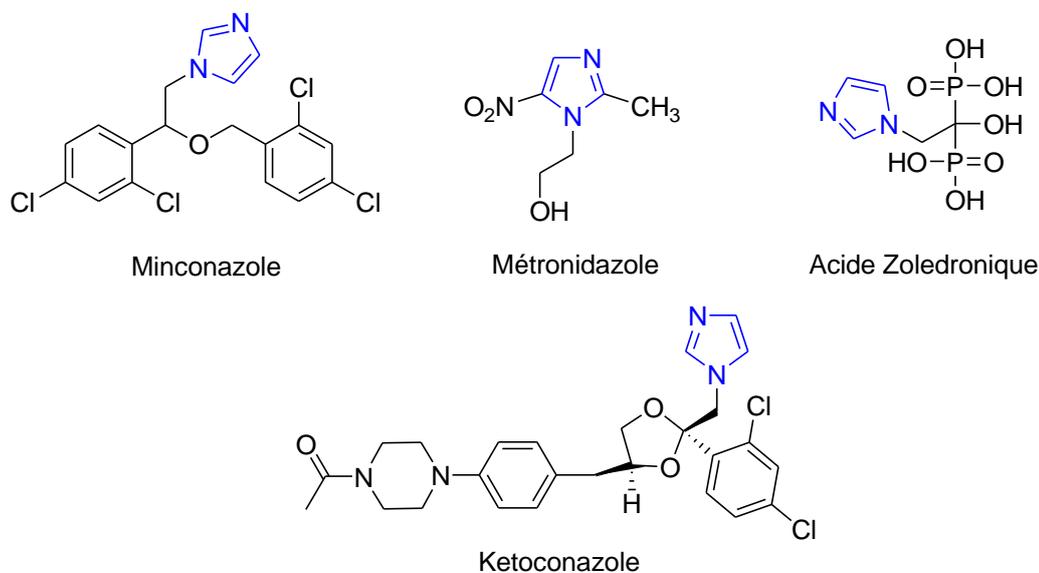
<sup>13</sup> Crouch, R. D.; Howard, J. L.; Zile, J. L.; Barker, K. H. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1658-1660.

<sup>14</sup> Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119-1140.

<sup>15</sup> Greenblatt, H. K.; Greenblatt, D. J. *J. Clin. Pharma.* **2014**, *54*, 1321-1329.

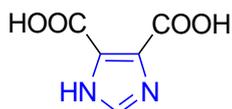
<sup>16</sup> Zampieri, D.; Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Scialino, G.; Fermeglia, M.; Ferrone, M.; Pricl, S. *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.

anticancéreux,<sup>17</sup> tel que le Métronidazole, la Mercaptopurine et autre acide Zoledronique. La figure ci-dessous regroupe quelques substances biologiquement actives.



**Figure 8 :** Quelques composés bioactifs

L'acide 1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylique (Figure 9) est un intermédiaire très efficace dans la synthèse de molécules bioactives. Les amides dérivés de cet acide par exemple, ont des effets stimulants sur le système nerveux central, et sont aussi utilisées en thérapeutique comme sédatifs (calmants). L'acide 4-amino-1*H*-imidazole-5-carboxylique est un intermédiaire-clé dans la synthèse de dérivés de la purine, et constitue également un block de construction pour la synthèse de pénicillines et autres céphalosporine semi-synthétiques.<sup>18</sup>



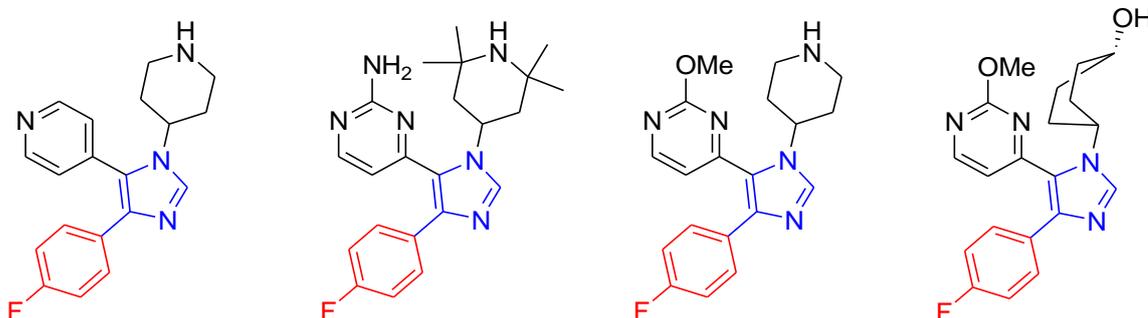
Acide 1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylique

**Figure 9 :** Un précurseur de substances bioactives

<sup>17</sup> (a) Refaat, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949-2956; (b) Aleksandrova, E. V.; Kochergin. P. M. *Pharma. Chem. J.* **2010**, *44*, 381-386.

<sup>18</sup> Dockner, T.; Kempe, U.; Frank, A. *US Patent*, 4,550,176, 29 Oct. 1985.

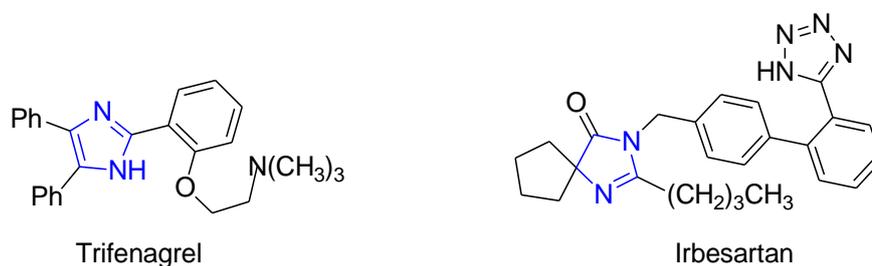
Des dérivés de 4-(4-fluorophényl)-1,5-disubstitué-imidazole (Figure 10) sont également utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et sont des inhibiteurs de la *Kinase* P38.<sup>19</sup>



**Figure10** :4,5-diaryl-*N*-alkylimidazoles à activité biologique avérée

Certains dérivés de 4(5)-aryl-1*H*-imidazoles sont décrits comme de puissants inhibiteurs *in vitro* de la  $\beta$ -glucosidase,<sup>20</sup> et plusieurs 4(5)-aryl-2-hétéroaryl-1*H*-imidazoles ont montré des propriétés anti-inflammatoires remarquables.<sup>21</sup>

Des 2,4,5-triaryl-1*H*-imidazole sont présents également dans certaines molécules biologiquement actives comme le Trifenagrel qui inhibe la formation de l'arachidonate et du collagène, alors que l'Irbesartan est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (Figure 11).<sup>22</sup>



**Figure 11** : Autres exemples de substances bioactives

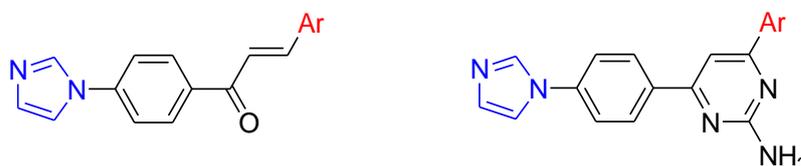
<sup>19</sup> Sisko, J.; Mellinger, M. *Pure Appl.Chem.* **2002**, 74, 1349-1357.

<sup>20</sup> Li, Y. K.; Hsu, H. S.; Chang, L. F.; Chen, L. F. *J. Biochem.* **1998**, 123, 416.

<sup>21</sup> Suzuki, M.; Maeda, S.; Matsumoto, K.; Ishisuka, T.; Iwasawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3111.

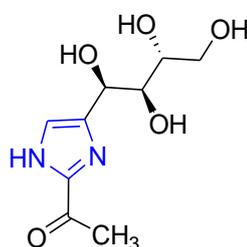
<sup>22</sup> O'Neil, M. J.; Smith, A.; Hackelman, P. E.; Rahway, N. J. "The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals"; 13<sup>th</sup> ed.; Eds. Merck & Co. 2001, p. 914.

Toute une variété de dérivés hybrides imidazole-chalcone et -4-phénylpyrimidines a été préparé par Pardar, et al.<sup>23</sup> puis ces composés ont été soumis à une évaluation de leur activité antibactérienne envers *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas vulgaris*. Ils ont trouvé que les composés les plus actifs sont ceux qui portent un groupement méthyle, chlore, méthoxyle ou diméthylamine en position 4 du cycle aromatique (Figure 12).



**Figure 12 :** Composés hybrides imidazole-chalcones et -4-phénylpyrimidines

Le (1*R*,2*S*,3*R*)-2-acétyl-4(5)-(1,2,3,4-tétrahydroxybutyl)imidazole (THI) (Figure 13) est un constituant du caramel (couleur III) qui abaisse la numération des lymphocytes du sang chez les souris et les rats.<sup>24</sup> Administré en faible quantité (par exemple 1 à 50 ppm dans l'eau de boisson), le THI produit une lymphopénie, apparemment sans effet toxique chez le rat et la souris, et il est capable d'affecter la compétence immunitaire chez le rat.<sup>25</sup> Le THI a également été rapportée pour empêcher le développement du diabète spontané et induit par le cyclophosphamide, chez des souris diabétiques non obèses.<sup>26</sup>



**Figure 13 :** Un composé optiquement actif

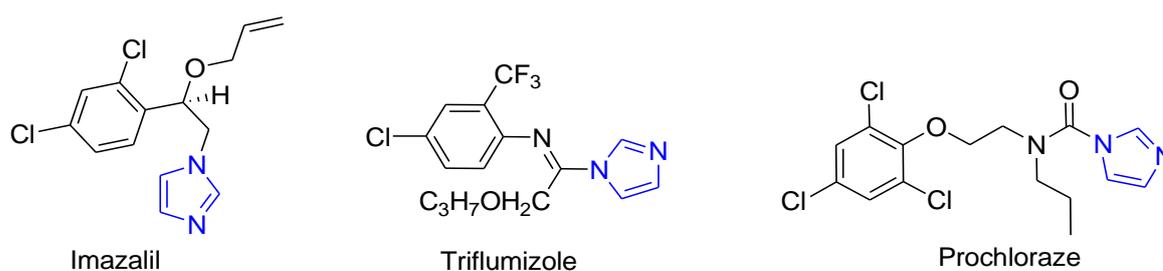
<sup>23</sup> Pardar, P. K.; Sridhar, S.; Jagatheesh, K; Namasivayan, E. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* **2013**, 4, 455-462.

<sup>24</sup> Iscaro, A.; Mackay, I. R.; O'Brien, C. *Immunok. Cell. Biol.* **1988**, 66, 395.

<sup>25</sup> Golin, S. J. P.; Phillips, J. A. *Clin. Exp. Immunol.* **1991**, 85, 335.

<sup>26</sup> Mandel, T. E.; Koulmanda, M.; Mackay, I. R. *Clin. Ext. Immunol.* **1992**, 88, 414.

De même, les dérivés de l'imidazole représentent la classe de fongicides la plus utilisée dans le domaine de l'agriculture. Très actifs contre les champignons pathogènes et non pathogènes,<sup>27</sup> ils sont utilisés comme ingrédients efficaces pour lutter contre les plantes nuisibles, dans le contrôle des micro-organismes responsables de l'altération des plantes ou organismes potentiellement dangereux pour l'homme, dans la protection du bois contre les champignons, et aussi dans le stockage de la nourriture.<sup>28</sup> Des antifongiques tels que l'Imazalil (IMA), le Prochloraz (PRO), et le Triflumizole (TRI) par exemple (Figure 14), intensifient l'effet de cytokines exogènes ou inhibent la biosynthèse de l'acide gibbérellique.<sup>29</sup>



**Figure 14 :** *N*-alkyl-1H-imidazoles bioactifs.

Un certain nombre de dérivés de sels d'imidazolium ont montré des activités biologiques intéressantes.<sup>30</sup> Dans ce contexte, notre équipe de recherche a récemment procédé à la synthèse et la caractérisation de sels d'imidazolium quaternarisés polysubstitués et hautement fonctionnalisés, dont certains composés ont montré une activité antibactérienne significative (CMI < 25 µg/mL).<sup>31</sup> D'autres ont trouvé des applications dans le domaine de la synthèse organique en tant que solvants verts,<sup>32</sup> et dans celui de la catalyse.<sup>33</sup>

<sup>27</sup> Reis, D. C.; Recio Despaigne, A. A.; Da Silva, J. G.; Silva, N. F.; Vilela, C. F.; Mendes, I. C.; Takahashi, J. A.; Beraldo, H. *Molecules*, **2013**, *18*, 12645-12662.

<sup>28</sup> Melander, C.; Cavanagh, J.; Ritchie, D. F.; Rogers, S.A.; Robert, W. *WIPO Patent*, 2,010,077,603, 8 July **2010**.

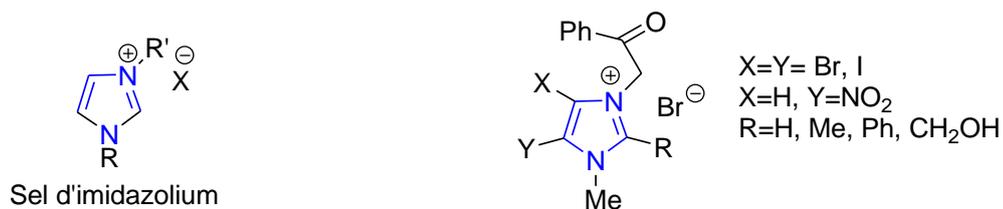
<sup>29</sup> (a) Ružic, D.; Vujovic, T.; Milenkovic, S.; Cerovic, R.; Miletic, R. *Australian J. Crop. Science*, **2008**, *1*, 63-68; (b) Werbrouck, S. P. O.; Redig, P.; Van Onckelen, H. A.; Debergh, P. C. *J. Plant Growth Regulation*, **1996**, *15*, 87-93.

<sup>30</sup> Demberelnyamba, D.; Kim, K. S.; Choi, S.; Park, S. Y.; Lee, H.; Kim, C. J.; Yoo, I. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853-857.

<sup>31</sup> Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Chelghoum, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Smati, F.; Bentchouala, C.; Gros, P. C.; Belfaitah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.

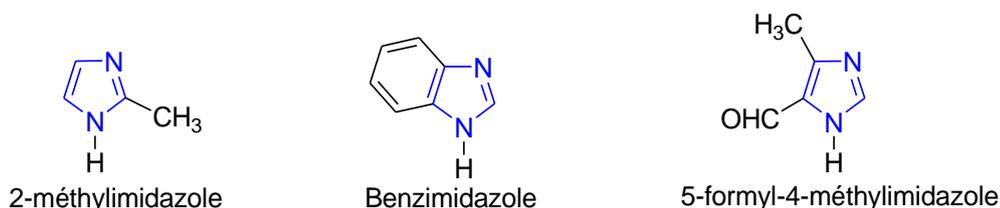
<sup>32</sup> Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Griffin, S. T.; Hartman, D. H.; Rogers, R. D. *Sep. Sci. Technol.* **2001**, *39*, 4596-4603.

<sup>33</sup> Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356.



**Figure 15 :** Les sels d'imidazolium quaternaires

Les imidazoles et leurs dérivés ont trouvé également des applications dans des domaines autres que celui de la pharmacie et de de la médecine. Dans le domaine industriel et particulièrement dans celui la corrosion, le 2-méthylimidazole ou le benzimidazole par exemple, sont utilisés comme inhibiteurs de la corrosion acide de l'acier, et de l'acier au carbone.<sup>34</sup> Le benzimidazole donne une efficacité supérieure à 84% en milieu sulfurique, alors que le 4-méthylimidazol-5-carbaldéhyde a révélé une meilleure efficacité inhibitrice en milieu chlorhydrique 5N pour le fer.<sup>35</sup>



**Figure 16 :** Quelques inhiiteurs de corrosion de l'acier

De nombreux composés d'importance industrielle et technologique contiennent des dérivés d'imidazole. Le polybenzimidazole (PBI) est un polymère thermostable qui agit comme un retardateur de flamme,<sup>32,36</sup> tandis que certains imidazoles fonctionnalisés dont le composé représenté ci-dessous, sont utilisés dans la synthèse de polymères.<sup>37</sup> Enfin des 2,4,5-triarylimidazoles, de par leur côté accepteur d'électrons, sont utilisés dans l'électronique organique (OLEDs).<sup>38</sup> Les figures ci-après représentent deux exemples de ces composés:

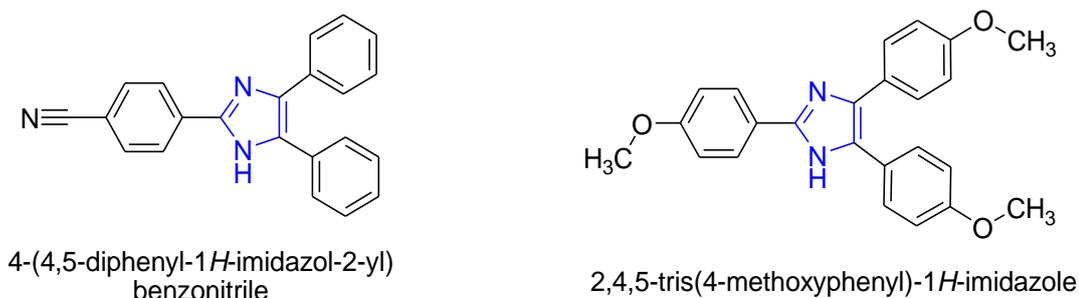
<sup>34</sup> Muralidharane, S.; Lyervenkatarkrishna, S. *Anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 01-106.

<sup>35</sup> Bentiss, F.; Traisnel, M.; Lagrenée, M. *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41.

<sup>36</sup> Lee, S. H.; Dang, D. T.; Ha, S. H.; Chang, W. J.; Koo, Y. M. *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1.

<sup>37</sup> Marcilla, R.; de Geus, M.; Mecerreyes, D.; Duxbury, C. J.; Koning, C. E.; Heise, A. *Eur. Polym. J.* **2006**, *42*, 1215; (b) Xin, B.; Zhang, Y.; Liu, L.; Wang, Y. *Synlett.* **2005**, *20*, 3083.

<sup>38</sup> Wang, T. T.; Zeng, G. C.; Zeng, H. P.; Liu, P. Y.; Wang, R. X.; Zhang, Z. J.; Xiong, Y. L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.



**Figure 17** : Quelques dérivés d'importance industrielle

## 2.2 Les nitroimidazoles :

Il est bien établi que certains dérivés de nitroimidazole sont des substances bioactives dans différents domaines,<sup>39</sup> et que la position du groupement nitro sur le noyau imidazole définit, en général, leur spectre d'action.<sup>40</sup> Un certain nombre d'entre eux sont utilisés pour le traitement des infections causées par les protozoaires et les bactéries anaérobies.<sup>41,42</sup>

Le plus connu est le 2-nitroimidazole ou Azomycine, extrait à partir d'une souche de *streptomyces (Nocardia mesenterica)* en 1953 par Maeda, et al.,<sup>43</sup> puis synthétisé pour la première fois par Beaman, et al.,<sup>44</sup> est un antibiotique particulièrement actif sur certains protozoaires responsables de pathologies qui restent fatales telle que : la maladie de *Chagas* provoquée par *Trypanosoma cruzi* (Amérique du sud), ou certaines amibiases et autre giardiase dues au protozoaire *Trichomonas vaginalis* (Afrique sub-saharienne).<sup>45</sup>

Quelques dérivés de 2-nitroimidazoles ont une action bio-réductive de tumeurs cancéreuses et sont utilisés comme radio-sensibilisateurs en thérapeutique,<sup>46</sup> et aussi comme anti-protozoaires.<sup>47,48</sup>

<sup>39</sup> Nair, M. D.; Nagarajan, K. *Prog. Drug Res.* **1983**, *27*, 163.

<sup>40</sup> Olender, D.; Zwawiak, J.; Lukianchuk, V.; Lesyk, R.; Kropacz, A.; Fojutowski, A.; Zaprutko, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 645.

<sup>41</sup> Jokipii, A. M.; Jokipii, L. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* **1981**, *26*, 123.

<sup>42</sup> Walsh, A. J.; Davis, M. L.; Fraser, W. *Molecules*, **2006**, *11*, 486.

<sup>43</sup> Maeda, K.; Osato, T.; Umezawa, H. *J. Antibiotics. Ser. A.* **1953**, *6*, 182-196.

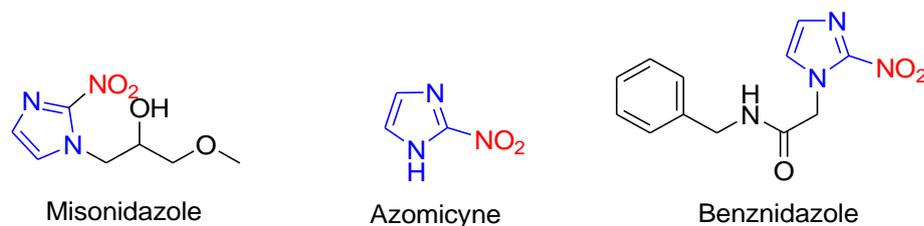
<sup>44</sup> Beaman, A. G.; Tautz, W.; Gabriel, T.; Duschinsky, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 389-390.

<sup>45</sup> (a) Horie, H. *J. Antibiotics, Serie A*, **1956**, *9*, 168-174; (b) Despois, R.; Pinnert-Sindico, S.; Ninet, L.; Preud'homme, J. *Giorn. Microbiol.* **1956**, *21*, 76-90; (c) Develoux, M.; Faurant, C.; Alarou, B.; Maazou, A. *Médecine d'Afrique Noire*, **1990**, *37*, 412-413.

<sup>46</sup> (a) Zha, Z.; Zhu, L.; Liu, Y.; Du, F.; Gan, H.; Qiao, J.; Kung, H. F. *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, *38*, 501; (b) Foster, J. L.; Conroy, P. J.; Searle, A. J.; Wilsson, R.L. *Br. Cancer*, **1976**, *33*, 485-490.

<sup>47</sup> Hodgkiss, R. J. *Anticancer Drug Res.* **1998**, *13*, 687.

<sup>48</sup> Kasai, S.; Nagasawa, H.; Yamashita, M.; Masui, M.; Kuwasaka, H.; Oshodani, T.; Uto, Y.; Inomata, T.; Oka, S.; Inayamata, S.; Hori, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 453.



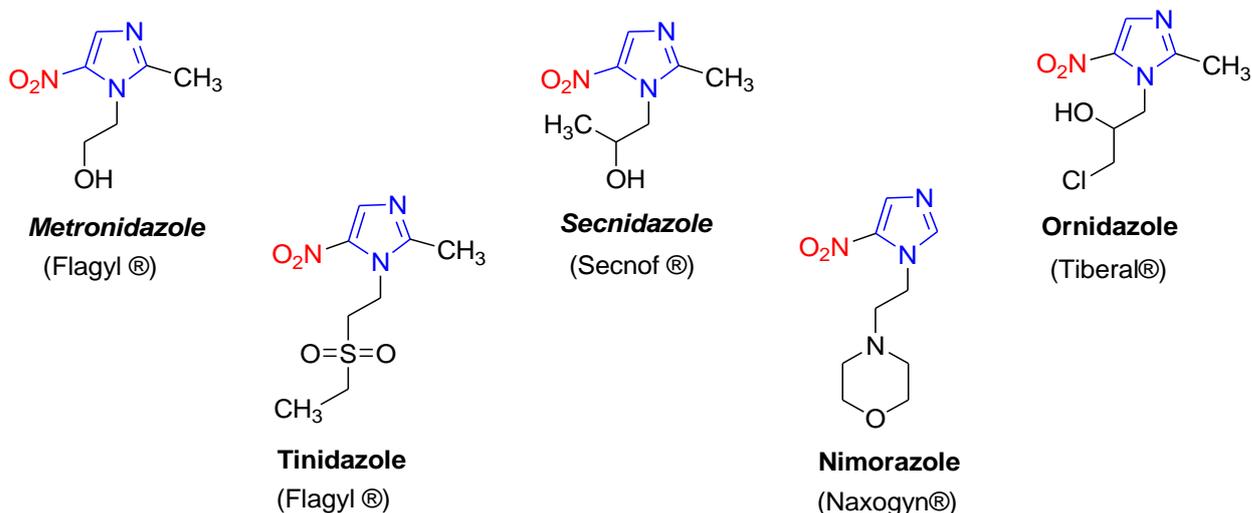
**Figure 18 :** Quelques 2-nitroimidazoles anti-parasitaires (anti-protozoaires)

Les dérivés 5-nitroimidazoles représentent une classe de composés d'intérêt pharmacologique bien établi, et sont connus principalement pour leur activité anti-infectieuse.<sup>49</sup> Le premier né et chef de file de cette famille est le Métronidazole. Mis sur le marché en 1959 sous le nom de Flagyl®, il est principalement utilisé pour traiter les infections causées par des parasites (amibes) et des bactéries anaérobies. Il est également administré pour traiter la diarrhée due à *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* ou *Clostridium difficile*. Le Métronidazole est également utilisé pour traiter les infections vaginales et autres types d'infections bactériennes.

Depuis d'autres composés tels que le Nimorazole (Naxogyn®), le Secnidazole (Flagentyl® ou Sectof®), le Tinidazole (Flagyl®), l'Ornidazole (Tiberal®) et autres... ont été synthétisés, et ont prouvé leur efficacité comme anti-protozoaires (Figure 19). Ils inhibent la croissance de certains protozoaires anaérobies, tel que *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* et *Lamblia Giardia*,<sup>50</sup> et sont actifs contre les germes anaérobies stricts comme les *Bacteroides fragilis*. En réalité, les 5-nitroimidazoles, outre leur action antiparasitaire, sont spécifiquement utilisés contre les organismes anaérobies stricts, il faut donc leur associer d'autres antibiotiques afin de lutter contre les germes aérobies associés. Malgré que de nombreux composés de cette famille sont toujours utilisés en thérapeutique, ils présentent néanmoins certaines limites d'utilisation, ce qui nécessite la mise au point de nouvelles molécules plus efficaces, et présentant moins d'effets secondaires.

<sup>49</sup> (a) Benakli, K.; Terme, T.; Vanelle, P. *Molecules*, **2002**, *7*, 382-385; (b) Citron, D. M.; Tyrell, K. L.; Warren, Y. A.; Fernandez, H.; Merriam, C. V.; Goldstein, E. J. C. *Anaerobe*, **2005**, *11*, 315-317; (c) Kim, P.; Zhang, L.; Manjunatha, U. H.; Singh, R.; Patel, S.; Jiricek, J.; Keller, T. H.; Boshoff, H. I.; Barry, C. E.; Dowd, C. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1329-1344.

<sup>50</sup> Mital, A. *Sci. Pharm.* **2009**, *77*, 497.



**Figure 19** : Des 5-nitroimidazoles à activité thérapeutique

Les dérivés de 4-nitroimidazoles sont beaucoup moins répandus que les 5-nitroimidazoles du fait de leur difficulté d'accès, néanmoins certains de ces dérivés ont montré des activités biologiques intéressantes. Parmi les dérivés de 4-nitroimidazole, l'Azathioprine est le composé le plus représentatif. C'est un médicament qui a été utilisé pour la première fois dans le domaine de lachimiothérapie.

L'Azathioprine ou (6-(1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptapurine (Imurel®) possède une action immunosuppressive dans la prévention du rejet des organes transplantés,<sup>51</sup> et il est également utilisé dans le traitement des symptômes de maladies auto-immunes tel que l'arthrite rhumatoïde.<sup>52</sup> Certains 4-nitroimidazoles ont également montré une activité antimicrobienne remarquable, et prouvé leur utilité dans le domaine de la chimiothérapie.<sup>35,7c,53</sup>

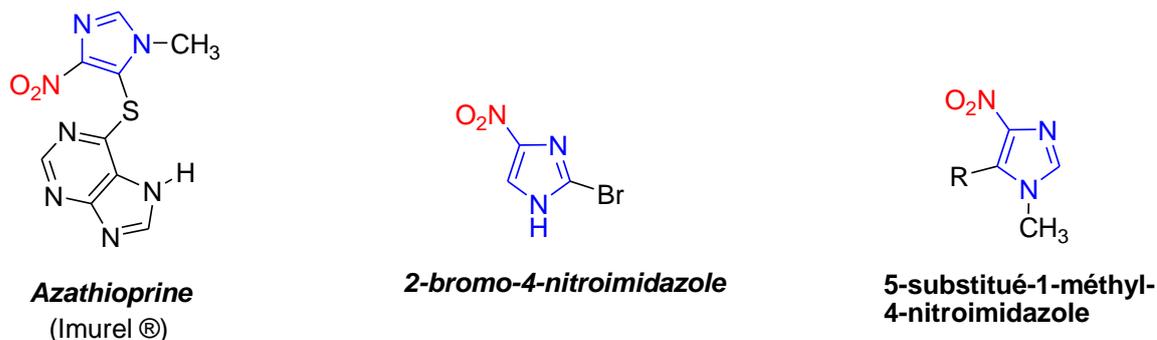
Les 1-méthyl-4-nitroimidazoles substitués en position 5 par exemple, ont montré des activités biologiques intéressantes (anti-leishmania, anti-amoebique, antiparasitaire et anthelminthique),<sup>54</sup> alors que le 2-bromo-4-nitroimidazole est un anesthésique qui est aussi utilisé aussi comme un agent antiallergique, antibiotique et antimicrobien (Figure 20).

<sup>51</sup> (a) Trivedi, M. N.; Gabhe, S. Y.; Vachhani, U. D.; Brijesh-Patel, R.; Shah, C. P. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 313-319; (b) Kandiel, A.; Fraser, A. G.; Korelitz, B. I.; Brensinger, C.; Lewis, J. D. *Gut*, **2005**, *54*, 1121-1125.

<sup>52</sup> (a) Watts, M. E.; Hodgkiss, R. I.; Semi, D. S.; Woodcock, M. *Int. J. Radiat. Biol.* **1980**, *38*, 673-675; (b) Rockwell, S. I.; Nierenburg, M. *Cancer Treat. Rep.* **1986**, *70*, 411-413.

<sup>53</sup> (a) Mukherjee, A.; Kumar, S.; Seth, M.; Bhaduri, A. P. *Indian J. Chem. Section B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1989**, *28B*, 391-396; (b) Thomas, A. H. *J. Antimicrob. Chemother.* **1986**, *17*, 269-279; (c) Egolf, R. A.; Heindel, N. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 577-582.

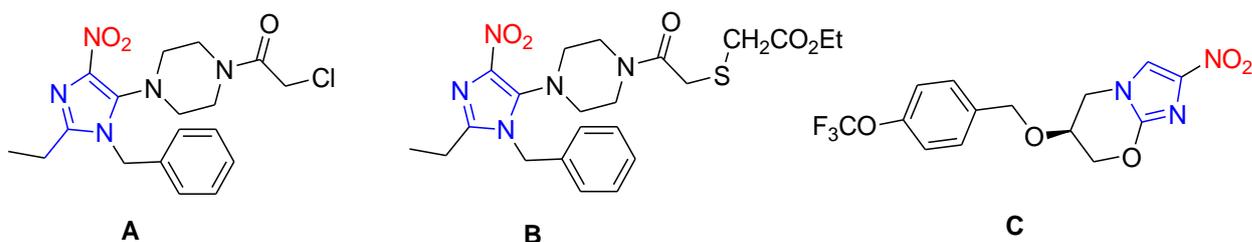
<sup>54</sup> (a) Shafiee, A.; Shahcini, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1627-1629; (b) Carvalho, A. S.; Gibaldi, D.; Pinto, A.; C. Bozza, M.; Bochat, N. *Lett. Drug Design Discov.* **2006**, *3*, 98-101; (c) Saadeh, H. A.; Mosleh, I. M.; El-Abadelah, M. M. *Molecules*, **2009**, *14*, 2758-2767.



**Figure 20 :** Quelques 4-nitroimidazoles bioactifs

Al-Soud, et al ont rapporté la synthèse de nouvelle série de dérivés du 5-piperaziny-4-nitroimidazole polysubstitués, et évalué leur activité anti-HIV enculture cellulaire. Ils ont trouvé que parmi les dérivés testés, les composés **A** et **B** (Figure 21) inhibent la reproduction du virus HIV.<sup>55</sup>

De même, certains composés bicycliques à base d'imidazole tel le composé **C** (Figure 21), qui est un dérivé de nitroimidazopyrane possédant un mécanisme d'action comparable à celui de l'isoniazide, est utilisé dans le traitement de la tuberculose causée par la mycobactérie *Helicobacter pylori* (bactérie pathogène humaine responsable de plusieurs maladies actuelles incluant l'ulcère peptique et le cancer de l'estomac).<sup>56</sup>



**Figure 21 :** Quelques hybrides 4-nitroimidazole-hétérocycle

On notera enfin que certains dinitroimidazoles ont montré une activité de radiosensibilisateur notable, possèdent une activité antiprotozoaire et antibactérienne, et quelques uns d'entre eux sont des antiépileptiques.<sup>57</sup>

<sup>55</sup> Al-Soud, Y.A.; Al-Masoudi, N. A.; Hassan, H.; Clercq, G. ; Pannecouque, E. D. *Acta. Pharm.* **2007**, *57*, 379-393.

<sup>56</sup> Cima, R. R.; Pemberton, J. H. "Ileostomy, colostomy, and pouches" in *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management*"; 8<sup>th</sup> ed.; Ed. Feldman, M.; Friedman, L. S.; Brandt, L. J.; eds. Saunders-Elsevier, Philadelphia. **2006**, Vol 2, p. 2549-2561.

<sup>57</sup> Mishra, R.; Ganguly, S. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3929-3939.

### 2.3 Les halogénoimidazoles :

Les halogénoimidazoles tel que les chloroimidazoles,<sup>58</sup> Fluoroimidazoles,<sup>59</sup> bromo et iodoimidazoles<sup>60</sup> sont connus dans la littérature, et ils ont montré leur utilité dans le domaine biologique et agrochimique. Les éthers de 2,4,5-trihalogénoimidazole par exemple, sont des herbicides.<sup>61</sup>

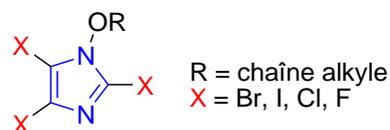


Figure 22 : Quelques agents herbicides

Dans le domaine biologique certains dérivés 1-substitué-2,4,5-tribromoimidazole sont métabolisés dans l'organisme humain pour conduire au 2,4,5-tribromo-1*H*-imidazole, ce dernier possède les propriétés d'une neurotoxine.<sup>62</sup>

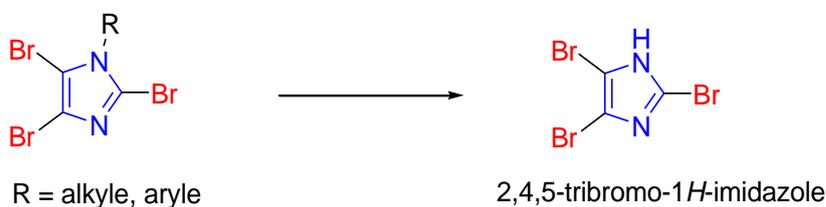


Figure 23 : Biotransformation de 1-alkyl-2,4,5-tribromoimidazole

Les dérivés de 4-chloroimidazole sont également des intermédiaires-clé dans la synthèse de substances biologiquement actives telles les 1,5-disubstitués-2-butyl-4-chloroimidazoles.<sup>63</sup> La combinaison du Losartan avec l'hydrochlorothiazide par exemple, est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle (Figure 24).<sup>64</sup>

<sup>58</sup> (a) Zamora, J.; Afzelius, L.; Cruciani, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2313; (b) Kumar, C. S. A.; Swamy, S. N.; Gaonkar, S. L.; Basappa, B. P. S.; Rangappa, K. S. *J. Med. Chem.* **2007**, *3*, 269; (c) Yamaga, H.; Yamaguchi, H.; Maruta, K.; Yasuchi, M.; Hirota, F.; Ichihara, J. *Jpn. Patent*, 109467; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 279218; (d) Courtemanche, G.; Crespin, O. Pascal. *C. PCT Int. Appl.* WO 0164631; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 226993.

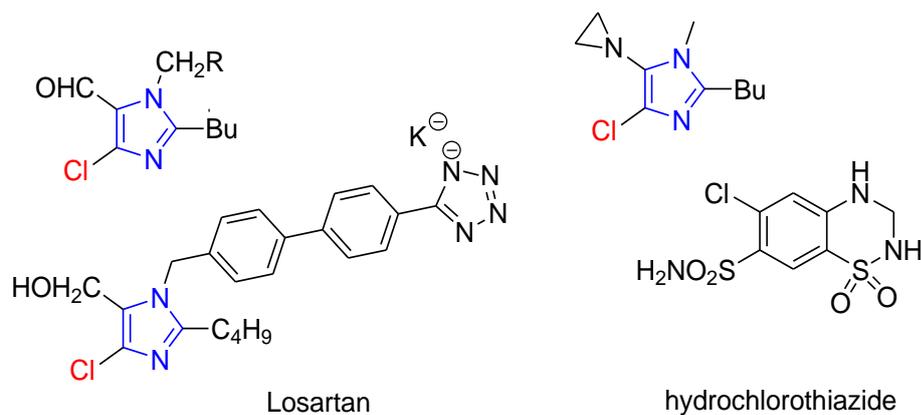
<sup>59</sup> Reepmeyer, J. C.; Kirk, K. L.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3525.

<sup>60</sup> (a) Heckmann, B.; Vever, J. P.; Zhang, J. *PCT Int. Appl.* WO 9604275; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 58527; (b) Bovy, P. R.; Courtemanche, G.; Crespin, O. *PCT Int. Appl.* WO 0164671; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 226994.

<sup>61</sup> Basel, H. R.; Riechen, K. G. *US. Patent*, 3,759,945, 18/09/1973.

<sup>62</sup> Verscheyle, R. D. Brown, A. W. Tompson. *C. A. Arch. Toxicol.* **1984**, *56*, 109.

<sup>63</sup> Nagaraj, B.; Narasimhamurthy, T.; Yathirajan, H. S.; Nagaraja, P.; Narasegowda, R. S.; Rathore, R. S. *Acta Crystallogr.* **2005**, *C61*, 177-180.



**Figure 24 :** Quelques imidazoles polysubstitués bioactifs

En outre, plusieurs haloimidazoles ont été utilisés comme synthons dans la préparation de divers systèmes hétérocycliques condensés, et certains d'entre eux ont été utilisés dans le domaine thérapeutique,<sup>65</sup> et dans le secteur de l'agriculture.<sup>66,61</sup> Par ailleurs, on notera que de nombreuses études ont montré que la nature et la position de substituants sur le noyau imidazole peuvent avoir un impact considérable sur l'activité pharmacologique.<sup>67,30.</sup>

Enfin, on signalera également que les halogènes jouent un rôle important dans les interactions non covalentes comme accepteurs dans la liaison hydrogène ou comme acides de Lewis dans la liaison carbone-halogène, et de nombreuses études expérimentales ont été entreprises pour comprendre la liaison carbone-halogène.<sup>68</sup> Cette approche a suscité, au cours des dernières années, un intérêt croissant pour l'étude de la liaison par un atome d'halogène dans les systèmes biologiques, et de son rôle dans la découverte de nouveaux médicaments.<sup>69</sup>

Nous décrirons dans ce qui suit les principales méthodes de synthèse de l'imidazole et de ses dérivés.

<sup>64</sup> Mashkovskii, M. D. *Drugs [in Russian]*, **2005**, 444.

<sup>65</sup> Permak, J.; Skrzypczak, A.; Krysinsky, J. *Pharmazie*, **1986**, *41*, 70-71.

<sup>66</sup> Yano, T.; Takada, Y.; Tomoka, H.; Hirata, N. *US. Patent*, 4,689,340, Aug. 25, **1987**.

<sup>67</sup> (a) Sharma, D.; Narasimhan, E.; Kuma, F.; Judge, V.; Narang, R.; De Clersq, E.; Balzarini, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2347-2353; (b) Weinstein, D. S.; Liu, W.; Ngu, K.; Langevine, C.; Combs, D. W.; Zhuang, S.; Chen, C.; Madsen, C. S.; Harper, T. W.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5115-5120.

<sup>68</sup> Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363-1388.

<sup>69</sup>(a) Hardegger, L. A.; Kuhn, B.; Spinnler, B.; Anselm, L.; Ecabert, R.; Stihle, M.; Gsell, B.; Thoma, R.; Diez, J.; Benz, J.; Plancher, J. M.; Hartmann, G.; Banner, D. W.; Haap, W.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 314-318; (b) Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H.; Zhu, W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854-2862.

### 3 Quelques méthodes de synthèse de l'imidazole et de ses dérivés.

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés de l'imidazole sont rapportées dans la littérature,<sup>70</sup> nous citerons dans ce qui suit les plus significatives.

La première synthèse de l'imidazole a été réalisée par *H. Debusen* en 1858.<sup>71</sup> C'est une réaction de cyclocondensation entre le glyoxal et le formaldéhyde en présence d'ammoniac. La réaction d' $\alpha$ -dicétones avec des aldéhydes de structures diversifiées en présence d'une source d'ammoniac donne les imidazoles correspondants.<sup>72,73</sup> L'action d' $\alpha$ -dicétones aromatiques (Ar= Ph, Furyle...) sur les dérivés du benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium et de quantité catalytique d'iode, a permis à *Parveen*, et coll. d'accéder aux dérivés de 2,4,5-triarylimidazole.<sup>74</sup>

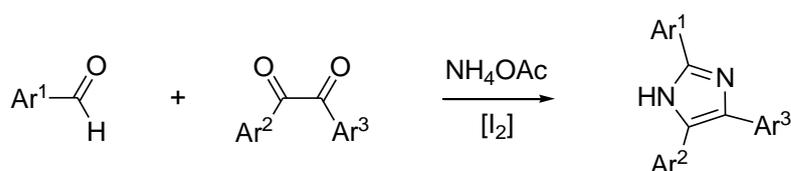


Schéma 1

Une procédure simple, efficace et respectueuse de l'environnement a été développée pour la synthèse de 2,4,5-triarylimidazoles en utilisant une réaction de condensation « one-pot » à trois composants (benzile, aldéhyde aromatique et acétate d'ammonium) au reflux de l'isopropanol, et en présence du bromure de tétrabutylammonium (TBAB, 10% mole) comme catalyseur neutre. Les rendements sont excellents (81-98%).<sup>75</sup>

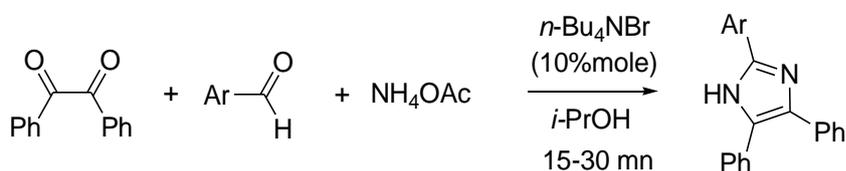


Schéma 2

<sup>70</sup> (a) Grimmett, M. R. "Imidazole and Benzimidazole Synthesis"; Ed. Academic Press, 1997; (b) Lantos, I.; Zhang, W. Y.; Shiu, X.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7092.

<sup>71</sup> Debus, H. *Annalen Chem. Pharm.* **1858**, *107*, 199.

<sup>72</sup> Gupta, R. R.; Kumar, M.; Gupta, V. "Heterocyclic Chemistry"; Ed. Springer, Berlin-Heidelberg, 1999, Vol. 1&2.

<sup>73</sup> Katritzky, A. R. C.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Eds. Pergamon-Elsevier-Sciences, Oxford, 1984, Vol. 5, pp. 469-498.

<sup>74</sup> Parveen, A.; Rafi, M. S. K. A.; Kabeer, A. B.; Shaikh, C.; Sudhir, P.; Pawar, D. R. P. *ARKIVOC*, **2007**, (xvi), 12-18.

<sup>75</sup> Chary, M. V.; Keerthysri, N. C.; Vupallapati, S. V. N.; Lingaiah, N.; Kantevari, S. *Catalysis Commun.* **2008**, *9*, 2013-2017

La synthèse de *Bredereck* consiste en l'utilisation de la réaction d'addition-cyclocondensation d' $\alpha$ -hydroxycétones (ou  $\alpha$ -halogénocétone) avec 2.0 éq d'amide (formamide, amidines, guanidine et ses dérivés), pour former des imidazoles différemment substituées.<sup>76</sup>

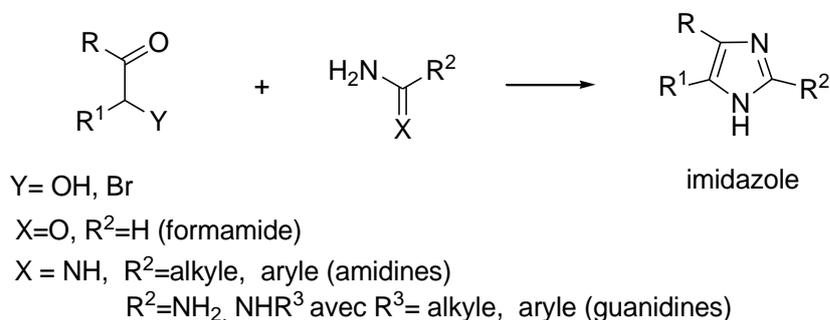


Schéma 3

L'addition de tosylméthylisocyanure (TosMIC) à des imines en présence de bicarbonate de potassium (schéma 4) conduit à un carbanion intermédiaire, qui une fois chauffé élimine une molécule de sulfinate de toyle pour conduire à la formation du dérivé de 1-alkylimidazole.<sup>77</sup>

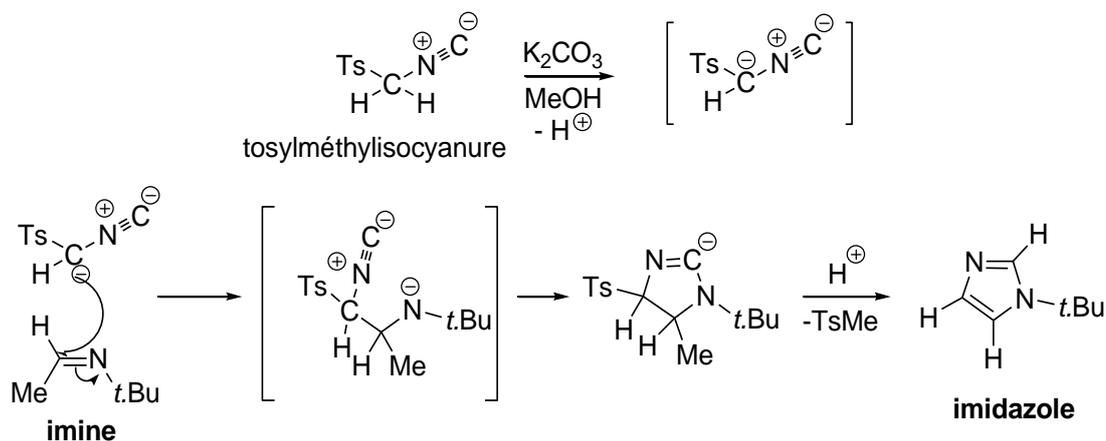


Schéma 4

<sup>76</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications"; 2<sup>nd</sup> ed.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2003p.171-172.

<sup>77</sup> (a) Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516; (b) Kulkarni, C. B. A.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5637; (c) Lamberth, C. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 483.

Une variante de cette réaction a permis à *Parcher, et al.*<sup>78</sup> de préparer une nouvelle série des dérivés de 5-amino-2-imidazolone à partir de dérivés d' $\alpha$ -aminonitrile et d'isocyanate dans le 1,2-dichloroéthane en présence de triéthylamine comme catalyseur (schéma 5). Ces composés ont été utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de dérivés de la purine.

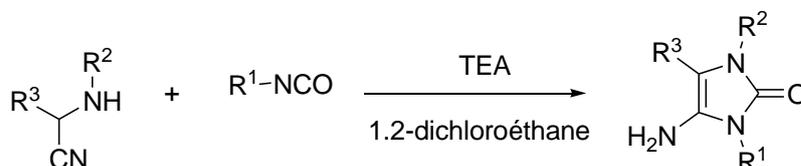


Schéma 5

La synthèse de *Marckwald*, illustrée dans le schéma 6, a lieu entre une  $\alpha$ -aminocétone et la cyanamide pour conduire à un 2-aminoimidazole. Le groupe amino de l' $\alpha$ -aminocétone s'additionne sur le groupe CN de la cyanamide pour former le dérivé de la guanidine. La condensation intramoléculaire qui s'en suit (entre la fonction amine et la fonction cétone), conduit par prototropie à la formation de 2-aminoimidazoles.<sup>70</sup>

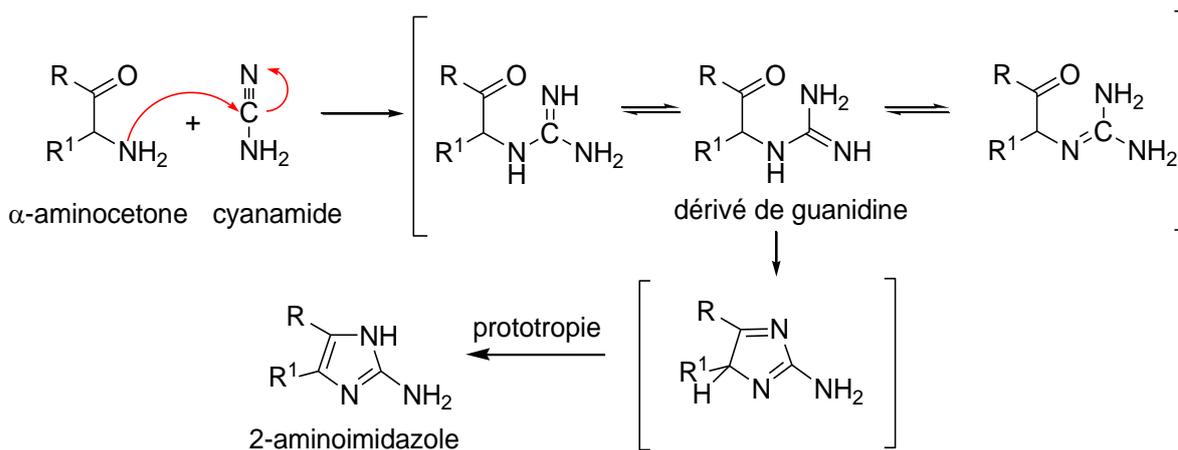


Schéma 6

<sup>78</sup> Parcher, B. W.; Erion, D. M.; Dang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2677-2679

Le remplacement de la cyanamide par d'autres réactifs tels les alkylisothiocyanates donne des 1-alkylimidazole-2(3*H*)-thiones.<sup>79</sup>

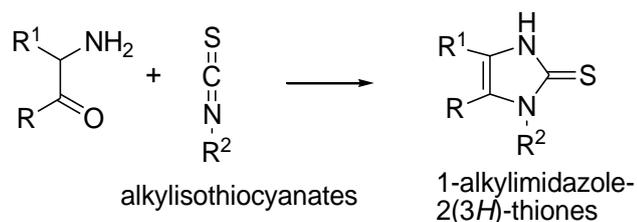


Schéma 7

L'utilisation de dérivés d'α-aminonitrile dans la synthèse de dérivés de l'imidazole fonctionnalisés a été rapportée par *Caille, et al.* La réaction du valéramidocyanoacétate d'éthyle en présence de triéthylamine avec des thioalkyles/aryles, suivie d'un traitement par le pentachlorure de phosphore, conduit à la formation des dérivés du 5-thio-1*H*-imidazole-5-carboxylate d'éthyle.<sup>80</sup> La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

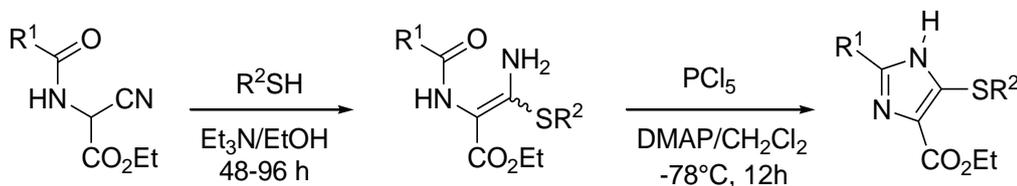


Schéma 8

Nous clôturons notre description des principales méthodes de synthèse des dérivés de l'imidazole par une approche classique qui consiste en l'utilisation de dérivés de 1,2-diamine comme réactifs de base.<sup>81,82</sup>

*Knapp, et al.*<sup>83</sup> par exemple, ont utilisé l'action de nitriles sur le 1,2-diaminoéthane en présence d'ammoniac. L'imidazoline obtenue est ensuite soumise à une réaction de déshydrogénation (oxydation douce) par le permanganate du baryum (Ba(MnO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) en présence de soufre (schéma 9).

<sup>79</sup> Joule, J.A.; Mills, K. "Heterocyclic Chemistry"; 4<sup>th</sup> ed.; Eds. Blackwell Sciences Ltd., Oxford, 2000.

<sup>80</sup> Caille, J. C.; Didier-laurent S.; Lefrançois, D.; Lelièvre, M. H.; Sury C.; Aszodi, J. *Synthesis*, **1996**, 635.

<sup>81</sup> Citerio, L.; Pocar, D.; Stradi. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1*, **1978**, 309-314.

<sup>82</sup> Stradi, R.; Verga. G. *Synthesis*, **1977**, 688-690.

<sup>83</sup> Hugmey, J. L.; Knapp, S.; Shugan, H. *Synthesis*, **1980**, 489.

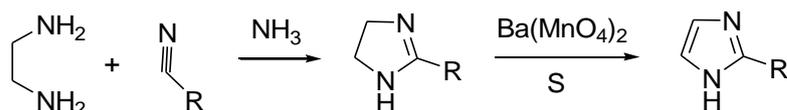


Schéma 9

#### 4 Réactivité de l'imidazole :

##### 4.1 Réactions sur l'azote:<sup>84, 76</sup>

##### 4.1.1 Réactions acido-basiques :

L'imidazole, de par son caractère amphotère, forme des sels stables avec les acides forts induisant une protonation de l'azote en position 3. L'ion imidazolium qui en résulte a une structure symétrique, facilement observable en RMN<sup>1</sup>H.

Le caractère basique plus fort (pKa = 7,0) que celui de la pyridine (pKa = 5,2) résulte de la participation des deux atomes d'azote à la rétention de la charge positive.

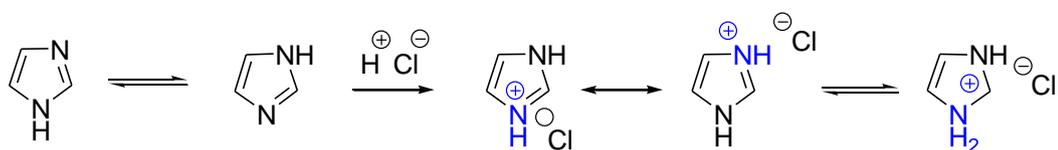


Schéma 10

La faible acidité de l'imidazole nécessite l'utilisation de bases fortes en solution aqueuse tel que les couples NaOH/H<sub>2</sub>O, EtONa/EtOH, ou NaH/DMF pour former les sels alcalins. L'anion imidazolyle ainsi formé a encore une structure symétrique, et il peut réagir avec les agents électrophiles de type RCO<sup>+</sup> ou R<sup>+</sup> pour conduire à une N-acylation ou N-alkylation.

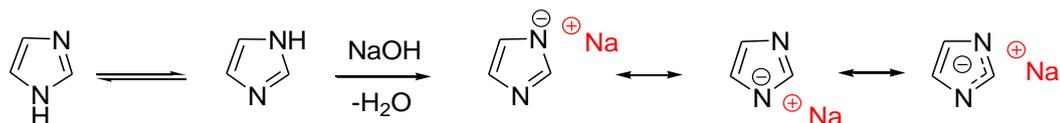


Schéma 11

<sup>84</sup> (a) Bogdal, D.; Pielichowski, J.; Jaskot, K. *Heterocycles*, **1997**, 45, 715.; (b) Baxter, R. A.; Spring, F. S. *J. Chem. Soc.* **1945**, 232. (c) Roe, A. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2195.

### 4.1.2 La réaction d'alkylation et d'acylation

L'acylation de l'imidazole fournit le 1-acylimidazole, après déprotonation. En général on utilise dans cette réaction 2 équivalents d'imidazole pour 1 équivalent d'agent d'acylation, le 2<sup>ème</sup> équivalent servant à déprotoner le 1-acylimidazolium formé initialement (schéma 12).

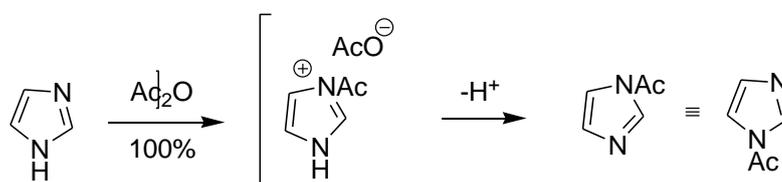


Schéma 12

Dans le cas d'un chlorure d'acide, le mécanisme est identique pour la formation du 1-acylimidazole, mais il n'y a pas de réaction supplémentaire (pas de double *N*-acétylation). Les 1-acylimidazoles ont la propriété d'être très facilement attaqués par les nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle en raison de l'effet électroattracteur du cycle. Ils peuvent donc servir de réactifs d'acylation. L'hydrolyse fournit l'imidazole et l'acide correspondant au groupement acyle.

Le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), composé commercial, utilise doublement cette propriété. Il remplace avantageusement le phosgène (composé très toxique) en raison de sa facilité d'emploi, et il est préparé par action du phosgène sur l'imidazole. Avec les acides, il se forme un 1-acylimidazole, lequel réagit avec les alcools ou les amines pour conduire respectivement à des esters ou à des amides d'où son utilisation en synthèse peptidique.

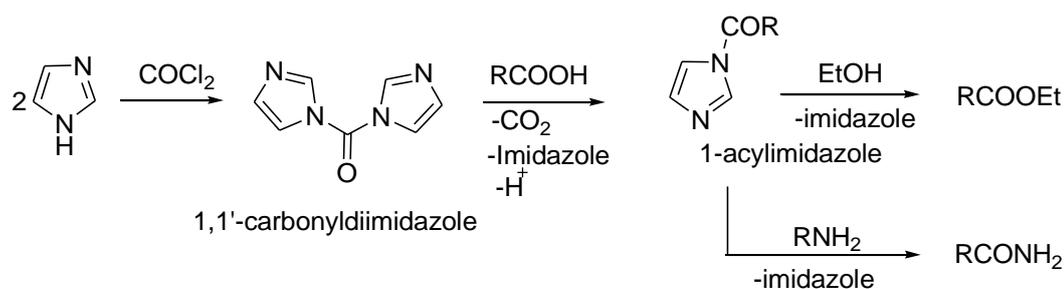


Schéma 13

La réaction de *N*-alkylation se déroule bien quand elle est réalisée en présence d'une base forte, ou mieux lorsqu'on utilise un sel alcalin de l'imidazole dans un solvant organique anhydre tel que CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, le CH<sub>3</sub>CN. Les imidazoles monosubstitués en position 4 (ou 5) conduisent par ces réactions, à des mélanges d'isomères di-substitués en positions 1,4 et 1,5. L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma qui suit :

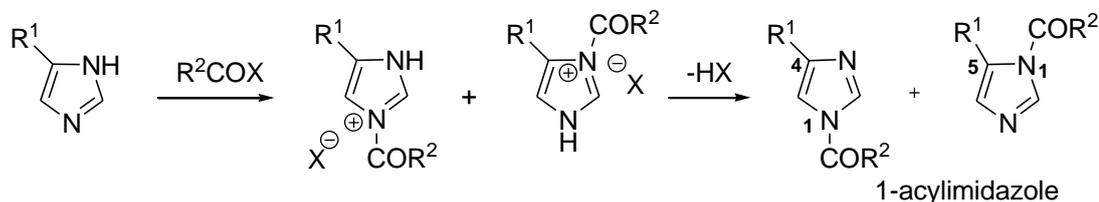


Schéma 14

Les dérivés 4,5-disubstitués par deux groupes différents conduisent également à un mélange d'isomères. Par contre les imidazoles 2,4(5)-disubstitués sont plutôt acylés en 1-acylimidazole-2,4-di-substitués en raison de l'empêchement stérique (encombrement) par rapport à leurs isomères 1-acylimidazole-2,5-disubstitués.

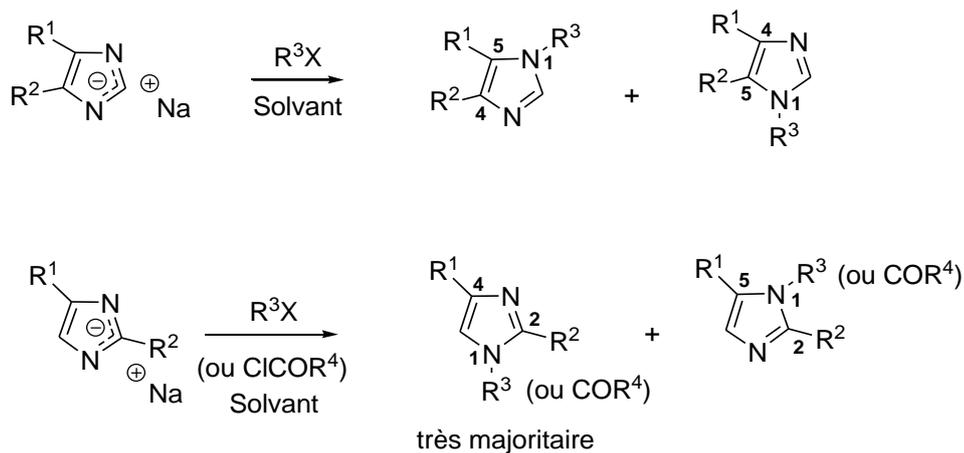


Schéma 15

Lorsqu'un halogénure d'alkyle est ajouté à l'imidazole, il se forme d'abord un halogénure de *N*-alkylimidazolium, selon le modèle de la pyridine. Ce composé est ensuite déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole avec élimination d'une molécule d'hydracide (HX). Une seconde addition d'halogénure d'alkyle conduit à un sel de 1,3-dialkylimidazolium. Les sulfates d'alkyles donnent des résultats semblables.

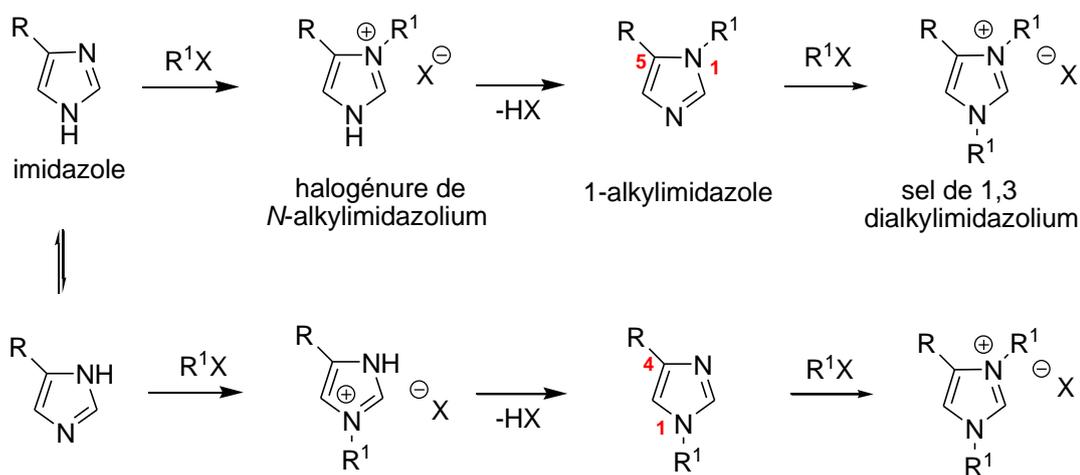


Schéma 16

En fait, il s'agit d'une réaction de quaternisation portant sur le second atome d'azote de la molécule. La protonation des imidazoles par un hydracide conduit directement aux sels d'imidazolium.<sup>85</sup> L'attaque nucléophile d'halogénures d'alkyle par les imidazoles conduit avec de bons rendements aux halogénures d'imidazolium correspondants.<sup>86</sup> Le but recherché par la réaction d'échange du contre ion (métathèse) est l'obtention de composés plus stables à l'air et à l'humidité que ne le sont les sels d'halogénure (schéma 17).

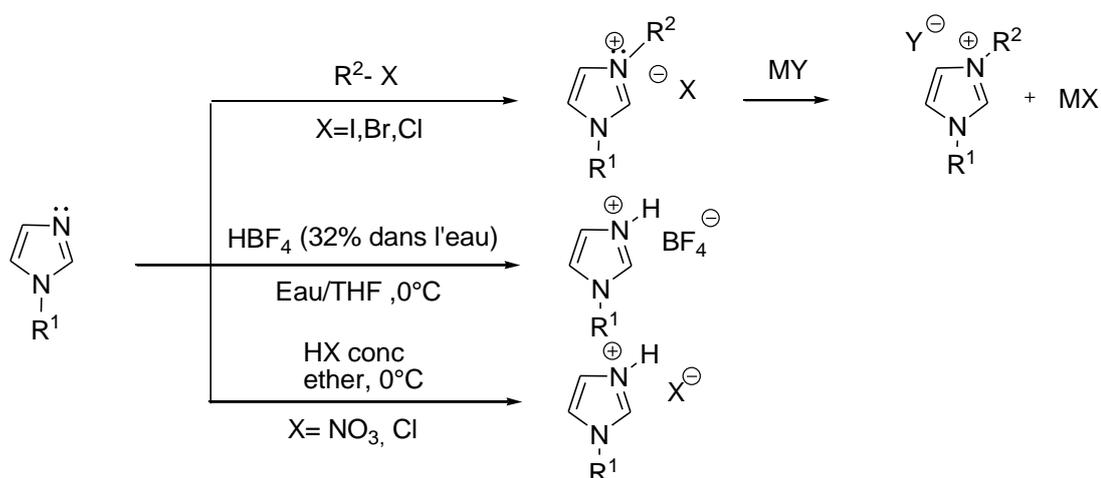


Schéma 17

<sup>85</sup> Hessay, C. L. "Room Temperature molten Salts Systems, in *Advances in Molten Salt Chemistry*"; Ed. Elsevier: Amsterdam, **1983**, Vol. 5, p.185-230

<sup>86</sup> Wasserchied, P.; Welton, T. "Ionic Liquids in Synthesis"; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.



Récemment, notre équipe de recherche a montré que l'utilisation de liquides ioniques à base d'imidazole (RTILs) comme solvants verts et catalyseurs recyclables, représente une méthode efficace dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanones correspondants avec d'excellents rendements (70-92%).<sup>91</sup>

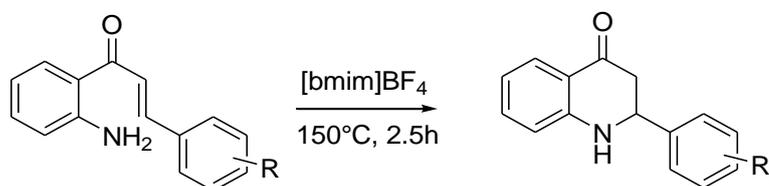


Schéma 19

Comme la pyridine, l'imidazole forme également des complexes métalliques avec le 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 imidazolyles (Figure 25).



Figure 25 : Quelques complexes à ligand imidazole

## 4.2 Réaction d'addition électrophile sur les carbones du cycle

### 4.2.1 La nitration et la sulfonation :

L'acide nitrique concentré, en présence de l'acide sulfurique à 160°C, conduit au 4(5)-nitroimidazole avec un excellent rendement (90%).<sup>92</sup> La réaction est lente car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle. L'obtention du dérivé nitré nécessite

<sup>91</sup> Chelghoum, M.; Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4059-4061.

<sup>92</sup> (a) Fargher, R. G.; Pyman, F. L. *J. Chem. Soc.* **1919**, *115*, 217-260; (b) Hazeldine, C. E.; Pyman, F. L.; Wenchester, J. *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 1431-1441.

un traitement par la soude en raison de la formation de l'ion imidazolium.<sup>93</sup> Une seconde nitration peut avoir lieu en position 5(4). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

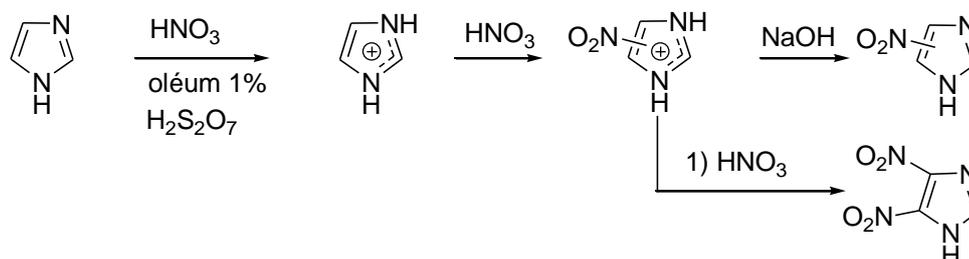


Schéma 20

Le même résultat est observé lors de la nitration de 1-alkylimidazole ou de dérivés d'imidazole 1,2-disubstitués, on obtient un mélange de 4 et de 5-nitroimidazoles,<sup>94</sup> et ce quelque soit la taille du groupement alkyle porté par l'azote,<sup>95</sup> et la nature du substituant porté par le carbone en position 2.<sup>96</sup>

Comme dans le cas de la nitration, l'imidazole est sulfoné en position 4(5) par l'action de l'acide sulfurique à haute température. Par contre le 1-méthylimidazole peut être sulfoné en position 5 seulement, mais cette réaction nécessite l'utilisation de catalyseur comme le sulfate de mercure II (schéma 22).<sup>97</sup>

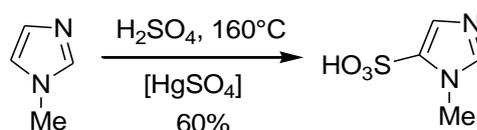


Schéma 21

#### 4.2.2 L'halogénéation:<sup>98</sup>

Les haloimidazoles forment un groupe important de composés utilisés comme synthons pour la préparation des dérivés d'imidazole et de divers systèmes hétérocycliques condensés avec le noyau imidazole.

<sup>93</sup> (a) Grimson, B.; Ridd, J. H.; Smith, B. V. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352-1356; (b) Laviron, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2840-2846.

<sup>94</sup> Krowicki, K.; Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3493-3501.

<sup>95</sup> Takeuchi, Y.; Teh, Y. J. C.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3565-3570.

<sup>96</sup> (a) Butler, K.; Howers, H. L.; Lynch, J. E.; Pirie, D. K. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 891-897; (b) Shafiee, A.; Rastkary, N.; Foroumadi, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 607-610.

<sup>97</sup> Erlenmeyer, H.; Kiefer, H. *Helv. Chim. Acta.* **1945**, 28, 985.

<sup>98</sup> Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1983**, 735-739.

Le dibrome réagit rapidement, sur l'imidazole et ses dérivés 1-méthylés, en milieu acide acétique et 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. De même, l'action du brome dans le diméthylformamide (DMF) en présence de carbonate de potassium, donne un résultat analogue.

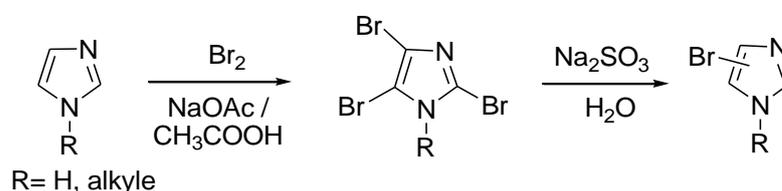


Schéma 22

La chloration en position 4(5) est effectuée par l'hypochlorite de sodium (NaClO) en présence de NaOH, ou par le *N*-chlorosuccinimide (NCS) dans le chloroforme (CHCl<sub>3</sub>). L'addition d'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) en milieu alcalin à 0°C, produit le 4,5-diiodoimidazole, alors qu'à chaud, c'est le 2,4,5-triiodoimidazole qui est formé. Le traitement de ce dernier par le sulfite de sodium conduit au 4(5)-iodoimidazole. L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma ci-après.

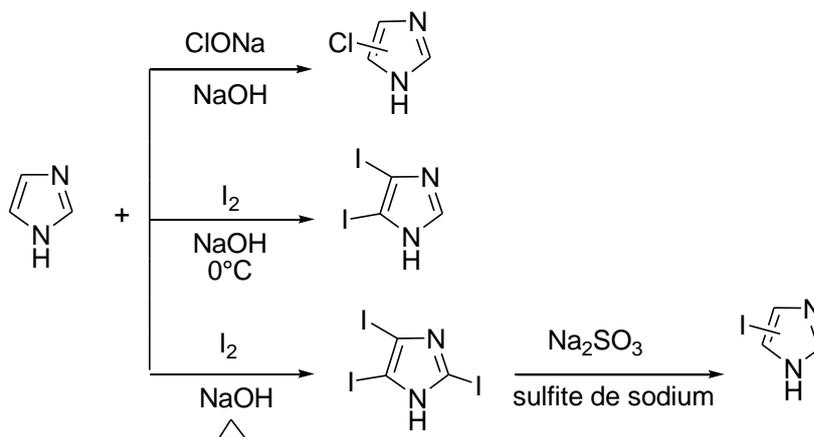


Schéma 23

L'accès aux dérivés de 4(5)-halogénoimidazole est relativement facile, par contre l'halogénéation sélective en position 2 nécessite au préalable une « protection » de l'azote. Les 2-halogénoimidazoles sont préparés par réaction de la *N*-iodo ou la *N*-bromosuccinimide, ou pour les dérivés chlorés en présence de l'hypochlorite de *t*-butyle, sur le dérivé lithié de

l'imidazole *N*-protégé. Le 2-halogénoimidazole par exemple, est préparé par addition de *n*.BuLi/THF à  $-78^{\circ}\text{C}$  sur le 1-*N*-tritylimidazole (préparé par *N*-alkylation de l'imidazole), suivie de celle de la *N*-halosuccinimide. Le groupement trityle est ensuite éliminé en milieu acide chlorhydrique concentré.

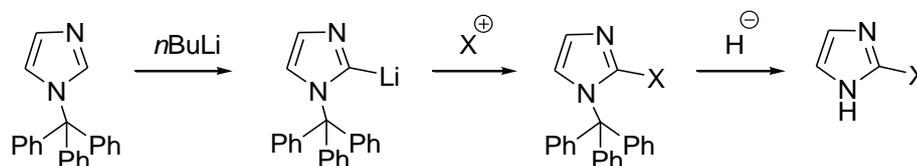


Schéma 24

Une autre méthode de bromation sélective de 1*H*-imidazole en position 2 a été décrite par *Chhattise, et al.*<sup>99</sup> Elle consiste en l'utilisation de la NBS dans l'acétonitrile sous irradiation photochimique ( $h\nu$ ). La réaction conduite sous atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ) donne un bon rendement.

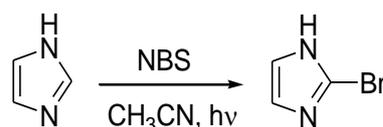


Schéma 25

#### 4.2.3 La réaction d'acylation et d'alkylation<sup>100</sup>

La réaction de *Friedel et Crafts* n'est pas possible sur l'imidazole, car les acides de *Lewis* qui la catalysent réagissent avec les atomes d'azote basiques. Cependant une réaction de benzylation préalable en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  (formation de composé bi-cyclique), suivie d'une séquence hydrolyse acide/hydrogénation catalytique, permet de réduire la liaison carbone-azote du cycle imidazole, et la double liaison du second cycle portant les deux groupes benzyles. L'action de l'acide chlorhydrique à chaud qui s'en suit, fournit l'imidazole-2-carbaldéhyde. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma ci-dessous.

<sup>99</sup> Chhattise, P. K.; Ramaswamy, A.V.; Waghmode, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 189.

<sup>100</sup> Milcent, R.; Chau, F. "Chimie organique hétérocyclique"; EDP sciences, 2003, pp. 529-532.

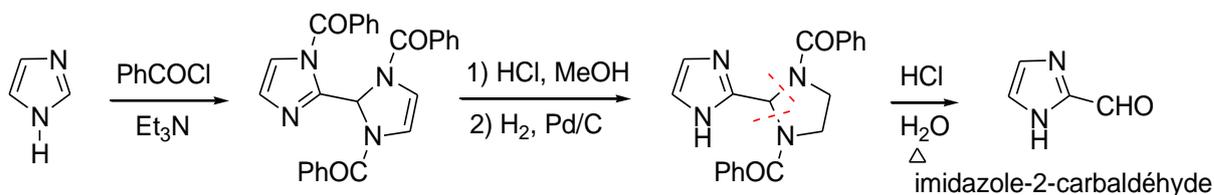


Schéma 26

En revanche, dans les mêmes conditions, et selon un mécanisme complexe qui invoque le passage par un ylure, les 1-alkylimidazoles peuvent être benzoylés en position 2.<sup>101</sup> Ce mécanisme est illustré dans le schéma qui suit :

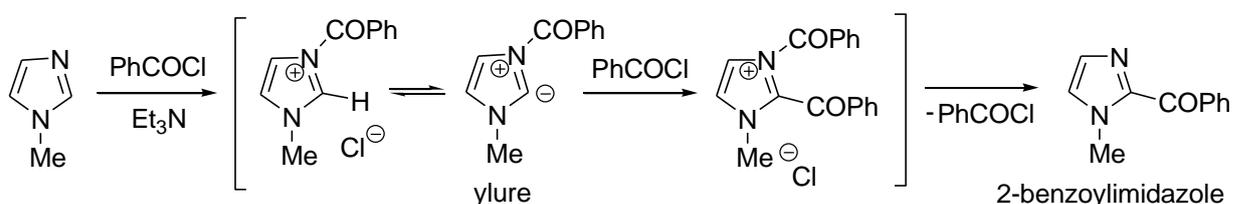


Schéma 27

Les dérivés de l'imidazole ne réagissent pas avec les aldéhydes et les cétones dans la majorité des cas, hormis avec le formaldéhyde. Le formaldéhyde réagit avec l'imidazole, en tube scellé, en donnant un mélange de 2-hydroxyméthylimidazole et de 2,4,5-trihydroxyméthylimidazole. On notera que la présence de groupements alkyles et leurs positions respectives sur le cycle imidazole influent sur cette réaction. Ainsi pour les 4(5)-alkylimidazoles, l'introduction du groupement hydroxyméthyle se fera en position 5(4), alors que pour les 1,5-dialkylimidazoles l'incorporation se fera en position 2. L'ensemble de ces réactions est décrit dans le schéma qui suit :

<sup>101</sup>Bastiaansen, L. A. M.; Godefroi, E. F. *Synthesis*, **1978**, 675-676.

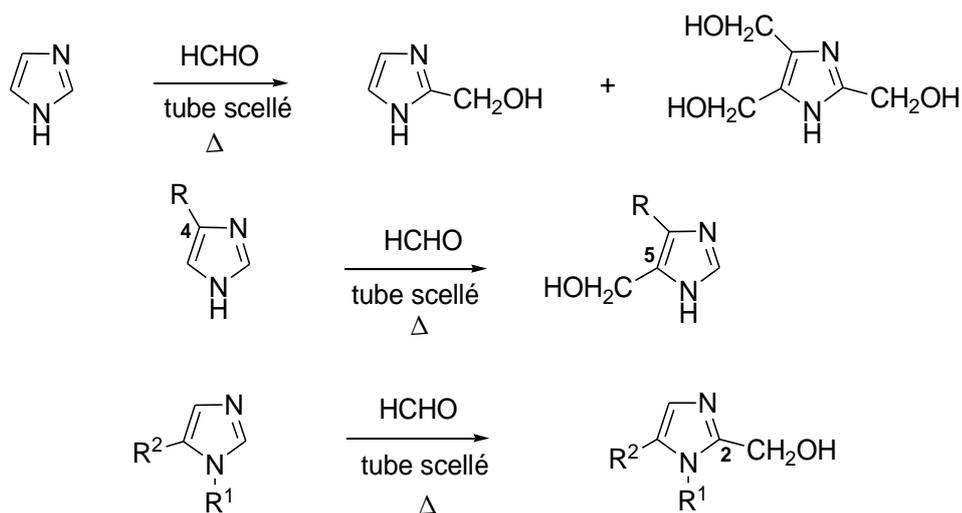


Schéma 28

On notera cependant que l'introduction de groupements alkyles et autres en position 2, peut avoir lieu *via* une réaction de lithiation de l'imidazole *N*-protégé. Dans ce cas, la lithiation par le *n*.butyllithium dans l'éther se fera sélectivement sur le carbone en position 2. L'addition de réactifs électrophiles permet la préparation d'imidazoles 1,2-disubstitués. Pour les imidazoles 1,2-disubstitués, la lithiation a lieu en position 5.

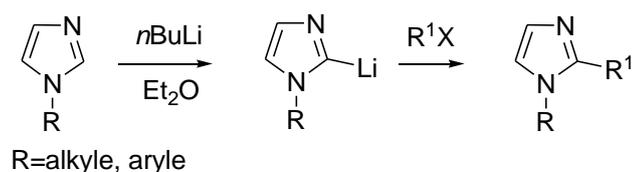


Schéma 29

La préparation de 2-substitué-1*H*-imidazoles est effectuée selon la procédure suivante : on protège l'atome d'azote de l'imidazole porteur de l'hydrogène par divers groupes comme le groupe trityle, phénylesulfonyle ou triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM), ce qui permet une lithiation en position 2, puis on introduit l'électrophile (addition de RX) avant de procéder à la déprotection de l'azote. La lithiation peut aussi être effectuée par un échange métal-halogène.<sup>102, 100</sup>

<sup>102</sup> Bastiaansen, L. A. M.; Godefroi, E. F. *Synthesis*, **1978**, 675.

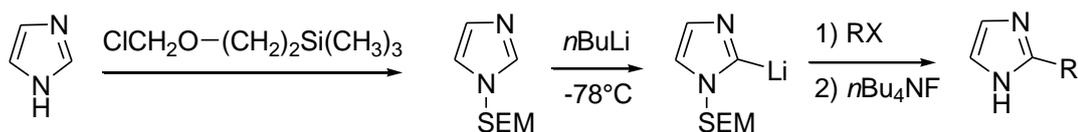


Schéma 30

Pour l'imidazole et ses dérivés, toutes les réactions de couplage catalysées par le palladium (*Suzuki-Miyaura*, *Sonogashira*, *Stille*, *Negishi*, *Heck*) sont permises et s'effectuent correctement,<sup>103</sup> l'exemple qui suit illustre cette réaction de couplage. La réaction de *Heck* a lieu entre l'acrylate de méthyle et le 5-bromo-1-méthyl-2-thiophénylimidazole en présence de *tétrakis* (triphénylphosphino) palladium dans le DMF.<sup>104</sup>

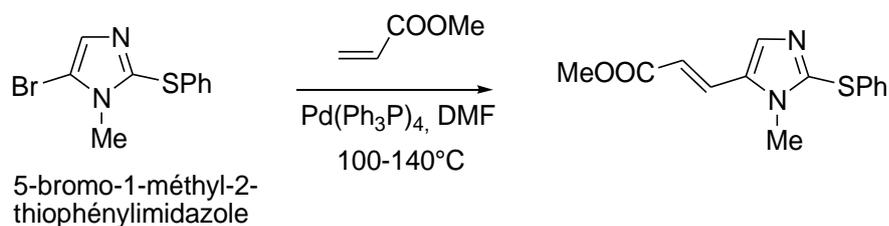


Schéma 31

Les réactions de couplage de l'imidazole avec les composés azoïques ont lieu en présence de soude via l'anion imidazolyle, et se font très facilement (schéma 33). Aucune réaction n'a lieu avec les *N*-alkylimidazoles.<sup>105</sup>

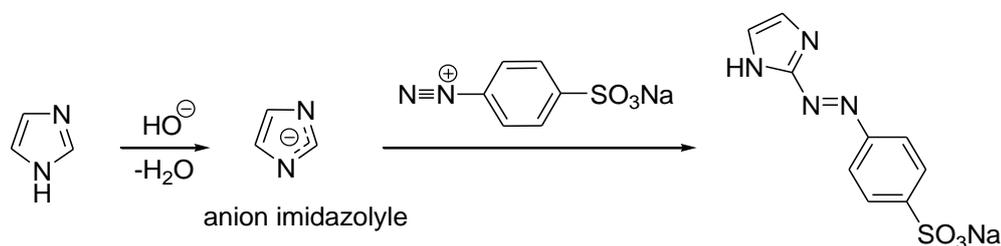


Schéma 32

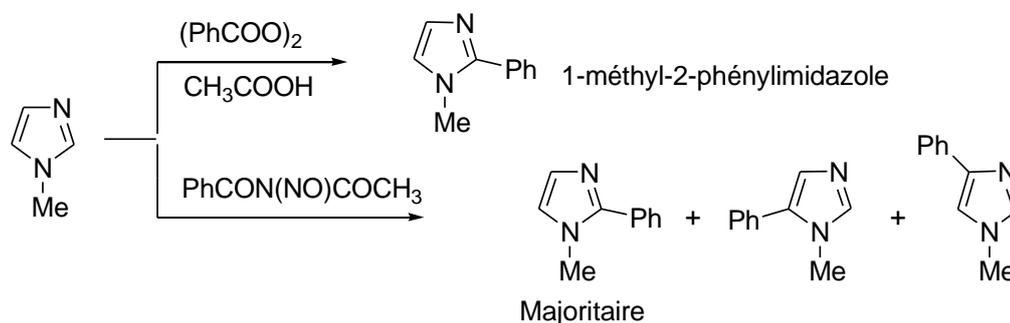
On peut également introduire un groupement alkyle (aryle) par l'utilisation d'une réaction radicalaire. Le 1-méthylimidazole réagit avec le peroxyde de benzoyle dans l'acide

<sup>103</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-121; (d) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

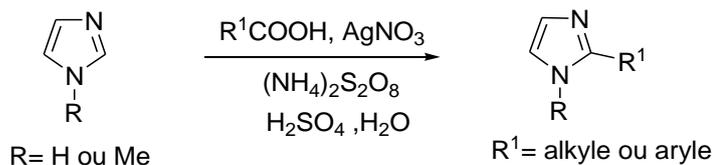
<sup>104</sup> Suschitzky, H.; Scriven, E.F.V. "Progress in Heterocyclic Chemistry"; Ed. Pergamon, Elsevier, Oxford. **1989**, Vol. 1.

<sup>105</sup> Li, J. J.; Cribble, G. W. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, **2000**, Vol. 20.

acétique à ébullition, pour former un composé unique : le 1-méthyl-2-phénylimidazole. Lorsque le 1-méthylimidazole est utilisé comme solvant, le même composé est majoritairement formé, mais il est accompagné du 1-méthyl-5-phénylimidazole et du 1-méthyl-4-phénylimidazole en quantité sensiblement égale.



Un mélange d'acide carboxylique, de nitrate d'argent et de persulfate d'ammonium additionné à l'imidazole ou à ses dérivés substitués en position 1, permet une alkylation en position 2 malgré le caractère  $\pi$ -excédentaire de l'hétérocycle, c'est la réaction de *Minisci*. L'utilisation de radicaux tels le *tertiobutyle* et l'*isopropyle*, donne des rendements supérieurs à 80%.<sup>106</sup>



### 4.3 Réaction d'addition nucléophile

Rares sont les réactions d'addition de nucléophiles rapportées dans la littérature car elles sont difficiles. Parmi les quelques exemples cités on citera la réaction du 4,5-diphénylimidazole réagit avec l'ion hydroxyde à 300°C, pour former une imidazolin-2-one.

<sup>106</sup> Krakowiak, E. K.; Reed, M.; Izatt, M.; Bradshaw, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 36, 1239-1468.

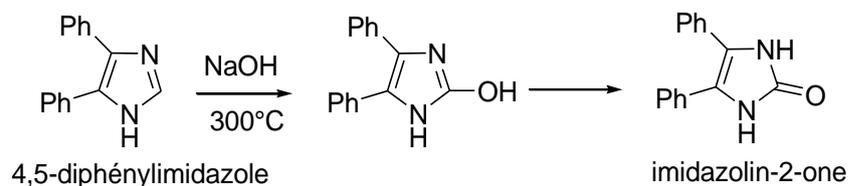


Schéma 35

On peut également accéder aux 2-imidazolinones (2-imidazothiones) par une réaction de substitution nucléophile de l'atome d'halogène en position 2 de dérivés de l'imidazole par un ion hydroxyde (ou thiolate).

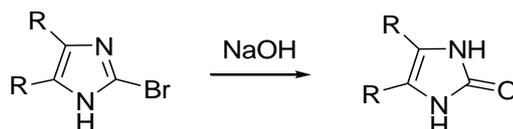


Schéma 36

De même, l'addition d'une amine secondaire comme la pipéridine au dérivé halogéné nécessite une température élevée (200°C), et conduit à un dérivé de 2-aminoimidazole. Cette réaction se trouve faciliter par la présence de groupes électroattracteurs en position 4 et/ou 5, qui se traduit par une augmentation du caractère électrophile du carbone C-2. L'amination directe par la réaction de *Chichibabin* n'est pas possible.<sup>107</sup>

#### 4.4 La réduction, l'oxydation et la catalyse :

La réduction du cycle imidazole ne semble pas avoir fait l'objet d'études approfondies et l'imidazole est insensible aux agents oxydants classiques y compris HNO<sub>3</sub>. Toute fois le chauffage d'un mélange de 4,5-diphénylimidazole, de HNO<sub>3</sub> (1 à 2 moles) et AcOH (1.0 éq.) durant 4 heures conduit à la destruction du noyau imidazole et sa conversion en benzile.<sup>108</sup> La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

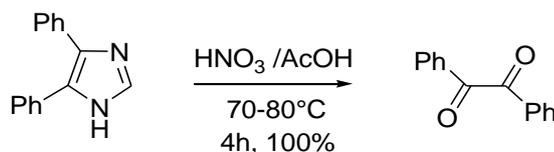


Schéma 37

<sup>107</sup> Fuhrhop, J.; Penzlin, G. "Organic Synthesis"; 2<sup>nd</sup> ed. Eds. VCH, Weinheim, Germany, 1994.

<sup>108</sup> Yagovkin, A. Y.; Bakibaev, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, 31, 1474.

Enfin, on soulignera le rôle important du noyau imidazole en biochimie et également dans les réactions chimiques comme catalyseur. Dans l'hydrolyse des esters par exemple, deux mécanismes sont possibles (schéma 38).

Le caractère basique de l'imidazole intervient dans le premier cas *via* l'activation d'une molécule d'eau, alors que le caractère nucléophile est invoqué dans une attaque directe de l'ester conduisant à un 1-acylimidazole, qui après hydrolyse régénère l'imidazole avec formation de l'acide carboxylique dérivé de l'ester. Lorsque le groupe alcoolate de l'ester est un bon nucléofuge, la catalyse nucléophile prédomine, et dans le cas contraire c'est la catalyse basique qui devient effective.<sup>109</sup>

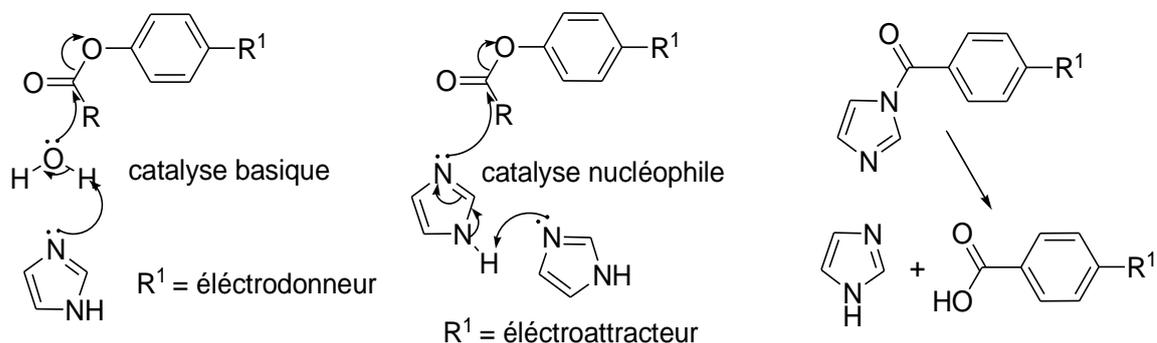


Schéma 38

Nous exposerons dans ce qui suit les résultats obtenus dans la synthèse de dérivés d'imidazoles originaux pour la plupart, à partir de matériaux précurseurs facilement accessibles, et par l'utilisation de réactions chimiques diverses tel que la nitration, l'halogénéation, la *N*-alkylation, et la quaternisation. La réactivité de structure imidazolique quaternarisée vis-à-vis d'agents tel les cyanates, thiocyanates et autres arylamines sera examinée. L'objectif recherché est la préparation de dérivés poly-substitués hautement fonctionnalisés et autres composés méso-ioniques bi-cycliques de structures diversifiées.

<sup>109</sup> Voet, D. Voet, J. "Biochimie"; 2<sup>ème</sup> ed.; Eds. De Boeck-Université, Bruxelles, 1998.

## 5 Résultats et discussion :

### 5.1 Préparation des matériaux de base :

#### 5.1.1 Fonctionnalisation du noyau imidazole :

##### 5.1.1.1 La réaction de bromation :

*Singh, et al.* ont élaboré une méthode de bromation de nitroimidazole en utilisant une quantité stoechiométrique du complexe Br<sub>2</sub>/DMF en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>110</sup> Cette réaction a été ensuite élargie à toute une série d'imidazole diversement substitués en position 1 et 2, par *Bahnous, et al.*<sup>111</sup> avec quelques modifications.

Dans ce travail, deux substrats ont été utilisés comme matériaux de base pour cette réaction : le 2-phényl-1*H*-imidazole, et le 2-méthyl-1*H*-imidazole.

La réaction de bromation s'effectue par l'utilisation d'un mélange Br<sub>2</sub>/DMF en présence du KHCO<sub>3</sub>.<sup>111b</sup> La réaction est représentée dans le schéma suivant :

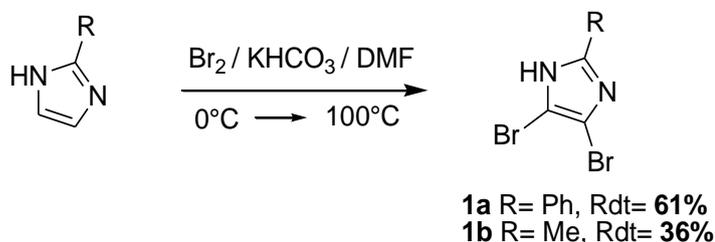


Schéma 39

Un examen sommaire des résultats montre que la nature du substituant en position 2 influe sur le rendement de la réaction, et que ce dernier semble être lié à la nature (effet donneur) du substituant (R= Ph, 61%, R= CH<sub>3</sub>, 36%).

La structure de chacun de ces composés a été établie sur la base des spectres IR, RMN <sup>1</sup>H respectifs (voir partie expérimentale), et elle est conforme à celle proposée.

<sup>110</sup> (a) Rao, A. K. S. B.; Rao, C. G.; Singh, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3240; (b) Bhujanga, A. K. S. R.; Gundu, C. R.; Singh, B. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3240.

<sup>111</sup> (a) Bahnous, M. « *Thèse de Doctorat en chimie* », Université Mentouri-Constantine (Algérie), **2008**; (b) Bahnous, M.; Mouats, C.; Fort, Y.; Gros, P. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1949.

### 5.1.1.2 La réaction d'iodation :

Les 4,5-di.iodo-1*H*-imidazole et 4,5-di.iodo-2-méthyl-1*H*-imidazole sont obtenus par l'action de l'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) dissous dans une solution aqueuse d'iodure de potassium KI, sur respectivement le 1*H*-imidazole et le 2-méthyl-1*H*-imidazole, dissous dans une solution aqueuse de NaOH.<sup>112</sup> La réaction est représentée dans le schéma suivant :

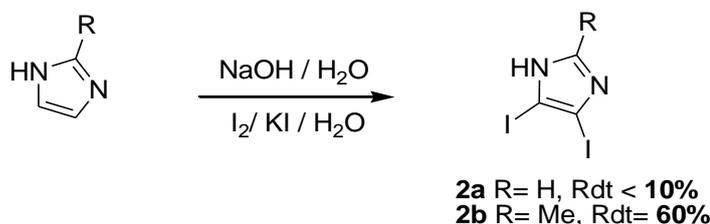


Schéma 40

L'analyse des résultats montre également que la substitution (effet donneur) influe grandement sur le rendement de la réaction (R= CH<sub>3</sub>, 60%, R= H, <10%).

*Sur la base de ces résultats, nous pouvons dire que l'addition de dihalogènes au 1*H*-imidazole est étroitement lié à la nature du substituant en position 2, et que le rendement de cette réaction augmente avec l'effet donneur de celui-ci.*

### 5.1.1.3 La bromation sélective de 1-méthylimidazole : préparation du 2-bromo-1-méthylimidazole :

La bromation de 1-méthylimidazole en position 2 est réalisée dans le THF anhydre, par addition de 1.5 équivalent de CBr<sub>4</sub>, suivie de l'ajout par portion, de 2 équivalent de *t*.BuOK à 0°C, puis le mélange est porté à 60°C pendant 18h. Le 2-bromo-1-méthylimidazole **3** est obtenu après extraction à l'acétate d'éthyle et purification sur colonne de gel de silice avec comme éluant l'éther d'éthyle (R<sub>f</sub>= 0.5), avec un rendement de 45%. Les résultats spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de ce composé confirment la structure attendue. La réaction est représentée dans le schéma ci dessous :

<sup>112</sup> Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**, 271.

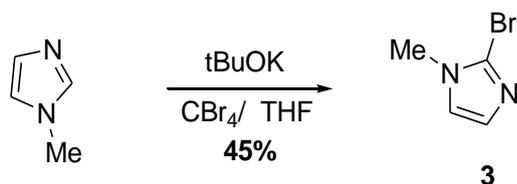


Schéma 41

L'analyse spectrale du composé **3** en RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un signal sous forme d'un multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle 6.98 et 6.92 ppm attribué aux deux protons du noyau imidazole, suivi d'un second signal à 3.75 ppm (s, 3H) assigné aux protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 1-méthyl-2-bromo-1*H*-imidazole, confirme sa structure. On observe la présence de 4 signaux, deux signaux à 130.1 et 123.5 ppm assignés aux carbones 4 et 5 du noyau imidazole, un signal à 120.4 ppm attribué au carbone hybridé  $\text{sp}^2$  porteur de l'atome de brome, et un signal à 35.0 ppm attribué au carbone hybridé  $\text{sp}^3$  du groupement méthyle.

#### 5.1.1.4 Introduction du groupement nitro : préparation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole :

La préparation de ce composé nécessite 3 étapes:

##### ❖ 1<sup>ère</sup> étape : la nitration d'imidazole :

La première étape est une réaction de substitution électrophile sur aromatique classique ( $\text{SE}_{\text{Ar}}$ ) conduite en milieu acide fort ( $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Cette réaction de nitration de 1*H*-imidazole par un mélange sulfonitrique est bien connue,<sup>92</sup> et conduit à un mélange de 4- et 5-nitroimidazole (2 formes tautomères en équilibre prototropique).<sup>92,70</sup>

Le dérivé 4(5)-nitro-1*H*-imidazole est préparé par l'ajout, à  $0^\circ\text{C}$  d'acide nitrique sur l'imidazole suivie de l'ajout d'acide sulfurique. Le chauffage du mélange réactionnel pendant 2 heures à  $100^\circ\text{C}$ , conduit à une conversion totale du produit initial, le rendement est de 85%.

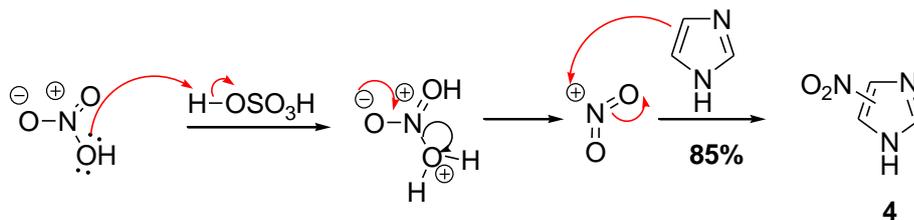


Schéma 42

❖ **2<sup>ème</sup> étape** : la réaction de *N*-méthylation :

La réaction de méthylation de l'azote hydrogéné (*N*-alkylation) du 4(5)-nitro-1*H*-imidazole a été réalisée par l'action du diméthylsulfate à 100 °C, suivie d'une alcalinisation par addition d'ammoniaque.<sup>113</sup> Le produit de départ résiduel est récupéré par filtration, et le 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole est obtenu, après extraction du filtrat au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et traitement (voir partie expérimentale), sous forme de cristaux jaunes avec un rendement en produit pur de 72%. La réaction est décrite dans le schéma qui suit :

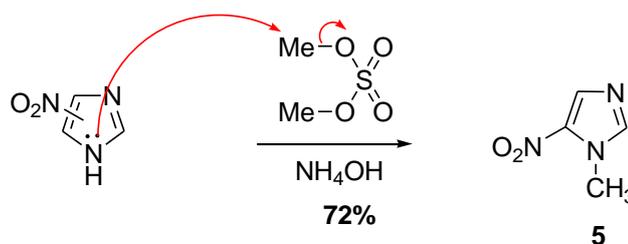


Schéma 43

L'analyse du spectre RMN 1H du composé **5** montre la présence de trois signaux : deux singulets d'intégration 1H à respectivement 7.97 et 7.56 ppm attribués aux deux protons aromatiques, les trois protons du groupement méthyle résonnent à 4,00 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 3H.

❖ **3<sup>ème</sup> étape** : la réaction de bromation :

Le 2-bromo-1-méthylimidazole-5-carboxylate d'éthyle est préparé selon la méthode décrite par *O'Connell*, et *al.*<sup>114</sup> qui utilisent l'AIBN comme initiateur de radicaux (catalyseur) et la NBS dans le CCl<sub>4</sub> comme source de brome (schéma 50, voie a). Nous avons appliqué cette réaction d'incorporation sélective du brome au 5-nitro-1-méthylimidazole en utilisant la même source (NBS/CCl<sub>4</sub>) mais en présence de quantité catalytique de dibenzoylpéroxyde (initiateur). Après un chauffage de 18h à 60 °C et traitement de la réaction (voir partie expérimentale), on obtient le 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole avec un rendement de 46%. Cette réaction est représentée dans le schéma 44 (voie b) qui suit :

<sup>113</sup> Hoffer, M.; Toomeans, V.; Brossi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 454.

<sup>114</sup> O'Connell, J. F.; Parquette, J.; Yelle, W. E.; Wang, W.; Rapaport, H. *Synthesis*, **1988**, 767-771.

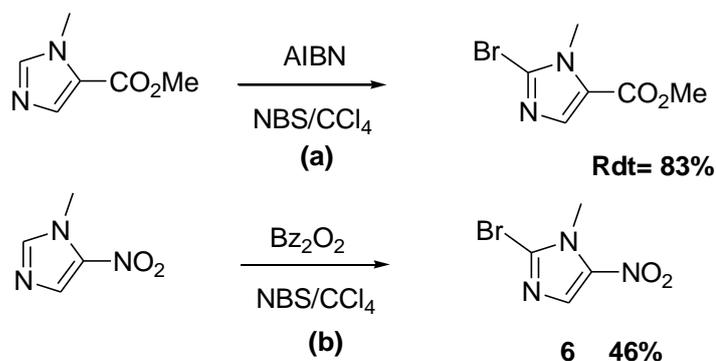


Schéma 44

L'analyse spectrale de 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole **6** montre en RMN  $^1\text{H}$ , la présence d'un signal singulet d'intégration 1H à 8.08 ppm attribué au proton du noyau imidazole, et un second signal à 4.04 ppm (s, 3H) assigné aux protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole, montre la présence des 4 signaux attendus. Deux signaux à 132.8 et 127.3 ppm assignés respectivement aux carbones 4 et 5 du noyau imidazole, un signal à 122.4 ppm attribué au carbone hybridé  $\text{sp}^2$  porteur de l'atome de brome, et un signal à 35.2 ppm assigné au carbone hybridé  $\text{sp}^3$  lié à l'atome d'azote.

Pour confirmer la structure du composé **6**, il a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

### ➤ Etude cristallographique du composé **6**

#### a- Etude préliminaire

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente d'une solution MeOH/ $\text{CHCl}_3$ , et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi.

#### b- Enregistrement des données de diffraction

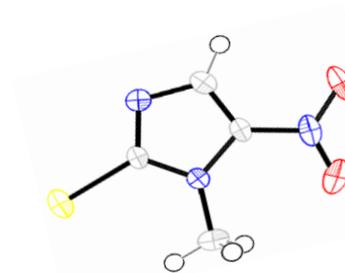
Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 100°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 952 réflexions ont été mesurées, qui sont réduits à 602 réflexions uniques, avec Fo

$1 > 2\sigma(\text{Fo})$ . La structure est résolue en utilisant une méthode directe (SIR2002)<sup>115</sup> et 4421 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>116</sup> Les résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels ORTEP3<sup>117</sup> et DIAMOND.<sup>118</sup>

La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 26, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Données cristallographiques du composé **6**

$\text{C}_4\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$	$Z = 4$
$M = 206.01$	$D_x = 2.117 \text{ Mg m}^{-3}$
Orthorhombique	972 réflexions mesurées
$Pmcm$	$\theta = 3.2\text{-}28.2^\circ$
$a = 11.181 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 6.30 \text{ mm}^{-1}$
$b = 6.328 (5) \text{ \AA}$	$T = 293 (2) \text{ K}$
$c = 9.135 (5) \text{ \AA}$	
$V = 646.3 (7) \text{ \AA}^3$	



**Figure 26** : ORTEP-plot du composé **6**

L'étude cristallographique du composé **6** (Fig. 26) montre la présence d'une molécule composée d'un noyau imidazole lié en position 2 à un atome de brome, en 5 à un groupement nitro, l'azote en position 1 est porteur d'un groupement méthyle.

#### 5.1.1.5 Préparation du 2,4,5-tribromo-1*H*-imidazole:

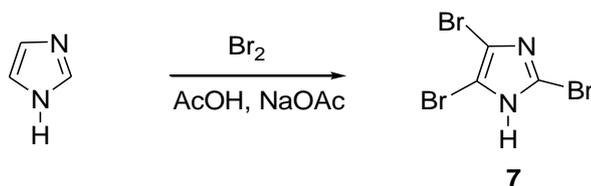
Le brome réagit rapidement sur l'imidazole (1-méthyl-1*H*-imidazole), en milieu acide acétique et en présence d'acétate de sodium, en substituant tous les carbones du cycle.

<sup>115</sup> Burla, M. C.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 1103.

<sup>116</sup> Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

<sup>117</sup> Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838

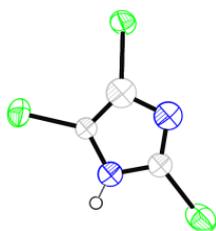
<sup>118</sup> Brandenburg, K.; Berndt, M. "Daimond, Crystal impact", Bonn, Germany, **2001**.



Le 2,4,5-tribromo-1*H*-imidazole **7** a été préparé ultérieurement dans notre laboratoire selon la procédure décrite par Hoffer, et *al.*,<sup>113</sup> et mis à notre disposition. Pour confirmer la structure du composé **7**, il a été cristallisé (par évaporation lente) dans un mélange MeOH/CHCl<sub>3</sub>, et soumis à une étude par diffraction des rayons X.

### ➤ Etude cristallographique du composé **7**

Un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi. Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés. La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 27, et l'essentiel des données cristallographiques est résumé dans le tableau 2.



**Figure 27** : Représentation ORTEP de **7**

**Tableau 2** : Données cristallographiques de **7**

C <sub>3</sub> HBr <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	$\beta = 103.30(3)^\circ$
M = 301,76	$V = 337.95(12) \text{ \AA}^3$
Monoclinique P 2 <sub>1</sub> /c	Z = 2
$a = 8.5907(17) \text{ \AA}$	
$b = 10.135(2) \text{ \AA}$	
$c = 3.9886(8) \text{ \AA}$	

#### 5.1.1.6 La réaction de *N*-alkylation :

La réaction d'alkylation des halogéno-1*H*-imidazoles a été réalisée en milieu basique en présence de dialkylsulfate.<sup>84</sup> La réaction est représentée dans le schéma qui suit, et les rendements obtenus sont récapitulés dans le tableau 3.

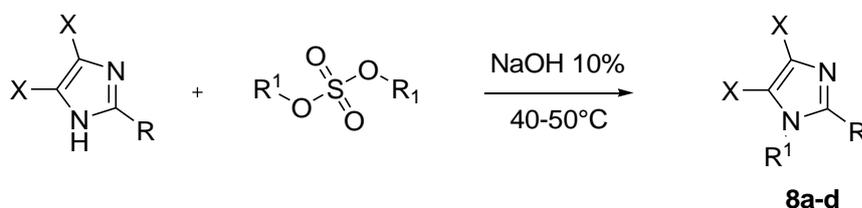


Schéma 46

**Tableau 3** : Dérivés de *N*-alkylimidazole préparés :

Produits	R	X	R <sup>1</sup>	Rdt%*
<b>8a</b>	Ph	Br	Me	<b>39</b>
<b>8b</b>	H	I	Me	<b>86</b>
<b>8c</b>	Br	Br	Me	<b>84</b>
<b>8d</b>	Br	Br	Et	<b>83</b>

\*Rendement en produit pur

L'analyse des résultats montre que la réaction se déroule correctement et donne de bons rendements dans la plupart des cas, et que la présence du groupement phényle en position 2 affecte négativement le rendement de la réaction de *N*-alkylation.

Les structures des dérivés d'imidazoles préparés ont été établies à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, et les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire (RMN du proton et du carbone), sont en accord avec les structures proposées.

L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton des composés **8a-c** montre en particulier la présence d'un singulet d'intégration 3H dans l'intervalle [3.71-3.46] ppm attribué aux protons du groupement méthyle porté par l'azote. Pour le composé **8d**, on détecte deux signaux à respectivement 4.09 ppm (q, 2H) et à 1.36 ppm (t, 3H) reliés entre eux par la même constante de couplage  $J = 7.2$  Hz assignés aux protons du groupement éthyle. La présence de ces signaux confirme que la réaction de *N*-alkylation a bien eu lieu.

Pour confirmer la structure du composé **8d**, il a été cristallisé par évaporation lente dans un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et soumis à une étude par diffraction des rayons X.

#### ➤ Etude cristallographique du composé **8d**

Un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi. Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de

structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés. La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 28, et l'essentiel des données cristallographiques est résumé dans le tableau 4.

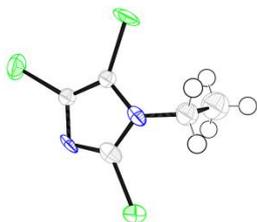


Figure 28 : Représentation ORTEP de 8d

Tableau 4 : Données cristallographiques de 8d

$C_5H_5Br_3N_2$	$\beta = 105.524(10)^\circ$
$M = 329,80$	$V = 867.64(14) \text{ \AA}^3$
Monoclinique P2ybc	$Z = 4$
$a = 7.1504(7) \text{ \AA}$	
$b = 9.7350(8) \text{ \AA}$	
$c = 12.9364(12) \text{ \AA}$	

Une fois les matériaux de base préparés, nous sommes intéressés particulièrement à la synthèse de dérivés de 1-méthyl-1*H*-imidazole diversement fonctionnalisés, et à l'étude de leur réactivité vis-à-vis de quelques réactifs nucléophiles. L'objectif recherché est la préparation de composés bicycliques nouveaux et autres hétérocycles incorporant dans leur structure le noyau imidazole. Dans ce contexte, une étude de littérature montre que les sels de 2-halogéno-*N*-phénacylpyridinium en particulier, sont des intermédiaires très utiles dans la synthèse de composés hétérocycliques bi-cycliques.<sup>119</sup> Ces structures ioniques présentent la capacité de réagir avec une large gamme de réactifs nucléophiles via une séquence d'addition-cyclocondensation, pour conduire à des hétérocycles bi-cycliques avec un atome d'azote dans la jonction de cycle, qui sont difficiles d'accès par d'autres voies (schéma 49).<sup>120,121</sup>

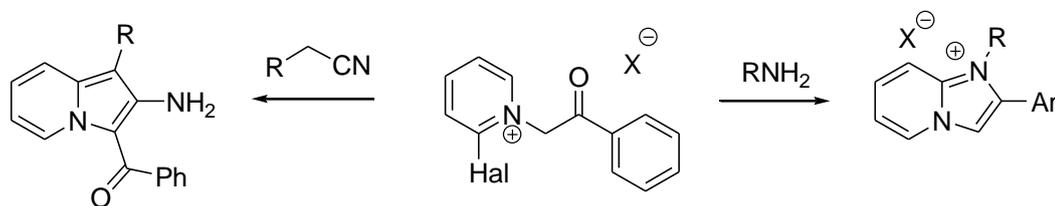


Schéma 47

<sup>119</sup> Babaev, E. V. *Rev. J. Chem.* **2011**, *1*, 161-191, et références incluses.

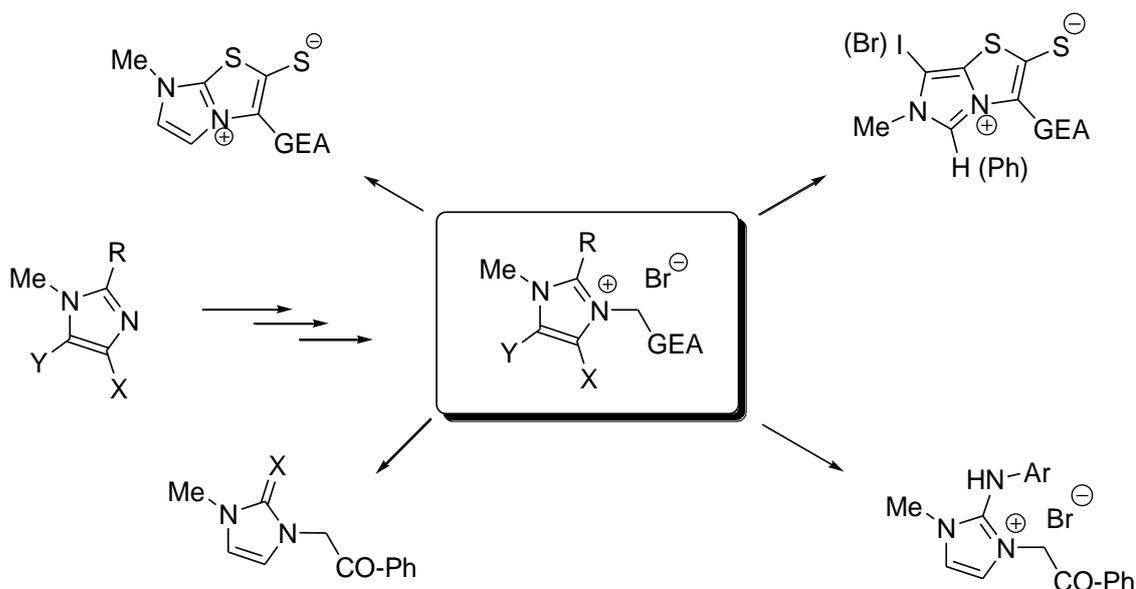
<sup>120</sup> (a) Babaev, E. V.; Smirnov, G. A.; Rybakov V. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1071; (b) Khoroshilov, G. E.; Demchak, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 109; (c) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Orlova, I. A.; Bush, A. A.; Maerle, K. V.; Nasonov, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2004**, *53*, 176; (d) Babaev, E. V.; Pasichnichenko, K. Yu.; Rybakov V. B.; Zhukov. S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1192.

<sup>121</sup> (a) Duchardt, K. H.; Köhnke, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1692; (b) Babaev, E. V.; Nasonov, A. F. *ARKIVOC*, **2001**, (ii), 139; (c) Liebscher, J.; Hassoun, A. *Synthesis*, **1988**, 816

Nous décrirons dans ce qui suit, les résultats de cette étude appliquée aux dérivés de 1-méthylimidazole hautement fonctionnalisés précédemment préparés.

La stratégie adoptée est basée sur la mise au point de la réaction de quaternisation des dérivés du 1-méthylimidazole précédemment préparés, et l'étude de leur comportement (réactivité) vis-à-vis de CS<sub>2</sub>, de KSCN et d'amines aromatiques par l'utilisation de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces et de mise en œuvre facile. L'objectif est la préparation de composés méso-ioniques bi-cycliques et autres sels de 2-arylamino-1-méthylimidazole nouveaux.

La figure ci-dessous rassemble l'essentiel des travaux envisagés.



**Figure 29:** Synthèse et réactivité de sels d'imidazolium

## 5.2 Synthèse et étude de la réactivité des sels d'imidazolium:

Dans un premier temps nous avons procédé à la préparation de divers agents de quaternisation qui nous permettront d'accéder aux sels d'imidazolium recherchés.

### 5.2.1 Préparation de la bromoacétone et des dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone :

#### 5.2.1.1 Préparation de dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone :

Le choix d'un solvant approprié est important pour la réussite d'une synthèse. Dans cet objectif et afin d'optimiser les rendements de la réaction de bromation en position  $\alpha$ -d'arylméthylcétone, l'addition équimolaire du dibrome au dérivé de l'acétophénone a été

conduite selon la nature des substituants portés par le groupement aryle : dans l'éther diéthylique, le chloroforme ou l'acide acétique glacial comme solvant, dans des conditions douces, et en utilisant les procédures les plus performantes rapportées dans la littérature.

Les  $\alpha$ -bromoacétophénones **9**, **11**, **13** et **14** sont aisément obtenus, selon la méthode classique, par ajout à 0°C de Br<sub>2</sub> goutte à goutte, au dérivé de l'acétophénone dans l'éther diéthylique anhydre en présence d'AlCl<sub>3</sub>.<sup>122</sup> La réaction est représentée dans le schéma suivant.

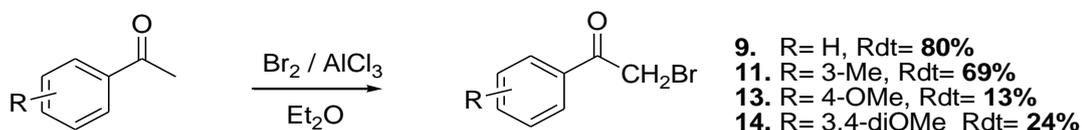


Schéma 48

L'analyse des résultats obtenus montre que la réaction de bromation des arylméthylcétone, addition du dibrome en présence d'AlCl<sub>3</sub> dans l'éther diéthylique, est liée à la nature des substituants portés par le groupement phényle, et que la présence de groupements donneurs favorise cette réaction.

Cette observation se trouve confirmée lors de l'addition de dibrome au dérivé de l'acétophénone. L'ajout de dibrome au 4-chloroacétophénone dans le chloroforme,<sup>123</sup> donne un rendement de 41%, tandis que l'addition à la 4-méthylacétophénone dans l'acide acétique glacial,<sup>124</sup> donne un rendement de 73% (schéma 49).

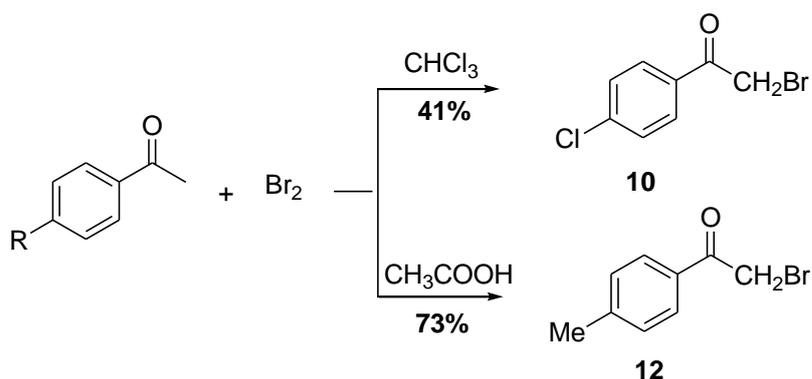


Schéma 49

<sup>122</sup> Cowper, R. M.; Davidson, L. H. "Phenylacyl bromide" *Organic Syntheses, Collective Volume*; Ed. John Wiley and Sons, inc. **2003**, 480. b) Apodaca, R.; Barbier, A.; Carruthers, N.; Leslie Gomez, L.; Keith, J.; Lovenberg, T.; Moins, R. W. *US Patent*, 293316, 28 déc, **2006**; (c) Schadt, O.; Dieter, D.; Schultz, M.; Blaukat, A. *US Patent*, 306052, 11, Dec. **2008**.

<sup>123</sup> Pearson, D. E.; Pope, H. W.; Hargrove, W. W. *Org. Syn. coll.* vol. 5, 117; (b) Lee, S.; Kim, T.; Lee, B. H.; Yoo, S.; Lee, K.; Yi, K. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1291–1295

<sup>124</sup> Nagaoka, H.; Schmid, G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 899

### 5.2.1.2 Préparation du 1-bromopropa-2-one:

Pour la réaction de bromation de l'acétone, nous avons utilisé la méthode décrite par Wagner, et al.<sup>125</sup> En effet, l'action de Br<sub>2</sub> sur l'acétone dans un mélange acide acétique/H<sub>2</sub>O, conduit après traitement de la réaction, au 1-bromopropa-2-one **15** avec un rendement en produit isolé de 65%. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

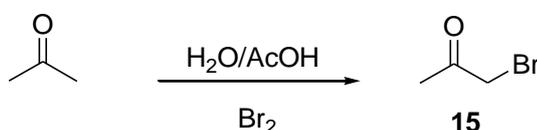


Schéma 50

Ayant en notre possession divers composés 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazole porteurs en position 2 de substituants variés (alkyle, aryle, halogène), nous avons procédé à la réaction quaternisation de ces composés par addition de dérivés d' $\alpha$ -bromométhylarylcétone, de bromoacétonitrile et de bromoacétate d'éthyle, puis à l'étude de leur réactivité vis-à-vis du sulfure de carbone, du thiocyanate de potassium et autres arylamines.

### 5.2.2 Préparation des sels d'imidazolium :

Notre équipe de recherche a récemment procédé à la synthèse de quelques sels d'halogénure de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazolium,<sup>126</sup> et montrer que certains d'entre eux possèdent une activité antibactérienne remarquable.<sup>31</sup> Dans la continuité de ces travaux, nous avons préparé quelques dérivés de 4.5-dihalogéno-1-méthylimidazole quaternarisés nouveaux.

#### 5.2.2.1 A partir de 4.5-dihalogéno-1-méthylimidazole :

Deux types d'halogénures d'alkyle fonctionnalisés (bromoacétate d'éthyle et bromoacétophénone) ont été utilisés comme agents de quaternisation dans la préparation des sels d'imidazolium. La réaction s'effectue en une seule étape au reflux de l'acétonitrile.<sup>31</sup>

Les rendements obtenus dans les différentes réactions réalisées sont regroupés dans le tableau 5, et la réaction est décrite dans le schéma qui suit :

<sup>125</sup> Wagner, E.; Elz, S.; Wittmann, H. J.; Strasser, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6274-6280.

<sup>126</sup> (a) Said, M. E. H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Chibani, A. *Acta Cryst.* **2013**, E69, o1340-o1341; (b) Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2012**, E68, o1391; (c) Chelghoum, M.; Bahnous, M.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1890

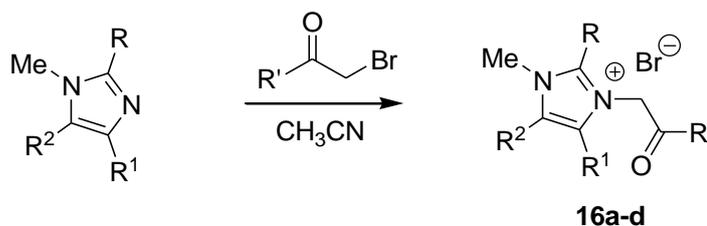


Schéma 51

**Tableau 5** : Dérivés de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazole quaternisés :

Entrée	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R'	Produits	Rdt%*
<b>1</b>	Ph	Br	Br	OEt	<b>16a</b>	<b>&lt;10</b>
<b>2</b>	Ph	Br	Br	Ph	<b>16b</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	H	I	I	OEt	<b>16c</b>	<b>&lt;20</b>
<b>4</b>	H	I	I	Ph	<b>16d</b>	<b>66</b>

\*Rendement en produit pur

L'analyse des résultats obtenus montre que la réaction de quaternisation de dérivés de 4,5-dihalogénoimidazoles donne des rendements relativement faibles en général (entrées 1,2 et 3), et que la nature du réactif ajouté influe sur ce dernier (entrée 4). En effet on observe une nette amélioration du rendement en produit pur lors de l'addition de l' $\alpha$ -bromoacétophénone au 4,5-diiodoimidazole

Les structures des dérivés d'imidazoles quaternisés ont été établies à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, et les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire (RMN du proton et du carbone), sont en accord avec les structures proposées.

Par exemple, l'analyse spectrale du bromure de 4,5-dibromo-1-méthyl-5-phényl-3-(1-éthoxy-1-oxoéth-2-yl) imidazolium **16a** en RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un multiplet dans l'intervalle 7.84-7.67 ppm attribué aux protons du groupement phényle, suivi d'un signal singulet à 5.06 ppm d'intégration 2H assigné aux deux protons méthyléniques (CH<sub>2</sub>). Les signaux des protons du groupement ester sont également détectés, les deux protons du CH<sub>2</sub> lié à l'oxygène résonnent à 4.18 ppm sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de 7.0 Hz, tandis que les protons du méthyle apparaissent sous forme d'un triplet à 1.11 ppm avec la même constante de couplage. Le groupement méthyle porté par l'atome d'azote donne un singulet d'intégration 3H à 3.67 ppm.

Le spectre RMN du carbone 13 du composé **16a**, montre la présence de 12 signaux que l'on a attribués comme suit : un signal à 166.0 ppm correspondant au carbone de la fonction C=O, un signal à 147.6 ppm attribué au carbone lié aux deux d'atomes d'azote. Pour le groupement phényle, le carbone hybridé  $sp^2$  apparaît à 121.1 ppm et les carbones de la position para, ortho et méta donnent des signaux à 133.7, 130.8 et 130.1 ppm respectivement. Deux signaux à 110.2 et à 109.6 ppm correspondants aux deux carbones hybridés  $sp^2$ , porteurs des deux atomes de brome. Les deux carbones du groupement éthyle donnent deux signaux à 63.3 ppm et 12.8 ppm correspondant aux carbones des groupements  $CH_2$  et  $CH_3$  respectivement. Le signal de carbone méthylique ( $CH_2$ ) apparaît à 62.0 ppm, le carbone du groupement méthyle porté par l'azote résonne à 35.7 ppm.

Le spectre RMN  $^1H$  du bromure du 4,5-diiodo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-éthoxyéth-2-yl)imidazolium **16c** montre, entre autre la présence d'un signal d'un singulet à champ faible à 9.50 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par le carbone en position 2 du noyau imidazole. Les autres signaux détectés sont similaires à ceux observés pour le composé **16a**. Les protons du groupement méthylène résonnent à 5.28 ppm (s, 2H), ceux du groupement ester (q, 2H) à 4.23 ppm et (t, 3H) à 1.24 ppm reliés entre eux avec la même constante de couplage  $J=7.1$  Hz, et un signal à 3.90 ppm d'intégration 3H attribué aux protons du groupement méthyle porté par l'atome d'azote.

On n'observe pas de changements notables sur le spectre RMN  $^{13}C$  du composé **16c** par rapport à celui du composé **16a**, hormis la disparition des signaux des carbones du groupement phényle et l'apparition d'un signal à 141.3 ppm attribué au carbone hybridé  $sp^2$  adjacent aux deux atomes d'azote. On notera cependant un déblindage important des carbones porteurs de l'atome d'iode, de l'ordre de 13 ppm par rapport à leurs correspondants dans le composé **16a**. La structure du composé **16b** est conforme à celle décrite dans la littérature.<sup>31</sup>

#### 5.2.2.2 A partir du 2-bromo-1-méthylimidazole :

Nous avons ensuite soumis le 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazole à une réaction de quaternisation par addition de toute une variété de composés halogénés (dérivés de bromoacétophénone, du bromoacétate de méthyle ou du bromoacétonitrile). La réaction s'effectue en une seule étape, au reflux de l'acétonitrile.<sup>11</sup> L'ensemble des résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 7, et la réaction est décrite dans le schéma qui suit :

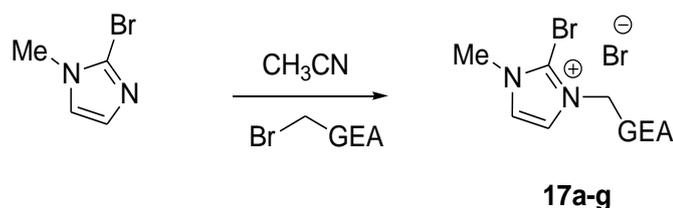


Schéma 52

**Tableau 6** : Dérivés de 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazole quaternisés préparés

Composé	GEA	Rdt%*
<b>17a</b>	PhCO-	<b>47</b>
<b>17b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	<b>87</b>
<b>17c</b>	3,4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CO	<b>65</b>
<b>17d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	<b>47</b>
<b>17e</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	<b>96</b>
<b>17f</b>	MeCO-	<b>85</b>
<b>17g</b>	-CN	<b>84</b>

\*Rendement en produit pur

On notera que les sels de bromure d'imidazolium **17a-g** sont obtenus par simple filtration après réduction du volume du solvant, et que les rendements en produits purs vont de l'acceptable (47%) à l'excellent (96%).

Les composés préparés **17a-g** ont été identifiés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), et sont en accord avec les structures proposées.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du bromure de 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium **17a**, par exemple, montre un singulet à 3.92 ppm d'intégration 3H attribué aux protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote, un signal à 6.18 ppm (s, 2H) attribué aux deux protons du CH<sub>2</sub> lié à l'azote quaternaire, et des signaux dans l'intervalle 8.12- 7.65 ppm assigné aux protons aromatiques. En RMN du carbone 13, tous les signaux attendus sont présents. On signalera en particulier la présence à champ faible à 190.8 ppm d'un signal attribué au carbone de la fonction carbonyle, les deux carbones hybridés sp<sup>3</sup> primaire (CH<sub>3</sub>) et secondaire (CH<sub>2</sub>) liés à un atome d'azote résonnent à respectivement 37.6 et 56.6 ppm, tandis que ceux hybridés sp<sup>2</sup>, ils résonnent entre 133.7 et 125.4 ppm.

Pour confirmer la structure de **17a** ainsi que celle du composé **17b**, ils ont été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

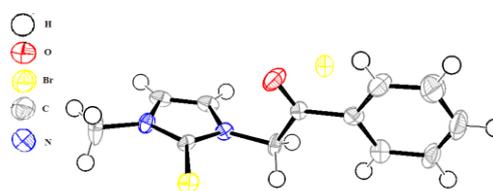
➤ **Etude cristallographique de composé 17a et 17b.**

Les monocristaux de chacun de ces composés ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange MeOH/CHCl<sub>3</sub>. Pour chacun de ces deux composés, un cristal adéquat pour la détermination de structure a été choisi.

Les représentations ORTEP respectives sont reproduites dans les figures 31 et 32, et les données cristallographiques dans les tableaux 7 et 8.

**Tableau 7** : Données cristallographiques de **17a**

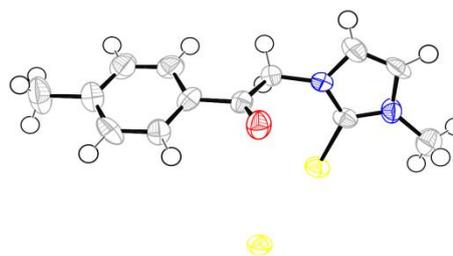
C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	$\alpha = 90^\circ$
M = 360.64 g/mol	$\beta = 114.400^\circ$
Monoclinique <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	$\gamma = 90^\circ$
$a = 10,111(3) \text{ \AA}$	$V = 1329.6(1) \text{ \AA}^3$
$b = 13.816(3) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 10.418(6) \text{ \AA}$	



**Figure 30**: ORTEP-plot de **17a**

**Tableau 8** : Données cristallographiques de **17b**

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	
M = 374.07 g/mole	$V = 1411.55(16) \text{ \AA}^3$
Orthorhombic <i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	$Z = 4$
$a = 9,1447(4) \text{ \AA}$	
$b = 10.8811(7) \text{ \AA}$	
$c = 14.1394(10) \text{ \AA}$	



**Figure 31**: ORTEP-plot de **17b**

Les deux représentations ORTEP-plot des composés **17a** et **17b** sont similaires. Chacune de ces structures montre la présence d'un noyau 1-méthylimidazole porteur en position 2 d'un atome de brome et d'un groupement acétophénone sur le second azote, la différence entre les deux composés réside dans la présence d'un groupement méthyle en position 4 du groupement phényle dans **17b**.

La même procédure utilisée dans la réaction de quaternisation, a été effectuée sur le dérivé porteur d'un groupement nitro en position 5, le 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole **6**. Trois agents de quaternisation (bromoacétate d'éthyle,  $\alpha$ -bromoacétophénone et bromoacétonitrile ont été utilisés. Après un reflux de 24 heures dans l'acétonitrile, aucune

évolution de la réaction n'est observée, on récupère le produit de départ inchangé (CCM). Le même résultat est constaté au reflux du dioxane durant 48h. On en conclut que la présence du groupement nitro bloque la *N*-alkylation (quaternisation) (Schéma 53).

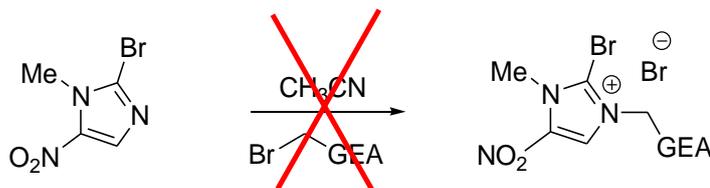


Schéma 53

### 5.3 Réactivité des sels d'imidazolium : synthèse de composés bicycliques méso-ioniques :

Inspirés de travaux antécédents portant sur la synthèse de composés bicycliques à partir des sels de *N*-phényl-2-halogénoimidazolium, tels les sels d'imidazo[1,2-*a*]pyridinium,<sup>127</sup> d'oxazolo[3,2-*a*]pyridinium,<sup>128</sup> et autres thiazolo[3,2-*a*]pyridines,<sup>129</sup> et particulièrement ceux de *Babaev, et al.*,<sup>130</sup> ayant trait à l'addition de CS<sub>2</sub> en présence de triéthylamine en milieu acétonitrile à des 2-halo-1-phénylacylpyridinium. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

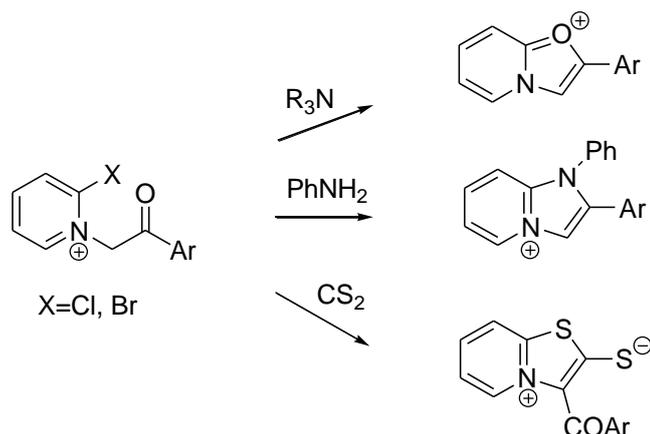


Schéma 54

<sup>127</sup> (a) Bradsher, C. K.; Brandau, R. D.; Boilek, J. E.; Hough, T. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2129; (b) Hand E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 658; (c) Demchenko, A. M.; Chumakov, V. A.; Nazarenko, K. G.; Krasovskii, A. N.; Pirozhenko, V. V.; Lozinskii, M. O. *Khim. Geterotsikl. Soeden*, **1995**, *5*, 644.

<sup>128</sup> (a) Pauls, H.; Krohnke, F. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3650; (b) Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G.; Orlova, I. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1999**, *35*, 479-485.

<sup>129</sup> Blank, B.; DiTullio, N. W.; Krog A. J.; Saunders, H. L. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 489.

<sup>130</sup> Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Orlova, I. A.; Bush, A. A.; Maerle, K. V.; Nasonov, A. F. *Russ. Chem. Bull.Int. Ed.*, **2004**, *53*, 176-180.

Nous avons soumis les sels d'imidazolium préparés à la même réaction. Notre objectif est la préparation de composés méso-ioniques bicycliques à base imidazole originaux. Ainsi l'addition en milieu acétonitrile de CS<sub>2</sub> en présence de triéthylamine (Et<sub>3</sub>N) au sel d'imidazolium quaternarisé porteur d'un groupement alkyle fonctionnalisé sur l'azote, devrait conduire, selon une réaction d'addition-hétérocyclisation à des composés méso-ioniques. La réaction attendue est résumée dans le schéma synthétique qui suit :

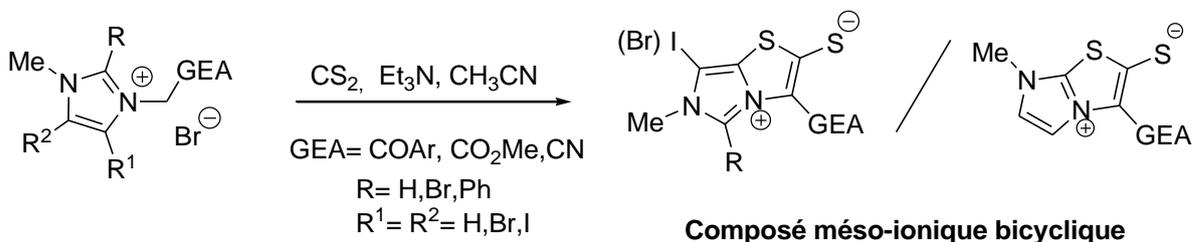


Schéma 55

### 5.3.1 A partir des sels de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazolium ;

L'addition de CS<sub>2</sub> en présence de Et<sub>3</sub>N aux sels de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazolium dans l'acétonitrile ne marche pas. Aucune évolution de la réaction n'est observée après agitation du mélange réactionnel à la température durant 24 h (suivi par CCM). Portée à reflux pendant 48h un développement de la réaction semble avoir eu lieu avec formation d'un précipité (présence de 4 taches sur CCM). Après traitement du précipité (filtration, lavage, séchage), la RMN <sup>1</sup>H de ce solide blanc récupéré, montre que ce dernier n'est autre que le produit de départ (schéma 56).

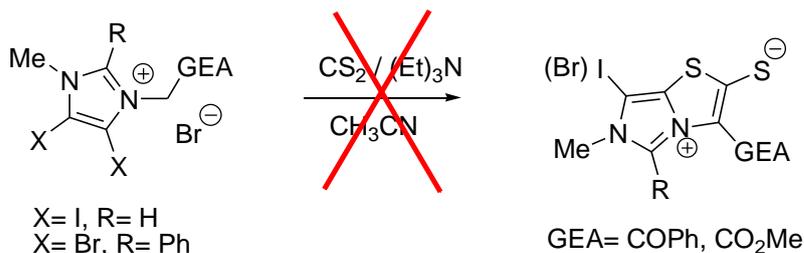


Schéma 56

### 5.3.2 A partir des sels du 2-bromo-1-méthylimidazolium : préparation des thiazolo[3,2-*a*]imidazoles :

La même réaction appliquée aux dérivés du bromure de 2-bromo-1-méthylimidazolium ( $\text{CS}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) montre une évolution de la réaction (CCM). Après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), l'analyse des résultats spectroscopiques en RMN du proton et du carbone-13, montre qu'on a bien obtenu les composés méso-ioniques attendus. La réaction est décrite ci-dessous, et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 10.

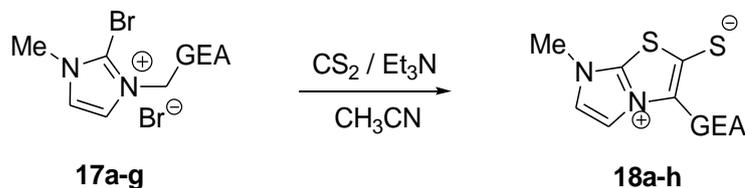


Schéma 57

Le mécanisme proposé est illustré dans le schéma qui suit :

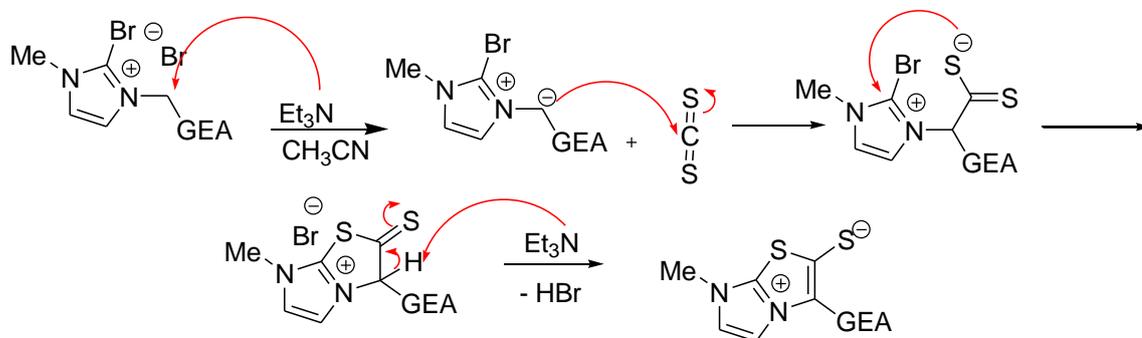


Schéma 58

**Tableau 9** : Dérivés de thiazolo[3,2-*a*]imidazoles préparés :

Composé	GEA	Rdt%*
<b>18a</b>	PhCO-	<b>64</b>
<b>18b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	<b>79</b>
<b>18c</b>	4-diOMeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CO-	<b>40</b>
<b>18d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	<b>55</b>
<b>18e</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO-	<b>81</b>
<b>18f</b>	MeCO-	<b>55</b>
<b>18g</b>	Me CO <sub>2</sub> -	<b>46</b>
<b>18h</b>	-CN	<b>81</b>

\*Rendement en produit pur

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques et analytiques usuelles, et sont conformes à celles attendues.

L'analyse du spectre du 7-méthyl-3-(benzoyl)thiazolo[3,2-*a*]imidazolium-2-thiolate **18a** montre en RMN  $^1\text{H}$ , un singulet à 3.80 ppm d'intégration 3H attribué au proton de groupement méthyle porté par l'atome d'azote, les deux signaux des deux protons du noyau imidazole apparaissent à 8.20 et 7.86 ppm sous forme de doublet avec la même constante de couplage  $J = 2.1$  Hz, et signal multiplet dans l'intervalle 7.78-7.36 ppm caractéristique des protons du groupement phényle.

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , tous les signaux attendus des carbones sont détectés. On observe en particulier à champ faible, un signal attribué au carbone du carbonyle 184.6 ppm, un second à 173.4 ppm assigné au carbone quaternaire du cycle imidazole, ainsi que le signal correspondant au carbone hybridé  $\text{sp}^3$  lié à l'atome d'azote à 35.7 ppm. Les carbones hybridés  $\text{sp}^2$  résonnent dans l'intervalle attendu entre 139.3 et 116.8 ppm.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés **18b-h** sont similaires à celui de **18a** (voir partie expérimentale).

Pour confirmer la structure du composé **18a**, il a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

### ➤ Etude cristallographique du composé **18a**

Les monocristaux sont obtenus suite à une évaporation lente d'une solution éthanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , et un cristal adéquat pour la détermination de structure a été choisi.

La représentation ORTEP est reproduite dans la figure 32, et l'essentiel des données cristallographiques dans le tableau 10.

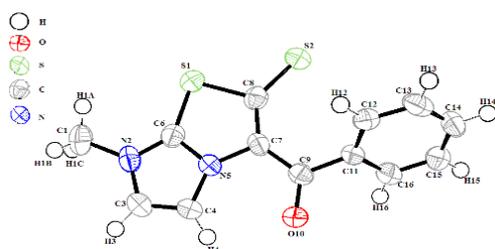


Figure 32 : ORTEP-plot de **18a**

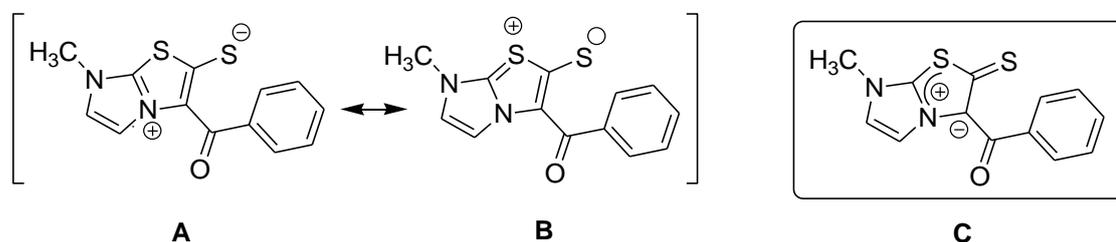
Tableau 10 : Données cristallographiques de **18a**

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$	$\alpha = 90^\circ$
$M = 274.35$ g/mol	$\beta = 106.27(3)^\circ$
Monoclinique $P2_1/c$	$\gamma = 90^\circ$
$a = 7.870(9)$ Å	$V = 1176.6(8)$ Å <sup>3</sup>
$b = 13.375(3)$ Å	$Z = 4$
$c = 12.087(9)$ Å	

### ❖ Détermination de la structure méso-ionique :

Une analyse sommaire des données cristallographiques de la structure cristalline du composé **18a**, montre que ce dernier est un composé bicyclique composé de deux cycles thiazole et imidazole accolés. Le fragment bi-cycliquethiazolo[3,2-*a*]imidazole est pratiquement plan et forme un angle dièdre de  $59.16(5)^\circ$  avec le noyau phényle. Le plan du groupement carbonyle (C=O) est décalé d'un angle de  $53.11(9)^\circ$  par rapport à celui du plan benzénique, en conséquence le groupe carbonyle n'est pas conjugué avec le fragment phényle.

La répartition des liaisons simples et doubles dans le composé bicyclique, le 7-méthyl-3-(benzoyl)thiazolo[3,2-*a*]imidazolium-2-thiolate **18a** a été établie par analogie avec des structures similaires rapportées.<sup>126b,128,131</sup> Les données de la littérature indiquent que la longueur de la liaison C-S se situe dans l'intervalle [1.81-2.55] Å et celle de C=S à environ 1.60 Å. Trois représentations de la structure bicyclique méso-ionique sont alors possibles, elles sont illustrées dans la figure ci-dessous.

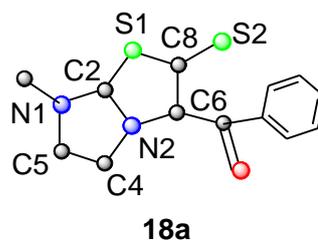


**Figure 33:** Structures de résonance **A** and **B**, et bêtaïne-ylure **C**

Pour déterminer la structure la plus probable, il est nécessaire de procéder à un examen approfondi des données cristallographiques (angles et longueur de liaison) de la structure cristalline du composé **18a**, et de comparer ces données avec celles du précurseur **17a**. Cette approche pourrait apporter des informations complémentaires utiles.

Une étude comparative des longueurs de liaisons (voir tableau 11, ci-après) dans la structure cristalline du composé méso-ionique **18a** (Fig. 34) avec celles du précurseur **17a**, montre les liaisons C1-N1, N1-C2, C2-N2 et N2-C4 dans **18a** sont plus longues. Cependant, les deux longueurs de liaison, N2-C6 (1.434(3) Å), et C5-N1 (1,378(3) Å) sont plus courtes que les liaisons correspondantes dans **17a** (N2-C6 (1.457(5) Å), et C5-N1 (1.383(5) Å). Il est également intéressant de noter que la longueur de la liaison C6-C7 est plus courte dans le composé **18a** (1,440 (3) Å). Les longueurs de liaison dans le cycle benzénique, et celle de la liaison C4-C5 du noyau imidazole sont pratiquement inchangées.

<sup>131</sup> Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2965.

**Figure 34:** Représentation du composé **18a**

Concernant le fragment thiazole, la liaison C2-S1 (1.710 (3) Å) est plus courte que la liaison C8-S1 (1.804 (2) Å), ce qui indique une délocalisation d'électrons dans l'anneau thiazole. La liaison C2-S1 est conjuguée avec la paire d'électrons de l'atome d'azote de pontage N2, alors que la liaison C8-S1 n'est pas affectée par une quelconque conjugaison. Par conséquent, il est plus exact de visualiser la géométrie du composé méso-ionique comme une combinaison des deux structures de résonance A et B avec alternance de liaisons simple et double pour l'essentiel. Ainsi, la délocalisation a lieu entre  $N2^+ = C2-S1$  et le fragment  $N2-C2 = S1^+$  du cycle à cinq chaînons.

**Tableau 11.** Longueurs de liaisons mesurées dans les composés **17a** and **18a**.

Longueur de liaison (Å)	<b>17a</b>	<b>18a</b>
C1-N1	1.460(5)	1.467(3)
N1-C2	1.330(5)	1.346(3)
C2-N2	1.332(5)	1.342(3)
N2-C4	1.376(5)	1.391(3)
C4-C5	1.344(6)	1.349(3)
C5-N1	1.383(5)	1.378(3)
N2-C6	1.457(5)	1.434(3)
C6-C7	1.511(5)	1.440(3)
C7-O1	1.217(4)	1.243(3)
C7-C9	1.477(5)	1.494(3)
C2-Br1	1.851(4)	-
C6-C8	-	1.405(3)
C8-S1	-	1.804(2)
C2-S1	-	1.710(3)
C8-S2	-	1.673(3)

La liaison exocyclique C8-S2 montre le caractère prononcé d'une double liaison (tableau 11) avec la plus courte longueur de liaison (1,673 (3) Å). Pas conséquent, il n'est pas tout à fait exact de représenter système méso-ionique comme une structure avec une simple liaison C8-S2 et la charge négative sur l'atome S2. Ainsi, la représentation C (caractère ylure) du composé **18a** avec la localisation de la charge négative sur l'atome C6 est la plus adéquate (Fig. 34).

### 5.3.3 Addition de KSCN/Et<sub>3</sub>N aux sels du 2-bromo-1-méthylimidazolium:

Babaev, et al. ont également rapporté la synthèse de thiazolo[2.3-a]imidazole à partir de 2-chloro-1-phénylpyridinium,<sup>132</sup> dans les mêmes conditions que celles utilisées lors de l'addition de CS<sub>2</sub>. La réaction est représentée dans le schéma qui suit.

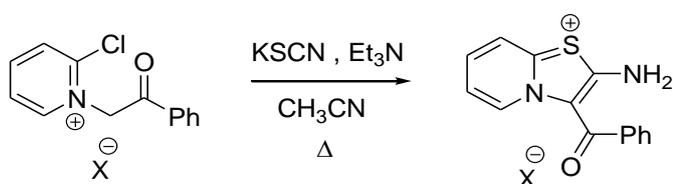


Schéma 59

L'application des conditions réactionnelles décrites (addition de 3 éq KSCN en présence de Et<sub>3</sub>N au reflux de l'acétonitrile), conduit à un mélange de produit de Rf très proches ( le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange est inexploitable), et tous les efforts pour en séparer les constituants se sont avérés vains. Nous alors décidé de réaliser la séquence en deux étapes distinctes. L'addition de KSCN qui devrait conduire au 2-thiocyanate (substitution nucléophile), suivi de l'ajout de la base (Et<sub>3</sub>N). L'analyse du résultat de la première montre que le N-phénylacyl-1-méthyl-1H-imidazol-2- thiocyanate attendu ne se forme pas, mais c'est le 2-thione. Ce résultat est confirmé par analyse des RX. L'ajout de base au 2-thione ne donne aucune évolution de la réaction.

En nous basant sur les résultats de ces travaux, nous avons soumis quelques dérivés de bromure de 2-bromo-1-méthylimidazolium précédemment préparés aux mêmes conditions réactionnelles (3 éq. KSCN, reflux de l'acétonitrile), le développement de la réaction est suivi par CCM. La réaction effectuée sur les dérivés **17a** et **17c** montre, après 72h de reflux et traitement de la réaction (voir partie expérimentale), qu'on aboutit au même résultat, un produit solide correspondant à la substitution du brome en position 2 par le soufre, le 2-(1-méthyl-2-thio-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-aryléthanone (schéma 60).

<sup>132</sup> Babaev, E. V.; Alexander A.; Bush, A. A.; Orlova, I. A.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7553-7556.

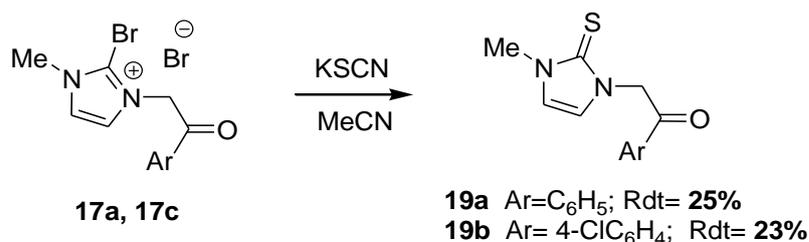


Schéma 60

L'analyse des résultats spectroscopiques du composé **19a** et **19b** sont en accord avec les structures proposées.

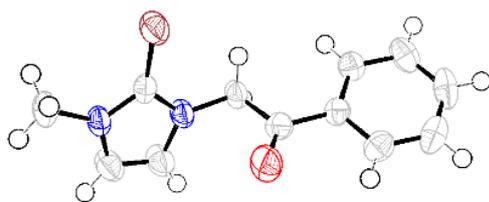
L'examen du spectre de résonance magnétique du proton du composé **19b** indique la présence d'un singulet à 3.66 ppm d'intégration 3H attribué au groupement méthyle porté par l'azote, les deux protons de groupement CH<sub>2</sub> lié au second atome d'azote apparaissent sous forme d'un singulet à 5.57 ppm, et les deux protons des carbones du noyau imidazole résonnent sous forme de doublet à 6.81 et 6.78 ppm avec la même constante de couplage  $J=2.0$  Hz. Les protons du groupement aryle résonnent sous forme de deux doublets d'intégration 2H à respectivement 8.01 et 7.51 ppm reliés entre eux par la même constante de couplage  $J=8.7$  Hz.

Le spectre RMN du carbone 13 révèle la présence, à champ magnétique faible, de deux signaux caractéristiques: le premier attribué au carbone de la fonction carbonyle à 191.3 ppm, le second résonne à 140.8 ppm assigné au carbone de la fonction thione. Les signaux des carbones hybridés sp<sup>2</sup> du noyau imidazole résonnent à respectivement 118.1 et 117.7 ppm, ceux des carbones sp<sup>3</sup> des groupements CH<sub>2</sub> et méthyle à respectivement 53.5 et 35.5 ppm, et les carbones hybridés sp<sup>2</sup> du cycle benzénique résonnent entre 131.9 et 129.0 ppm.

Pour confirmer la structure de **19a** composé, nous l'avons soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

#### ➤ Etude cristallographique du composé **19a**

Les monocristaux ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi. Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés. La représentation ORTEP est illustrée dans la figure 35 et l'essentiel des données cristallographiques dans le tableau 12.

**Tableau 12** : Données cristallographiques de **19a****Figure 35** : ORTEP du composé **19a**

$C_{12}H_{12}N_2OS$	$\beta = 90^\circ$
$M = 232,06 \text{ g/mol}$	$V = 2294.1(8) \text{ \AA}^3$
Orthorombique	$Z = 8$
$P 2bc, 2ac'$	
$a = 7.8721 (17) \text{ \AA}$	
$b = 10.546(2) \text{ \AA}$	
$c = 27.633(6) \text{ \AA}$	

Nous avons étendu les travaux développés précédemment dans la préparation des composés imidazoliques nouveaux, à une étude du comportement de dérivés de 2-bromo-1-méthylimidazole quaternarisés vis-à-vis de la réaction d'addition d'arylamines. La synthèse de dérivés de l'imidazole poly-substitués à partir de dérivés de 4,5-dihalogéno-1*H*-imidazole porteur en position 2 d'un hydrogène, d'un groupement méthyle ou phényle, ou d'un brome, et de dérivés de bromométhyle activés par un groupement électroattracteur (GEA), a été également entreprise.

#### 5.3.4 Addition d'arylamine aux sels de 2-bromo-1-méthylimidazolium : préparation de bromure de 2-arylamino-1-méthylimidazolium :

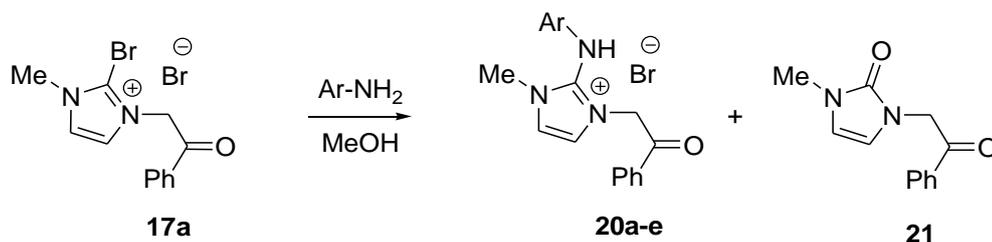
En nous basant sur les travaux de Babaev et *al.*<sup>133,134</sup> pour la préparation de dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridinium en présence de thiocyanate de potassium, nous avons envisagé de procéder à la synthèse de quelques analogues de ces composés, à partir de sel de 2-bromo-1-phénacylimidazolium, en introduisant s'il y a lieu, les modifications jugées adéquates dans la procédure rapportée.

Ainsi à 1.0 éq. du 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium, 2.0 éq. d'arylamine sont additionnés, puis la réaction est portée au reflux du solvant (méthanol), le développement de la réaction est suivi par CCM. A la fin de la réaction, on obtient un mélange de deux produits distincts (présence de deux taches prépondérantes en CCM). Après traitement de la réaction et analyses spectroscopiques, nous avons constaté que le composé majoritaire **20** est celui correspondant au produit de substitution du brome par l'arylamine, et que le second est identifié à la *N*-phénacyl-2-imidazolone **21**. Les résultats de cette réaction

<sup>133</sup> Babaev, E. V.; Tsisevic, A. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1*, **1999**, 399-401

<sup>134</sup> Babaev, E. V.; Rybakov, V. B.; Zhukov, S. G.; Orlova, I. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1999**, 35, 479-485

sont représentés dans le schéma suivant et les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 13:



**Tableau 13** : Dérivés de bromure de 2-amino-1-méthylimidazolium:

Composé	Ar	Rdt%*
<b>20a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>44</b>
<b>20b</b>	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30</b>
<b>20c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40</b>
<b>20d</b>	3-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37</b>
<b>20e</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>22</b>

\*Rendement en produit pur

La séquence réactionnelle se résume donc à une substitution nucléophile du brome en position 2 par l'arylamine. Nous n'avons pas détecté de produit issu de la cycloaddition intramoléculaire, l'imidazolo[1,2-*a*]imidazolium.

La formation du composé inattendu **21** peut être expliquée si on admet que le 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium **17a** subit une déprotonation en présence de l'arylamine (base faible) qui donne l'intermédiaire oxazolo[2,1-*b*]imidazolium, le quel en présence d'eau résiduelle conduit à la *N*-phényl-2-imidazolone. Ce qui peut également expliquer le faible rendement observé (de l'ordre de 10%).

Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma qui suit :

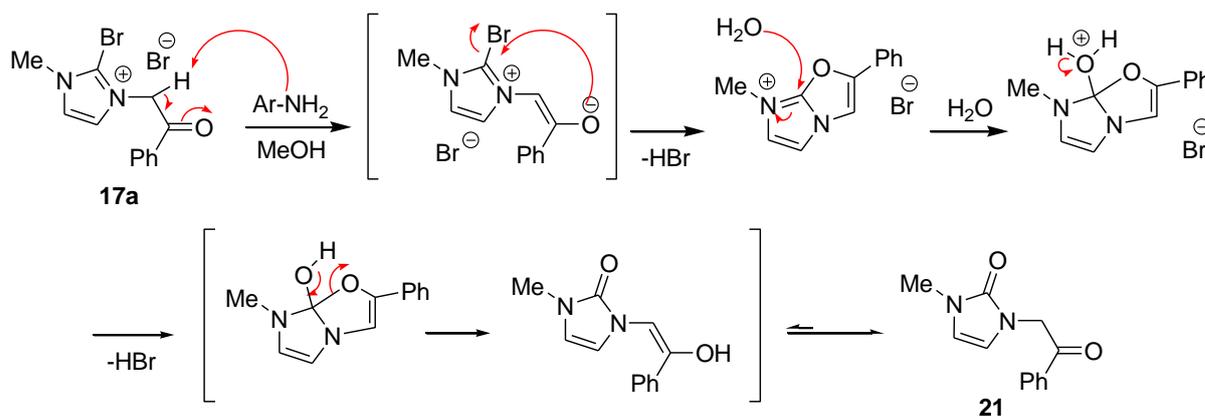


Schéma 62

Les résultats des analyses spectroscopiques du 2-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-phényléthanone **21** confirment la structure proposée.

On observe, en spectroscopie Infra-Rouge, deux bandes intenses caractéristiques de la fonction carbonyle vers  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre, outre la disparition des signaux du dérivé de l'aniline, un signal singulet caractéristique des protons du groupement méthylène ( $\text{CH}_2$ ) lié au benzoyle à 5.10 ppm, suivi d'un signal singulet attribué aux trois protons du méthyle porté par l'azote à 3.31 ppm. Les signaux des protons aromatiques sont également détectés dans l'intervalle attendu. On notera cependant un blindage significatif des protons portés par les deux carbones du cycle imidazole qui résonnent sous forme de doublet à 6.26 et 6.23 ppm avec la même constante de couplage  $J=2.9\text{ Hz}$ , cela étant très probablement dû à la présence de la fonction carbonyle en position 2.

Le spectre RMN du carbone 13 confirme la structure proposée et montre en particulier la présence à champ faible de deux signaux caractéristiques à 193.4 et 153.3 ppm attribués aux carbones porteurs de la fonction carbonyle, le carbone du groupement  $\text{CH}_2$  est détecté à 49.9 ppm.

Les composés préparés **20a-e** ont été identifiés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) et leurs structures respectives sont en accord avec celles proposées.

Pour l'ensemble des composés **20a-e**, on observe sur les spectres RMN du proton la présence d'un signal singulet d'intégration 2H dans l'intervalle 6.26-6.01 ppm attribué au groupement  $\text{CH}_2$  lié à l'azote quaternaire, accompagné d'un second signal singulet attribué aux protons du groupement méthyle porté l'azote entre 3.66 et 3.38 ppm. Les signaux des

protons aromatiques sont détectés dans la zone habituelle entre 7.97 et 6.71 ppm et sont accompagnés de signaux correspondants aux groupements substituants respectifs.

En spectroscopie RMN du carbone 13, tous les signaux attendus sont présents. On relève en particulier la présence de trois signaux caractéristiques, un signal à champ magnétique faible dans l'intervalle 191.6-190.5 ppm attribué au carbone du carbonyle, un signal entre 55.2 et 54.5 ppm assigné au carbone du groupement CH<sub>2</sub> lié à l'azote quaternaire, le carbone hybridé sp<sup>3</sup> lié à l'atome d'azote résonne entre 35.8 et 34.8 ppm.

Pour confirmer la structure de certains de ces produits, le composé **20c** a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

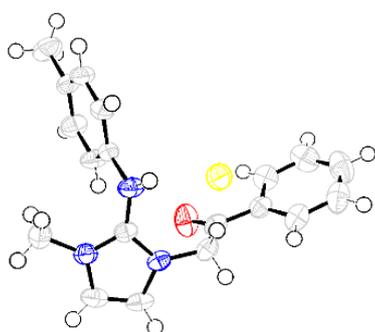
#### ➤ Etude cristallographique de composé **20c**

Les monocristaux de chacun de ce composé ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange MeOH/CHCl<sub>3</sub>, et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés.

La figure 63 illustre la représentation ORTEP du composé **20c**, et l'essentiel des données cristallographiques est donné dans le tableau 14.

**Tableau 14** : Données cristallographiques de **20c**

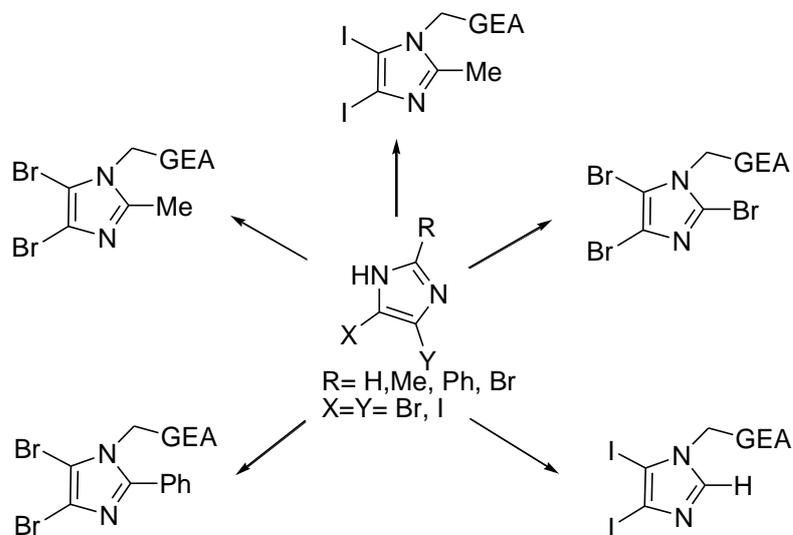


C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> BrO	$\alpha=92.613(6)^\circ$
M = 404.31g/mol	$\beta = 97.107(3)^\circ$
Triclinique <i>P</i> -1	$\gamma=100.633(3)^\circ$
$a = 8.8598(9) \text{ \AA}$	$V = 962.82(18) \text{ \AA}^3$
$b = 9.0765(10) \text{ \AA}$	Z = 4
$c = 12.3068(6) \text{ \AA}$	

**Figure 36** : Représentation ORTEP de **20c**

#### 5.4 Préparation de dérivés d'halogénoimidazole fonctionnalisés.

La préparation de toute une variété de dérivés de 4,5-dihalogéno-1*H*-imidazole poly-substitué a été envisagée par l'utilisation d'une réaction de *N*-alkylation simple. L'ensemble des réactions est rapporté dans le schéma ci-dessous :



**Figure 37** : Préparation d'halogénoimidazoles fonctionnalisés

#### 5.4.1 Préparation de dérivés d'imidazole poly-substitués : *N*-alkylation des dérivés de 4,5-dihalogénoimidazole :

Dans cet objectif, les dérivés de 4,5-dihalogéno-1*H*-imidazole ont été soumis à une réaction de *N*-alkylation. L'addition de 1.1 équivalent d'halogénure d'alkyle (R-X) en présence de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans le diméthylformamide (DMF) à 1.0 éq de dérivé de 4,5-dihalogéno-1*H*-imidazole, conduit, dans des conditions douces, au composé poly-substitué correspondant avec des rendements variables (tableau 15).

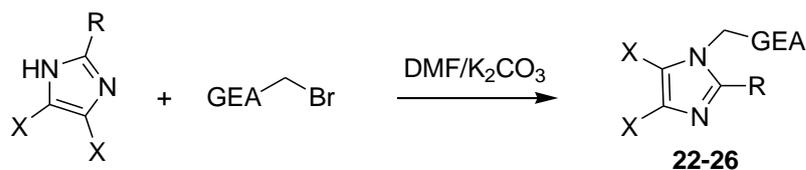


Schéma 63

**Tableau 15** : Dérivés d'imidazole poly-substitués préparés

Composé	R	X	GEA	Rdt%*
<b>22a</b>	Br	Br	COPh	<b>97</b>
<b>22b</b>	Br	Br	CO <sub>2</sub> Me	<b>67</b>
<b>22c</b>	Br	Br	CO <sub>2</sub> Et	<b>84</b>
<b>22d</b>	Br	Br	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>65</b>
<b>22e</b>	Br	Br	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>28</b>
<b>22f</b>	Br	Br	CN	<b>32</b>
<b>23a</b>	Ph	Br	COPh	<b>49</b>
<b>23b</b>	Ph	Br	CO <sub>2</sub> Me	<b>46</b>
<b>23c</b>	Ph	Br	CN	<b>87</b>
<b>24a</b>	Me	Br	CO-Ph	<b>77</b>
<b>24b</b>	Me	Br	CO <sub>2</sub> Me	<b>59</b>
<b>24c</b>	Me	Br	CN	<b>53</b>
<b>25a</b>	H	I	CO-Ph	<b>73</b>
<b>25b</b>	H	I	CO <sub>2</sub> Me	<b>93</b>
<b>25c</b>	H	I	CN	<b>81</b>
<b>26a</b>	Me	I	COPh	<b>44</b>
<b>26b</b>	Me	I	CO <sub>2</sub> Me	<b>40</b>
<b>26c</b>	Me	I	CN	<b>47</b>

\* Rendement en produit pur

Les dérivés d'halogénoimidazole ont été identifiés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, et les résultats spectroscopiques enregistrés en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, sont en accord avec les structures proposées.

Pour les composés 2,4,5-tribromoimidazole-*N*-substitué **22a-f**, l'examen des spectres RMN <sup>1</sup>H montre en particulier la présence d'un signal singulet dans l'intervalle de 5.40-4.76 ppm attribué au groupement CH<sub>2</sub> lié à l'atome d'azote. Pour le groupement ester des composés **22c** et **22e**, les deux protons du CH<sub>2</sub> du groupement éthyle (q, 2H, J= 7.1 Hz) résonnent entre 4.32 et 4.10 ppm, tandis que le CH<sub>3</sub> donne un triplet dans l'intervalle 1.3-1.11 ppm avec la même constante de couplage. Les trois protons du groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet résonne entre 3.82-2.78 ppm, tandis que les protons aromatiques apparaissent entre 8.19-7.28 ppm sous forme de multiplet.

Les spectres du carbone 13 montrent entre autres, un signal à champ faible entre 172.8-179.5 ppm attribué au carbone de la fonction C=O pour les composés **22a-e**, et un signal à 114.7 ppm assigné au carbone de la fonction nitrile pour le composé **22f**. Les carbones hybridés  $sp^2$  de noyau imidazole résonnent dans l'intervalle de 132.6-102.0 ppm, et les carbones hybridés  $sp^3$  résonnent dans l'intervalle 65.3-14.6 ppm.

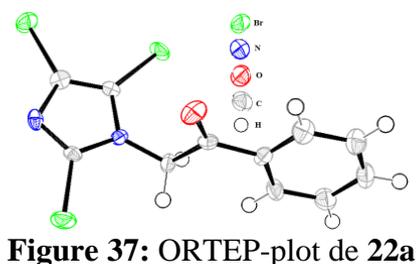
Pour confirmer la structure de certains de ces produits, les composés **22a** et **22c** ont été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

### ➤ Etude cristallographique des composés **22a** et **22c**

Les monocristaux de chacun de ces deux composés ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et un cristal adéquat pour la détermination de la structure cristalline a été choisi.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment ont été utilisés.

Les figures 37 et 38 illustrent les représentations ORTEP des composés **22a** et **22c**, et l'essentiel des données cristallographiques sont donnés dans les tableaux 16 et 17.

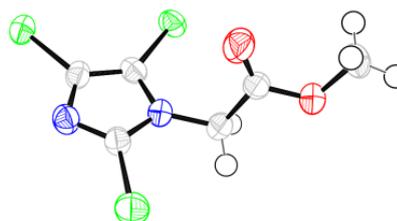


**Tableau 16** : Données cristallographiques de **22a**

$C_{11}H_7Br_3N_2O$	$\beta = 114.561(3)^\circ$
$M = 419,81$	$V = 1278.9(17)\text{\AA}^3$
Monoclinique C -c	$Z = 4$
$a = 12.1366(8)\text{\AA}$	
$b = 11.7795(9)\text{\AA}$	
$c = 9.8368(8)\text{\AA}$	

**Tableau 17** : Données cristallographiques de **22b**

$C_6H_5Br_3N_2O_2$	$\alpha = 104.003(8)$
$M = 373,79$	$\beta = 93.249(6)^\circ$
Triclinique -P1	$\gamma = 10.780(8)^\circ$
$a = 7.2750(13)\text{\AA}$	$V = 485.31(14)\text{\AA}^3$
$b = 8.3400(14)\text{\AA}$	$Z = 2$
$c = 8.6412(13)\text{\AA}$	



Les dérivés de 4,5-dibromoimidazole-*N*-substitués porteurs en position 2 d'un groupement phényle **23a-c** ou méthyle **24a-c**, présentent en spectroscopie RMN des spectres similaires. On observe en particulier un signal singulet dans l'intervalle 5.45-3.51 ppm d'intégration 2H attribué au groupement CH<sub>2</sub> lié à l'azote. Les protons aromatiques du noyau phényle apparaissent entre 8.02-7.11 ppm sous forme de multiplet, et ceux du méthyle (s, 3H) dans l'intervalle 2.60-2.42 ppm. Les spectres RMN <sup>13</sup>C, montrent en particulier un signal à 193.3 ppm assigné au carbone de la fonction C=O. Les signaux des carbones hybridés sp<sup>2</sup> résonnent dans l'intervalle 150.4-104.9 ppm. Un signal apparaît à respectivement 116.7 et 113.4 ppm attribué au carbone de la fonction nitrile des composés **23c** et **24c**. Les signaux des carbones hybridés sp<sup>3</sup> sont détectés entre 54.4 et 14.2 ppm.

L'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H des 4,5-di.iodoimidazole-*N*-substitué **25a-c** montre un signal singulet d'intégration 1H attribué à l'hydrogène en position 2 entre 7.80 et 7.70 ppm, accompagné d'un signal (s, 2H) entre 5.48 et 4.83 ppm assigné aux protons du CH<sub>2</sub> lié à l'azote. Les signaux des protons aromatiques (**25a**), et du méthoxyle (**25b**) sont présents.

Pour les composés 4,5-di.iodo-2-méthylimidazole-*N*-substitué **26a-c**, l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton montre que les protons du groupement méthylène lié à l'azote résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 2H entre 5.57 et 4.79 ppm, les protons du méthyle en position 2 (s, 3H) apparaissent dans l'intervalle 2.27-2.48 ppm. Les protons aromatiques du composé **26a** apparaissent entre 8.09-7.63 ppm, tandis que ceux du méthoxyle **26b** résonnent à 3.77 ppm (s, 3H).

## 5.5 Evaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés d'halogénoimidazole fonctionnalisés :

L'utilisation répandue des antibiotiques a conduit à l'apparition de souches de microorganismes pathogènes antibio-résistants à ces médicaments, alliée à l'émergence d'infections non communes<sup>135</sup> qui compromettent les traitements à l'aide des médicaments existants, ont conduit à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.<sup>136</sup> Face à ces nouveaux obstacles induits par l'utilisation des antimicrobiens disponibles, il est indispensable de rechercher de nouvelles substances plus efficaces et à plus large spectre d'action.

---

<sup>135</sup> Vlietinck, A. J.; Vandenberg, D. *J. Ethnopharm.* **1991**, *32*, 141-143.

<sup>136</sup> (a) Dalhoff, A. *Infection*, **1994**, *22*, S111; (b) Lee, V.; Hecker, S. *J. Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 521; (c) Livermore, D. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2000**, *16*, S3; (d) Poole, K. *Curr. Opin. Microbiol.* **2001**, *4*, 500; (e) Abbanat, D.; Macielag, M.; Bush, K. *Expert Opin. Investig. Drug*, **2003**, *12*, 379

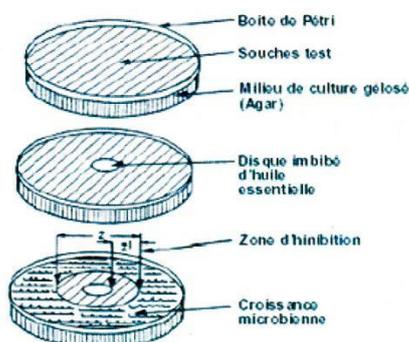
L'objectif recherché est d'évaluer l'activité antibactérienne et antifongique des dérivés d'halogénoimidazole préparés. La détermination du pouvoir antimicrobien des différents produits a été réalisée selon différentes méthodes.

Les protocoles peuvent être classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion des composés et la nature du contact des composés avec le germe. Trois types d'analyse sont utilisés: la diffusion sur disque, la dilution d'agar et la dilution de bouillon.<sup>137</sup> Ces méthodes sont rapides, peu coûteuses et n'exigent pas d'équipements sophistiqués.<sup>138</sup>

### 5.5.1 Méthodes de diffusion en milieu solide.

#### 5.5.1.1 Méthode de diffusion par la technique des disques :

La méthode des disques consiste en la diffusion des substances à tester de concentration connue, imprégnées sur les disques de papier filtre ou de papier Wattman. Ces disques sont mis en contact avec le milieu de culture solide coulé dans les boîtes de pétri préalablementensemencées d'un inoculum bactérien. Les boîtes de pétri sont incubées dans les conditions appropriées au germe en étude. Plus l'agent se diffuse, plus sa concentration se réduit, créant ainsi un gradient de concentration autour des disques. Après incubation, si la substance imprégnée sur les disques possède une activité antimicrobienne vis-à-vis du germe ensemencé, une zone d'inhibition de la croissance des germes sera observée autour des disques.<sup>139</sup> La figure ci-dessous illustre la méthode.



**Figure 39:** Illustration de la méthode de diffusion sur disque

<sup>137</sup> Cooper, K. E.; Woodman, D. J. *Path. Bact.* **1946**, 58, 75.

<sup>138</sup> Wilkinson, D. J, *Stochastic Modelling for Systems Biology*, Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, Florida. **2006**

<sup>139</sup>(a) Fauchère, J. L; Avril, J. L. "Bactériologie générale et médicale"; Ed.Ellipses, **2002**; (b) Belaiche, P. "L'aromatogramme. Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. M. S. A" ; Ed. Paris. **1979**, tome 1

### 5.5.1.2 Méthode de diffusion par la technique des puitsou en cylindre :

Cette méthode a été proposée par Cooper et Woodman<sup>140</sup> en 1946, puis reprise par la suite par Schroder et Messing<sup>141</sup> en 1949. Elle assure une diffusion radiale des composés testés, à partir d'un puits de 6 à 7 mm de diamètre en donnant une zone d'inhibition claire et facilement mesurable. La méthode consiste à découper un trou circulaire vertical dans la gélose, et à y verser une solution des composés de concentration connue. La solution diffuse radialement créant une zone d'inhibition circulaire à la surface de la gélose préalablementensemencée avec la suspension bactérienne.<sup>142</sup> Après incubation, les diamètres des zones d'inhibition observées autour des puits seront mesurés à l'aide d'un pied à coulisse.<sup>143</sup>

### 5.5.1.3 Méthode de dilution en milieu liquide :

Elle consiste à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact d'extraits de concentrations croissantes selon une progression géométrique de raison déterminée. Selon que la série de dilution des composés est réalisée dans une série de tubes ou de cupules sur microplaque contenant du bouillon nutritif, on aura respectivement une macrométhode de dilution ou une microméthode de dilution. L'inoculum bactérien est distribué dans chaque tube ou cupule contenant la solution. Un tube ou une cupule dépourvue de solution sert de témoin de croissance. Après incubation, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est indiquée par le tube ou cupule qui contient la plus faible concentration en composés et/ou aucune croissance n'est visible.<sup>144</sup>

### 5.5.2 Micro-organismes étudiés :

Afin de donner une vision large sur l'étendue du champ d'activité biologique de nos produits, une variété de micro-organismes a été sélectionnée dont trois (03) bactéries pathogènes pour l'être humain, une bactérie phytopathogène et une levure. Les souches utilisées sont les suivantes :

---

<sup>140</sup> Cooper, K. E.; Woodman, D.J. *Path. Bact.* **1946**, 58, 75.

<sup>141</sup> Schroeder, M.P.; Messing, A. M. *Bull. Nat. Formulary Comm.* **1949**, 17, 213–218

<sup>142</sup> Janssen, A. M.; Scheffer, J. J. C.; Baerheim S. A. *Planta Med.* **1987**, 53 (5): 395-398

<sup>143</sup> Hadacek, F.; Greger, H. *Phytochem. Anal.* **2000**, 11, 137–147.

<sup>144</sup> (a) Cosa, P.; Vlietinck, A. J.; Berghe, D. V.; Maes, L. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, 106, 290–302; ; (b) Liassine, N. *Schweiz. Med. Wochenschr.* **2000**, 130, 1930-1936.

### 5.5.2.1 Les bactéries pathogènes pour l'être humain :

*Escherichia coli* (*E. coli*) ou colibacille : c'est une bactérie intestinale présente chez les mammifères et très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par *Théodore Escherich* dans des selles de nourrissons, c'est un coliforme fécal généralement commensal. *E. coli* est un bacille à Gram négatif de la famille des entérobactéries.

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) est un bacille à Gram positif appartenant à la famille des *Staphylococcus*. C'est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie.

*Pseudomonas aeruginosa*: appartient à la famille des *Pseudomonaceae* souvent rencontrés dans les sols, les végétaux et surtout dans les eaux douces et marines. Cette bactérie pathogène est fréquemment détectée dans les infections nosocomiales. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie Gram négatif capable de produire des pigments. Elle est pathogène et peut causer des infections de l'œil et des poumons, des brûlures... sa capacité à résister à de nombreux antibiotiques et antiseptiques explique sa présence de plus en plus fréquente en milieu hospitalier.

### 5.5.2.2 Les bactéries phytopathogènes:

*Pseudomonas syringae*: c'est une bactérie du genre *Pseudomonas* qui est capable de se multiplier sur des milieux variés. *Pseudomonas syringae* est une souche dite «opportuniste». Elle infecte les plantes déjà affaiblies par la pollution ou de mauvaises conditions de plantation.

### 5.5.2.3 Les levures :

*Pichia caribbica*: est un genre de levures fréquemment rencontré qui forme un large groupe d'espèces possédant différentes caractéristiques physiologiques. Il devient pathogène et provoque parfois des mycoses (*candidiase* ou *candidose*) chez l'être humain et autres animaux. Les *candidas* se présentent toujours comme de petites levures de forme rondes ou ovalaires de 2 à 4 microns, bourgeonnantes et souvent accompagnées de filaments mycéliens ou pseudo-mycéliens. L'espèce de *candida* utilisée dans cette étude est : *Pichia caribbica*.

### 5.5.3 Méthodologies utilisées pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne :

Selon la souche microbienne, les composés testés et l'application choisie, divers milieux de culture peuvent être mis en œuvre. Les différents protocoles sont classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé. Les différentes méthodes d'évaluation de l'activité antimicrobienne sont indirectement liées entre eux.

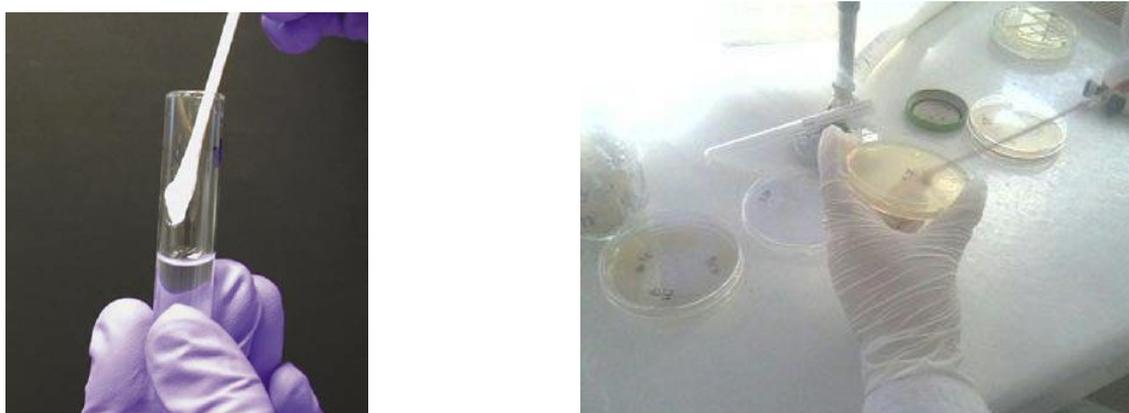
Dans ce qui suit, nous décrivons les techniques d'études *in vitro* que nous avons utilisées pour la détermination du pouvoir antibactérien/antifongique de quelques composés préparés.

Les espèces bactériennes à Gram négatif telle *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), et de Gram positif *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923) nous ont été fournies par le Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Dr Ben Badis de Constantine. La bactérie phytopatogène à Gram positif *Pseudomonas syringae* (Ps: Kc 311253) et la levure *Pichia caribbica* (Kc 977491) nous ont été fournies par le laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne, de l'Université Mentouri-Constantine<sup>1</sup>. Ces espèces ont été conservées sur gélose nutritive. Chaque espèce a été activée sur milieu gélosé 24 heures avant la réalisation des tests antimicrobiens.

#### 5.5.3.1 Préparation des suspensions de micro-organismes et ensemencement

Les suspensions bactériennes, préparées à partir de bouillons de d'enrichissement (TCBS) des différentes souches des espèces bactériennes, sont repiquées par la méthode des stries dans des boîtes de Pétri contenant le milieu Müeller-Hinton-Agar (MHA) pour les bactéries humaines pathogènes, et dans le YPGA (Yeast, Peptone-Glucose-Agar) et LPGA (l'extrait de Levure-Peptone-Glucose-Agar) pour la levure et la bactérie phytopathogène respectivement, puis incubées à respectivement 37°C et 30°C pendant 24 h pour les souches bactériennes, et 48h pour la souche fongique. Une ou plusieurs colonies de chaque culture pure sont prélevées et transférées dans l'eau physiologique dont la turbidité est ajustée à 0,5 McFarland (densitimètre) qui correspond à une densité microbienne de l'ordre de 10<sup>6</sup> cellules/mL. Un prélèvement à partir de cet inoculum (400 µL) sert à ensemer de nouvelles boîtes de Pétri (diamètre 9 cm) contenant 18 mL du milieu de culture par la technique d'écouvillonnage, ou par la technique d'inondation avec étalement.

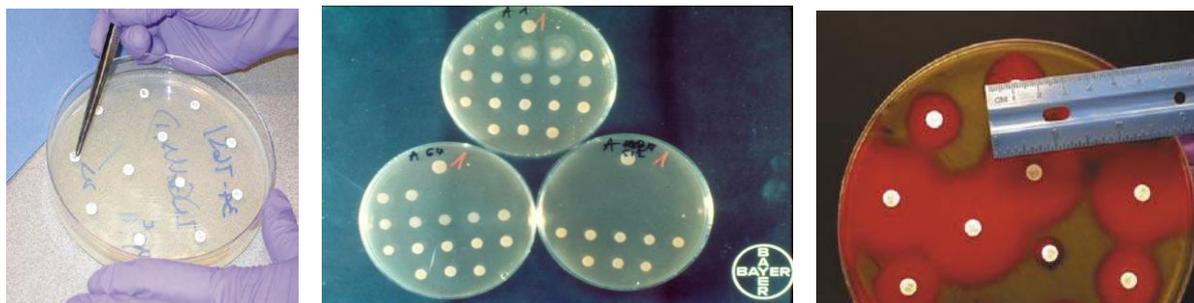
Pour la technique d'écouvillonnage, un écouvillon stérile et sec, trempé dans la suspension bactérienne précédemment préparée, est essoré contre les parois de la boîte de pétri. On ensemence la boîte de pétri contenant le MHA à partir du point le plus éloigné du centre (au niveau de la bordure) en faisant déplacer l'écouvillon sur toute la surface de la boîte, de la gauche vers la droite tout le long de la boîte. On fait pivoter ensuite la boîte de 60° et on répète la même opération encore 3 fois (Fig. 43). On laisse sécher les boîtes de Pétri pendant quelques minutes à la température ambiante (le couvercle doit être emboîté). L'épaisseur de la gélose doit être strictement de 4 mm répartie uniformément sur toute la surface de la boîte de Pétri



**Figure 40** : Technique d'ensemencement des boîtes de Pétri

#### 5.5.3.2 Méthode des disques :

Nous avons utilisé dans notre étude les disques de papier Wattman N° 3 de diamètre 6 mm, ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer. Les disques une fois stérilisés dans l'autoclave pendant 20 minutes à 120° C, sont chargés de 10µL de composés solubilisés dans le DMSO prélevé d'une solution contenant 20 mg/mL, ce qui donne une charge du disque de 100 µg, puis sont placés à la surface de ces boîtes préalablement ensemencées avec la suspension bactérienne. Les disques de contrôle négatif sont imprégnés de DMSO. Des disques standards contenant l'antibiotique de référence (spiramycine 100 µg) servent de contrôle positif. Les boîtes de pétri sont incubées à 37°C pour les souches bactériennes et à 30°C pour les souches fongiques, pendant 24h. Les diamètres des zones d'inhibition produites autour des disques sont mesurés et exprimés en mm.



**Figure 41** : Protocole de détermination de la zone d'inhibition en milieu solide (disques)

### 5.5.3.3 Méthode des puits :

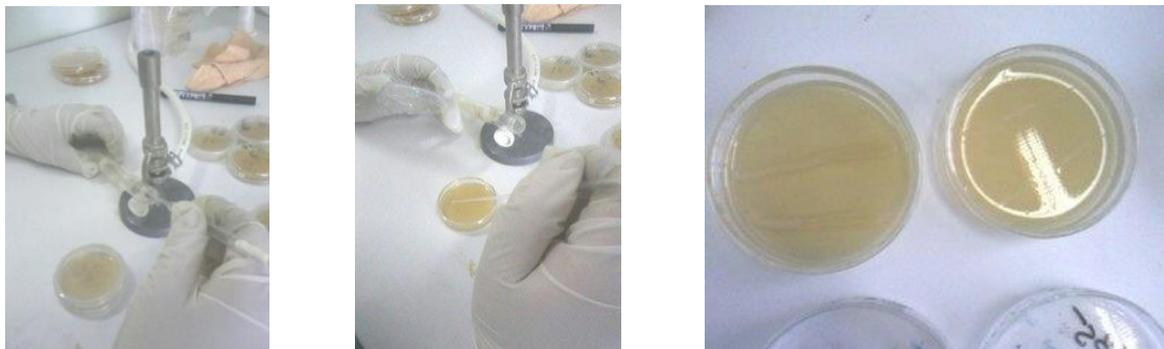
Cette méthode est similaire à celle des disques sauf que le produit à tester n'est pas imprégné sur des disques, mais une solution de concentration connue est versée dans un puit de diamètre 6 mm crée dans la gélose préalablementensemencée.

### 5.5.3.4 Détermination de la CMI :

Une étude de détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI ou MICs) permet de confirmer en général les résultats des tests de la diffusion sur disque. La CMI est définie comme la concentration minimale à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée. Cette méthode, complémentaire de la méthode de diffusion sur disque, est également considérée comme un indicateur fiable de la mesure de l'activité antibactérienne, et peut être utilisée en milieu solide ou liquide, mais la plus économique est celle en milieu solide. Cette technique est illustrée dans ce qui suit :

Du milieu de culture gélosé préalablement stérilisé à 120°C pendant 15 minutes à l'autoclave, on prélève 9 mL qu'on place dans un tube à hémolyse. On ajoute 1mL du composé à tester de concentration connue puis on homogénéise la solution au vortex (mixeur). La solution homogène est versée (coulée) dans une boîte de pétri (on laisse refroidir lentement pour éviter la formation gouttelettes d'eau). On trompe le bout fermé d'une pipette stérile dans le tube à hémolyse contenant la suspension bactérienne, et on le fait glisser doucement sur la surface de la boîte de pétri de façon à former une strie. Chaque boîte de pétri contiendra ainsi autant de stries que de souches bactériennes (cinq stries pour les cinq souches). Pour confirmer la croissance des germes, et pour chacune des souches microbiennes étudiée, deux boîtes de Pétri témoins sont utilisées : l'une contenant le milieu de cultureensemencé avec la suspension microbienne (l'apparition de zone d'inhibition confirme l'activité des germes), et

la seconde composée de la gélose et du solvant utilisé (test de la neutralité du solvant). Les boîtes sont ensuite incubées pendant 24h à 37°C pour des souches bactériennes, et 30°C pour la levure.



**Figure 42** : Protocole de la détermination de la CMI

L'opération est répétée pour chaque produit testé de concentration bien définie (solutions de concentrations croissantes) jusqu'à l'apparition d'une poussée bactérienne. On notera la valeur de la concentration précédant la poussée: c'est la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les valeurs des concentrations minimales inhibitrices de chaque composé testé sont exprimées en  $\mu\text{g/mL}$ . Les composés testés ont été préparés à des concentrations différentes par dilution à l'éther, à partir d'une solution mère contenant 5 mg du composé à tester dans 1 mL du mélange éther/acétone 9/1)

#### 5.5.4 Tests antimicrobiens : résultats et discussion

En première approche, nous avons utilisé la méthode classique de diffusion sur disque en papier Wattman n°3 de 6 mm de diamètre imprégnés de solution des produits à tester de concentration bien définie. L'analyse des résultats montre que pratiquement aucune zone de croissance des microorganismes testés n'a été observée (pas de zone d'inhibition) pour les 4,5-dihalogénoimidazoles (composés **23a-c**, **24a-c**, **25a-c** et **26a-c**), et une faible zone d'inhibition (6.5-9 mm) pour les dérivés de 2,4,5-tribromoimidazole (composés **22a-f**), traduisant une activité antibactérienne relativement modérée par comparaison avec celle de la Spiramycine comme antibiotique de référence, et ce pour les quatre souches sélectionnées. Pratiquement aucun changement du diamètre de la zone d'inhibition n'est relevé lors de l'utilisation d'une charge de disque double (200 $\mu\text{g/mL}$ ). L'utilisation de la méthode des puits conduit aux mêmes résultats.

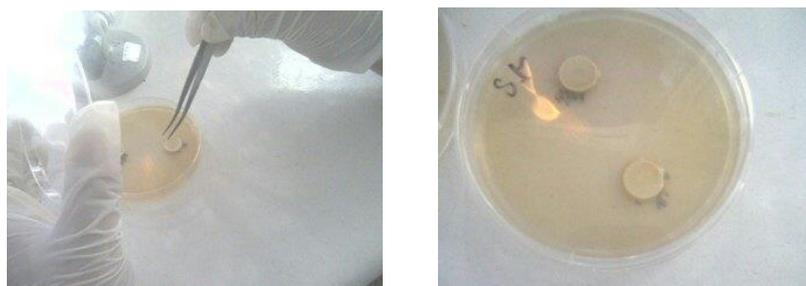
Ces résultats inattendus et jugés non significatifs (pas de zone d'inhibition ou faible croissance) des produits testés sur les souches sélectionnées peuvent être dus à de multiples facteurs qui peuvent altérer le développement de la zone d'inhibition autour du disque (diffusion du produit). Une faible hydrosolubilité des produits testés peut entraîner une diffusion très lente sur la plaque de gélose, et par conséquent affecterait la poussée des bactéries (formation d'une zone d'inhibition), et/ou une forte adhérence au disque peut également en altérer la dissolution, et par conséquent la diffusion), sa taille moléculaire (dimensions), et enfin son potentiel antimicrobien. Ces paramètres constituent à notre avis des éléments importants et déterminants pour la production d'une zone d'inhibition effective autour du disque.

Pour cela nous avons adapté un nouveau procédé de préparation des disques pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des composés de la série de 2,4,5-tribromoimidazole. Cette méthode consiste en un remplacement des disques en papier par des pastilles solides contenant un adsorbant et le composé à tester de concentration déterminée. Le choix de l'agent d'adsorption dépend du fait qu'il ne doit pas avoir une activité inhibitrice ou accélératrice de la croissance des organismes testés (adsorbant neutre et inactif), et que la pastille peut être compactée sous haute pression pour former des disques de diamètre 6mm. Dans ce contexte, toute une série d'adsorbants (pastilles) ont été testés ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KBr}$ , Agar, Glucose, peptone...). Certains de ces adsorbants ont montré une zone d'inhibition lors de leur mise en contact avec les souches sélectionnées dans notre étude ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCl}$ ), ou forment des pastilles inutilisables (cassantes, ou s'effritent lors de leur compression (Agar, Glucose). Après de multiples essais, nous avons trouvé que les pastilles en  $\text{KBr}$  sont les adsorbants les plus appropriés pour les souches *Staphylococcus aureus* et *Pichia caribbica*, et la peptone pour *Pseudomonas syringae*, *Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa*.

En nous basant sur les résultats préliminaires obtenus de l'utilisation de techniques classiques qui utilisent comme support des disques de papier Wattman n°3 de diamètre 6mm, nous avons concentré nos efforts portant sur l'utilisation du nouveau procédé (pastille hydrosoluble), pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne des dérivés de 2,4,5-tribromoimidazoles (composés **22a-f**) du fait que ces derniers ont montré une zone d'inhibition.

Le composé à tester (2,5 mg) est mélangé avec l'adsorbant sec (environ 200 mg de  $\text{KBr}$  pour Ps (*Pseudomonas syringae*) et Pc (*Pichia caribbica*), et 120 mg de peptone pour Ec (*Escherichia coli*), Sa (*Staphylococcus aureus*) et Pa (*Pseudomonas aeruginosa*)), puis il est

très finement broyé dans un mortier en agate. Le mélange adsorbant-produit est placé dans la filière de 6 mm spécial pastille, et soumis à une pression de 1,5 tonne. Les pastilles solides ainsi conçues, sont conservées à l'abri de l'air (pour éviter une éventuelle absorption de l'humidité de l'air), puis utilisées dans les 60 minutes qui suivent. Les pastilles hydrosolubles sont prélevées à l'aide d'une pince stérile puis déposées sur la surface des boîtes de pétri, préalablementensemencées avec une suspension microbienne. Après incubation à la température requise durant 24h, le diamètre de la zone d'inhibition formée est mesuré, puis exprimé en mm.



**Figure 43** : Illustration de la méthode de diffusion sur disque de pastilles hydrosolubles  
L'ensemble des résultats de cette étude (diffusion sur disque et CMI) sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 18** : Résultats des tests *in vitro* de l'activité antimicrobienne

Produits	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) (zones d'inhibition en mm)*†				
	Ec	Sa	Pa	Ps	Pc
<b>7</b>	>250 (28)	125 (31)	125 (9)	<30 (30)	60 (29)
<b>8c</b>	>250 (17)	>250 (0)	>250 (9)	250 (29)	125 (26)
<b>8d</b>	125 (29)	125 (17)	>250 (17)	<30 (37)	60 (29)
<b>22a</b>	>250(0)	>250 (0)	>250 (0)	>250 (26)	>250 (0)
<b>22b</b>	>250 (31)	>250 (0)	>250 (8)	250 (20)	>250 (0)
<b>22c</b>	>250 (9)	>250 (0)	>250 (9)	250 (23)	<30 (24)
<b>22d</b>	125 (19)	125 (31)	>250 (9)	<30 (38)	125 (38)
<b>22e</b>	>250 (0)	>250 (0)	>250 (9)	>250 (31)	>250 (18)
<b>22f</b>	>250 (8)	>250 (0)	>250 (9)	>250 (15)	>250 (14)
<b>Benzylpenicillin sodium</b>	(55)	(50)	(0)	(65)	(0)

\* Solvant utilisé pour la préparation de la solution mère ( $\text{Et}_2\text{O}$ /acetone: 9/1).

† Solvant de dilution ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

Une lecture sommaire du tableau (zone d'inhibition) montre que tous les composés testés **7**, **8c**, **8d** et ceux de la série **22(22a-f)** présentent pour la plupart une activité antimicrobienne remarquable envers les souches *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae* et *Pichia caribbica*, et aucune activité ou une activité relativement modérée (faible zone d'inhibition) est observée envers les souches *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

La comparaison des zones d'inhibition (activité antimicrobienne) des composés (**22a**, **22c** and **22f**) avec le 2,4,5-tribromoimidazole **7** montre que l'introduction de substituants autres que les groupements alkyles réduit l'activité antimicrobienne, et que la présence de groupement méthyle ou éthyle (composés **8c** et **8d**) n'engendre pas de variation significative du diamètre de la zone d'inhibition comparé au composé non substitué **7** pour les organismes *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae* et *Pichia caribbica*. Une analyse approfondie de ces résultats montre que l'introduction du groupement propanoate de méthyle sur l'azote (composé **22d**) confère à ce composé une activité supérieure à celle des esters **22b**, **22c** et **22e**. Le composé **22f** porteur d'un groupement nitrile est le moins performant.

Hormis les composés **7**, **8d** et **22d**, les autres composés (**8c**, **22a**, **22b**, **22d**, **22e** et **22f**) ne présentent aucune activité envers la souche *Staphylococcus aureus* et une activité faible ou relativement modérée (composé **8d**) envers *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour confirmer les résultats obtenus par la méthode de la diffusion des disques sous forme de pastille solide hydrosoluble, nous avons procédé à une étude de détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI ou MIC). Les résultats obtenus par cette méthode confirment ceux observés par la méthode de diffusion en milieu solide. En effet, on trouve que parmi les dérivés testés, les composés **7**, **8d** et **22b** possèdent une activité inhibitrice intéressante en particulier envers *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae* et *Pichia caribbica*.

En conclusion, cette évaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés d'halogénoimidazole montre que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le 2,4,5-tribromoimidazole (composé **7**), le 2,4,5-tribromo-1-éthylimidazole (**8d**) et le dérivé 2,4,5-tribromoimidazole porteur du groupe propanoate de méthyle en position 1 (**22d**), ce dernier est l'agent antimicrobien le plus prometteur. Ces composés pourraient éventuellement servir de modèles pour une étude plus approfondie.

## 6 Conclusion :

Nous avons rapporté dans cette première partie la préparation de dérivés originaux comportant comme structure de base le 1-méthyl-1*H*-imidazole en utilisant des réactions diverses et variées tel que l'halogénéation, la nitration, la *N*-alkylation et la quaternisation.

La réactivité des sels d'imidazolium a été particulièrement développée, et s'est traduite par la synthèse de toute une série de composés bi-cycliques méso-ioniques originaux, les thiazolo[3,2-*a*]imidazoles, par addition à la température ambiante de CS<sub>2</sub> en présence de Et<sub>3</sub>N au sels de 2-bromo-1-méthylimidazolium.

L'addition de KSCN en présence de Et<sub>3</sub>N aux sels du 2-bromo-1-méthylimidazolium conduit à un produit correspondant à la substitution du brome en position 2 par le soufre, le 2-(1-méthyl-2-thio-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-aryléthanone, alors que celle d'arylamine fournit le bromure de 2-arylamino-1-méthylimidazolium correspondant accompagné d'un second produit minoritaire (< 10%) identifié à la *N*-phénacyl-2-imidazolone.

De même toute une série de dérivés d'imidazole poly-substitués hautement fonctionnalisés ont été préparés par une réaction de *N*-alkylation des dérivés de 4,5-dihalogénoimidazole, puis soumis à une évaluation de leur activité antimicrobienne envers des souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa*), une souche phytopatogène (*Pseudomonas syringae*) et une levure (*Pichia caribbica*). Pour ce faire nous avons adapté un nouveau procédé de préparation des disques, qui consiste en un remplacement des disques en papier Wattman par des pastilles solides contenant un adsorbant (neutre, inactif), et qui peut être compacté sous haute pression pour former des disques de diamètre 6 mm, en KBr ou en peptone selon la nature de la souche utilisée. L'analyse des résultats montre que les composés les plus performants sont les dérivés de 2,4,5-tribromoimidazole **7** et **22d**, et à un degré moindre le 2,4,5-tribromo-1-éthyl-1*H*-imidazole **8d**.

Les rendements sont bons dans la majorité des cas, et tous les composés synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), et pour certains d'entre eux leur structure a été confirmée par diffraction des rayons X, spectrométrie de masse et autre analyse élémentaire.

## 7-Partie expérimentale :

### 7.1 La réaction d'halogénéation

#### 7.1.1 Préparation des 4,5-dihalogénoimidazoles

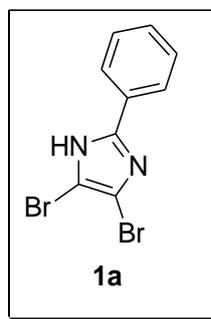
##### a) La réaction de bromation:

**Protocole général :** dans un ballon de 100 mL, on introduit 25 mmoles de dérivé d'imidazole dissous dans 12.5 mL de DMF, et 1.5 éq. (37.5 mmol) de  $\text{KHCO}_3$  finement divisé, puis le mélange refroidi à  $0^\circ\text{C}$  est agité pendant 30 minutes. On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome, goutte à goutte, 2.0 éq. (50 mmol) de dibrome ( $\text{Br}_2$ ) sur une durée d'une heure, puis on chauffe le mélange à  $100^\circ\text{C}$  pendant 3 heures. On laisse revenir à la température ambiante, puis on ajoute solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (neutralisation de l'acide résiduel). On extrait la phase organique au dichlorométhane (4x12 mL), qui est ensuite lavée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre puis filtrée, et le solvant est évaporé. On obtient des produits pratiquement purs qui sont engagés dans les étapes suivantes sans aucune autre forme de purification (pas de produits secondaires, ni de dégradation selon la CCM).

##### ➤ Préparation du 4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazole (**1a**):<sup>111</sup>

Suivant le protocole général, on obtient 4.58 g du 4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazole (**1a**), à partir de 3.6 g de 2-phényl-1H-imidazole et 2.7 mL de dibrome.

Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$   
Masse molaire : **301.97 g/mole**  
Aspect du produit : **solide blanchâtre**  
Rendement : **61 %**  
T. fusion :  **$160^\circ\text{C}$  (Litt<sup>111</sup> =  $150^\circ\text{C}$ ).**



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3450, 2356, 1639, 1554, 1396, 694.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  7.78-7.74 (m, 2H, H-Ar), 7.40-7.14 (m, 3H, H-Ar), 5.23 (s, NH, 1H).

➤ **Préparation du 4,5-dibromo-2-méthyl-1H-imidazole (1b) :**<sup>111</sup>

A partir de 3.0 g de 2-méthyl-1H-imidazole et 3.81 mL de dibrome, on obtient 3.12 g du 4,5-dibro

mo-2-méthyl-1H-imidazole (**1b**).

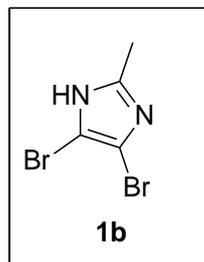
Formule brute :  $C_4H_4Br_2N_2$

Masse molaire : **239.6 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **35 %**

T. fusion : **218-224 °C** (Litt<sup>111</sup> = 228-234 °C)



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 12.86 (s<sub>L</sub>, NH, 1H), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**b) La réaction d'iodation:**<sup>112</sup>

**Protocole général :** dans un ballon contenant 25 mmoles de dérivé d'imidazole dissous dans 176.5 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium (2M), on ajoute, goutte à goutte et à la température ambiante, 2.0 éq. (50 mmol.) d'iode moléculaire I<sub>2</sub> dissous dans 88.2 mL d'une solution d'iodure de potassium à 20%. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit (4 jours dans le cas de l'imidazole) puis neutralisé avec de l'acide acétique. Le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'eau et séché à l'air libre.

➤ **Préparation du 4,5-diiodo-2-méthyl-1H-imidazole (2a) :**

Suivant le protocole général, on obtient 3.97 g du 4,5-di.iodo-2-méthyl-1H-imidazole (**2a**), à partir de 2.41 g de 2-méthyl-1H-imidazole et 13.23g d'iode moléculaire.

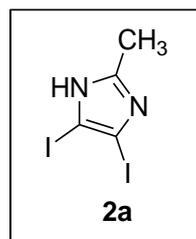
Formule brute :  $C_4H_4I_2N_2$ .

Masse molaire : **333.9 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **60 %**

T. fusion : **205-206 °C** (Litt<sup>112</sup> = 204-206 °C).



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 1546, 1388, 1188, 1018, 972, 864.

➤ **Préparation du 4,5-diiodo-1H-imidazole (2b):**

2.0 g de 1H-imidazole et 13.23g d'iode (I<sub>2</sub>) fournissent, selon le protocole général, 0.28 g du 4,5-diiodo-1H-imidazole (**2b**), sous forme d'un solide blanc.

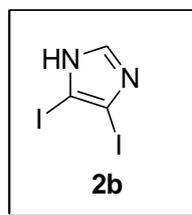
Formule brute : C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

Masse molaire : **319.87/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **<10%**

T.fusion : **186-188 °C** (Litt.<sup>112</sup> = 197 °C)



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3456, 1620, 1392, 1207, 1014, 871.

**7.1.2La bromation sélective du 1-méthyl-1H-imidazole:**

**a) Préparation de 2-bromo-1-méthylimidazole (3):**

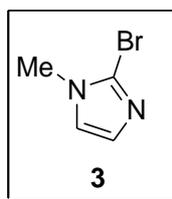
**Mode opératoire :** dans d'un ballon bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, on place 2.0 g (24 mmol.) de 1-méthylimidazole dissous dans 30 mL de THF anhydre. On refroidit à 0°C puis on ajoute 1.5 éq. (12.1 g, 36 mmol.) de CBr<sub>4</sub>, et par portion 2.0 éq. (5.45 g, 48 mmol) de *t*.BuOK, puis on chauffe le mélange réactionnel à 60°C pendant 20h (suivi par CCM, éluant : Et<sub>2</sub>O). Une fois la réaction terminée, la phase organique est extraite avec l'acétate d'éthyle (3x20 mL), lavée, séchée puis le solvant éliminé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne du gel de silice (éluant : Et<sub>2</sub>O).

Formule brute : C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>

Masse molaire : **161 g/mole**

Aspect du produit : **liquide jaune**

Rendement : **45%**



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** δ 6.98-6.92 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>), 3.75 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 130.1 (C), 123.0 (C), 123.5 (C), 35.0 (CH<sub>3</sub>).

**b) Préparation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole (6):**

**1<sup>ère</sup> étape : préparation du 4(5)-nitro-1H-imidazole (4):**

**Mode opératoire :** dans un ballon de 250 mL plongé dans un bain de glace et muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 15 g (22 mmol.) de 1H-imidazole. On ajoute goutte à goutte 30 mL d'acide nitrique fumant, puis 30 mL d'acide sulfurique (durant l'ajout la température ne doit pas dépasser 5°C), puis on porte le mélange à 100°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans un bain glace/eau, le 4(5)-nitro-1H-imidazole **4** précipite sous forme d'un solide jaune, qui est filtré puis séché à l'air libre.

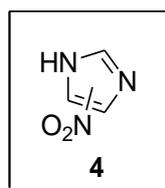
Formule brute :  $C_3H_3N_3O_2$

Masse molaire : **113 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

Rendement : **85%**

T. fusion : **> 260°C; (Litt<sup>92</sup>= 303 °C).**



**IR (KBr)  $cm^{-1}$  :**  $\nu$  3422, 2980, 1859, 1500, 1434, 1242, 1080, 864, 651.

**2<sup>ème</sup> étape : préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole (5):**

**Mode opératoire :** dans un ballon de 250 mL, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 10g (88.4 mmol.) du 4(5)-nitroimidazole et 1.0 éq (11.15 g, 88.4 mol) de diméthylsulfate, puis le mélange est chauffé à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, on ajoute 10 mL d'eau et on alcalinise le milieu réactionnel par addition d'ammoniaque ( $NH_4OH$ ). On filtre le 4(5)-nitroimidazole qui n'a pas réagi, puis le filtrat est extrait au  $CH_2Cl_2$  (3x10 mL). La phase organique est lavée, séchée, et le solvant évaporé sous vide. Le 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole (**5**) obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/*di*.isopropyléther.

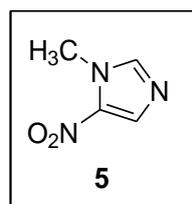
Formule brute :  $C_4H_5N_3O_2$

Masse molaire : **127.1 g/mole**

Aspect du produit : **cristaux jaunes**

Rendement : **72%**

T. fusion : **50°C (Litt<sup>113</sup> = 54-57 °C).**



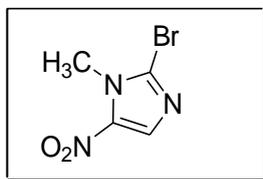
**IR (KBr)  $cm^{-1}$  :**  $\nu$  3408, 2356, 1647, 1477, 1377, 1257, 1126, 648.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.97 (s, H<sub>2</sub>), 7.56 (s, H<sub>4</sub>), 4.00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 148.2 (C), 141.6 (C), 133.0 (C), 35.2 (CH<sub>3</sub>).

**3<sup>ème</sup> étape : préparation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole (6):**

**Mode opératoire :** dans un ballon de 100 mL, on introduit 0.4 g (3.14 mmol.) du 5-nitro-1-méthylimidazole et 20 mL de CCl<sub>4</sub>, puis sous agitation on ajoute 1.2 éq. (0.560 g, 3.77 mmol.) de NBS et 0.05 éq. (0.157 mmol) du peroxyde de dibenzoyle, ensuite on porte le mélange réactionnel à 60°C (suivi par CCM). Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute 10 mL de H<sub>2</sub>O, puis on extrait la phase organique au dichlorométhane (4x12 mL). La phase organique est lavée, séchée, filtrée et le solvant évaporé. On obtient le 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole pratiquement pur sous forme de cristaux jaunes (ne nécessite pas de purification supplémentaire).

Formule brute : **C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **127.1 g/mole**  
 Aspect du produit : **cristaux jaunes**  
 Rendement : **72%**  
 T. fusion : **50 °C** .



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3120, 1732, 1531, 1361, 817.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.08 (s, H<sub>4</sub>), 4.04 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 132.8 (C), 127.3 (C), 122.4 (C), 35.2 (CH<sub>3</sub>).

**7.1.3 Préparation du 2,4,5-tribromo-1H-imidazole (7)<sup>11b</sup>:**

**Mode opératoire :** dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, on place 6.8 g (0.1 mole) d'imidazole dissous dans 30mL de DMF et 30 g (0.3 mole) de KHCO<sub>3</sub>. On refroidit la solution à 0°C, puis on ajoute, sous agitation et goutte à goutte à l'aide de l'ampoule à addition, 16 mL (0.3 mole) de dibrome sur une durée de 30 minutes à 1heure. Une fois l'addition terminée, on porte le mélange réactionnel à la température de 100 °C jusqu'à obtention de la couleur jaune (2.5h-3h). On laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante, on ajoute 150 mL d'eau glacée, puis 10-15 ml de NH<sub>4</sub>OH concentré pour éliminé l'excès de dibrome. On filtre le produit blanc formé, puis le tribromoimidazole est dissous dans le minimum de solution froide de NaOH 5% (on filtrera si nécessaire pour élimination les inpurtes et on fractionne avec une solution de HCl 10% tout en

refroidissement (la température ne dépassera 5 °C). On filtre et lave le résidu à l'eau froide jusqu'à pH neutre. Le solide obtenu est séché à l'étuve, puis recristallisé dans l'acide acétique glacial.

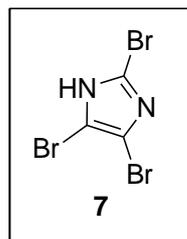
Formule brute :  $C_3H_2N_2Br_3$

Masse molaire : **304.77 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **64 %**

T. fusion : **220-222 °C** (Litt.<sup>111</sup> = **217-220 °C**).



IR (KBr)  $cm^{-1}$ :  $\nu$  3421, 2923, 1515, 1419, 1149.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ): une large bande échangeable avec  $D_2O$  entre 8 et 15 ppm

## 7.2 La réaction de *N*-méthylation, préparation de dérivés de 4,5-dihalogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole (8a-8d) <sup>111</sup> :

**Protocole général** : Dans un ballon monocol de 100 mL, on dissout 10 mmoles du dérivé d'imidazole dans 18 mL de NaOH aqueux (1.5 M), puis on ajoute goutte à goutte 15 mmoles de dialkylsulfate tout en maintenant la température entre 40 et 50°C. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis séché à l'air libre.

### ➤ *Préparation du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1H-imidazole (8a)*:

A partir de 1.5 g (4.96 mmol) du 4,5-dibromo-2-phényl-1*H*-imidazole et 1.5 mL (7.44 mmol) de diméthylsulfate, on obtient, suivant le protocole général 0.61 g du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1*H*-imidazole (**8a**).

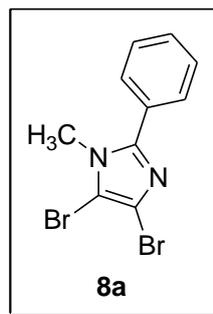
Formule brute :  $C_{10}H_8N_2Br_2$

Masse molaire : **315.99 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **39%**

T. fusion : **70-72 °C**



IR (KBr)  $cm^{-1}$ :  $\nu$  3444, 2356, 1635, 1461, 1234, 1091, 968, 698.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61-7.55 (m, 2H, H-Ar), 7.52-7.29 (m, 3H, H-Ar), 3.71 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazole (8b):**

2.0 g (6.2 mmol.) du 4,5-diiodo-1H-imidazole et 0.89 mL de diméthylsulfate fournissent, selon le protocole général, 1.18 g du 4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazole (**8b**).

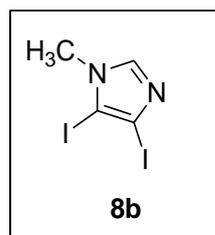
Formule brute :  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{I}_2$

Masse molaire : 333.9 g/mole

Aspect du produit : solide blanc

Rendement : 86%

T. fusion : 140 °C; (Litt<sup>111</sup> = 142-143 °C).



IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu$  3423, 2841, 1635, 1477, 1234, 1161, 1080.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.46 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2,4,5-tribromo-1-méthyl-1H-imidazole (8c):<sup>111</sup>**

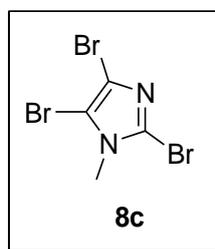
Formule brute :  $\text{C}_4\text{H}_3\text{Br}_3\text{N}_2$

Masse molaire : 318.79 g/mole

Aspect du produit : solide blanc

Rendement : 84%

T. fusion : 92 °C (Litt<sup>111</sup> = 92-94 °C).

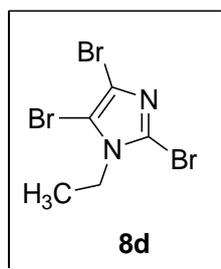


RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.57 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).; RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  118.4 (C), 116.0 (C), 105.7 (C), 35.0 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2,4,5-tribromo-1-éthyl-1H-imidazole (8d):**

A partir de 1 g du 2,4,5-tribromo-2-phényl-1H-imidazole et 755 mg de diéthylsulfate, on obtient, suivant le protocole général 1.14 g du 2,4,5-tribromo-1-éthyl-1H-imidazole (**8d**).

Formule brute :  $C_5H_5Br_3N_2$   
 Masse molaire : **332.82 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **83%**  
 T. fusion : **213-215 °C**



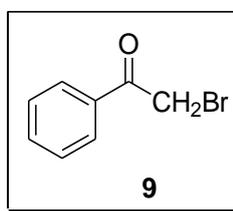
**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4.09 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $NCH_2CH_3$ ), 1.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $NCH_2CH_3$ ); **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  117.6 (C), 116.5 (C), 104.8 (C), 43.7 ( $CH_2$ ), 15.0 ( $CH_3$ ).

### 7.3 Préparation de dérivés de l' $\alpha$ -bromoacétophénone et de la bromoacétone (9-15):

#### ➤ *Préparation de la bromoacétophénone (9):*<sup>122c</sup>

**Mode opératoire :** Dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on dissout 25 g (0.21 mol) d'acétophénone dans 25 mL  $Et_2O$  anhydre, puis on ajoute sous agitation vigoureuse 0.25 g (1.8 mmol) d' $AlCl_3$ . Au mélange réactionnel est refroidi à 0° C (bain de glace), on ajoute, goutte à goutte sur une durée de 30 minutes, une suspension de 33.5g (0.21 mol) de  $Br_2$  dans 5 mL  $Et_2O$  anhydre, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation jusqu'à la disparition de la coloration de la solution. Le solvant est éliminé, et l' $\alpha$ -bromoacétophénone (9) obtenu est recristallisé dans le méthanol.

Formule brute :  $C_8H_7BrO$   
 Masse molaire : **199.04 g/mole**  
 Aspect du produit : **cristaux blancs**  
 Rendement: **80 %**  
 T. fusion : **50°C ; (Litt<sup>122</sup> = 49-51 °C).**



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3004, 2356, 1670, 1465, 1222, 682.

#### ➤ *Préparation du 2-bromo-1-(4-chlorophényl) éthanone (10):*<sup>123</sup>

**Mode opératoire :** Dans un ballon de 100 mL, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'une ampoule à brome, on dissout 2.0 g (12.93 mmol.) de 4-chloroacétophénone dans 15 mL de  $CHCl_3$ . A 0 °C et sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte une

solution contenant 1.0 éq. (2.06 g, 12.93 mmol) de Br<sub>2</sub> dans 3 mL de CHCl<sub>3</sub>. Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 15 minutes, et le solide obtenu est filtré puis séché à l'air libre.

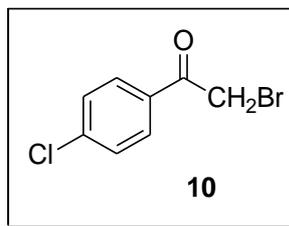
Formule brute : **C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClBrO**

Masse molaire : **233.49 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

Rendement : **41%**

T. fusion : **96-100 °C** (Litt<sup>123</sup> = **94-98 °C**)



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**:  $\nu$  3433, 2950, 2360, 1693, 1396, 1191, 987.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7.96 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.50 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 4.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  190.2 (C=O), 140.4 (C), 131.2 (C), 130.0 (2xCH), 129.2 (2xCH), 30.7 (CH<sub>2</sub>).

➤ **Préparation du 2-bromo-1-(3-méthylphényl) éthanone (11)<sup>123</sup>**:

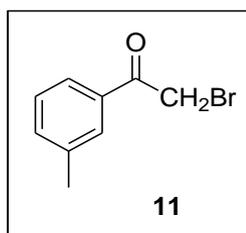
**Mode opératoire** : Dans un ballon de 50 mL, on place 2.0 g (14.19 mmol.) de 3-méthyl acétophénone et 20 mL Et<sub>2</sub>O, puis on ajoute sous agitation et goutte à goutte, une suspension contenant 1.0 éq (2.38g, 14.19 mmol.) de Br<sub>2</sub> dans 4 mL d'Et<sub>2</sub>O. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (CCM). Au mélange réactionnel, on ajoute une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis on extrait la phase organique avec Et<sub>2</sub>O (4x12 mL) qui est ensuite séchée, filtrée et le solvant éliminé. On obtient le 2-bromo-1-(3-méthylphényl) éthanone (**11**) pratiquement pur, sous forme d'un liquide de coloration verte.

Formule brute : **C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO**

Masse molaire : **213.07 g/mole**

Aspect du produit : **liquide vert**

Rendement : **69 %**



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7.87-7.77 (m, 1H, H-Ar), 7.47-7.29 (m, 3H, H-Ar), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 2-bromo-1-(4-méthylphényl) éthanone (12) :**<sup>123</sup>

**Mode opératoire :** Dans un ballon de 100 mL, on place 1.0 éq (2.0 g, 14.19 mmol) de 4-méthylacétophénone et 15 mL d'acide acétique, puis sous agitation, on ajoute goutte à goutte sur une durée de 20 minutes, 1.0 éq (2.38 g, 14.19 mmol) de Br<sub>2</sub> (lors de l'ajout, la température ne doit pas dépassée 10 °C). Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à température entre 25-35°C pendant 5h. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est versé dans un bain glace/eau, le 2-bromo-1-(4méthylphényl) éthanone (12) précipite sous forme d'un solide de couleur verte, qui est filtré puis séché à l'air libre.

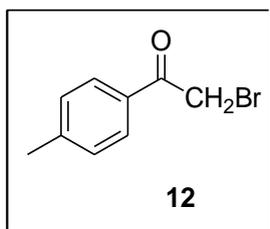
Formule brute : **C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO**

Masse molaire : **213.07 g/mole**

Aspect du produit : **solide vert**

Rendement : **73 %**

T. fusion : **56 °C (Litt<sup>123</sup> = 50-54 °C)**



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 2950, 1685, 1396, 1188, 798.

➤ **Préparation du 2-bromo-1-(4-méthoxyphényl) éthanone (13)**<sup>123</sup>:

**Mode opératoire :** Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1.0 éq (2g, 13.31 mmol) de 4-méthoxyacétophénone, 10 mL Et<sub>2</sub>O anhydre et une quantité catalytique d'AlCl<sub>3</sub>. A 0°C, sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte 1.0 éq (2.12 g, 13.31 mmol) de Br<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à 0°C pendant 1h, puis à la température ambiante jusqu'à disparition de coloration de la solution. Le solide marron obtenu est séparé par filtration, lavé avec l'éther de pétrole, séché puis recristallisé dans le méthanol.

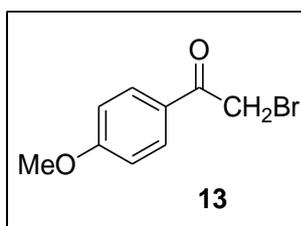
Formule brute : **C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>**

Masse molaire : **229.98 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

Rendement : **13 %**

T. fusion : **50-48 °C (Litt<sup>123</sup> = 63 °C)**



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 2950, 1917, 1685, 1396, 1184, 802, 678

➤ **Préparation du 2-bromo-1-(3,4-diméthoxyphényl) éthanone (14):**<sup>121b-c</sup>

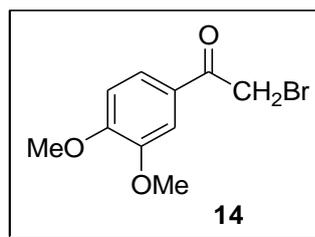
Formule brute :  $C_{10}H_{12}BrO_3$

Masse molaire : **259.1 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

Rendement : **24 %**.

T. fusion : **77-9 °C** (Litt<sup>121b</sup> = **81-83 °C**)



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  2931, 2364, 1685, 1596, 1164, 810.

➤ **Préparation de la 1-bromopropa-2-one (15)**<sup>124</sup>:

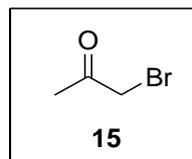
**Mode opératoire :** Dans un ballon bicol de 100 mL, on introduit 16 mL de  $H_2O$ , 5 mL d'acétone et 4 mL acide acétique, puis on porte le mélange à 70°C. On ajoute ensuite goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, 1.5 éq (3.6 mL) de dibrome ( $Br_2$ ) sur une durée de 30 minutes. Après refroidissement, on ajoute 10 mL d'eau et on alcalinise le milieu réactionnel par addition  $Na_2CO_3$  jusqu'à pH =13. Le résidu est extrait à l' $Et_2O$  (3x10 mL), séché, filtré et le solvant évaporé sous vide.

Formule brute :  $C_3H_5BrO$ .

Masse molaire : **136.98 g/mole**

Aspect du produit : **liquide jaune.**

Rendement : **65%**.



**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4.50 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $CH_3$ ).

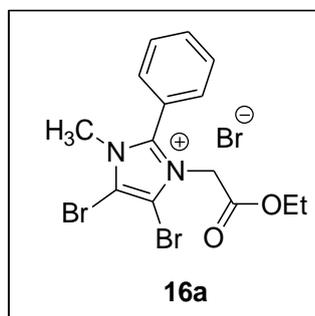
**7.4 La réaction de quaternisation : préparation des sels d'imidazolium (16a-16d) et (17a-17g)**

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on place 1.0 éq. de dérivé d'imidazole dissous dans un volume adéquat d'acétonitrile. On ajoute en une seule portion 1.5 éq. De dérivés d' $\alpha$ -bromoacétophénone (1.8 éq. dans le cas où le phényle est porteur de groupement alkyle). Le mélange est chauffé à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (le développement de la réaction est suivi par CCM). On laisse revenir à la température ambiante, on concentre la solution sous pression réduite, et le résidu formé est filtré puis lavé à l'acétonitrile ou le THF.

➤ **Préparation du bromure de 2-(4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1H-imidazol-3-yl) acétate d'éthyle (16a):**

A partir de 230mg (1.4 mmol) du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1H-imidazole et 0.24 mL de bromoacétate d'éthyle, on obtient, suivant le protocole général 6.4 mg du bromure de 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-(3-(1-oxo-éthoxyéth-2-yl) imidazolium.

Formule brute :  $C_{14}H_{15}Br_3N_2O_2$   
 Masse molaire : **482.99 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **< 10%**  
 T. fusion: **220-2 °C**



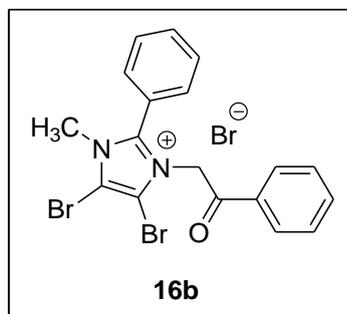
**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3490, 2356, 1728, 1515, 1257, 675.

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.84-7.67 (m, 5H, H-Ar), 5.06 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.18 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $N-CH_3$ ), 1.11 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  166.0 (C=O), 147.6 (C), 133.7 (CH), 130.8 (2xCH), 130.1 (2xCH), 121.1 (C), 112.7 (C), 111.8 (C), 62.9 ( $CH_2$ ), 50.1 ( $CH_2$ ), 37.1 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ ).

➤ **Préparation du bromure de 2-(4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1H-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone (16b)<sup>31</sup>:**

Suivant le protocole général, 230mg (1.4 mmol) du 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-1H-imidazole et 0.35g d' $\alpha$ -bromoacétophénone, donnent 150 mg du bromure de 4,5-dibromo-1-méthyl-2-phényl-(3-(1-oxo-phényléth-2-yl) imidazolium.

Formule brute :  $C_{18}H_{15}Br_3N_2O$   
 Masse molaire : **515.04 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **21%**  
 T. fusion : **250°C**

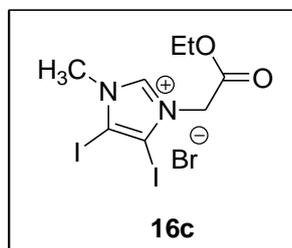


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3444, 2931, 2353, 1693, 1488, 1230, 759.

➤ **Préparation du bromure de 2-(4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl) acétate d'éthyle (16c):**

A partir de 600 mg du 4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazole et 0.36 mL de bromoacétate d'éthyle, on obtient, 0.65 g du bromure de 4,5-diiodo-1-méthyl-(3-(1-oxo-éthoxyéth-2-yl)imidazolium.

Formule brute : **C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrI<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **500.0 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **17%**  
 T. fusion : **225°C**



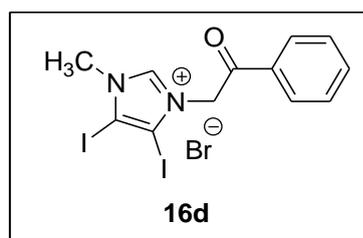
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3390 2974, 1735, 1558, 1222, 1022, 1099, 802.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 9.50 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.28 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.23 (q, J= 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, J= 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 166.4 (C=O), 141.3 (CH), 97.6 (2xC), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone (16d):**

350 mg de 4,5-diiodo-1-méthyl-1H-imidazole et 250 mg d'α-bromoacétophénone, fournissent selon le protocole général, 350 mg du bromure de 4,5-diiodo-1-méthyl-(3-(1-oxo-phényléth-2-yl)imidazolium.

Formule brute : **C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrI<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O**  
 Masse molaire : **532.81 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **66%**  
 T. fusion : **>260 °C**



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3450, 1689, 1635, 1442, 1342, 1222, 987, 756.

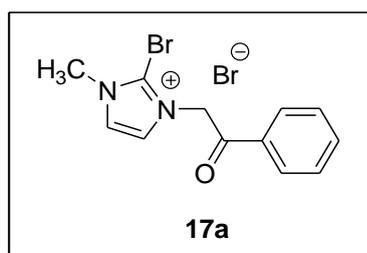
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 9.41 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.13 (d, J= 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.85-7.81 (m, 1H, H-Ar), 7.74-7.67 (m, 2H, H-Ar), 6.12 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN**

$^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  191.2 (C=O), 141.9 (CH), 135.3 (C), 133.9 (CH), 129.6 (2xCH), 128.8 (2xCH), 95.7 (C), 95.4 (C), 57.9 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-phényléthanone (17a):**

A partir de 861 mg de 2-bromo-1-méthyl-1H-imidazole et 1.46 g d' $\alpha$ -bromoacétophénone, on obtient selon le protocole général, 1.57 g du bromure de 2-bromo-1-méthyl-(3-(1-oxo-phényléth-2-yl) imidazolium.

Formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$   
 Masse molaire : **360.04 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **82%**  
 T. fusion : **250 °C**

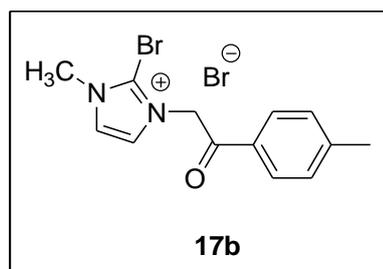


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3440, 1685, 1635, 1512, 1230, 1080, 756.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.12 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.07 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H, H-Ar), 7.96 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.79 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-Ar), 7.65 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, H-Ar), 6.18 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (74.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  190.8 (C=O), 135.3 (C), 133.7 (CH), 129.6 (2xCH), 128.0 (2xCH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (C), 56.6 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-(4-méthylphényl) éthanone (17b):**

Formule brute :  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$   
 Masse molaire : **374.07 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement: **87 %**  
 T. fusion : **226 °C**

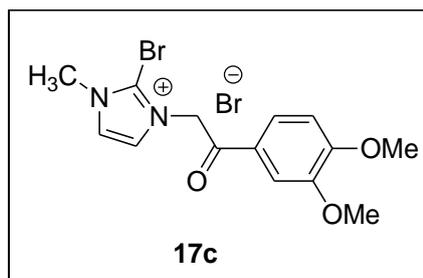


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3417, 2800, 1693, 1222, 574, 648.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.98 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H, H-Ar), 7.89 (s<sub>L</sub>, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>), 7.45 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H, H-Ar), 6.06 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-(3,5-diméthoxyphényl) éthanone(17c):**

Formule brute :  $C_{14}H_{16}Br_2N_2O_3$   
 Masse molaire : **420.1 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement: **56%**  
 T. fusion : **167°C**

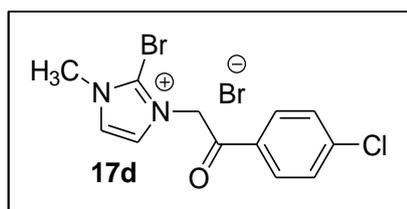


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$ 3429, 2842,1678, 1265, 1014,748.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.98-7.93 (m, 2H, H<sub>5</sub>, 1H-Ar), 7.81-7.72 (m, 1H, H-Ar), 7.56-7.45 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.11-6.96 (m, 1H, H-Ar), 6.03 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-(4-chlorophényl) éthanone (17d):**

Formule brute :  $C_{12}H_{11}Br_2ClN_2O_3$   
 Masse molaire : **394.4 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement: **47%**  
 T. fusion : **235 °C**

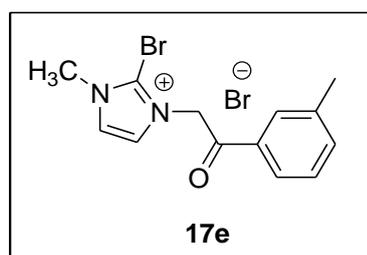


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3375, 2337, 1697, 1589, 1091, 763, 651.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ar), 8.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ar), 6.06 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$  190.8 (C=O), 140.7 (C), 132.9 (C), 131.2 (2xCH), 130.2 (2xCH), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 120.1 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazol-3-yl)-1-(3-méthylphényl) éthanone (17e):**

Formule brute :  $C_{13}H_{14}Br_2ClN_2O$   
 Masse molaire : **394.49 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **96 %**  
 T. fusion : **135°C**

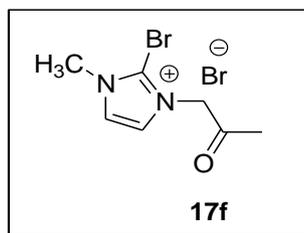


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3444, 1635, 1515, 1388, 1157.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.02 (d,  $J= 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.92 (d,  $J= 6.6$  Hz, 1H, H-Ar), 7.67-7.49 (m, 4H,  $\text{H}_4$ , 3H-Ar), 6.09 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du bromure de 1-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazolium) propan-2-one (17f):**

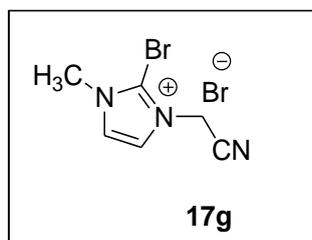
Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$   
 Masse molaire : **297.98 g/mole**  
 Aspect du produit : **liquide jaune**  
 Rendement : **85 %**



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.01 (d,  $J= 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.90 (d,  $J= 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.97 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.92 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du bromure de 2-(2-bromo-1-méthyl-1H-imidazolium) acétonitrile (17g):**

Formule brute :  $\text{C}_6\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$   
 Masse molaire : **250.95 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **84%**  
 T. fusion : **> 260 °C**



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3070, 2183, 1512, 1253, 790.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  6.16-6.13 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_4$ ), 3.78 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 2.44 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ); **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  125.5 (CH), 125.0 (CH), 124.1 (C), 113.8 (C), 56.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_3$ ).

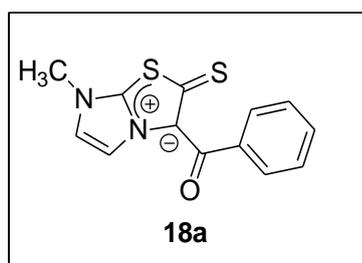
### 7.5 Synthèse des thiazolo[3,2-a]imidazoles (18a-18h) :

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on dissout le sel d'imidazolium dans l'acétonitrile (1 mmol/ 10 mL). On ajoute ensuite de la triéthylamine (2 mL) et le sulfure de carbone  $\text{CS}_2$  (1 mL), et abandonne le mélange réactionnel sous agitation pendant le temps

nécessaire à la consommation du produit de départ (suivi par CCM). A la fin de la réaction, le solide formé est filtré sur Büchner et le filtrat concentré sous pression réduite. On ajoute H<sub>2</sub>O (5 mL) puis extrait la phase organique avec le chloroforme (3x10 mL). Les phases sont rassemblées, séchées sous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et le chloroforme évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate/héxane).

➤ **Préparation du 7-méthyl-3-(benzoyl) thiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18a):**

Formule brute : **C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **274.36 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide orange**  
 Rendement : **64%**  
 T. fusion : **192°C**

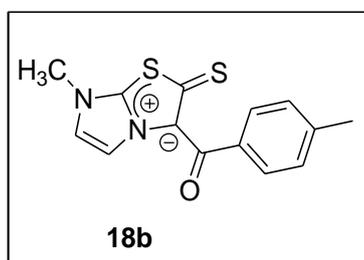


**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3433, 3935, 2677, 15454, 1373, 1164, 929.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.86 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.73-7.69 (m, 2H, H-Ar), 7.51-7.36 (m, 3H, H-Ar), 3.80 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  184.6 (C=O), 173.4 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 131.5 (CH), 129.3 (2xCH), 128.0 (2xCH), 126.2 (CH), 119.6 (C), 116.8 (CH), 35.7(CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 7-méthyl-3-(4-méthylbenzoyl) thiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18b):**

Formule brute : **C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **288.39 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide orange**  
 Rendement : **79%**  
 T. fusion : **230°C**



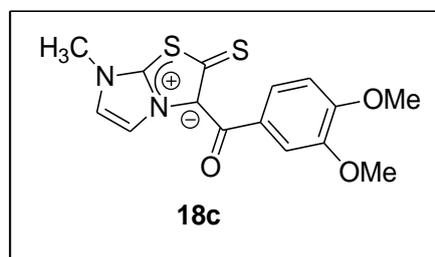
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3436, 2920, 2356, 1604, 1392, 1157, 914.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-Ar), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-Ar), 3.75 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  184.1 (C=O), 172.1 (C), 141.4 (C), 139.0 (C),

135.6 (C), 129.4 (2xCH), 128.2 (2xCH), 125.8 (CH), 119.5 (C), 116.4 (CH), 35.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 7-méthyl-3-(3,4-diméthoxybenzoyl)thiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18c):**

Formule brute : **C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **334.41 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide orange**  
 Rendement : **79%**  
 T. fusion : **182°C**

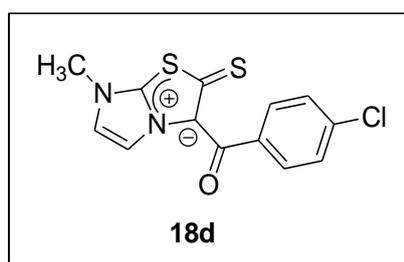


**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3430, 2842, 1678, 1265, 748.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.56 (s, 1H, H-Ar), 7.25 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-Ar), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  184.2 (CO), 171.9 (C), 152.7 (C), 148.1 (C), 140.1 (C), 129.9 (C), 124.6 (CH), 123.9 (CH), 119.9 (C), 117.4 (CH), 112.6 (CH), 109.8 (CH), 56.1 (2xCH<sub>3</sub>), 35.7 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 7-méthyl-3-(4-chlorobenzoyl)thiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18d):**

Formule brute : **C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS**  
 Masse molaire : **308.81 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune clair**  
 Rendement : **55%**  
 T. fusion : **206°C**

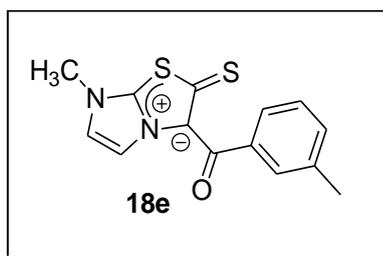


**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3382, 2387, 1596, 1357, 1149, 732.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.23 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.85 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 7.46 (d,  $J$  = 8.2, 2H, H-Ar), 3.39 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  183.2 (C=O), 174.1 (C), 139.3 (C), 137.8 (C), 136.1 (C), 131.2 (2xCH), 128.2 (2xCH), 126.3 (CH), 126.1 (C), 116.9 (CH), 35.7 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 7-méthyl-3-(3-méthylbenzoyl)thiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18e):**

Formule brute :  $C_{17}H_{12}Br_2N_3O$   
 Masse molaire : **288.39 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **81%**  
 T. fusion : **167°C**.

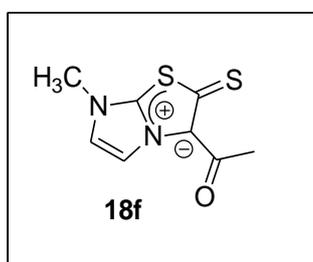


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3425, 2156, 1604, 1384, 1114.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.32 (s<sub>L</sub>, 1H, H<sub>5</sub>), 7.80-7.67 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H-Ar), 7.35-7.25 (m, 3H, H-Ar), 3.86 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  180.1 (C=O), 174.1 (C), 152.8 (C), 147.6 (C), 132.5 (C), 124.7 (CH), 123.6 (2XCH), 119.9 (C), 117.7 (CH), 112.6 (CH), 109.9 (CH), 35.8 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>)

➤ **Préparation du 3-acétyl-7-méthylthiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18f):**

Formule brute :  $C_8H_9N_2OS_2$   
 Masse molaire : **212.25 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **55%**  
 T. fusion : **117°C**

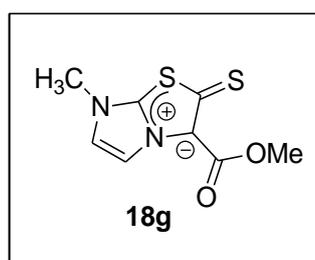


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3425, 2974, 1604, 1384, 1114.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.86 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du 3-méthoxycarbonyl-7-méthylthiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18g):**

Formule brute :  $C_8H_8N_2O_2S_2$   
 Masse molaire : **228.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **46 %**  
 T. fusion : **173°C**

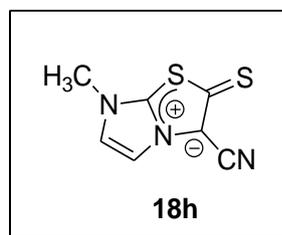


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3429, 2356, 1701, 1608, 1392, 1114.952.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  168.3 (C), 173.3 (C), 140.0 (C), 123.6 (CH), 119.6 (C) 117.4 (CH), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 35.8 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 3-cyano-7-méthylthiazolo[3,2-a]imidazolium 2-thiolate (18h):**

Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{S}_2$   
Masse molaire : **195.26 g/mole**  
Aspect du produit : **solide blanchâtre**  
Rendement : **82%**  
T. fusion : > **260 °C**



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3394, 2198, 1450, 1188, 871, 725.

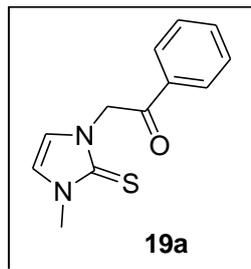
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  172.0 (C), 139.6 (C), 127.5 (CH), 114.2 (CH), 113.2 (C), 99.4 (C), 36.0 ( $\text{CH}_3$ ).

### 7.6 Synthèse de *N*-phénacylimidazole-2-thione (19a-19b)

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on place 1.0 mmole de sel d'imidazolium dissous dans 5 mL d'acétonitrile, puis on ajoute sous agitation 3.0 éq. de thiocyanate de potassium, ensuite on porte à reflux le mélange (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse revenir à la température ambiante puis on ajoute 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Le résidu organique est extrait au chloroforme (3x15 mL), puis les phases organiques sont réunies, lavées avec  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et le solvant évaporé. Le produit est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant l'éther diéthylique.

➤ **Synthèse de 2-(3-méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-1-phényléthanone (19a):**

Formule brute :  $C_{12}H_{13}N_2OS$   
Masse molaire : **232.3 g/mole**  
Aspect du produit : **solide jaune clair**  
Rendement : **25%**  
T. fusion : **178°C**

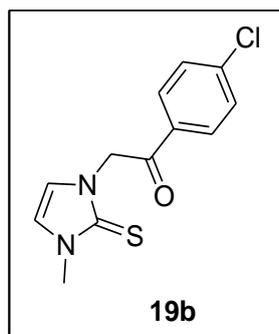


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3433, 2920, 2356, 1689, 1145, 759.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H; H-Ar), 7.60 (t,  $J = 7.4$ , Hz, 1H, H-Ar), 7.47 (t,  $J = 7.2$ , 2H, H-Ar), 6.26 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $H_5$ ), 6.23 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $H_4$ ), 5.06 (s, 2H, N- $CH_2$ ), 3.25 (s, 3H, N- $CH_3$ ).

➤ **Synthèse de 1-(4chlorophényl)-2-(3-méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-1-éthanone (19b):**

Formule brute :  $C_{12}H_{11}ClN_2OS$   
Masse molaire : **266.75 g/mole**  
Aspect du produit : **solide blanchâtre**  
Rendement : **23%**  
T. fusion : **199°C**



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3444, 2353, 1604, 1392, 1107, 802.

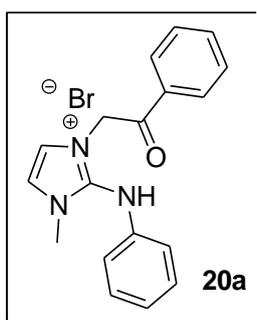
**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.01 (dd,  $J = 6.8$  et  $1.8$  Hz, 2H, H-Ar), 7.51 (dd,  $J = 6.8$  et  $1.8$  Hz, 2H, H-Ar), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 6.78 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 5.57 (s, 2H, N- $CH_2$ ), 3.66 (s, 3H, N- $CH_3$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  191.3 (C=O), 140.8 (C=S), 132.9 (C), 129.7 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.0 (C), 118.1 (CH), 117.1 (CH), 53.5 ( $CH_2$ ), 35.5 ( $CH_3$ ).

### 7.7 Synthèse de bromures de 2-amino-1-méthylimidazolium (20a-20e):

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1.0 mmole de bromure de 2-bromo-1-méthyl-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium dans 10 mL de méthanol, puis on ajoute 2.0 éq. (2 mmol.) de dérivé de l'aniline. Le mélange est chauffé à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). A la fin de la réaction, le mélange est concentré sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétone puis méthanol).

➤ **Préparation du bromure de 1-méthyl-2-phénylamino-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium (20a):**

Formule brute :  $C_{18}H_{18}BrN_3O$   
 Masse molaire : **371.06 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement : **44%**  
 T. fusion : **180 °C**

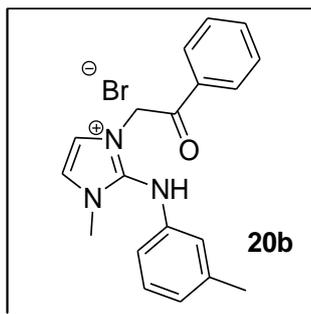


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3066, 1693, 1116, 995, 759.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-Ar), 7.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-Ar), 7.50-7.41 (m, 4H,  $H_5$ , 3H-Ar), 7.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-Ar), 7.05-6.93 (m, 3H,  $H_4$ , 2H-Ar), 6.26 (s, 2H, N- $CH_2$ ), 3.54 (s, 3H, N- $CH_3$ ); **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  190.5 (C=O), 142.5(C), 138.8 (C), 133.8 (CH), 133.2 (C), 129.0 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.7 (2xCH), 122.8 (CH), 119.7 (CH), 119.3 (CH), 117.6 (2xCH), 54.5 ( $CH_2$ ), 34.8 ( $CH_3$ ).

➤ **Préparation du bromure de 1-méthyl-2-(3-méthylphénylamino)-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium (20b):**

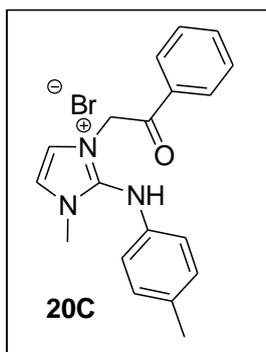
Formule brute :  $C_{19}H_{20}BrN_3O$   
 Masse molaire : **386.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **huile marron**  
 Rendement : **30%**



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.45-7.29 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>, 2H-Ar), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.00-6.97 (m, 1H, H-Ar), 6.82 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 6.01 (s, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 191.3 (C=O), 140.0 (C), 139.0 (C), 134.7 (C), 133.6 (CH), 130.1 (C), 129.6 (2xCH), 129.1 (2xCH), 128.5 (2xCH), 124.4 (CH), 120.0 (CH), 119.3 (CH), 115.3 (CH), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 1-méthyl-2-(4-méthylphénylamino-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium (20c):**

Formule brute : **C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O**  
 Masse molaire : **386.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement : **40 %**  
 T. fusion : **118°C**

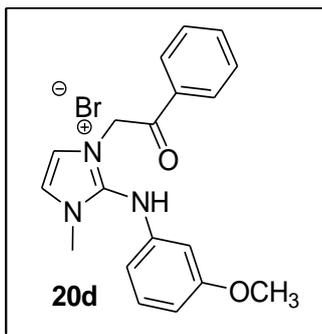


**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3490, 2862, 1697, 1600, 1226, 987.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 6.11 (s, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).; **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 191.1 (C=O), 143.4 (C), 136.2 (C), 134.7 (C), 134.4 (CH), 133.6 (C), 133.4 (CH), 130.2 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.4 (2xCH), 120.0 (CH), 119.5 (CH), 118.8 (CH), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

➤ **Préparation du bromure de 1-méthyl-2-(3-méthoxyphénylamino)-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium (20d):**

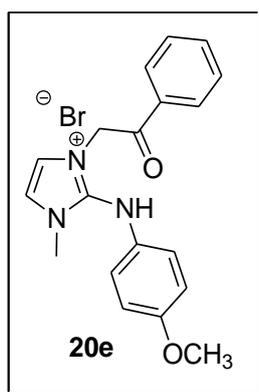
Formule brute : **C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **402.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **huile marron**  
 Rendement : **37 %**



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  10.37 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 8.06-7.87 (m, 2H, H-Ar), 7.61-7.52 (m, 1H, Ar), 7.52-7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.13-6.90 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>, 2H-Ar), 6.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ar), 6.08 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  191.6 (C=O), 156.5 (C), 144.1 (C), 134.6 (C), 133.7 (CH), 131.8 (C), 129.1 (2xCH), 128.5 (2xCH), 121.3 (2xCH), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 115.0 (2XCH), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du bromure de 1-méthyl-2-(4-méthoxyphénylamino)-3-(1-oxo-1-phényléth-2-yl)imidazolium (20e):**

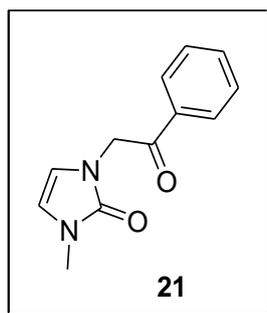
Formule brute :  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$   
 Masse molaire : **402.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **huile marron**  
 Rendement : **22 %**



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  10.09 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 7.91 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-Ar), 7.54 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-Ar), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-Ar), 7.13 (s<sub>L</sub>, 1H, H<sub>5</sub>), 7.08 (s<sub>L</sub>, 1H, H<sub>4</sub>), 6.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H-Ar), 6.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H-Ar), 6.14 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.38 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  191.5 (C=O), 156.6 (C), 144.3 (C), 134.6 (C), 133.7 (CH), 131.5 (C), 133.4 (CH), 129.1 (2xCH), 128.6 (2xCH), 121.4 (2xCH), 119.8 (CH), 119.2 (CH), 115.1 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Obtention du 1-méthyl-3-(2-oxo-2-phényl)-1H-imidazol-2(3H)-one (21):**

Formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$   
 Masse molaire : **216.24 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement : **10 %**  
 T. fusion : **160 °C**



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3460, 2631, 1670, 1520, 1113, 950.

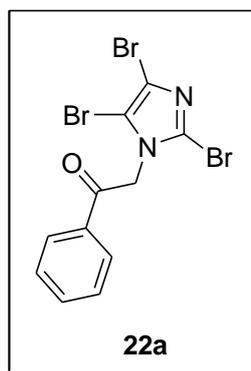
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.65 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 2H, H-Ar), 7.64 (td,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-Ar), 7.55-7.48 (m, 2H, H-Ar), 6.26 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 6.23 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 5.10 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.31 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  193.4 (C=O), 153.5 (C), 134.6, 134.1, 129.0 (2xCH), 128.2 (2xCH), 112.0 (CH), 111.1(CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ).

### 7.8 Synthèse des dérivés d'halogénoimidazole-*N*-fonctionnalisés (22a-22f):

**Protocole général :** dans un ballon de 100 mL, on dissout 1.0 éq. de dérivé d'halogéno-1*H*-imidazole dans 15 mL de DMF. On ajoute ensuite sous agitation 1.0 éq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 1.1 éq. du dérivé bromé ( $\alpha$ -bromoacétophénone,  $\alpha$ -bromoacétate d'alkyle, ou bromoacétonitrile), puis le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante pendant 12h. Une fois la réaction terminée (CCM), on verse le mélange dans un béccher contenant de l'eau glacée, un précipité se forme qui ensuite filtré sur Büchner, lavé à l'eau froide puis séché à l'air libre.

#### ➤ Préparation du 1-phényl-2-(2,4,5-tribromo-1*H*-imidazol-1-yl)éthanone (22a):

Formule brute :  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}$   
Masse molaire : 422.9 g/mole  
Aspect du produit : solide jaune  
Rendement : 94%  
T. fusion : 162 °C

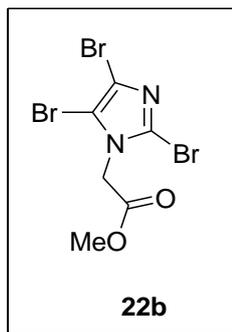


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3429, 2958, 1743, 1242, 964, 513.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.19-8.00 (m, 2H, H-Ar), 7.90-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.70-7.50 (m, 2H, H-Ar), 5.45 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ).

➤ **Préparation du 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)acétate de méthyle (22b):**

Formule brute :  $C_6H_5Br_3N_2O$   
 Masse molaire : **376.63 g/mole**  
 Aspect du produit : **poudre blanche**  
 Rendement : **93%**  
 T. fusion : **100 °C**

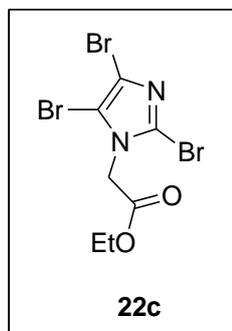


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3436, 2958, 1747, 1442, 1242, 968, 790.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $C_5D_5N$ ):**  $\delta$  5.05 (s, 2H,  $N-CH_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $OCH_3$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $C_5D_5N$ ):**  $\delta$  179.5 (C=O), 132.6 (C), 129.4 (C), 119.4 (C), 65.3 ( $CH_3$ ), 61.3 ( $CH_2$ ).

➤ **Préparation du 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)acétate d'éthyle (22c):**

Formule brute :  $C_7H_7Br_3N_2O_2$   
 Masse molaire : **390.85 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **84%**  
 T. fusion : **94°C**

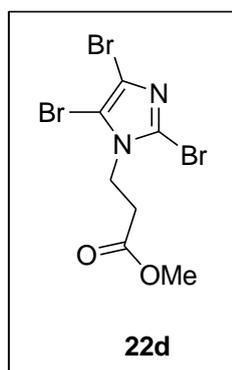


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3452, 1743, 1450, 1218, 966.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4.76 (s, 2H,  $N-CH_2$ ), 4.32 (q,  $J= 7.1$  Hz, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.33 (t,  $J= 7.1$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ).

➤ **Préparation du 3-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)propanoate de méthyle (22d):**

Formule brute :  $C_7H_7Br_3N_2O_2$   
 Masse molaire : **390.85 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **65%**  
 T. fusion : **94°C**

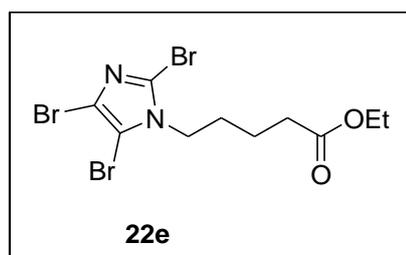


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3413, 2808, 2414, 1720, 1527, 1184, 972, 655.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  4.39 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.90 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  172.8 (C=O), 117.2 (C), 109.9 (C), 102.2 (C), 60.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ).

➤ **Préparation du 5-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)pentanoate d'éthyle (22e):**

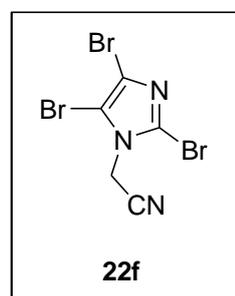
Formule brute :  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2$   
 Masse molaire : **432.93 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **28%**  
 T. fusion : **50°C**



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  4.10 (q,  $J= 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.85 (t,  $J= 6.7$  Hz, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 2.30 (t,  $J= 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69-1.50 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.11 (t,  $J= 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  173.1 (C=O), 119.1 (C), 118.2 (C), 106.2 (C), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)acétonitrile (22f):**

Formule brute :  $\text{C}_5\text{H}_2\text{Br}_3\text{N}_3$   
 Masse molaire : **343.8 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanchâtre**  
 Rendement : **32%**  
 T. fusion : **132 °C**

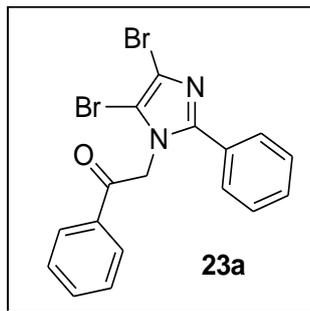


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3436, 2360, 1423, 1199, 759.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.98 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  120.2 (C), 118.4 (C), 114.7 (C), 107.2 (C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ )

➤ **Préparation du 1-phényl-2-(4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazol-1-yl) éthanone (23a):**

Formule brute :  $C_{17}H_{12}Br_2N_2O$ .  
 Masse molaire : **420.1 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **49%**.  
 T. fusion : **132 °C**.

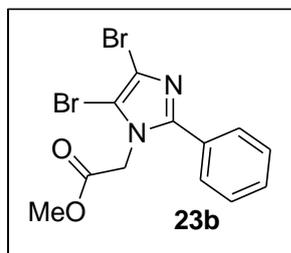


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3375, 2927, 1631, 1388, 1122, 999.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CD_3CN$ ):**  $\delta$  8.04-7.98 (m, 2H, H-Ar), 7.78-6.98 (m, 1H, H-Ar), 7.64-7.54 (m, 2H, H-Ar), 7.47-7.43 (m, 5H, H-Ar), 5.06 (s, 2H, N- $CH_2$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CD_3CN$ ):**  $\delta$  193.3 (C=O), 150.4 (C), 135.6 (C), 134.8 (CH), 130.8 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2xCH), 129.9 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 117.1(C), 106.8 (C), 54.4 (CH $_2$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazol-1-yl) acétate de méthyle (23b):**

Formule brute :  $C_{12}H_{10}Br_2N_2O_2$   
 Masse molaire : **374.03 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement : **46 %**  
 T. fusion : **92 °C**

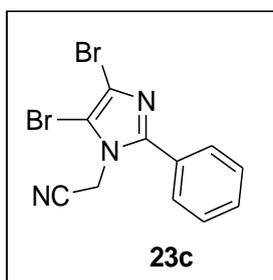


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3433, 3074, 2356, 1743, 1153, 968.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.64-7.37 (m, 5H, H-Ar), 4.74 (s, 2H, N- $CH_2$ ), 3.82 (s, 3H, OCH $_3$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $C_6D_6$ ):**  $\delta$  167.4 (C=O), 149.3 (C), 130.1 (C), 128.9 (2xCH), 128.7 (2xCH), 125.1 (CH), 117.3 (C), 105.5 (C), 53.2 (CH $_3$ ), 48.2 (CH $_2$ ).

➤ **Préparation de 2-(4,5-dibromo-2-phényl-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile (23c):**

Formule brute :  $C_{11}H_7Br_2N_3$   
 Masse molaire : **341 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **87%**  
 T. fusion : **120 °C**

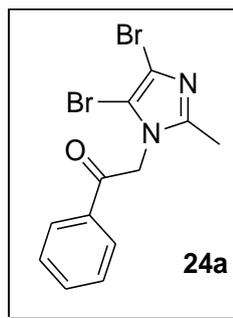


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3429, 2268, 1500, 1226, 698.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta$  7.47-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.33-2.27 (m, 1H, H-Ar), 7.13-6.98 (m, 2H, H-Ar), 3.51 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta$  148.5 (C), 130.1 (C), 129.1 (2xCH), 128.6 (CH), 128.3 (2xCH), 118.9 (C), 113.4 (C), 104.9 (C), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ).

➤ **Préparation du 1-phényl-2-(4,5-dibromo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) éthanone (24a):**

Formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$   
 Masse molaire : **358.08 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **77 %**  
 T. fusion : **198 °C**

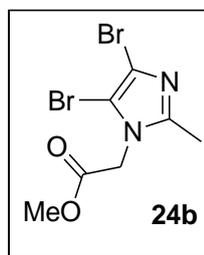


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3375, 2927, 1631, 1388, 1122, 999.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.04 (d,  $J=7.1$ , 2H, H-Ar), 7.73 (t,  $J=7.3$ , 1H, H-Ar), 7.59 (t,  $J=7.3$ , 2H, H-Ar), 5.45 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta$  190.1(C), 146.7(C), 134.8 (C), 133.9(CH), 129.3 (2xCH), 128.2 (2xCH), 115.3 (C), 103.2 (C), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-dibromo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) acétate de méthyle (24b):**

Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$   
 Masse molaire : **314.96 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **59 %**  
 T. fusion : **119 °C**

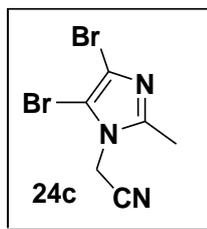


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3433, 2356, 1739, 1218, 987, 713.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.68 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-dibromo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile (24c) :**

Formule brute :  $C_6H_5Br_2N_3$   
 Masse molaire : **278.93 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **53 %**  
 T. fusion : **160 °C**

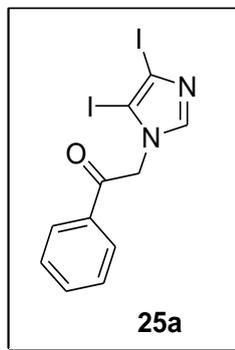


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3433, 2360, 2256, 1519, 1380, 1215, 999.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  4.90 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.60 (s, 3H,  $CH_3$ ).; **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  145.9 (C), 119.8 (C), 116.7 (C), 102.8 (C), 33.6 ( $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ).

➤ **Préparation du 1-phényl-2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-1-yl) éthanone (25a):**

Formule brute :  $C_{11}H_8I_2N_2O$   
 Masse molaire : **438 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanchâtre**  
 Rendement : **73 %**  
 T. fusion : **145 °C**

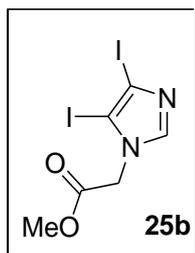


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3425, 2353, 1604, 1388, 1149, 995.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.04 (dd,  $J=7.1$  et  $1.3$  Hz, 2H, H-Ar), 7.78-7.72 (m, 1H, H-Ar), 7.70 (s, 1H, CH), 7.60 (t,  $J=7.2$ , 2H, H-Ar), 5.48 (s, 2H, N- $CH_2$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-1-yl) acétate de méthyle (25b):**

Formule brute :  $C_6H_6I_2N_2O_2$   
 Masse molaire : **391.93 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **93 %**  
 T. fusion : **158 °C**



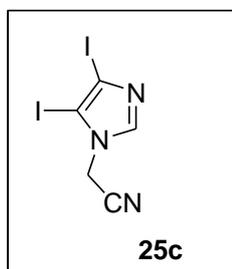
**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3440, 2947, 1735, 1230, 945, 694.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.71 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  189.9 (C), 141.8 (CH), 90.5 (C), 83.5 (C), 53.2 ( $\text{CH}_3$ ), 50.3 ( $\text{CH}_2$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-diiodo-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile (25c):**

Formule brute :  $\text{C}_5\text{H}_3\text{I}_2\text{N}_3$   
 Masse molaire : **359.91 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **81%**  
 T. fusion : **160°C**

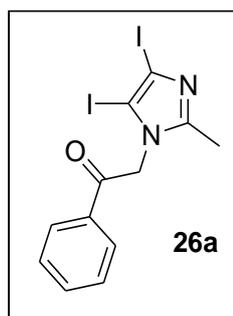


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3444, 2356, 1616, 1388, 1126, 991.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.80 (s, 1H, CH), 4.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

➤ **Préparation du 1-phényl-2-(4,5-diiodo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) éthanone (26a) :**

Formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}$   
 Masse molaire : **452.03 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **44%**  
 T. fusion : **200 °C**

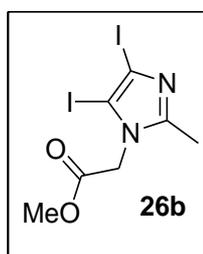


**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3433, 3066, 1689, 1411, 1149, 682.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  8.09 (dd,  $J = 7.0$  et  $1.4$  Hz, 2H, H-Ar), 7.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-Ar), 7.68-7.58 (m, 2H, H-Ar), 5.57 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-diiodo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) acétate de méthyle (26b):**

Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$   
 Masse molaire : **405.96 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **40%**  
 T. fusion : **176 °C**



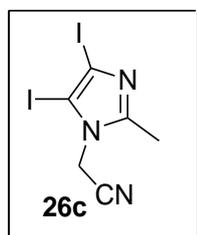
**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  2954, 1735, 1643, 1411, 979, 671.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  4.79 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 3.77(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).;

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  169.2 (C=O), 152.1 (C), 95.0 (C), 84.0 (C), 54.1 ( $\text{CH}_3$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ).

➤ **Préparation du 2-(4,5-diiodo-2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile (26c) :**

Formule brute :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}_2\text{N}_3$   
Masse molaire : **372.93 g/mole**  
Aspect du produit : **solide jaune**  
Rendement : **47%**  
T. fusion : **78 °C**



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3436, 2360, 1608, 1388, 1134, 991.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  5.58 (s, 2H,  $N\text{-CH}_2$ ), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).; **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9**

**MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ):**  $\delta$  147.6 (C), 117.8 (C), 115.3 (C), 102.7(C), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ )



*« Partie 2 »*

*Synthèse de nouveaux dérivés  
hétérocycliques et autres analogues de  
composés bioactifs à base de 1-  
méthylbenzimidazole*

## 1 Introduction :

Notre équipe de recherche a récemment développé un axe de recherche consacré exclusivement à la chimie de l'imidazole et ces dérivés.<sup>145</sup> Dans la continuité de ces travaux, l'étude que nous voulons entreprendre dans le cadre de ce travail a pour objectif principal la préparation, l'identification structurale et l'évaluation de l'activité biologique de nouvelles gammes de molécules originales de structure diversifiée comportant comme entité de base, le motif 1-méthylbenzo[d]imidazole.

Une étude de la bibliographie montre que les composés comportant la sous structure benzimidazole présentent des propriétés et autres activités intéressantes qui ont trouvé une large utilisation aussi bien dans le domaine de la synthèse organique, le secteur industriel et technologique que dans domaine thérapeutique.<sup>146</sup> Le noyau benzimidazole entre dans la composition de médicaments à large spectre pharmacologique (antifongiques,<sup>147</sup> antibactériens,<sup>148</sup> anti-protazoaires,<sup>149</sup> et autres anti-hypertensifs,<sup>150</sup> antiépileptique,<sup>151</sup>...). Cette variété d'activités biologiques démontrées a incité les chercheurs à orienter leurs efforts vers le développement de nouvelles méthodologies de synthèse plus efficaces, plus économiques et plus soucieuses de l'environnement dirigées non seulement vers la synthèse de composés bioactifs à activité bien connue, mais aussi vers la conception de composés nouveaux analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs d'origine naturelle ou synthétique susceptibles de présenter une activité biologique.

L'association benzimidazole-hétérocycle hautement fonctionnalisé peut donner lieu à des composés nouveaux à activité biologique potentielle, lesquels peuvent s'avérer également utiles comme intermédiaires-clé dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs.

Dans ce contexte, seules quelques investigations limitées, à notre connaissance, qui impliquent une association benzimidazole-hétérocycle, ont été rapportées.

---

<sup>145</sup>(a) Alliouche, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Bahnous, M.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 174-179; (b) Said, M. E. H.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Chibani, A.; Bouraiou, A. *Acta Cryst.* **2013**, *E69*, o1429-o1430; (c) Said, M. E. H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Belfaitah, A.; Chibani, A.; *Acta Cryst.* **2013**, *E69*, o1340-o1341.

<sup>146</sup> Shalini, K.; Kumarsharma, B.; Kumar, N. *Der chemica sinika*, **2010**, *1*,36-47; (b) Katou, Y.; Shiga, A.; Tomihashi, N.; Yoshida, Y. *Eur. Patent* 2123725A1, 10 Sept. **2008**.

<sup>147</sup> Bai, Y. B.; Zhang, A. L.; Tang, J. J.; Gao, J. M. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 2789-2795.

<sup>148</sup> Gupta, P. Hameed, S. Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805-814.

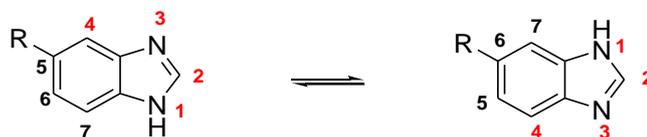
<sup>149</sup> Navarrete-Vasquez, G.; Yopez, L.; Hernandez-Campos, A.; Tapia, A.; Hernandez-Luis, F.; Cedillo, R.; Gonzalez, J.; Martinez-Fernandez, J.; Martinez-Grueiro, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4189.

<sup>150</sup> Yan, Y.; Liu, Z.; Zhang, J.; Xu, R.; Hu, X.; Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189.

<sup>151</sup> Nannapanenil, D. T.; Atyam, V. G.; Reddy, M. I.; Sarva, C. R. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *2*, 3.

## 2 Caractéristiques générales du noyau benzimidazole :<sup>152</sup>

Le benzimidazole est un composé hétérocyclique aromatique résultant de la fusion d'un cycle benzénique et d'un cycle imidazole. Ce composé bi-cyclique possède un caractère basique ( $pK_a = 5.68$ ) moindre que celui de l'imidazole et un caractère acide du NH plus prononcé ( $pK_a = 12.75$ ). Similairement à l'imidazole, le benzimidazole présente en solution le phénomène de tautomérie.



**Figure 44** : Structures de résonance du benzimidazole

Par analogie avec l'imidazole, la réaction d'alkylation par les halogénoalcanes se fera sur l'atome d'atome d'azote, en milieu neutre ou basique. L'addition de bromoalcane par exemple, a lieu en présence d'hydroxyde de sodium.

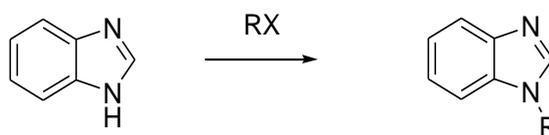
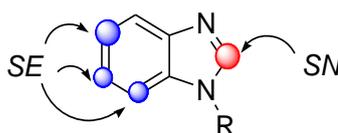


Schéma 64

La substitution électrophile de 1-alkylbenzimidazole se fera principalement sur le cycle benzénique en position 5, et peut également avoir lieu sur les carbones 7 et 6, alors que la substitution nucléophile se fera exclusivement sur le carbone 2.



**Figure 45** : Sites d'attaques de 1-alkylbenzimidazole

<sup>152</sup>Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications"; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2003, pp.175-178.

Ainsi l'addition du brome au 1-méthylbenzimidazole donne un mélange de 5-bromo- et 5,7-dibromo-1-méthylbenzimidazole, alors que la nitration conduit à un mélange de 5-nitro-, 5,6-dinitro- et 5,7-dinitro-1-méthylbenzimidazole (Schéma 65).

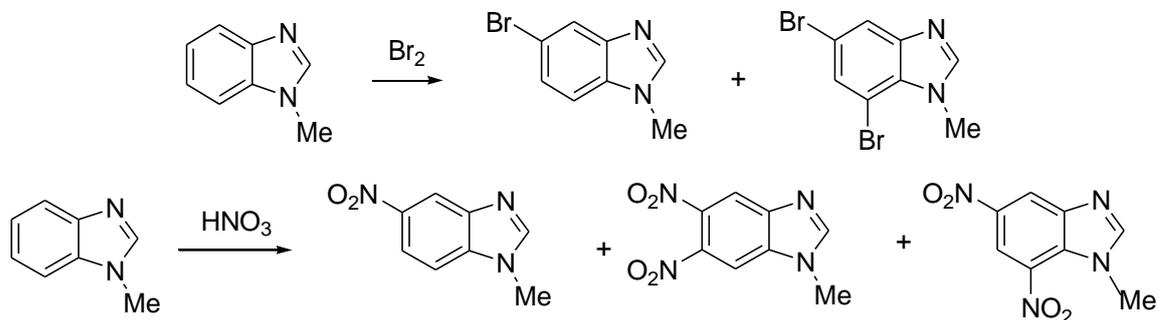


Schéma 65

Les nucléophiles réagissent plus rapidement avec les benzimidazoles qu'avec les imidazoles, et la réaction de *Chichibabin* se déroule correctement. Le traitement par l'amidure de sodium de 1-alkylbenzimidazole conduit au dérivé 2-amino correspondant. La substitution par des nucléophiles tel que les alkoxides, thiolates ou amines de 2-halobenzimidazoles est également possible.

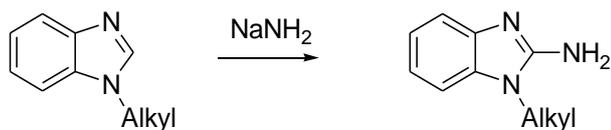


Schéma 66

Les protons du groupement alkyle de 2-alkylbenzimidazole possèdent un caractère acide. Par exemple, le 2-méthylbenzimidazole réagit avec 2 moles de *n*-butyllithium pour donner le composé dilithié, lequel traité avec un aldéhyde conduit à l'alcool secondaire correspondant. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

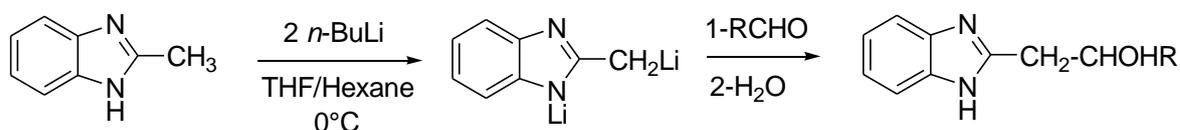


Schéma 67

Nous décrirons dans ce qui suit de manière non exhaustive, les méthodes de synthèse de dérivés du benzimidazole les plus utilisées rapportées dans la littérature.

### 3 Quelques méthodes de préparation de dérivés du benzimidazole :

La synthèse du noyau benzimidazole a été décrite pour la première fois en 1872 par *Heobrecker*. Cette réaction se résume en une cyclisation intramoléculaire du 2-amino-4-méthyl-*N*-phénylacétamide après réduction de la fonction nitro.<sup>153</sup>

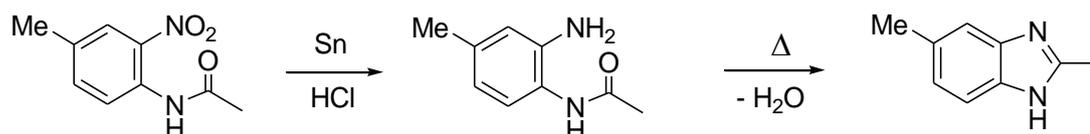


Schéma 68

La procédure standard la plus utilisée pour la préparation de dérivés du benzimidazole est la cyclocondensation de dérivés de l'*ortho*-phénylènediamine avec les acides carboxyliques. Cette réaction a lieu généralement en présence d'acides forts (PPA, HCl, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>), et une amélioration des rendements est observée lors de l'utilisation de réactifs plus doux tel que les acides de *Lewis*.<sup>154</sup>

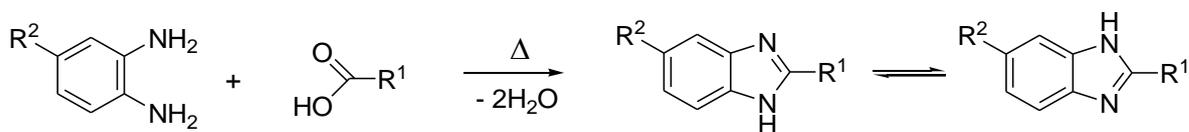


Schéma 69

On peut également accéder aux dérivés de benzimidazole 2-substitué par l'utilisation de dérivés du benzaldéhyde en remplacement des acides carboxyliques, mais cette réaction qui requière des conditions douces (25°C) nécessite la présence de catalyseurs et/ou oxydants tel que Fe(HSO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>,<sup>155</sup> le chlorure de lanthane,<sup>156</sup> le triflate d'indium (In(OTf)<sub>3</sub>),<sup>157</sup> l'acide borique

<sup>153</sup> John, B. W. *Chem. Rev.* **1951**, 48, 397-541.

<sup>154</sup> Lu, J.; Yang, B.; Bai, Y. *Synthetic Commun.* **2002**, 32, 3703

<sup>155</sup> Eshghi, H.; Rahimidzadeh, M.; Shiri, A.; Sedarat, P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 515.

<sup>156</sup> Vankareswarlu, Y.; Ramesh, S. K.; Leelavathi, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 3, 7.

( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ),<sup>158</sup> du dibrome dans le dioxane,<sup>159</sup> l'oxone dans le DMF,<sup>160</sup> ou sous irradiation micro-onde en utilisant le  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,<sup>161</sup> ou un mélange DMSO/ $\text{SiO}_2$ .<sup>162</sup>

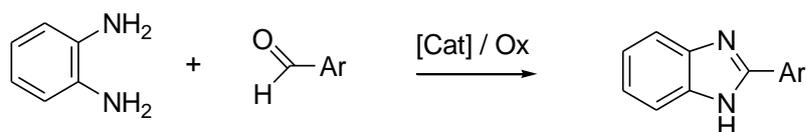


Schéma 70

L'utilisation de *tétra*.acétate de plomb comme catalyseur a été utilisé avec succès dans la préparation de dérivés de benzimidazole 2-substitué par une réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire de *N*-arylamidine au reflux du dichlorométhane.<sup>163</sup>

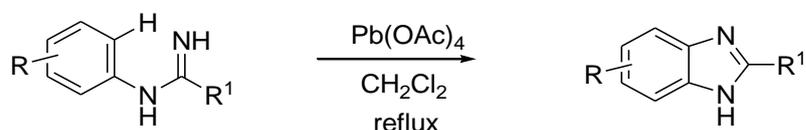


Schéma 71

Wang, et al. utilisent la condensation de l'orthoformiate d'éthyle avec les dérivés du 1,2-diaminobenzène en présence de triflate d'ytterbium ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ) dans la préparation de dérivés du benzimidazole non substitués en position 2.<sup>164</sup>

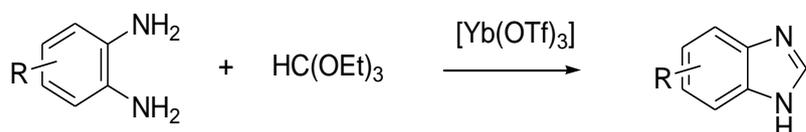


Schéma 72

<sup>157</sup> Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *J. Mol. Catalysis A: Chemical*, **2006**, *245*, 8-11.

<sup>158</sup> Satish, S. B.; Girish, D. H.; Vandana, M. K. *Resear. J. Pharm. Biol. Chem. Scien.* **2014**, *975*, 8585.

<sup>159</sup> Mohammed Reza, P. H.; Marjan, A. *J. Chem.* **2013**, *10*, 1155.

<sup>160</sup> Beaulieu, P.; Haché, B.; von Moos, E. *Synthesis*, **2003**, 1683-1692.

<sup>161</sup> Navarrete-Vasquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Estrada-Soto, S.; Torres-Piedra, M.; Leon-Rivera, I.; Tlahuext, H.; Munioz-Muniz, O.; Torres-Gomez, H. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2815.

<sup>162</sup> Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4481-4484.

<sup>163</sup> Chaudhury, S.; Debro, A.; Mahajan, M. P. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1122.

<sup>164</sup> Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Quian, C. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 4265.

Un certain nombre de réactifs ont été utilisés dans la préparation de dérivés du benzimidazole porteurs d'une fonctionnalité en position 2. L'action sur le dérivé du 1,2-diaminobenzène, du phosgène ou de l'urée donne la benzimidazolone.<sup>165</sup> Le disulfure de carbone en présence de KOH ou le chauffage en présence de thiourée conduit au 2-thiobenzimidazole,<sup>38</sup> alors que l'addition de bromonitrile ou de cyanamide conduit au dérivé de 2-aminobenzimidazole.<sup>166</sup> L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma suivant.

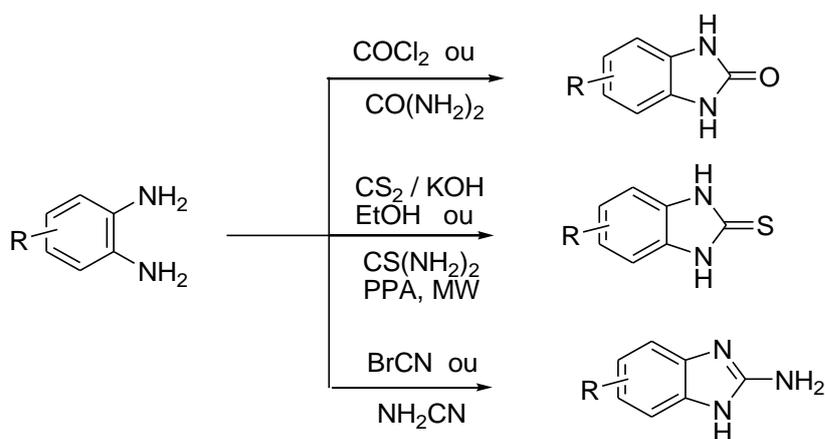


Schéma 73

Toute une série de 2-mercaptobenzimidazoles a été préparée par une réaction de *S*-alkylation de dérivés de thiourée correspondants, suivie par une *N*-arylation intramoléculaire catalysée par CuI, en présence de ligand.<sup>167</sup>

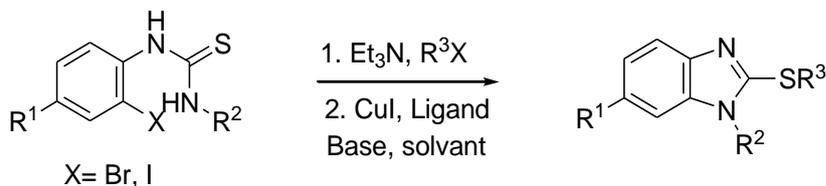


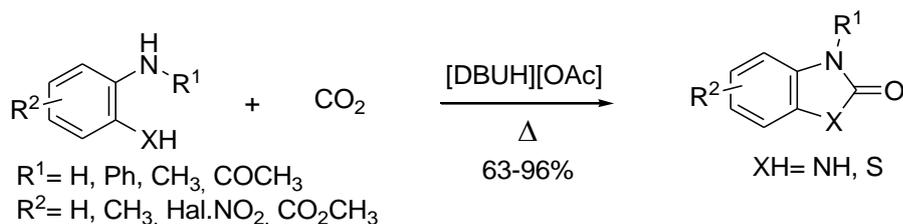
Schéma 74

<sup>165</sup> (a) Boon, W. R. *J. Chem. Soc.* **1947**, 307; (b) Hayward, R. J.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1975**, 212; (c) Quan, F.; McCusker, J. E.; Zhang, Y.; Main, A. D.; Clebowski, M.; Kokka, M.; McElwee-White, L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4086.

<sup>166</sup> Galal, S. A.; Abdelsamie, A. S.; Tokuda, H.; Suzuki, N.; Lida, A.; El-Hefnawi, M. M.; Ramadan, R. A.; Atta, M. E. H.; El-Diwani, H. I. *J. Med. Chem.* **2001**, 46, 327.

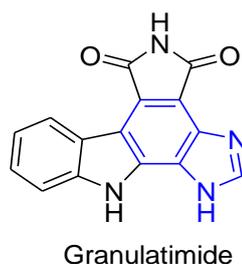
<sup>167</sup> Murru, S.; Patel, B. K.; Le Bras, J.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2217-2220.

Des 2-benzimidazolones (thiazolones) sont obtenus via une carbonylation de dérivés d'*o*.phénylènediamine par le CO<sub>2</sub> en milieu liquide ionique [DBUH][OAc].<sup>168</sup>



#### 4 Les dérivés du benzimidazole : intérêt et application

L'un des plus importants dérivés du benzimidazole est sans aucun doute le *N*-ribosyldiméthylbenzimidazole, qui est présent au sein de notre organisme, et qui sert de ligand pour le cobalt dans la vitamine B<sub>12</sub>. On notera également que la *Granumatimide* qui est un alcaloïde extrait d'un organisme marin, l'ascidie brésilienne *Didemnumgranulatum*,<sup>169</sup> est l'un des rares exemples de dérivés du benzimidazole présents dans les produits naturels.



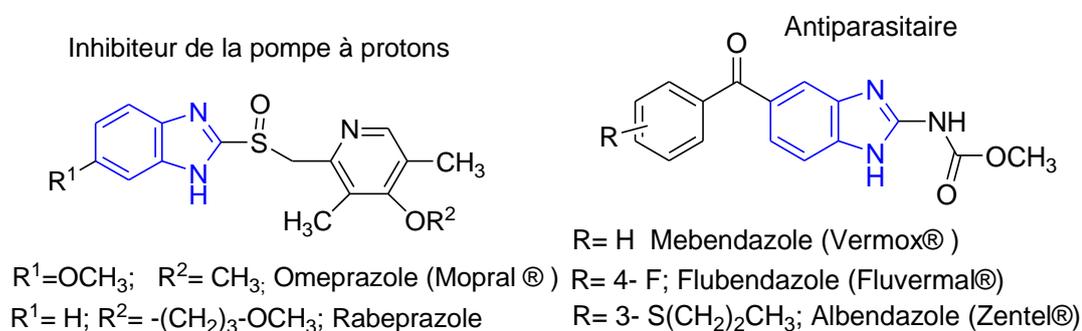
**Figure 48** : Le benzimidazole dans les produits naturels

La plupart des dérivés du benzimidazole sont donc d'origine synthétique. On citera dans ce qui suit quelques exemples de composés à activité biologique démontrée.

<sup>168</sup> Yu, B.; Zhang, H.; Zhao, Y.; Chen, S.; Xu, J.; Hao, L.; Liu, Z. *ACS Catalysis*, **2013**, 3, 2076-2082

<sup>169</sup> Britton, R. ; de Olivera, J. H. H. L.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 254.

Un certain nombre de dérivés du benzimidazole possèdent une action antiparasitaire (nématocides intestinaux) très efficace,<sup>5</sup> et d'autres sont décrits comme de puissants inhibiteurs de la sécrétion de l'acide gastrique (pompe à protons).<sup>170</sup>



**Figure 49** : Quelques médicaments antiparasitaires et autres inhibiteurs de l'acide gastrique

Le noyau benzimidazole reste d'une importance stratégique dans la synthèse de médicaments à spectre pharmacologique aussi large que diversifié.<sup>171</sup> Ce composé bi-cyclique aromatique est également présent dans de nombreux fongicides,<sup>172</sup> bactéricides,<sup>173</sup> anti-inflammatoires, analgésiques,<sup>174</sup> et autres anti-hypertensifs,<sup>175</sup> ainsi que dans les médicaments anticancéreux.<sup>176, 17</sup>

<sup>170</sup> (a) Goebel, M.; Wolber, G.; Markt, P.; Staels, B.; Unger, T.; Kintscher, U.; Gust, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *18*, 5885; (b) Dudey, P. K.; Naidu, A.; Reedy, P. V.; Kumar, N. D. M.; Vineel, B. G. *Indian J. Chem. Sect B*, **2008**, *47*, 1443.

<sup>171</sup> Spasov, A.; Yozhitsu, I.; Bugaeva, I.; Anisimova, V. *Pharma. Chem. J.* **1999**, *33*, 232.

<sup>172</sup> Zampieri, D.; Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Scialino, G.; Fermeglia, M.; Ferrone, M.; Pricl, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.

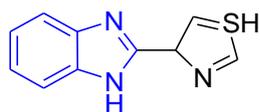
<sup>173</sup> Seenaiiah, D.; Ramachandra-Reddy, P.; Mallikarjuna-Reddy, G.; Padmaja, A.; Paamavathi, V.; Siva-Krishna, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1-7.

<sup>174</sup> Monika, G.; Sarbjot, S.; Chander, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 494-505

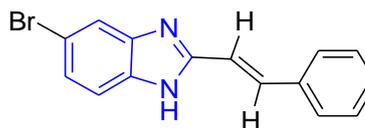
<sup>175</sup> Srikanth, L.; Varun-Raj, V.; Raghumandan, N.; Venkateshwerlu, L. *Der Pharma. Chem.* **2011**, *3*, 2.

<sup>176</sup> (a) Refaat, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949-2956; (b) Soderlind, K. J.; Gorodetsky, B.; Singh, A.K.; Bachur, N. R.; Miller, G. G.; Lown, J. W. *Anti-cancer Drug Design.* **1999**, *14*, 19-36.

Antifongique et Antibactérien

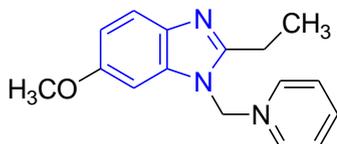


Thiabendazole



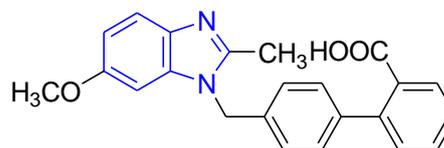
(E)-5-bromo-2-styryl-1H-benzimidazole

Analgésique et Anti-inflammatoire



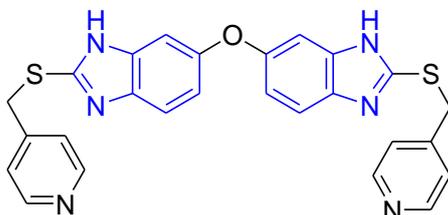
2-Ethyl-1-(piperidin-1-yl-méthyl)-1H-benzimidazole

Anti-hypertensif

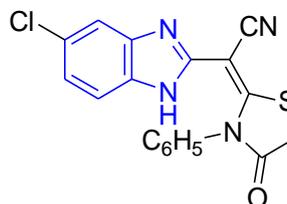


Acide 4'((2-méthyl-6-méthoxybenzimidazole-1-yl)-1-méthyl)biphényl-2-carboxylique

Anti-cancéreux



6,6'-oxy-bis(2-pyridin-4-yl-méthylthio)1H-benzimidazole



(Z)-2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)acetonitrile

**Figure 50** : Quelques dérivés du benzimidazole à activité biologique démontrée

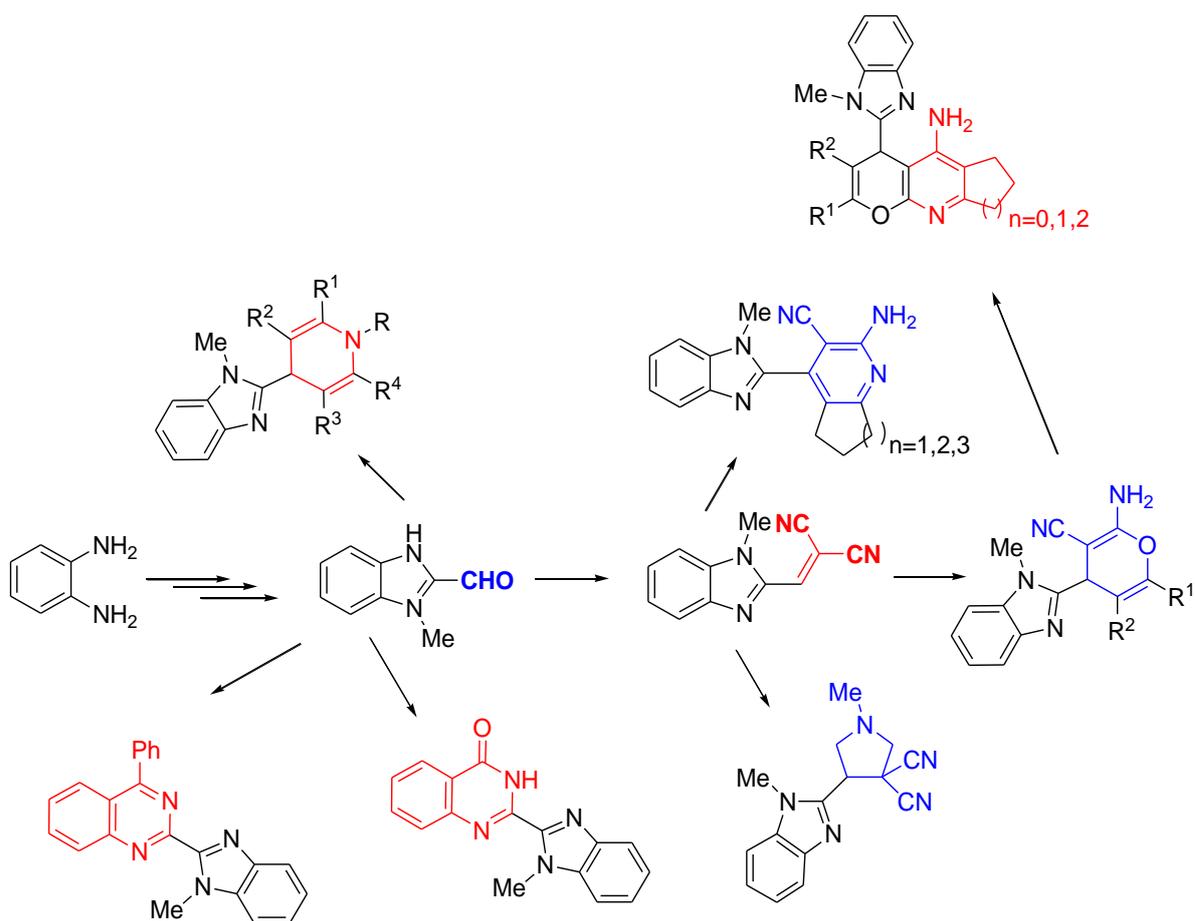
Nous décrivons dans le chapitre qui suit l'essentiel des résultats auxquels nous sommes parvenus dans la synthèse des matériaux de base et autres intermédiaires-clé nécessaires à nos investigations dans le cadre de la préparation de composés hybrides benzimidazole-hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées.

Le couplage d'entité hétérocyclique avec le noyau benzimidazole peut être envisagé comme un échafaudage hybride de molécules qui pourraient posséder certaines activités biologiques, et peut également être utilisé comme intermédiaire-clé dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicale, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs. En effet, la structure polyfonctionnelle de ces composés (Figure 52) conduit à plusieurs possibilités de réactivité (addition nucléophile et électrophile, réduction, cycloaddition,...) donnant, ainsi accès à une large variété de dérivés de structures diversifiés.

Dans ce contexte, seules quelques investigations limitées à notre connaissance, ont été réalisées qui impliquent la combinaison de noyau benzimidazole avec des hétérocycles poly-substitués porteurs de fonctionnalités diverses. La synthèse de dérivés hybrides polycycliques analogues de composés bioactifs sera également explorée. Des méthodes de synthèse d'hétérocycles parmi les plus significatives et en rapport avec le travail entrepris, seront également décrites.

Ce chapitre sera clôturé par un exposé de l'essentiel des résultats obtenus dans l'évaluation de l'activité biologique de quelques composés préparés.

L'essentiel des investigations envisagées est résumé dans la figure suivante :



**Figure 51** : Schéma synthétique général

## 5 Résultats et discussion :

### 5.1 Préparation des matériaux de base et intermédiaires-clé:

#### 5.1.1 Préparation du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol :

Le 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol est obtenu avec un rendement de 88%, selon la modification de la procédure standard apportée par *Woo, et al.* (addition d'acide carboxylique au 1,2-diaminobenzène en milieu acide).<sup>177</sup> L'action de l'acide glycolique sur l'*o*-phénylènediamine dans une solution d'acide chlorhydrique (4N), suivie d'une alcalinisation avec l'ammoniaque (10%) jusqu'à pH 9 donne le produit recherché. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

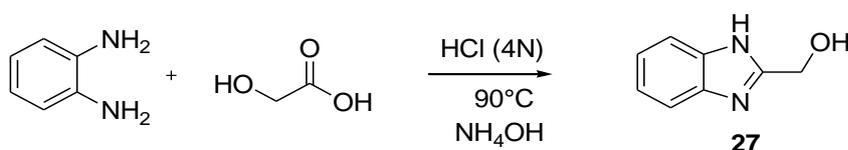


Schéma 76

#### 5.1.2 Méthylation du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)méthanol :

La méthylation de 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol est réalisée par l'action du diméthyle sulfate dans un mélange eau/éthanol en présence de KOH, selon la procédure décrite par *Popov, et al.*<sup>178</sup> Après une agitation durant 10 minutes à -2°C, 72% du 1-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol sont récupérés sous forme d'un solide, par simple filtration sous vide. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

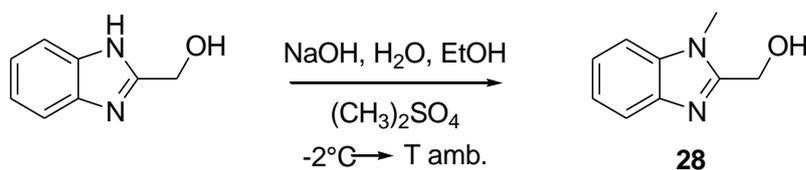


Schéma 77

L'analyse des résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire du proton et en RMN <sup>1</sup>H et en Infra-Rouge de ce composé confirme la structure proposée.

<sup>177</sup> Woo, H. B.; Eom, Y. W.; Park, K. S.; Ham, J.; Ahn, C. M.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 933.

<sup>178</sup> Popov, I. I.; Narezhnaya, V. N.; Zubenko, A. A. *Chem. Heterocycl. Compds.* **1978**, 14, 891.

### 5.1.3 Préparation du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde:

Le 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde **29** est obtenu par une réaction d'oxydation du 1-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol à l'aide de SeO<sub>2</sub> (1.1 éq) dans le toluène. On obtient ce composé avec un rendement de 79%, après élimination du résidu sélénié par filtration du mélange réactionnel sur une colonne remplie de célite avec comme éluant l'éther diéthylique (le dérivé sélénié formé reste bloqué dans la colonne). La réaction est représentée dans le schéma suivant:

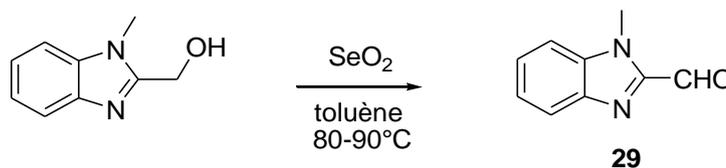


Schéma 78

### 5.1.4 Préparation du 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylène)malononitrile

Il est bien établi que la réaction de condensation de *Knoevenagel* est la méthode de choix la plus appropriée pour la préparation d'alcène fonctionnalisé à partir d'aldéhyde. Cette réaction très générale, nécessite l'utilisation d'un composé à méthylène activé et un aldéhyde (ou une cétone) en présence de base. L'absence d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle de l'aldéhyde favorise cette réaction et permet d'éviter la réaction d'énolisation concurrente. Cette réaction est d'une grande importance en synthèse organique car elle permet la formation d'une double liaison carbone-carbone nouvelle induisant ainsi plusieurs possibilités de réactivité.<sup>179</sup>

La condensation du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde **29** avec le malononitrile (composé à méthylène activé) en présence de quantité catalytique de pipéridine dans l'éthanol (conditions standards de *Knoevenagel*), donne de le 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**, avec un rendement de 67%. La réaction se déroule à la température ambiante, et permet d'obtenir le produit de condensation pratiquement pur après une simple filtration sous vide et lavage à l'éthanol glacé. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

<sup>179</sup> Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M.W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993-6996.

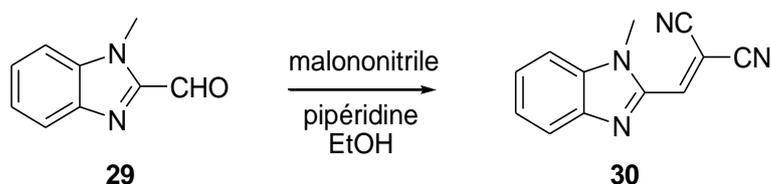


Schéma 79

Le produit préparé a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , et sa structure est en parfait accord avec celle proposée (voir partie expérimentale).

L'objectif recherché est la synthèse de composés hybrides originaux constitués d'un noyau 1-méthylbenzo[d]imidazole lié à une entité hétérocyclique hautement fonctionnalisée. Le dérivé hybride, doté de fonctionnalités diverses, est obtenu suivant des stratégies bien établies selon la molécule cible visée. Deux intermédiaires-clé seront utilisés, le 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-caraldéhyde **29** et le 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **30**.

## 5.2 Préparation des hybrides 1-méthylbenzimidazole-4H-pyrane:

### 5.2.1 Addition de composés à méthylène activé:

La synthèse de dérivés de 4H-pyrane hautement fonctionnalisés a été rapportée pour la première fois par *Elnagdi, et al.*<sup>180</sup> en 1976. On accède à ce type d'hétérocycle par addition, à la température ambiante, de composés à méthylène activé ( $X = \text{CN}, \text{COR}'$ ) au produit de *Knoevenagelen* présence de quantité catalytique de base. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

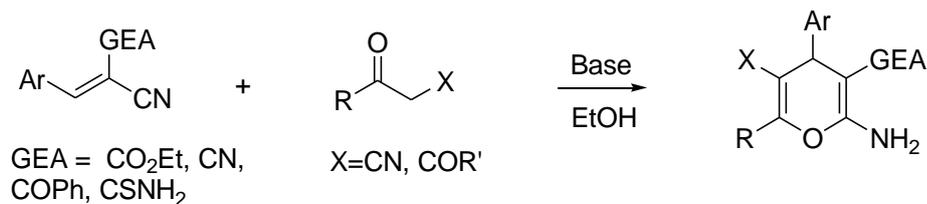


Schéma 80

<sup>180</sup> Elnagdi, M. H.; Abed, N. M.; Elmoghayar, M. R. H.; Fleita, D. H. *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 422.

L'application de cette approche synthétique a permis de préparer toute une série de dérivés de 4*H*-pyrane poly-substitués portant des fonctionnalités diverses.<sup>181</sup>

Quelques exemples de préparation de dérivés de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane qui utilisent la condensation d'arylidènemalonitrile avec des composés à méthylène activé tel que les pyrazolones,<sup>182</sup> les isoxazolones,<sup>183</sup> des  $\alpha$ -halométhylcétones,<sup>184</sup> ou le 6-méthyl-2*H*-pyran-2,4-dione,<sup>185</sup> sont représentés dans le schéma qui suit.

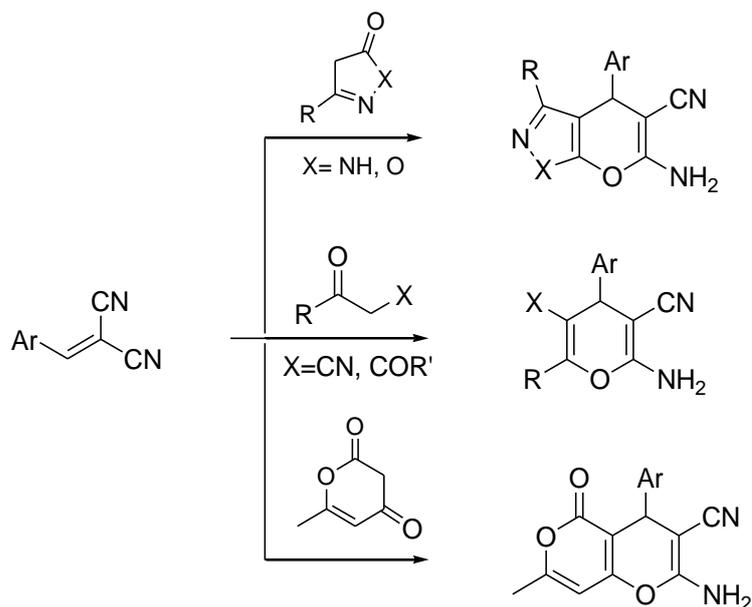


Schéma 81

Dans un premier, nous avons utilisé la même procédure que celle décrite précédemment pour préparer des dérivés de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane associés au 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**.

Pour ce faire trois type de composés  $\beta$ -dicarbonylés ont été utilisés : l'acétoacétate d'éthyle, le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (ou dimédone,  $\beta$ -dicétone cyclique), et une  $\beta$ -dicétone aliphatique (acétylacétone) en présence de quantité catalytique de pipéridine dans l'éthanol.

<sup>181</sup> Litvinov, Y. M. Shestopalov, A. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, 103, 175, et références incluses.

<sup>182</sup> (a) Hafez, E. A. A.; Elnagdi, M. H.; Elagami, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A. *Heterocycles*, **1987**, 26, 903; (b) Elagami, A. A.; Sewllim, S. Z.; El-Taweel, F. M. A.; Elnagdi, M. H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, 53, 1534; (c) Elnagdi, M. H.; Ibrahim, N. S.; Abdelrazek, F. M.; Erian, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 9, 909; (d) Elgemeie, G. H.; Elfahham, H. A.; Ibrahim, Y. R.; Elnagdi, M. H. *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 535.

<sup>183</sup> Aziz, S. I.; Riad, B. Y.; Elfahham, H. A.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles*, **1982**, 19, 2251.

<sup>184</sup> Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Revue Roumaine de Chimie*, **1979**, 24, 859.

<sup>185</sup> Mekhaeimer, R. A.; Mohamed, N. H.; Sadek, K.U. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1625.

### 5.2.1.1 Addition de l'acétoacétate d'éthyle :

Le 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle **31** est obtenu par addition de 1.1 éq. d'acétoacétate d'éthyle au 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile en présence de pipéridine, avec un excellent rendement en produit pur (85%). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

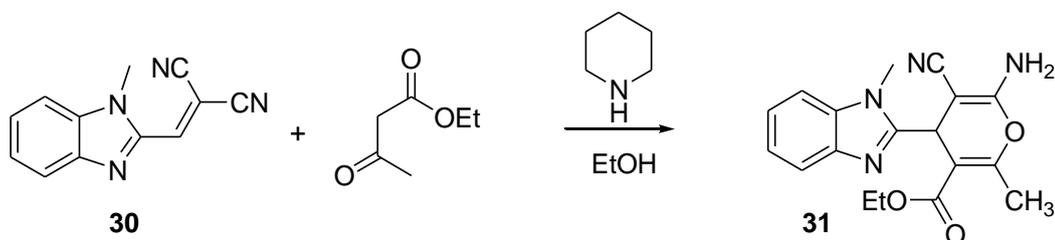


Schéma 82

### 5.2.1.2 Addition de la dimédone:

Le 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthylène)malononitrile, soumis à l'action de 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (dimédone) en présence de pipéridine dans l'éthanol, conduit au 2-amino-6,6-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-8-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile **32** avec un rendement de 66%.

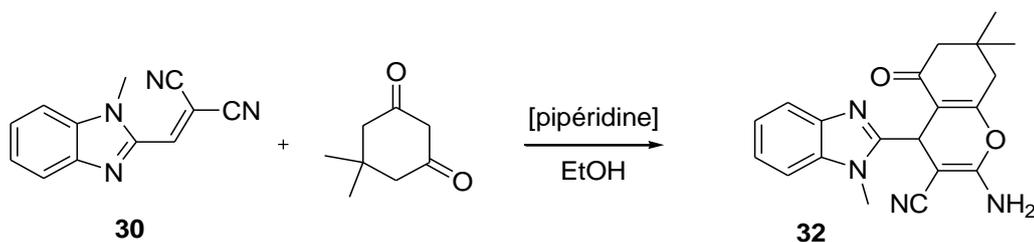


Schéma 83

### 5.2.1.3 Addition de l'acétylacétone:

Dans ce cas, nous avons testé la réaction « one pot » à trois composants (l'aldéhyde, la 2,4-pentanedione, le malononitrile) en présence de pipéridine comme base en milieu éthanolique. L'action de 1.1 éq. de l'acétylacétone sur le 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile, généré à partir du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde et du malononitrile en présence d'une quantité catalytique de pipéridine, donne

le composé **33** avec un rendement global de 73%. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

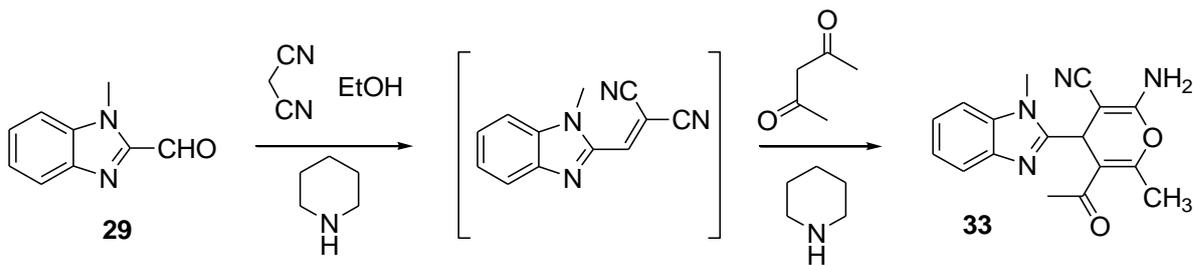


Schéma 84

La réaction d'addition-hétérocyclisation de composés à méthylène activé au 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile, se déroule suivant le mécanisme suivant : <sup>186</sup>

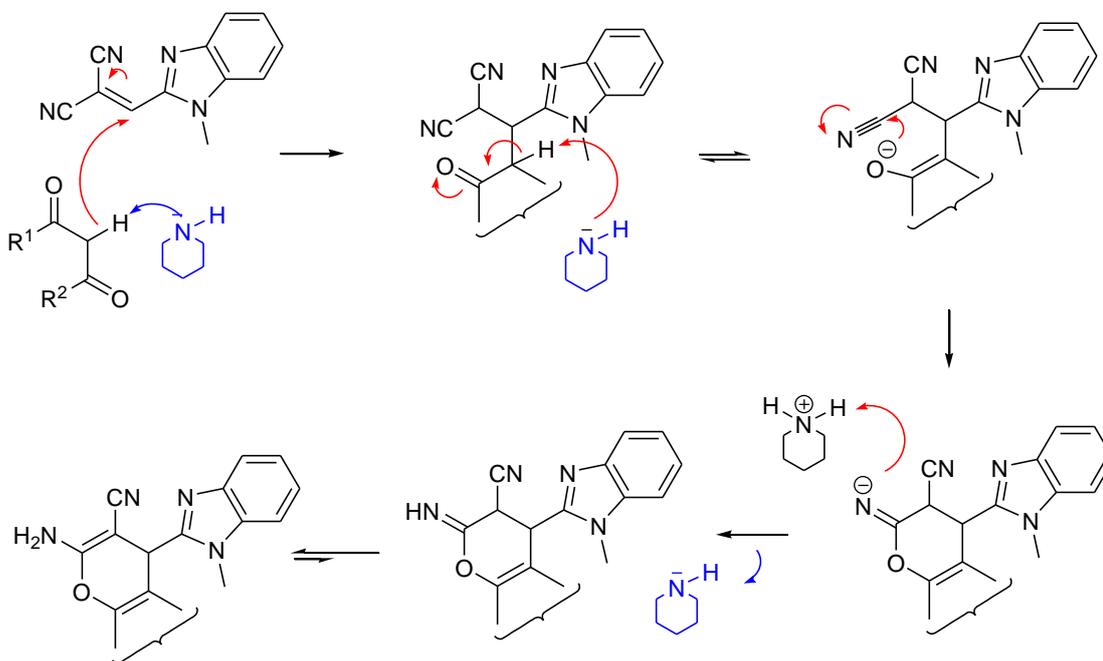


Schéma 85

La structure de chacun des composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), et elle est conforme à celle proposée.

<sup>186</sup> Zhou . J. F. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 99-103.

### 5.2.2 Addition d'alcool aromatique :

Dans le même contexte et en utilisant une procédure similaire, les composés à méthylène activé ont été remplacés par des alcools aromatiques.<sup>6</sup> Ainsi, l'addition d'arylidène) méthylène) malononitrile à des phénols et autre naphthols en présence de base conduit aux 2-aminochromènes et 2-aminobenzochromènes correspondants.<sup>187</sup>

L'ensemble de ces réactions est résumé dans le schéma qui suit :

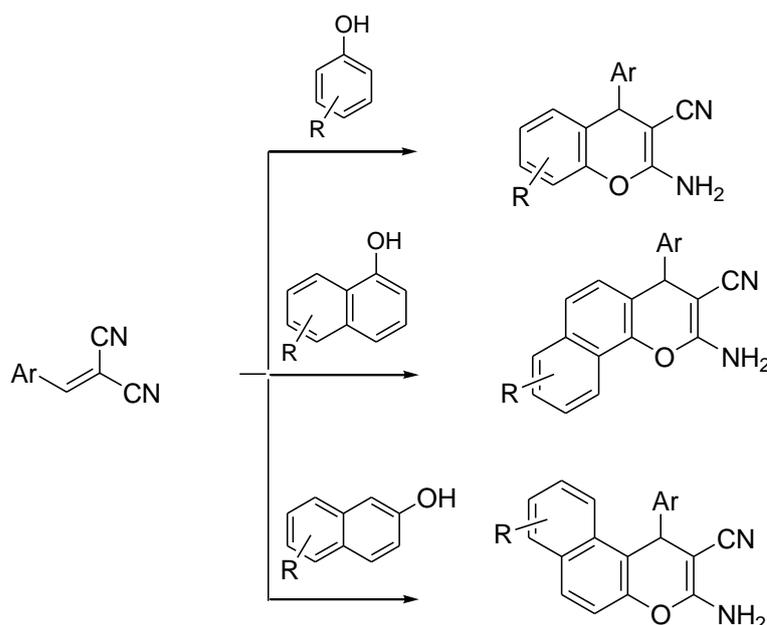


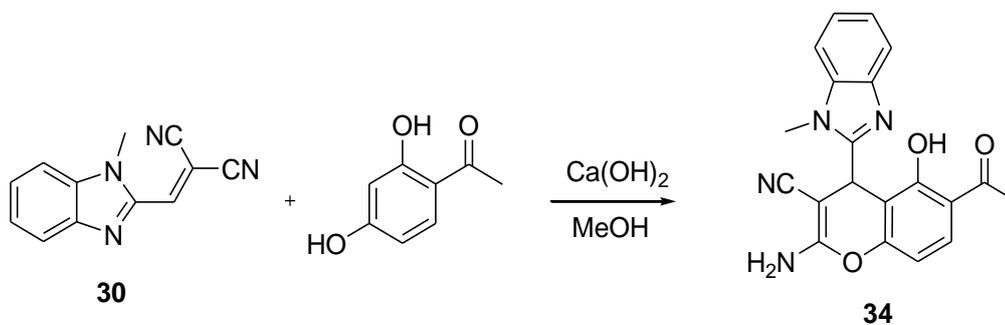
Schéma 86

#### 5.2.2.1 Addition de la 2,4-dihydroxyacétophénone:

L'addition de la 2,4-dihydroxyacétophénone au 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** dans le méthanol en présence d'hydroxyde de calcium Ca(OH)<sub>2</sub> suivant la procédure décrite par Kolla, et al.<sup>188</sup>, donne accès au 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-chromène-3-carbonitrile **34** avec un rendement en produit pur de **75%**. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

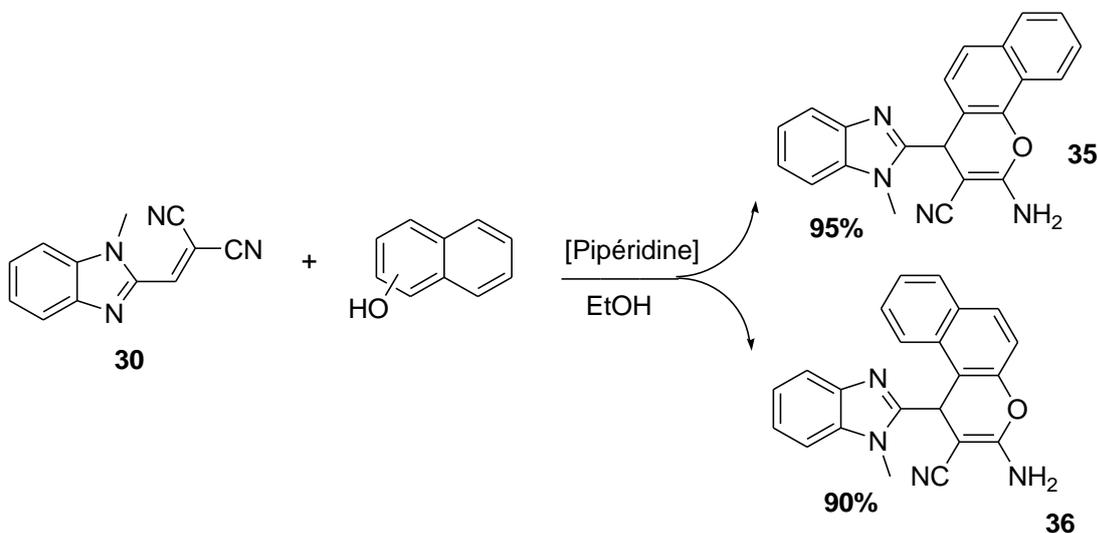
<sup>187</sup> Abdou, S.; Fahmy, S.M.; Sadek, K.U.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles*, **1981**, 16, 2177.

<sup>188</sup> Kolla, S. R.; Lee, Y. R. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8271.



### 5.2.2.2 Addition de dérivés du naphtol :

L'action de 1.1 éq. de naphtol ( $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtol) sur le 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile dans l'éthanol à reflux en présence d'une quantité catalytique de pipéridine, donne le naphtopyrane correspondant avec un excellent rendement. La réaction est représentée dans le schéma suivant :



Si pour le 1-naphtol, la réaction conduit à un seul régioisomère comme attendu, pour le 2-naphtol, deux possibilités peuvent être envisagées quant à la structure du produit de condensation. En effet, selon le mécanisme de la réaction décrit ci-dessous, les régioisomères **36** et **37** peuvent se former.



### 5.3 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-1,4-dihydropyridine :

La synthèse de *Hantzsch*,<sup>189</sup> représente la méthode la plus ancienne et sans aucun doute la plus utilisée pour la préparation de dérivés de 1,4-dihydropyridine. Cette réaction met en jeu deux entités à méthylène activé ( $\beta$ -dicarboxylés), un aldéhyde et de l'ammoniac. Ces trois composants se combinent entre eux lors d'un processus à plusieurs étapes, pour fournir une 1,4-dihydropyridine symétriquement substituée, laquelle peut être transformée en système aromatique sous l'action d'oxydant pour donner le dérivé pyridinique correspondant.

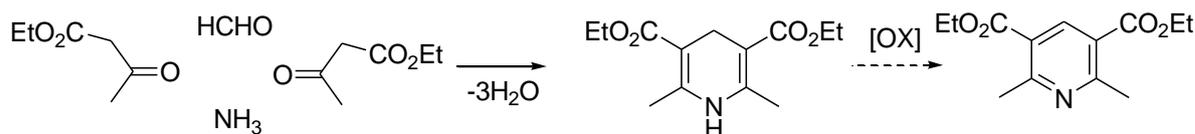


Schéma 90

Depuis, de nombreuses procédures ont été développées dans la préparation de ce type de molécule, où le composé à méthylène activé peut être une  $\beta$ -dicétone acyclique (1,4-pentanedione),<sup>190</sup> cyclique (dimédone),<sup>191</sup> ou un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé<sup>192</sup>... avec l'introduction de la catalyse, mais la réaction est toujours d'actualité.<sup>193</sup> L'addition, par exemple, de dimédone à un aldéhyde aromatique et d'acétate d'ammonium en présence de  $\text{CeCl}_3$  en milieu liquide ionique  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ , conduit au dérivé de la 1,4-dihydropyridine (9-arylacridine-1,8-dione) avec un rendement de 95%.<sup>194</sup> La réaction est représentée dans le schéma suivant.

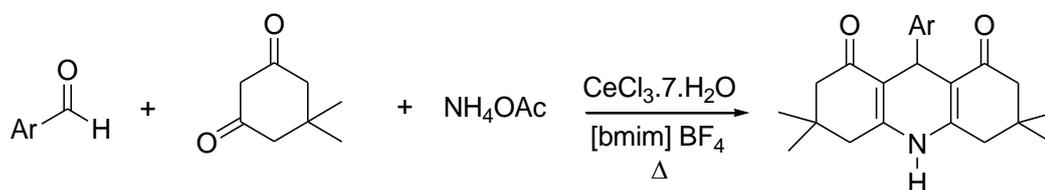


Schéma 91

<sup>189</sup> Hantzsch, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-83

<sup>190</sup> Miri, R.; Javidnia, K.; Kebriaie-Zadeh, A.; Niknahad, H.; Shaygani, N.; Semnaniand, N.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, 336, 422.

<sup>191</sup> Shen, Y. B.; Wang, G. W. *ARKIVOC*, **2008**, (xvi), 1-8.

<sup>192</sup> Girling, P.R.; Batsanov, A.S.; Shenb, H.C.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4893.

<sup>193</sup> (a) Wang, H. J.; Lu, J.; Zhang, Z. H. *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 1107-1112; (b) Rahmati, A.; Khalesi, Z. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, 1, 15-19; (c) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1754-1756; (d) Mathews, A.; Anabha, E. R.; Sasikala, K. A.; K.C. Lathesh, K. B.; Krishnaraj, K. U.; Sreedevi, K. N.; Prasanth, M.; Devaky, K. S.; Asokan, C. V. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1671; (e) Tieze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304-322; (f) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123-131.

<sup>194</sup> Fan, X.; Li, Y.; Qi, G.; Wang, J. *Heteroatom*, **2007**, 18, 786

On soulignera également que des catalyseurs nouveaux tels l'acide phénylboronique<sup>195</sup> ou la triphénylphosphine,<sup>196</sup> ont été développés dans notre laboratoire et utilisés avec succès dans la réaction à trois composants (aldéhyde aromatique, acétoacétate d'éthyle, NH<sub>4</sub>OAc). Cela a permis la préparation de dérivés de 4-aryl-1,4-dihydropyridine avec de très bons rendements. La réaction est décrite dans ce qui suit :

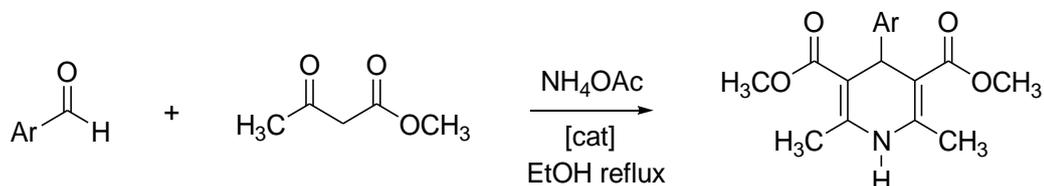


Schéma 92

Pour la préparation du composé hybride 1,4-dihydropyridine-benzo[*d*]imidazole, nous avons exploité la réaction «*one pot*» à trois composants de *Hantzsch*, sans avoir recours à l'utilisation de catalyseur. Ainsi, le 2,6-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle **38** est obtenu avec un rendement de 77% en produit pur, par addition d'acétoacétate d'éthyle et de NH<sub>4</sub>OH au 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde **29** dans l'éthanol. La réaction est représentée dans le schéma suivant:

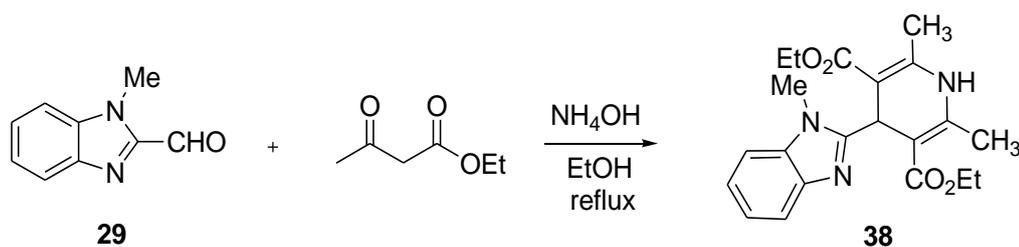


Schéma 93

L'utilisation de composés β-dicarbonylés de structures différentes donne accès à des dérivés de 1,4-dihydropyridine dissymétriques. Ainsi l'addition d'acétoacétate d'éthyle et de dimédone à un aldéhyde en milieu NH<sub>4</sub>OH conduit une 1,4-dihydropyridine poly-substituée dissymétrique.<sup>197</sup>

<sup>195</sup> Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouti, S.; Carboni, B. *Synlett*.**2008**,4,509-512

<sup>196</sup> Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouti, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett*.**2009**, 50, 5248-5250.

<sup>197</sup> Ohlberg, A. T. ; Khan, M. M.; Bannuru, K. K. R. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7762

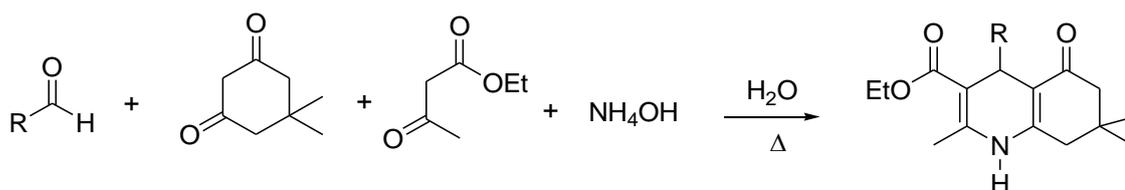


Schéma 94

Toute une série d'héxahydroquinoléin-4-ones hautement fonctionnalisées a été préparé par *Lichitsky, et al.*<sup>198</sup> à partir de benzyldènemalonitrile et de dérivés de 3-aminocyclohex-2-èn-1-one en présence de pipéridine comme catalyseur.

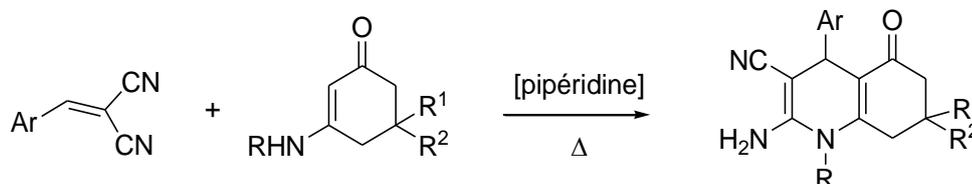


Schéma 95

Nous avons utilisé la même approche dans la préparation de dérivé de 1,4-dihydropyridine hautement fonctionnalisé associé au noyau 1-méthylbenzo[*d*]imidazole. Pour ce faire nous avons préparé dans une première étape l'énaminocétone cyclique par addition de *para*.anisidine (source d'azote) à la dimédone (composé β-dicarbonylé) au reflux de l'éthanol. L'énamine ainsi formée est engagée dans la deuxième étape en présence de 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** et de la TEA, pour conduire au 2-amino-1-(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carbonitrile **39** avec un rendement de 77%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

<sup>198</sup> Lichitsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *ARKIVOC*, **2001**, (ix), 73.

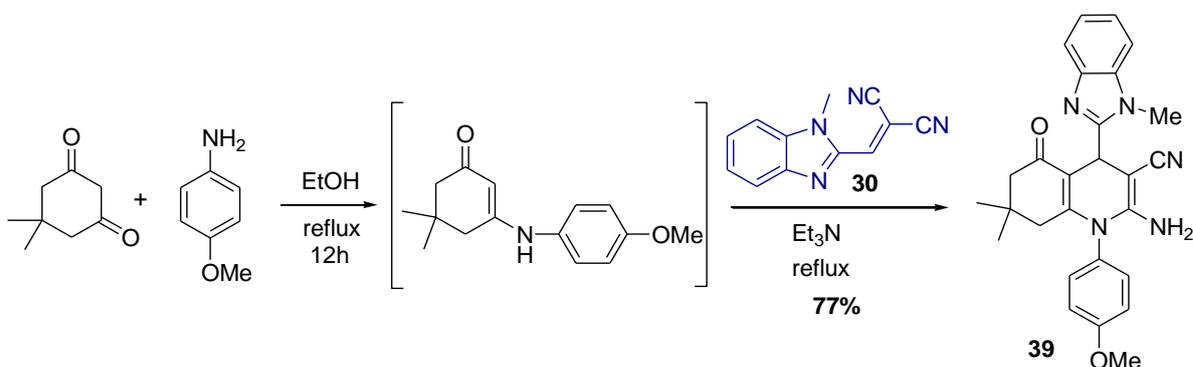


Schéma 96

#### 5.4 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-quinazoline :

Une étude de la bibliographie montre que l'accès aux dérivés de la quinazoline est le plus souvent assujéti à l'utilisation de procédures invoquant une réaction à multi-composants. Cette réaction représente actuellement un puissant outil de synthèse qui a radicalement changé le paysage de la chimie organique et médicinale en raison de son respect de l'environnement, l'économie d'atomes, sa sélectivité, et sa capacité à générer de grandes bibliothèques de composés à haute complexité moléculaire, en une ou deux étapes, et sa facilité de mise en œuvre (one-pot).<sup>199</sup> Cette approche représente également l'une des stratégies les plus utilisées en chimie combinatoire.<sup>200</sup>

Néanmoins, dans la préparation de dérivés de la quinazoline par le biais de la réaction à multi-composants, l'utilisation de la catalyse s'est avérée nécessaire ainsi que d'un oxydant dans la plupart des cas, et plusieurs types de catalyseurs associés à des oxydants ont été rapportés dans la littérature.

##### 5.4.1 Préparation de 2-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline:

Yan, et al.<sup>201</sup> ont rapporté la préparation de dérivés de la quinazoline à partir de dérivés de l'aniline porteurs en position *ortho* d'un groupement carbonyle, en présence de la *N*-iodosuccinimide (NIS) comme catalyseur, le *tert*-butylhydroperoxyde comme oxydant, le

<sup>199</sup> (a) Saha, M.; Pal, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4872-4877; (b) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463-472; (c) *ibid.* **2009**, 44, 6567-6569; (d) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168-3210; (e) Zhu, J.; Bienayme, L. "Multicomponent Reactions"; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; (f) Dowling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.

<sup>200</sup> (a) Ganesan, A. *J. Comb. Chem.* **2002**, 7, 47; (b) Dolle, R. E.; Bourdonnec, B. L.; Morales, G. A.; Moriarty, K. J.; Salvino, J. M. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 597.

<sup>201</sup> Yan, Y.; Zhang, Y.; Feng, C.; Zha, Z.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 8077.

*N,N*-diméthylacétamide et le NH<sub>3</sub> comme source d'azote. Les meilleurs résultats ont été obtenus lors de l'utilisation de l'*ortho*.aminobenzophénone en présence de quantité catalytique de NIS (20% mole), de TBHP (4.0 éq.), de NH<sub>3</sub> (2.0 éq.) et de DMA (1.0 éq.). La réaction est représentée dans le schéma suivant :

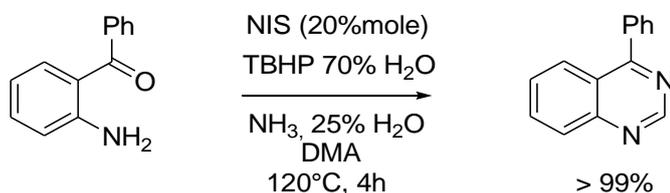


Schéma 97

Des dérivés de 2-aminoacétophénone, ou de 2-aminobenzaldéhyde soumis à l'action d'un aldéhyde aromatique en présence de CuCl comme catalyseur, de NH<sub>3</sub> et de *N*-méthylpipéridone (NMP), conduisent aux dérivés de la quinazoline correspondants avec des rendements satisfaisants, l'oxygène de l'air est suffisant pour la réaction d'oxydation. On notera que lors de l'utilisation de dérivés de l'alcool benzylique *ortho*.bromé, il est nécessaire d'ajouter le di-*tert*.butylpéroxyde (DTBP) comme oxydant.<sup>202</sup> La réaction est représentée dans ce qui suit :

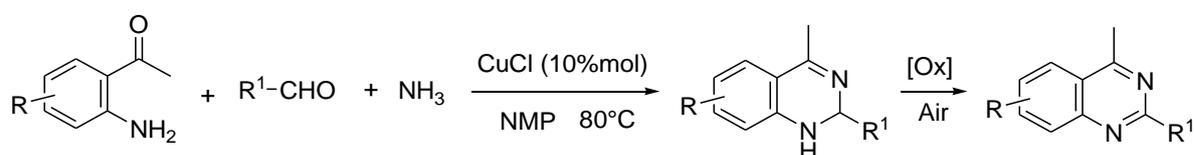


Schéma 98

*Toh, et al.*<sup>203</sup> ont utilisé un mélange binaire de catalyseur en quantité équimolaire (10% mole) de cuivre II et de phénanthrène, et l'oxygène moléculaire comme oxydant dans la préparation de dérivés de quinazoline. La réaction est illustrée dans ce qui suit.

<sup>202</sup> Ju, J.; Hua, R.; Su, J. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9364.

<sup>203</sup> Toh, K. K.; Sanjaya, S.; Sahnoun S.; Chong, S. Y.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2290.

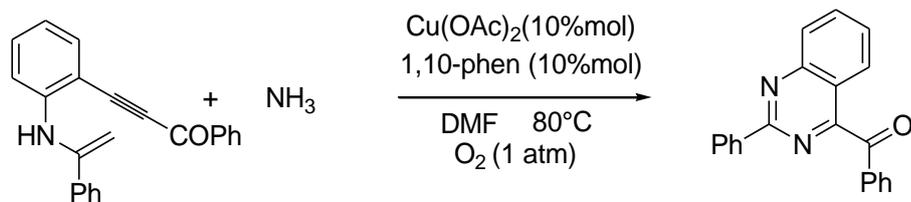


Schéma 99

Dans le même contexte une réaction similaire a été développée par *Saha, et al.*<sup>204</sup> dans la préparation de dérivés de la quinazoline. Ces derniers utilisent l'iode moléculaire comme catalyseur et oxydant à la fois, et les rendements sont très bons. La réaction est décrite dans le schéma suivant.

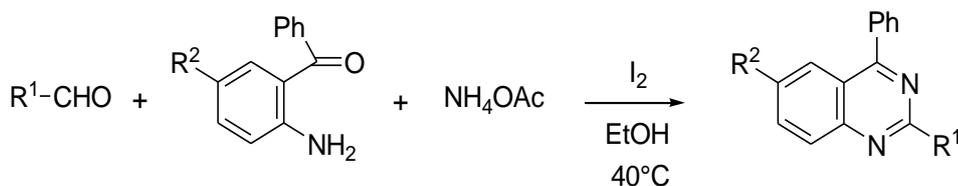


Schéma 100

Pour notre part nous avons adopté cette méthode pour la préparation de dérivé hybride benzimidazole-quinazoline. Ce choix trouve sa justification dans la facilité de mise en œuvre de la réaction qui ne nécessite pas de conditions particulières, et l'utilisation de réactifs disponibles et peu onéreux. Ainsi, l'agitation à 40°C durant 5h, d'un mélange constitué de 1.0 équivalent de 2-aminobenzophénone, 1.0 éq. du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29**, 2.5 éq. d'acétate d'ammonium et de 0.05 éq. d'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) dans l'éthanol, donne le 2-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline **40** avec un rendement de 67%. La réaction est présentée dans le schéma ci-dessous :

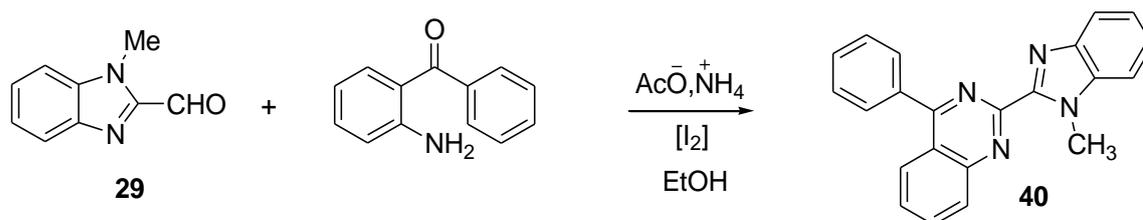


Schéma 101

<sup>204</sup> Panja, S. K.; Dwivedi, N.; Saha, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1167-6172.

### 5.4.2 Préparation du dérivé de la quinazolin-4(3H)-one:

La méthode la plus simple et la plus utilisée pour la préparation de dérivé de 2-substitué-quinazolin-4(3H)-one est sans aucun doute la condensation de l'acide anthranilique avec des dérivés de la benzamide.<sup>205</sup>

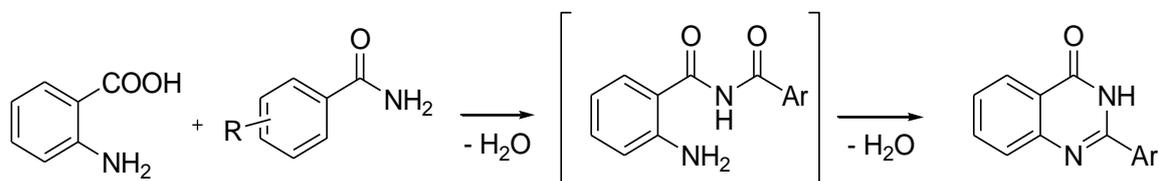


Schéma 102

L'anthranilamide réagit avec des dérivés de *gem*.dicyanoépoxyde au reflux de l'acétonitrile pour conduire au dérivé de la quinazolin-4-one avec des rendements acceptables.<sup>206</sup>

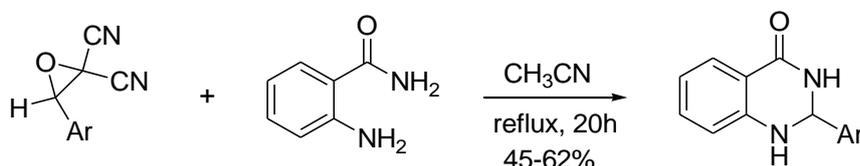


Schéma 103

Le 2-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) quinazolin-4(3H)-one **41** est obtenu en une seule étape avec un rendement de 77%, par l'action de la 2-aminobenzamide dans le DMF en présence de 1.0 éq de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et d'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) comme oxydant, sur le 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29** (schéma 104).

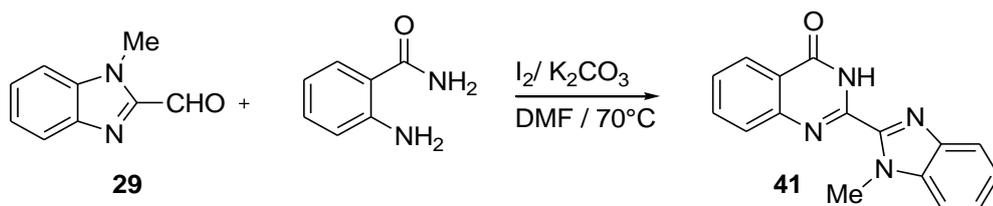


Schéma 104

<sup>205</sup>Wang, L.; Xia, J.; Qin, F.; Qian, C.; Sun, J. *Synthesis*. **2003**, 1241.

<sup>206</sup>Lalami, E. O. A.; Boukhris, S.; Habbadi, N.; Benlarbi, N.; Souizi, A. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2002**, *1*, 37-43.

Le mécanisme proposé est détaillé dans ce qui suit :

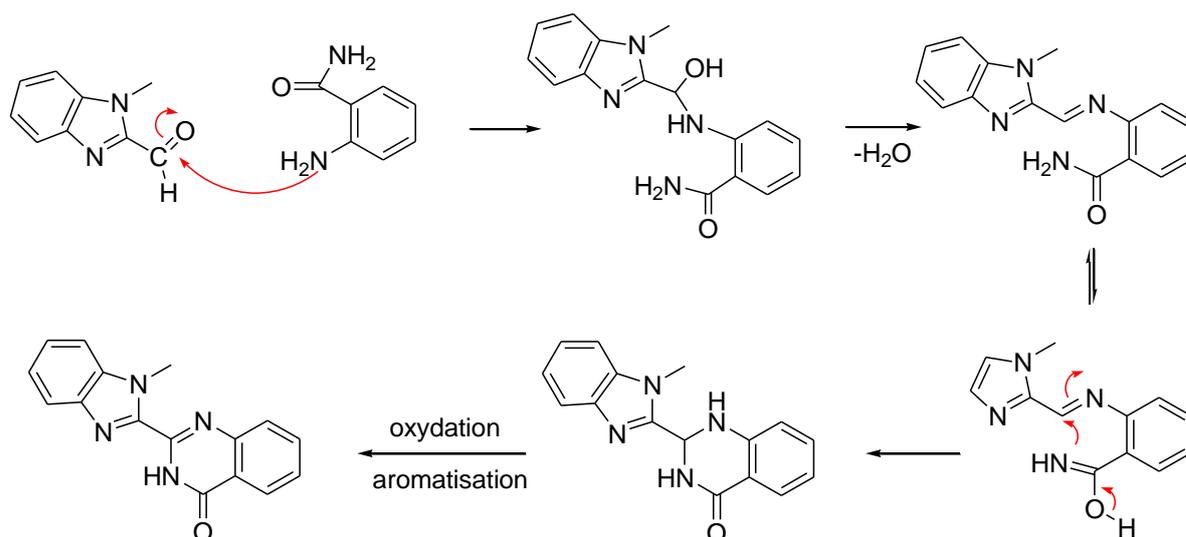


Schéma 105

### 5.5 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyridine

Comme nous l'avons souligné précédemment, le résultat immédiat de la synthèse *Hantzsch* est la 1,4-dihydropyridine qui requiert une étape d'oxydation subséquente pour générer le noyau pyridine. Classiquement, cela a été accompli avec l'acide nitrique. Par la suite, divers réactifs d'oxydation tels que l'oxygène, le nitrite de sodium, le nitrate ferrique, le nitrate de cuivre, le trioxyde de chrome, le soufre, le permanganate de potassium, le chloranil, le DDQ, et autre DBU ont été utilisés.<sup>207</sup> De même, le cérium ammonium nitrate (CAN) a été décrit comme un réactif efficace pour cette transformation.<sup>208</sup>

Depuis, plusieurs synthèses à multi-composants « one-pot » ont été réalisées pour préparer des dérivés de pyridine hautement et différemment fonctionnalisés. Les pyridines poly-fonctionnalisées sont des composés bien connus et leur réactivité a été largement explorée.<sup>209</sup> Nous citerons dans ce qui suit quelques exemples parmi les plus significatifs portant sur la synthèse de dérivés de la pyridine poly-substitués.

<sup>207</sup> Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles*, **1988**, 27, 291-314

<sup>208</sup> Pfister, J. R. *Synthesis*, **1990**, 689-690.

<sup>209</sup> (a) Lednicer, D. "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Ed. John Wiley & Sons, Inc., Ed. Wiley-Interscience, Hoboken: New Jersey (USA), 2008, Vol. 7, Chap. 6, pp. 115-121; (b) Chan, B. K.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8489-8495; (c) Parsons, M. E.; Ganellin, C. R. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, 147, S127-S135.

La synthèse de la pyridine de *Guareschi-Thorpe* est étroitement liée au protocole de *Hantzsch*, la différence réside dans l'utilisation d'ester cyanoacétique. La condensation de ce dernier avec des composés à méthylène activé en présence d'ammoniac génère les dérivés de 3-cyano-2-hydroxypyridines (3-cyanopyridone).<sup>210</sup>

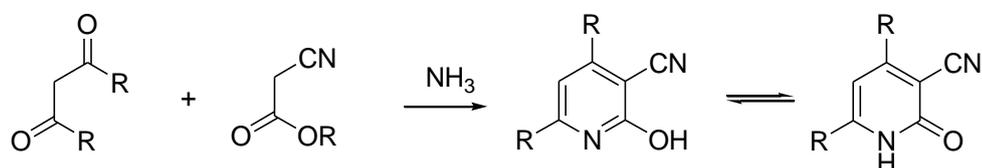


Schéma 106

F. *Kröhnke* a observé que la structure et la réactivité de dérivés de *N*-acylpyridinium était comparable à celle d'une  $\beta$ -dicétone, donc apte pour une addition de *Michael* à une énone, et que l'acétate d'ammonium en présence d'acide acétique représentent les conditions idéales pour donner, en une réaction « one pot », une pyridine *tri*.substituée avec de très bons rendements.<sup>211</sup>

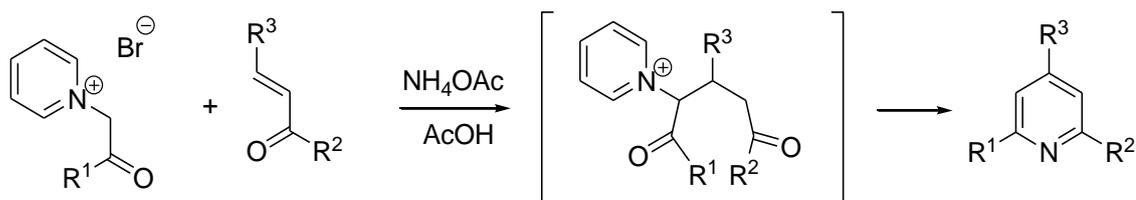


Schéma 107

En 1980, *Kambe*, et *al.*<sup>212</sup> ont utilisé une réaction à quatre composants (aldéhyde aromatique, malononitrile, composé carbonyle possédant en  $\alpha$  un hydrogène mobile et l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniac) dans la préparation de dérivés de 2-amino-3-cyanopyridine différemment substitués. La réaction est illustrée dans le schéma suivant :

<sup>210</sup> (a) Baron, H.; Rernfry, F. G. P.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726-1761; (b) McElvain, S. M.; Lyle, R. E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 384-389; (c) Collins, D. J.; Jones, A. M. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 215-221.

<sup>211</sup> (a) Kröhnke, F. *Synthesis*, **1976**, 1-24; (b) Kröhnke, F.; Zecher, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 626-632.

<sup>212</sup> Kambe, S.; Saito, K.; Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Synthesis*, **1980**, 366.

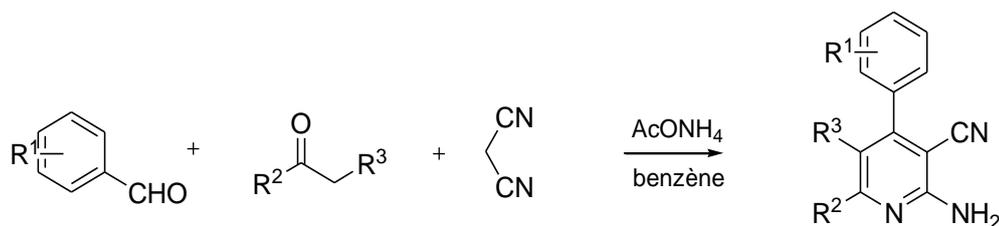


Schéma 108

M.A.D. Zayed et A. Attia<sup>213</sup> ont utilisé le même procédé (réaction à multi-composants) dans la préparation de divers dérivés de 2-amino-3-cyanopyridine et de 3-cyanopyridone dans l'éthanol (reflux), en utilisant respectivement le malononitrile et l'acétoacétate d'éthyle comme composé à méthylène activé. Cette réaction trouve son illustration dans le schéma suivant :

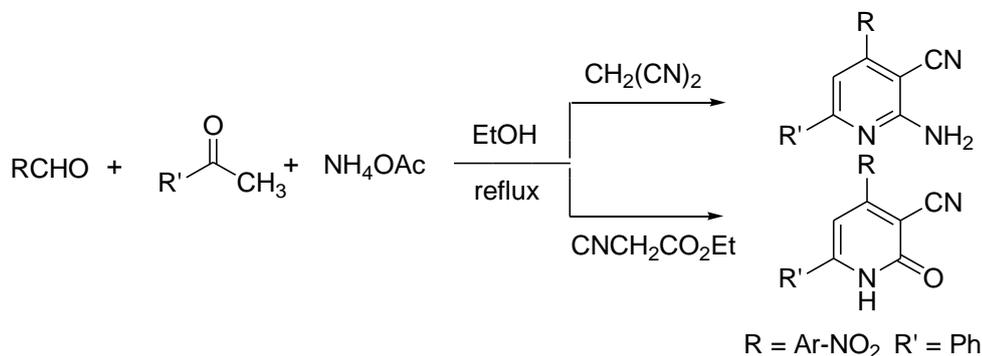


Schéma 109

Un procédé similaire mais sur support solide (greffage de 2-hydroxyacétophénone sur la résine de Wang) a été développé par Shintani, et al.<sup>214</sup> L'addition d'aldéhyde, de malononitrile et de NH<sub>4</sub>OAc fournit après traitement avec l'acide trifluoroacétique (TFA), les dérivés de 2-amino-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl) pyridine avec de très bons rendements.

L'utilisation de l'irradiation micro-onde (SiO<sub>2</sub>, P = 850 W, 2 minutes) par Balalaie, et al.<sup>215</sup> dans la réaction à trois composants, a permis de préparer le 5-cyano-6-hydroxy-1,4-diméthylpyridin-2-one avec un excellent rendement (93%), à partir de deux dérivés à méthylène activé (cyanoacétate de méthyle et acétylacétone) et de la N-méthylamine comme source d'azote. La réaction est illustrée dans le schéma ci-après :

<sup>213</sup> Zayed, S. M. D.; Attia, A. J. *Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 129.

<sup>214</sup> Shintani, T.; Kadono, H.; Kikuchi, T.; Schubert, T.; Shogase, Y.; Shimazaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6567.

<sup>215</sup> Balalaie, S.; Kowsari, E.; Hashtroudi, M. S. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 453.

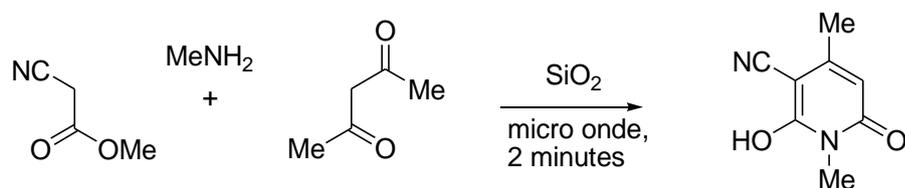


Schéma 110

On soulignera également l'utilisation de la catalyse acide,<sup>216</sup> ou de catalyseurs métalliques dans la préparation de dérivés de 2-amino-3-cyanopyridine. Cette réaction sans solvant, donne de très bons rendements (> 88%).<sup>217</sup>

Très récemment, notre équipe de recherche a procédé à la préparation de composés polycycliques articulés autour de dérivés de 3-cyanopyridine hautement fonctionnalisés, à la température ambiante dans l'éthanol en présence de triphénylphosphine comme catalyseur.<sup>218</sup> Cette réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous :

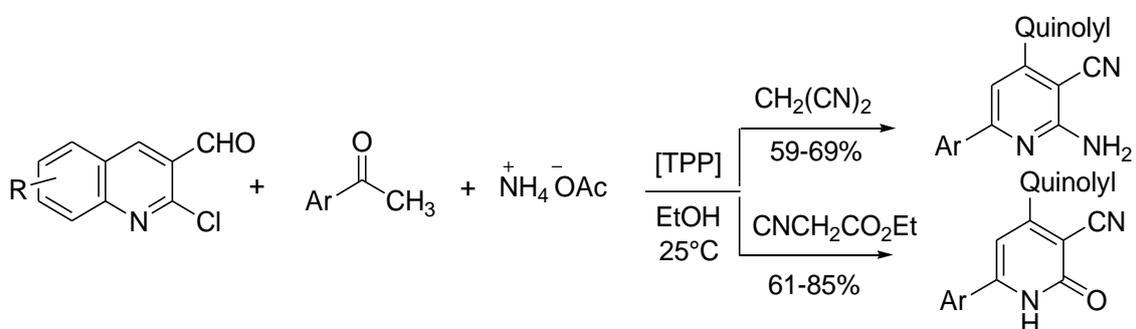


Schéma 111

En nous inspirant particulièrement des travaux précédemment rapportés par *Kambe*, et *al.*<sup>30</sup> nous avons procédé à la préparation de dérivé hybride 1-méthylbenzimidazole-pyridine polysubstitué en utilisant une réaction à trois composants (2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile, une cétone cyclique et une source d'ammoniac). Ainsi un mélange de dérivé de cycloalkanone, du composé de *Knoevenagel* **30** en présence de 1.0 éq. d'acétate ammonium, porté au reflux du toluène, conduit aux dérivés de 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyridine correspondants avec des rendements de 55% (n=1), 70% (n=2) et 78% pour le troisième.

<sup>216</sup> Rahmati, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2967-2970.

<sup>217</sup> Thimmaiah, M.; Li, P.; Regati, S.; Chen, B.; Zhao, C. G. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4870-4872.

<sup>218</sup> Ladraa, S. "Thèse de doctorat en chimie", Université Mentouri-Constantine1, **2014**.

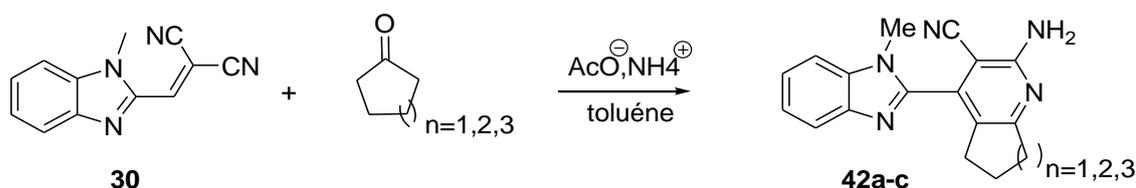


Schéma 112

Les spectres RMN <sup>1</sup>H confirment les structures respectives, et exhibent en particulier les signaux attribuables au cycle saturé accolé au noyau pyridine dans l'intervalle attendu entre 3.35 ppm et 1.20 ppm, en conformité avec la structure du cycle incriminé (voir partie expérimentale).

### 5.6. Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyrrolidine :

L'une des méthodes des plus efficaces et des plus utilisées pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons est sans doute l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui consiste en une addition de dipôle-1,3 à des systèmes insaturés. De nombreux travaux et études ont été consacrés à ce type de réaction, depuis la découverte par *R. Huisgen* des dipôles -1,3, précurseurs indispensables dans la cycloaddition 1,3-dipolaire, et qui ont permis par la suite l'établissement des principes généraux de cette réaction.<sup>219</sup>

Pour notre part, nous nous sommes intéressés particulièrement aux ylures d'azométhine. En effet, l'addition de dipôles 1,3 tel que les ylures d'azométhine (entité instable le plus souvent générée *in situ*), dans la réaction de cycloaddition à des alcènes ou des alcynes, représente une méthode efficace et des plus utilisées pour accéder, par la création de deux liaisons carbone-carbone nouvelles, à des hétérocycles azotés à cinq chaînons tels les pyrrolidines, et autres pyrrolines précurseurs de systèmes pyrroliques, avec une grande simplicité.<sup>220</sup> Cette réaction concertée reste le moyen le plus efficace pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques, souvent de manière convergente et stéréospécifique. On notera que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire se fait toujours avec conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ.<sup>221</sup>

<sup>219</sup> Huisgen, R. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Introduction, Survey, Mechanism"; Ed. Padwa, A.; eds. Wiley, New York, 1984, Vol. 1, p. 1.

<sup>220</sup> Padwa, A. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry"; Ed. Wiley-Intersciences, New York, 1984, Vol. 1&2.

<sup>221</sup> (a) Gothelf, K. V. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis"; Ed. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2002, Chap. 6; (b) Denmark, S. E. Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8015.

Plusieurs méthodes de génération des ylures d'azométhine sont rapportées dans la littérature, et parmi celles-ci on citera l'ouverture thermique d'aziridine,<sup>222</sup> la tautomérie thermique d' $\alpha$ -iminoester ( $\alpha$ -iminonitrile),<sup>223</sup> à partir d' $\alpha$ -aminoester,<sup>224</sup> .... et l'utilisation d' $\alpha$ -aminoacides comme précurseurs de cet ylure. Cette dernière approche permet d'éviter l'apparition d'une fonction acide apparentée (ester par exemple), dans la structure des pyrrolidines préparées. On peut décrire cette réaction comme une condensation de l' $\alpha$ -aminoacide avec le *para*.formaldéhyde qui conduit à la formation d'une 5-oxazolidinone. Une réaction de décarboxylation thermique génère l'ylure d'azométhine correspondant, qui réagit *in situ* avec le dipolarophile, pour donner la pyrrolidine *N*-protégée non substituée en position 2 et 5.<sup>225</sup> La réaction est représentée dans le schéma qui suit.

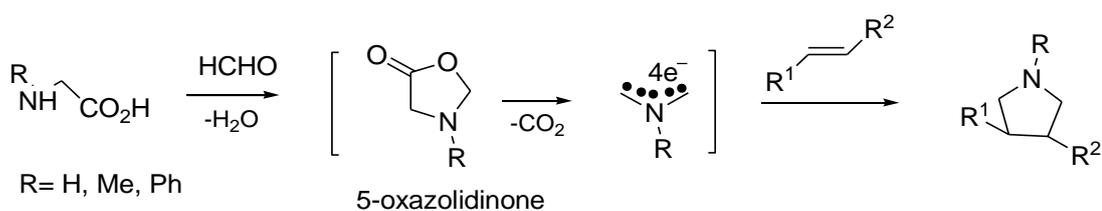


Schéma 113

Cette réaction a été largement exploitée notamment par Grigg, et *al.*,<sup>226</sup> ainsi que par notre équipe de recherche dans la préparation de dérivés de la quinoléine associés à une pyrrolidine *N*-protégée.<sup>227</sup> En effet, le chauffage au reflux du toluène de cétones et d'esters quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés (dipolarophiles) avec la *N*-phényl glycine ou la *N*-méthyl glycine (sarcosine), en présence de *para*.formaldéhyde, conduit aux cycloadduits attendus sous forme d'un seul isomère (la géométrie de l'alcène de départ est toujours conservée) et avec de bons rendements (schéma 117).

<sup>222</sup> Huisgen, R.; Scheer, W.; Mäder, H.; Brunn, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 604; (b) Caruthers, T. N. "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis"; Ed. Pergamon, Oxford, U. K. 1990, p. 209-231; (c) Lown, J. W. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry"; Ed. Padwa A.; eds. John Wiley & Sons, New-York, 1984, Vol. 1, p.653.

<sup>223</sup> Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885-2888; (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yurisu, K. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, *59*, 1809.

<sup>224</sup> Baldwin, J. E.; McKenzie-Turner, S. C.; Maloney, M. G. *Synlett.* **1994**, 925; (b) Witland, C.; Arend, M.; Oish, N. *Synthesis*, **1996**, 367, et references incluses.

<sup>225</sup> (a) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969; (b) Joucla, M.; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 125, 579; (c) Tsuge, O.; Mortier, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 231.

<sup>226</sup> (a) Grigg, R.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180; (b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182; (c) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4953.

<sup>227</sup> (a) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 2779; (b) Benzerka, S. Bouraiou, A. Debache, A. Rhouati, S. Belfaitah, A. *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, *18*, 71.

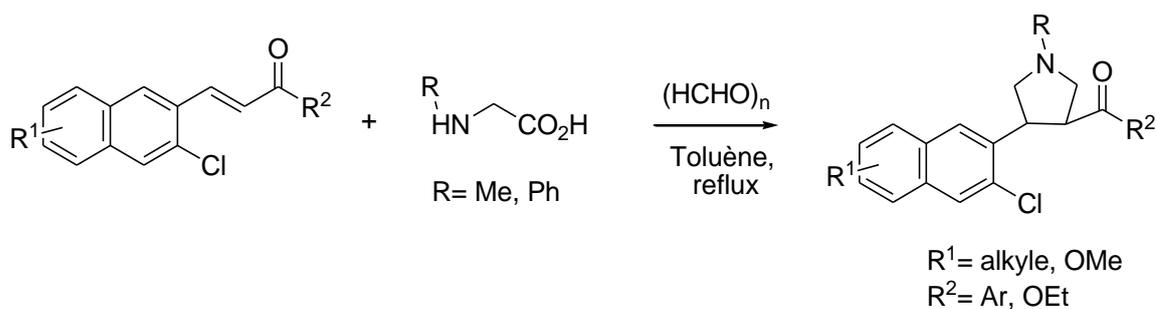


Schéma 114

En nous basant sur notre expérience dans le domaine, nous avons exploité cette réaction dans la préparation de dérivés hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyrrolidine.

Deux dérivés hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyrrolidine ont été préparés. Le premier par addition de la sarcosine (*N*-méthylglycine, 2.5 éq.) et de *para*.formaldéhyde  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  en excès (7.0 éq.) au 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**. La réaction portée au reflux du toluène, donne le cycloadduit attendu **43** avec un rendement en produit pur de 65%.

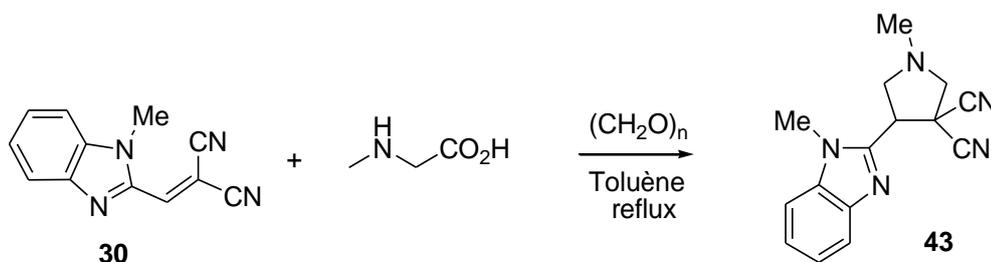


Schéma 115

Pour le second dérivé, nous avons utilisé une arylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (composé **44**) comme dipolarophile. Ce composé est obtenu avec un rendement de 69% par addition de la 4-méthoxyacétophénone au 1-méthylbenzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde en milieu basique dans l'éthanol. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous.

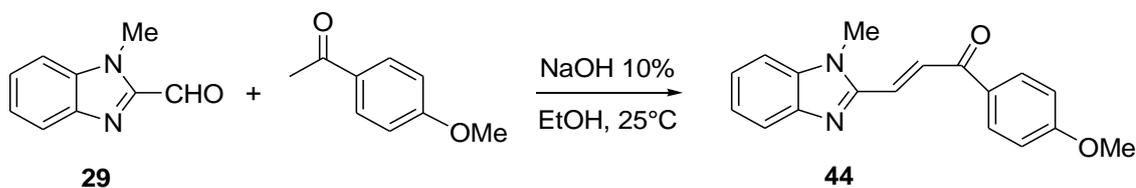
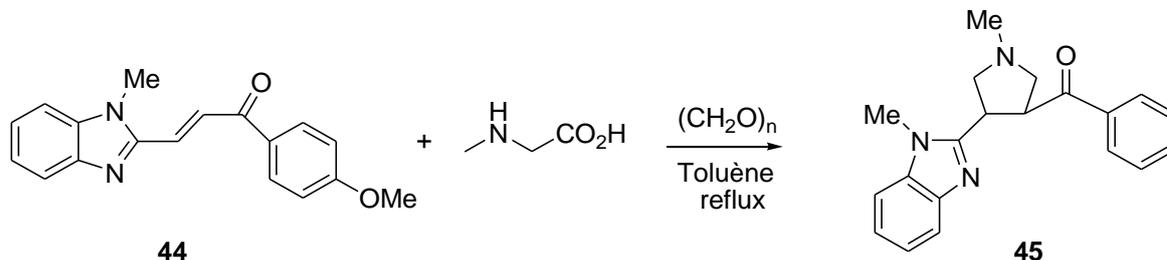


Schéma 116

La seconde étape est la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Des conditions identiques à celles décrites pour la synthèse du composé **43** ont été utilisées. La (4-méthoxyphényl)(1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) pyrrolidin-3-yl)méthanone **45** est obtenue avec un rendement en produit pur de 69%



Ces dernières années, une nouvelle approche a été développée dans la préparation de composés hétérocycliques nouveaux à visée thérapeutique constitués par une association de molécules bioactives. Les composés hybrides uniques ainsi préparés peuvent présenter des propriétés de chacune des molécules engagées dans cette combinaison, et ainsi éviter l'administration de toute une variété de médicaments spécifiques utilisés actuellement dans le traitement de certaines pathologies à effets multiples.

Dans le but de valoriser substantiellement les composés préparés et notamment ceux possédant comme sous-structure le noyau 1-méthylbenzimidazole associé à un hétérocycle 4*H*-pyrane hautement fonctionnalisé, nous avons exploré la possibilité d'accéder à des analogues structuraux nouveaux de composés bioactifs. De par l'expérience et le savoir-faire acquis par notre équipe de recherche, nous avons ciblé, les analogues de la *Tacrine*.

### 5.7 La tacrine et ses analogues :

Une étude de la littérature montre que des aryles et autres hétérocycles tel les 4*H*-pyranes, les 1,4-dihydropyridines ou les dérivés de la pyridine porteurs d'un groupement amine libre en 2 et en position 3 d'une fonction nitrile sont des précurseurs très efficaces pour l'accès à des dérivés analogues de la *Tacrine*. La réaction est illustrée dans ce qui suit :

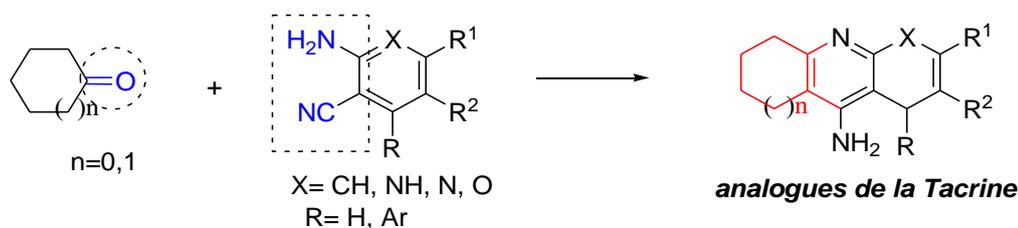


Schéma 118

Notre travail s'est focalisé sur les hybrides 1-méthylbenzimidazole-4*H*-pyrane préparés antérieurement qui possèdent les conditions requises. Ce choix de type de composés hybrides est uniquement basé sur la présence de sites favorables aux transformations chimiques envisagées, et il est totalement fortuit.

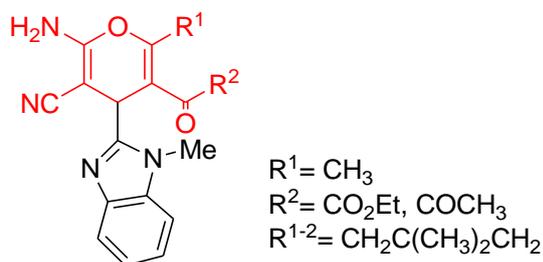


Figure 53 : Dérivés hybrides précurseurs de la Tacrine

### 5.7.1 La maladie d'Alzheimer et la Tacrine

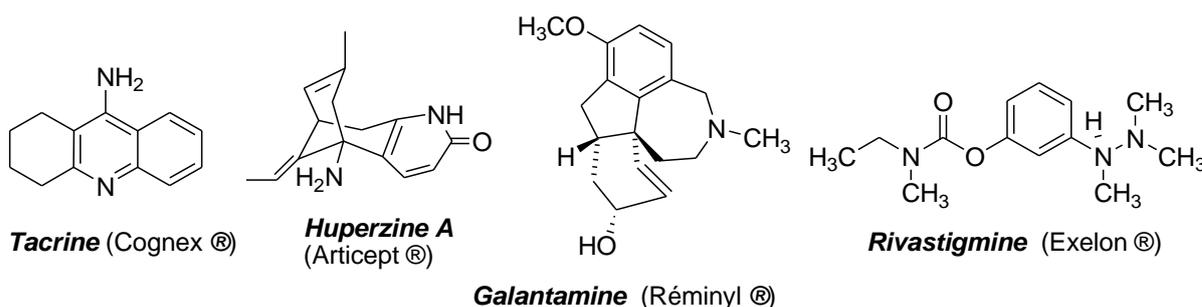
Le nom de *Tacrine* est étroitement lié à la maladie d'Alzheimer (MA). Cette pathologie, décrite pour la première fois en 1906 par Aloïs Alzheimer, affecte particulièrement les adultes du 3<sup>ème</sup> âge. C'est une maladie chronique cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue, et son diagnostic est purement clinique.<sup>228</sup> Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne des patients atteints de cette maladie.<sup>229</sup> Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec une atteinte

<sup>228</sup> Signoret, J. L.; Hauw, J. J. "Maladie d'Alzheimer et autres démences"; eds. Médecine sciences, Flammarion, Paris (France), 1983.

<sup>229</sup> Francotte, P.; Graindorgea, E.; Boveriea, S.; de Tullioa, P.; Pirotea, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757-1778.

prédominante du système cholinergique.<sup>230</sup> Il existerait une relation entre le déficit des neurotransmissions cholinergiques et les différents symptômes, en particulier cognitifs, de la maladie d'*Alzheimer*. Cette pathologie, qui affecte près de 7% de la population mondiale de plus de 65 ans,<sup>231</sup> est un problème de santé publique.

De par le monde, seuls quatre médicaments sont actuellement commercialisés : la *Tacrine* (Cognex®) (1993) ; l'*Huperzine A* ou *Donépézy* (Aricept®) (1997); la *Rivastigmine* (Exelon®) (2000) et la *Galanthamine* (Reminyl®) (2001).<sup>232</sup> L'usage thérapeutique de la *Tacrine*, bien que ce médicament vienne juste d'être retiré du marché par la FDA à cause de son hépatotoxicité et de ses effets secondaires, reste cependant le plus répandu.



**Figure 54** : Médicaments anti-*Alzheimer* commercialisés

La *Tacrine*, première molécule à avoir été proposée pour ses propriétés cholinergiques dans les essais thérapeutiques de la MA, permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type *Alzheimer*. Malheureusement comme tout médicament, la prescription de la *Tacrine* aux patients est accompagnée d'effets secondaires. L'effet indésirable majeur de la *Tacrine* est son hépatotoxicité qui se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques sanguines, en particulier celle de l'*ALAT* (*alanine aminotransférase*), ainsi que la faible sélectivité des effets cholinergiques périphériques.<sup>233</sup> Les autres effets indésirables observés sont essentiellement liés aux propriétés pharmacologiques de type cholinergique de la *Tacrine* (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux et neurologiques), ont conduit récemment au retrait de ce médicament de la commercialisation par la F.D.A (Etats Unis).

<sup>230</sup> Bartus, R. T.; Dean, R. I.; Beer, B.; Lipka, A. S. *Sciences*, **1982**, 217, 408

<sup>231</sup> Lahiri, D. K.; Farlow, M. R.; Hintz, N.; Utsuki, T.; Greig, N.H. *Acta Neurol. Scand.* **2000**, 17,660-667.

<sup>232</sup> Bachurin, S. O. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 48.

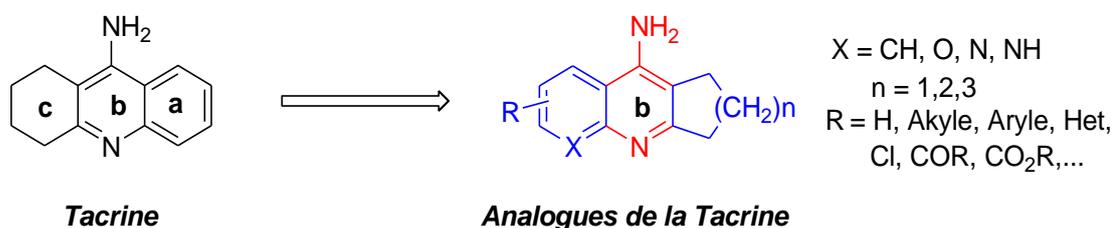
<sup>233</sup> Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, 271, 992-998.

Pour pallier à la dégradation (destruction) de l'acétylcholine, la préparation d'inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase* plus efficaces et surtout présentant moins de toxicité et d'effets secondaires, ainsi que la recherche de nouveaux traitements de la maladie d'*Alzheimer* basés sur la conception de nouveaux agents, dont ceux portant sur des modifications de la structure *Tacrine* elle-même, représente une des préoccupations de nombreuses équipes de recherches.<sup>234,235</sup>

Nous exposerons dans ce qui suit de façon succincte l'essentiel des travaux réalisés dans la préparation d'analogues de la *Tacrine* parmi les plus significatifs rapportés dans la littérature ainsi que les résultats enregistrés dans le domaine biologique (inhibition d'enzymes, hépatotoxicité...).

### 5.7.2 La Tacrine et les modifications structurales.

La 9-amino-5,6,7,8-tétrahydroacridine ou *Tacrine* est une molécule composée de la fusion de trois cycles, un noyau benzénique (noyau **a**), un noyau pyridinique (noyau **b**) porteur d'une fonction amine, et un cyclohexane (noyau **c**). Dans la préparation des analogues de la *Tacrine* rapportés dans la littérature, le noyau central (cycle pyridinique **b**) étant essentiel pour l'activité est maintenu intact, et les modifications structurales introduites ont lieu essentiellement sur les deux cycles accolés, le noyau benzénique **a** et le cycle insaturé **c**.



**Figure 55** : Modifications structurales de la *Tacrine*

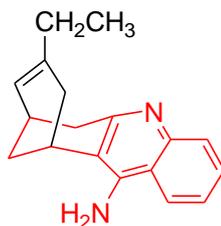
### 5.7.3 La Tacrine et ses dérivés hybrides

Une pharmaco-modulation convergente de l'*Huperzine A* et de la *Tacrine* a été réalisée avec succès par *Badia, et al.* Parmi les composés hybrides préparés, celui porteur d'un

<sup>234</sup>Decker, M. *Recent Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 221-229.

<sup>235</sup>Youdim, M. B. H.; Buccafusco, J. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26, 27-35.

substituant éthylidène (double liaison intra-cyclique) s'est avéré un inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* (AChEI) plus puissant que la *Tacrine*.<sup>236</sup>



**Figure 56** : Hybride *Tacrine-Huperzine A*

Quelques modifications de la structure de la *Tacrine* ont porté sur le cycle benzénique (cycle **a**). *León*, et *al.* ont préparé toute une série de dérivés hybrides tacrine-1,4-dihydropyridine (les tacripyrimedones) dont certains composés ont montré une activité inhibitrice de l'*acétylcholinestérase* modérée et sont inactifs envers la *butyrylcholinestérase*. Ce qui représente, selon les auteurs, une famille nouvelle d'analogues de la *Tacrine* à application thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.<sup>237</sup>

*Marco-Contelles*, et son équipe ont échangé le cycle benzénique dans la structure *Tacrine* par un cycle furanique (pyrrolique) ou 1,3-thiazole, porteur de fonctionnalités diverses.<sup>238</sup> Très récemment, la même équipe a préparé toute une série de dérivés hybrides chromène-tacrine dont l'un des composés, le 11-amino-12-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-chromeno[2,3-*b*]quinolin-3-ol possède le profil le plus prometteur pour le traitement de la MA. En effet ce composé présente une bonne inhibition de l'*AChE*, il est non toxique et n'exerce pas d'inhibition de la *BuChE*.

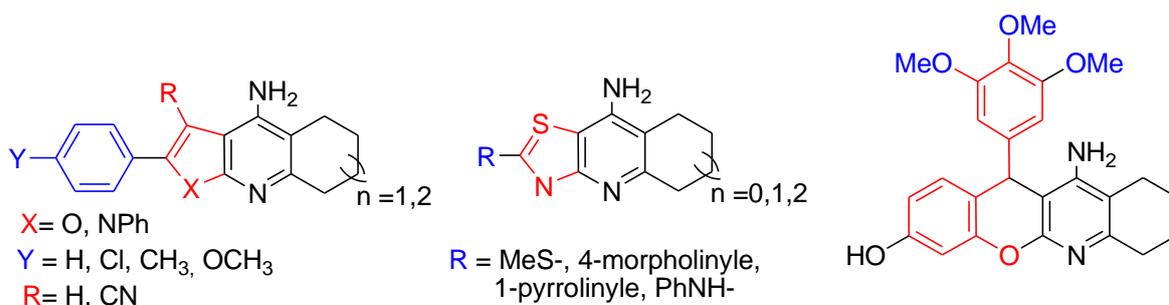
De plus, c'est un antioxydant de la LPO (peroxydation des lipides) et possède de bonnes propriétés neuro-protectrices.<sup>239</sup>

<sup>236</sup> Badia, A.; Banos, J. E.; Camps, P.; Contreras, J.; Gorbis, D. M.; Muñoz-Torrero, D.; Simon, M.; Vivas, M. *N. Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427-440.

<sup>237</sup> León R.; de los Ríos, C.; Marco-Contelles, J. L.; Huertas, O.; Barrile, X.; Luque, J. F.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759-7769.

<sup>238</sup> Martins, C.; Carreiras, C. M.; León, R.; de los Ríos, C.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Iriepa, I.; Moraleda, I.; Gálvez, E.; García, M.; Egea, J.; Samadi, A.; Chioua, M.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119-6130.

<sup>239</sup> Gasque, M. J.; Pilar González, M.; Pérez-Peña, J.; García-Font, N.; Romero, A.; del Pino, J.; Ramos, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Soriano, E.; Chioua, M.; Samadi, A.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 491-501, et références incluses.



**Figure 57:** Exemples de modifications structurales du noyau (a) de la *Tacrine*

On notera également que quelques tentatives de préparation de nouveaux inhibiteurs par l'introduction de modifications du cycle (c) de la structure de la *Tacrine* ont été réalisées.

*Tabbarini, et al.* ont montré que des dérivés de la *Velnacrine* (9-amino-8-hydroxy-5,6,7-trihydroacridine) dont le cycle saturé contient un atome de soufre en position 3, et le cycle aromatique (a) différemment substitué, sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase* moins toxique que la *Tacrine*.<sup>240</sup>

Récemment, *Samadi, et al.*<sup>241</sup> ont préparé différents analogues de la *Tacrine* sous irradiation micro-onde dans les conditions de la réaction de *Friedländer*, à partir de 2-aminopyridine-3,5-dicarbonitriles et du 1-benzyl-4-pipéridone. La plupart de ces composés ont montré une bonne inhibition de l'*AChE*, et sont sélectifs envers l'inhibition de la *BuChE*.



**Figure 58:** Exemples de modifications structurales du cycle (c) de la *Tacrine*

<sup>240</sup> Schutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1805.

<sup>241</sup> Samadi, A.; Valderasa, C.; de los Ríos, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; González-Lafuente, L.; Colmena, I.; Luis Gandiáb, L.; Romero, A.; del Barrio, L.; Martín-de-Saavedrab, M. D.; López, G.M.; Villarroyab, M.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 122-133.

### 5.7.4 La réaction de *Friedländer* et les analogues de la *Tacrine*

Les deux méthodes utilisées dans la préparation de *Tacrine* font appel à une réaction d'addition-hétérocyclisation de dérivés d'*ortho*-cyanoaniline et autres dérivés apparentés, à la cyclohexanone catalysée par des acides de *Lewis*.

La première est une réaction de cyclo-déshydratation de l'antranilonitrile avec la cyclohexanone en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  au reflux du toluène.<sup>242</sup>

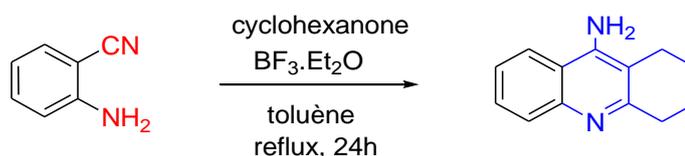


Schéma 119

La seconde et la plus utilisée consiste en une addition de dérivés analogues structuraux de l'antranilonitrile à une cycloalcanone en présence de chlorure d'aluminium dans le 1,2-dichloroéthane. *J. L. Marco-Contelles* et *A. Martinez-Grau*<sup>243</sup> par exemple, ont préparé une série de dérivés analogues de la *Tacrine* par addition d'une cétone cyclique au dérivé de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

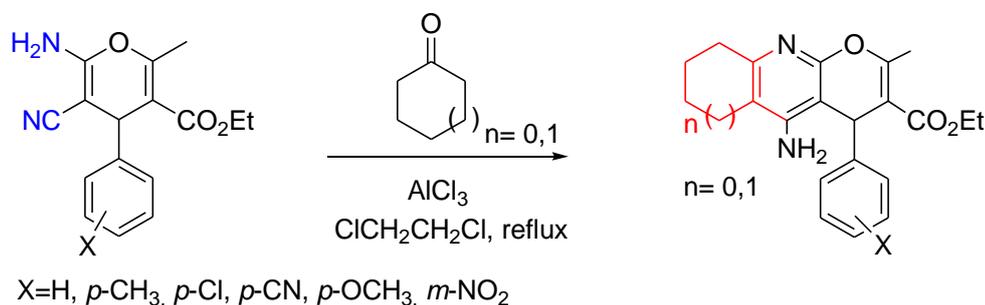


Schéma 120

Dans le cadre des investigations entreprises ciblant la préparation d'analogues structuraux de la *Tacrine* porteurs du motif 1-méthylbenzimidazole, nous avons ciblé les précurseurs 4*H*-pyrane-1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole.

<sup>242</sup> Mc Kenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3516-3523.

<sup>243</sup> Martinez-Grau, A.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3165-3170.

### 5.7.5 Préparation de quelques analogues : les 1-méthylbenzimidazole-Tacrine

Les composés précurseurs choisis étant de structure similaire, nous avons utilisé la même réaction d'addition-hétérocyclisation de *Friedländer* (addition au dérivé de 4*H*-pyrane, de cycloalcanone en présence d' $\text{AlCl}_3$  comme catalyseur, et le 1,2-dichloroéthane comme solvant) pour la préparation des dérivés hybrides 1-méthylbenzo[*d*]imidazole-Tacrine. Cette réaction se fait sans ouverture de cycle et la présence de fonctions cétone ou ester est tolérée. Ainsi l'addition de la cyclohexanone au dérivé de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane associé au motif 1-méthylbenzo[*d*]imidazole, conduit dans les conditions standards de *Friedländer*, au dérivé hybride correspondant avec des rendements de 28 à 51%. La réaction est représentée dans le schéma qui suit.

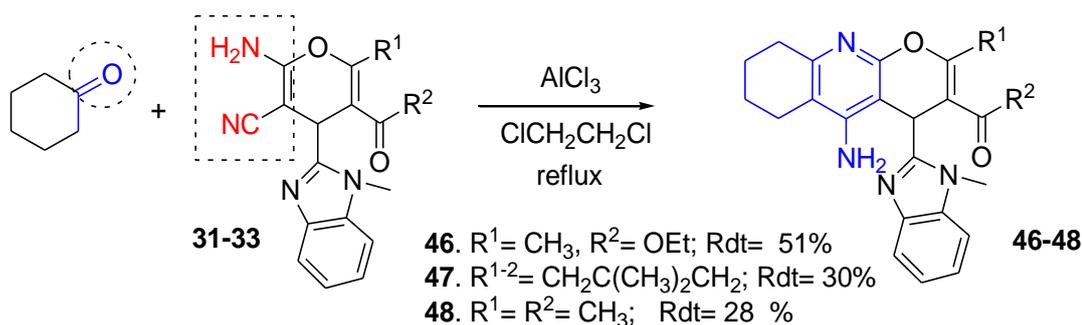


Schéma 121

### 5.7.6 Evaluation de l'hépatotoxicité de quelques dérivés hybrides 1-méthylbenzimidazole-hétérocycle.

Dans une étude préliminaire de l'activité biologique, nous avons soumis les composés hybrides benzimidazole-4*H*-pyrane **31**, **32** et **33** à une évaluation de leur hépatotoxicité. On rappellera que l'hépatotoxicité d'un médicament est considérée comme un facteur très important et discriminatoire dans la mise sur le marché de ce dernier.<sup>244</sup> Le criblage anti-hépatotoxicité dans le système *in vitro* (screening), est effectué sur des cellules HepG2 à différentes concentrations,<sup>245</sup> en utilisant la méthode d'*Ellman*.<sup>246</sup>

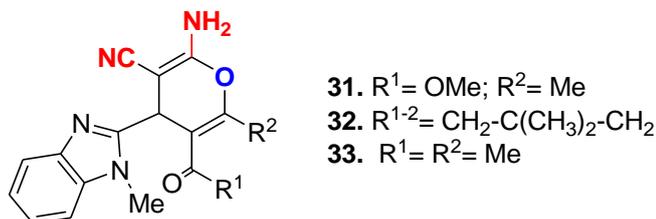
<sup>244</sup> O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Díaz, D.; Howard-Cofield, E.; Krejsa, C. M.; Slaughter, R.; Gao, B.; Kaludercic, N.; Angeline, A.; Bernardi, P.; Brain, P.; Hougham, C. *Arch Toxicol.* **2006**, *80*, 580.

<sup>245</sup> Schoonen, W. G. E. J.; Westerink, W. M. A.; de Roos, J. A. D. M.; Debiton, E. *Toxicol. in Vitro*, **2005**, *19*, 505.

<sup>246</sup> Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andrés, V. Jr.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88-95.

Cette approche nous permettrait de procéder à une étude de la relation structure-activité (SAR), du fait que ces composés se différencient entre eux par la nature du groupement électroattracteur en position 3 (acétate, acétyle ou cétone cyclique) seulement.

Les composés sélectionnés sont représentés dans la figure qui suit :



**Figure 59** : Dérivés benzimidazole-4H-pyranes soumis à l'évaluation de leur hépatotoxicité

La viabilité des cellules hépatiques de chaque composé testé à différentes concentrations est exprimée en pourcentage (% mole). La viabilité cellulaire a été mesurée en tant que réduction du MTT et les données ont été normalisées en tant que % de contrôle. Les données sont exprimées comme la moyenne  $\pm$  s.e.m. de trois essais effectués sur au moins trois cultures cellulaires différentes à des concentrations croissantes (1-300  $\mu$ M). Les comparaisons entre les médicaments et le groupe de contrôle ont été effectuées par une ANOVA suivie par le test post-hoc de *Newman-Keuls*. La *Tacrine* a été choisie comme médicament de référence standard.

Les résultats du screening anti-toxicité envers les cellules hépatiques HepG2 des composés sélectionnés sont rassemblés dans le tableau 20.

**Tableau 20** : Criblage anti-hépatotoxicité des hybrides 1-méthylbenzimidazole-4H-pyrane

% Viabilité des cellules HepG2						
Composé	1 $\mu$ M	3 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	100 $\mu$ M	300 $\mu$ M
31	97.1 $\pm$ 0.79 <sup>ns</sup>	91.2 $\pm$ 0.4 <sup>*</sup>	84.9 $\pm$ 2.50 <sup>***</sup>	73.4 $\pm$ 1.73 <sup>***</sup>	71.7 $\pm$ 1.81 <sup>***</sup>	72.3 $\pm$ 2.92 <sup>***</sup>
32	98.9 $\pm$ 0.22 <sup>ns</sup>	89.4 $\pm$ 0.95 <sup>***</sup>	85.1 $\pm$ 1.00 <sup>***</sup>	84.3 $\pm$ 0.57 <sup>***</sup>	82.6 $\pm$ 1.79 <sup>***</sup>	77.6 $\pm$ 1.38 <sup>***</sup>
33	97.3 $\pm$ 1.58 <sup>ns</sup>	90.9 $\pm$ 1.44 <sup>*</sup>	89.0 $\pm$ 2.39 <sup>**</sup>	85.8 $\pm$ 1.83 <sup>***</sup>	72.2 $\pm$ 0.58 <sup>***</sup>	74.9 $\pm$ 2.19 <sup>***</sup>
Tacrine	93.4 $\pm$ 4.69 <sup>ns</sup>	90 $\pm$ 2.95 <sup>ns</sup>	88.7 $\pm$ 3.42 <sup>ns</sup>	81.6 $\pm$ 4.88 <sup>*</sup>	64.3 $\pm$ 4.54 <sup>***</sup>	40 $\pm$ 2.20 <sup>***</sup>

\*\*\* P <0,001, \*\* P <0,01, \* P <0,05 et ns non significatif par rapport au groupe témoin.

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de l'hépatotoxicité en fonction de la concentration envers des cellules HepG2 montre que :

- L'hépatotoxicité augmente avec la concentration
- Les composés testés présentent dans la plupart des cas, une hépatotoxicité moindre que la *Tacrine* dans le gradient de concentrations (1 -300  $\mu\text{M}$ ). Ils sont moins hépatotoxiques que la *Tacrine* à  $c = 1 \mu\text{M}$ , et à  $c \geq 100 \mu\text{M}$ . On notera qu'à  $3 \mu\text{M} \leq c \leq 30 \mu\text{M}$ , la viabilité des cellules hépatique est comparable, dans la plupart des cas, à celle de *Tacrine*.
- A  $1 \leq c \leq 100 \mu\text{M}$ , les composés **31** et **33** montrent une viabilité cellulaire comparable.
- Le composé **32** qui présente une fusion de la cyclohexanone avec le noyau 4*H*-pyrane est le moins cytotoxique à  $c = 100$  et  $300 \mu\text{M}$  (viabilité des cellules HepG2 de 82.6 et 77.6%), et le composé **31** porteur de la fonction ester est le moins performant à  $c \geq 10 \mu\text{M}$  (% viabilité des cellules 84.9, 73.4, 71.7 et 72.3%).

La détermination du rapport entre la viabilité des cellules hépatiques des composés préparés avec la *Tacrine* à une concentration donnée, devrait nous donner une idée précise de l'effet hépatotoxique. Pour ce faire nous avons calculé le pourcentage maximal de cellules hépatiques détruites pour chaque composé à une concentration précise en introduisant l'erreur standard commise sur les trois mesures effectuées, puis en déterminant le facteur de multiplicité (tableau 21). Ce calcul a été établi comme suit :

$$\% \text{ Maximal de cellules détruites (hépatotoxicité)} = 100\% - \%(\text{viabilité-erreur standard})$$

$$\text{Facteur de multiplicité} = \% \text{ Max (Tacrine)} / \% \text{ Max. produit}$$

- Exemple : pour le composé **32** à  $c = 300 \mu\text{M}$

$$\% \text{ Max. de cellules détruite} = 100\% - (77.6\% - 1.3\%) = 100\% - 75.2\% = 24.8\%$$

$$\text{Facteur de multiplicité} = 62.2 \% \text{ .Max (Tacrine)} / 24.8\% \text{ Max. produit} = 2.5$$

Donc le composé **32** est 2.5 fois moins hépatotoxique que la *Tacrine* à  $c = 300 \mu\text{M}$

**Tableau 21** : % maximal de cellules hépatiques détruites et facteur de multiplicité.

% Maximal de cellules HepG2 détruites (facteur de multiplicité)						
Composé	1 $\mu\text{M}$	3 $\mu\text{M}$	10 $\mu\text{M}$	30 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$	300 $\mu\text{M}$
31	3.7 (3.02)	9.2 (1.40)	17.3 (0.85)	28.3 (0.81)	30.1 (1.33)	30.6 (2.0)
32	1.3 (8.61)	11.5 (1.12)	15.9 (0.92)	16.2 (1.43)	19.1 (2.10)	24.8 (2.5)
33	4.2 (2.66)	10.5 (1.22)	13.4 (1.09)	16 (1.45)	28.3 (1.42)	27.2 (2.28)
Tacrine	<b>11.2</b>	<b>12.9</b>	<b>14.7</b>	<b>23.2</b>	<b>40.2</b>	<b>62.2</b>

La détermination du taux de toxicité maximal des composés testés envers les cellules hépatiques HepG2 à différentes concentrations confirme ceux de l'hépatotoxicité et en particulier montre que :

- Hormis le composé **31** à  $c = 10$  et  $30 \mu\text{M}$  et le composé **32** à  $c = 10 \mu\text{M}$ , les composés préparés sont moins cytotoxiques que la *Tacrine* aux différentes concentrations testées.
- A une concentration de  $10 \mu\text{M}$ , les composés **32** et **33** ont une toxicité moindre ou légèrement supérieure (composé **31**) à celle de la *Tacrine*, et ils sont de 2.0 à 2.5 fois moins hépatotoxique que la *Tacrine* à  $c = 300 \mu\text{M}$ .
- L'analyse des résultats de l'hépatotoxicité de la série montre que le composé **32** est le moins cytotoxique avec le facteur de multiplicité le plus haut, il est environ 9 fois moins toxique (8.61) que la *Tacrine* à une concentration de  $1 \mu\text{M}$ . Le facteur de multiplicité passe à 2.1 à  $c = 100 \mu\text{M}$ , et à une concentration 300 fois plus grande que la concentration initiale, il est de 2.5 fois moins toxique que la *Tacrine*.

En résumé, nous affirmer que :

- ✓ La viabilité des cellules hépatiques HepG2 diminue quand la concentration augmente, en d'autres termes l'hépatotoxicité augmente avec la concentration.
- ✓ L'hépatotoxicité augmente moins vite que la concentration. En effet si on considère le substrat le moins performant, le composé **31** par exemple, une augmentation de la concentration d'un facteur de 10, 100 ou 300 par rapport à la concentration initiale de  $1 \mu\text{M}$ , entraîne une diminution de la viabilité des cellules d'un facteur de 1.06, 1.35 et 1.34 respectivement.
- ✓ Nous pouvons conclure qu'une corrélation peut être mise en évidence, et qu'il existe une relation structure-activité mettant en exergue la nature de la substitution du cycle 4H-pyrane et l'activité hépatotoxique. Le composé **32**, qui présente une fusion d'un cycle à six chaînons porteur d'une fonction cétone avec le 2-amino-3-cyano-4-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-4H-pyrane est beaucoup moins cytotoxique que ses analogues porteurs de fonction carbonyle libre, et que pour les composés testés la viabilité des cellules hépatiques HepG2 est nettement supérieure à celle de la *Tacrine*.

## 6 Conclusion

Toute une variété de composés poly-hétérocycliques contenant comme structure de base le motif 1-méthylbenzo[*d*]imidazole a été préparée à partir du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde. Des hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées tel que des 4*H*-pyranes, chromènes, benzochromènes, 1,4-dihydropyridines, quinazolines, pyridines et autre pyrrolidines ont été greffés en position 2 du noyau 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole en utilisant des méthodes adéquates et appropriées.

Dans une étude préliminaire de l'activité biologique, nous avons soumis quelques composés hybrides (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane (composés **31-33**) à une évaluation *in vitro* de leur hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2.

De même la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine (composés bioactif utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*) a été exploré et trois composés hybrides benzimidazole-tacrine ont été préparés.

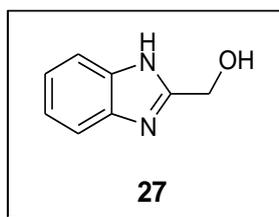
## 7-Partie expérimentale

### 7.1 Préparation des matériaux de départ et autres intermédiaires-clé :

#### 7.1.1 Préparation de 1-(1H-benzimidazol-2-yl) méthanol (27):

**Mode opératoire :** A 5.0 g d'*o*-phénylènediamine dissous dans 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (4N) sont ajoutés 3.0 éq. d'acide glycolique. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est refroidi puis alcalinisé par l'ajout, goutte à goutte, d'une solution d'ammoniaque 10% jusqu'à pH 9. Le solide formé est alors séparé par filtration, lavé à l'eau, puis séché à l'air libre.

Formule brute :  $C_8H_8N_2O$   
 Masse molaire : **148.16 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaunâtre**  
 Rendement : **88%**  
 T. fusion : **120°C**



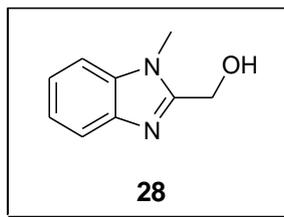
**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3300-2500, 1620, 1442, 1269, 1211, 1045, 740.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.10-8.03 (m, 2H, H-Ar), 7.72-7.65 (m, 2H, H-Ar), 5.41 (s, 2H,  $CH_2$ ).

#### 7.1.2 Préparation du (1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol (28):

**Mode opératoire :** 1.0 éq. du (1H-benzimidazol-2-yl) méthanol est ajouté à 1.2 éq. de NaOH dissous dans un mélange  $H_2O/EtOH$  (10.5: 4.5 mL). A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte, 5 mL de diméthyle sulfate, sur une durée de 30 à 40 min (lors de l'ajout, la température ne doit pas dépassée 5°C). Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à 0°C pendant 30 min puis à la température ambiante pendant 15 min. Le solide blanc obtenu est séparé par filtration, lavé puis séché. Une quantité supplémentaire du même produit est extraite à partir du filtrat avec un volume adéquat du  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est séparée, séchée sur  $Na_2SO_4$  anhydre et le solvant évaporé à sec. Le résidu obtenu est ensuite recristallisé dans un mélange acétonitrile/EtOH.

Formule brute : **C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O**  
 Masse molaire : **162.19 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **72%**  
 T. fusion : **122-124 °C** (Lit.<sup>ref</sup> = 125°C)



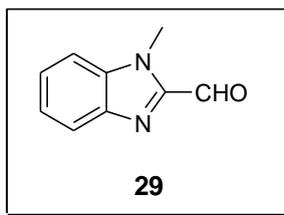
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**:  $\nu$  3300-2500, 1681, 1470, 1338, 1218, 1029, 871, 744.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7.76-7.64 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.19 (m, 3H, H-Ar), 5.13 (s<sub>L</sub>, 1H, OH), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

### 7.1.3 Préparation de 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde(29):

**Modeopérateur** : A 1.0 éq. de (1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol en solution dans le toluène, on ajoute sous agitation magnétique, 1.1 éq de SeO<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel est chauffé à 80-90°C pendant 2h. Une fois revenu à la température ambiante, le résidu sélénié est éliminé par filtration sur colonne de célite en utilisant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant. Le filtrat est séché sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtré et le solvant évaporé pour donner un produit solide.

Formule brute : **C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O**  
 Masse molaire : **160.17 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **79%**  
 T. fusion : **116°C**.



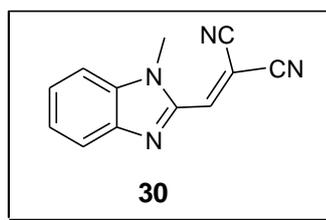
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>**:  $\nu$  3390, 2854, 1689, 1473, 1326, 740.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  10.12 (s, CHO), 7.94-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.55-7.47 (m, 3H, H-Ar), 4.15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

### 7.1.4 Préparation de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (30):

**Mode opératoire** : Dans un ballon de 50 mL, on dissous 175 mg (1.09 mmol.) du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde dans 3 mL d'EtOH. Sous agitation magnétique, on ajoute 1.1 éq. (64 mg, 1.19 mmol) de malononitrile et 2 gouttes de pipéridine. Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant une heure. A la fin de la réaction le mélange est refroidi, puis le solide obtenu est filtré puis séché à l'air libre.

Formule brute :  $C_{12}H_8N_4$   
 Masse molaire : **208.22 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **67%**  
 T. fusion > **260°C** .



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3382, 2360, 2152, 1616, 1519, 1226, 1068, 744.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.99-7.95 (m, 1H, H-Ar), 7.76 (s, 1H, H-2), 7.55-7.41 (m, 3H, H-Ar), 3.98 (s, 3H, N- $CH_3$ ); **RMN  $^{13}C$  (62.5 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$  144.8 (CH), 144.3 (C), 143.0 (C), 136.3 (C), 126.2 (CH), 124.5 (CH), 120.8 (CH), 114.5 (C), 112.9 (C), 111.8 (CH), 83.8 (C), 30.2 ( $CH_3$ ).

## 7.2 Préparation d'hétérocycles liés au benzimidazole:

### 7.2.1 Préparation de dérivés hybrides 4H-pyran-benzimidazole:

#### 7.2.1.1 Addition de composés à méthylène activé:

La réaction se fait en deux étapes :

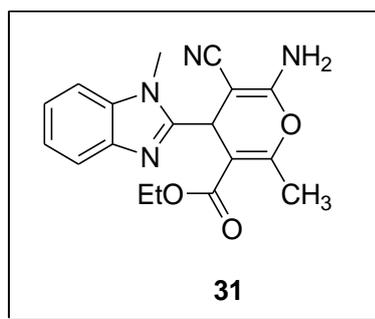
**1<sup>ère</sup> étape :** identique à celle décrite précédemment pour la préparation de l'intermédiaire **30**. Le solide obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

**2<sup>ème</sup> étape :** 1.1 équivalents du composé à méthylène activé dissous dans un minimum d'EtOH, sont ajoutés à 1.0 éq de 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** en suspension dans l'EtOH, puis 2-3 gouttes de la pipéridine. Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solide formé, est isolé par filtration, lavé avec un minimum d'éthanol glacé puis séché à l'air libre.

#### ➤ **Préparation 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (31):**

Selon le protocole général, on obtient 770 mg (2.2 mmol.) de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle **31** à partir de 558 mg (2.6 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**.

Formule brute :  $C_{18}H_{18}N_4O_3$   
 Masse molaire : **338.36 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **85%**  
 T. fusion : **240-241 °C** .



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3355, 2198, 1720, 1253, 1114, 848.

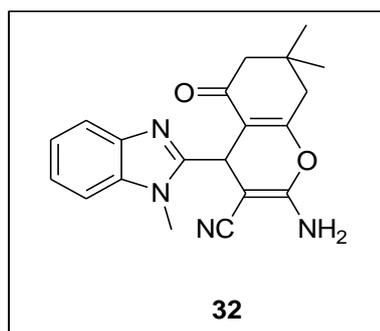
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.54 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.26-7.14 (m, 2H, H-Ar), 7.08 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1H, H-4), 3.92-3.88 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  165.5 (C=O), 159.3 (C), 158.6 (C), 157.4 (C), 142.5 (C), 135.7 (C), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 120.0 (C), 119.0 (CH), 110.5 (CH), 104.9 (C), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (C), 31.2 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

<b>Analyse élémentaire :</b>	$C_{18}H_{18}N_4O_3$	C	H	N
	Calc. %	63.89	5.36	16.56
	Tr. %	63.60	5.19	16.38

➤ **Préparation du 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benzodimidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (32):**

Selon le protocole général, 321 mg (0.95 mmol) de 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile **32** sont obtenus à partir de 300 mg (1.44 mmol) de 2-((1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **30**.

Formule brute :  $C_{20}H_{20}N_4O_3$   
 Masse molaire : **338.36 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **66%**  
 T. fusion : **250-251 °C** .



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3429, 3178, 2360, 1724, 1600, 1523, 1356, 1107, 945.

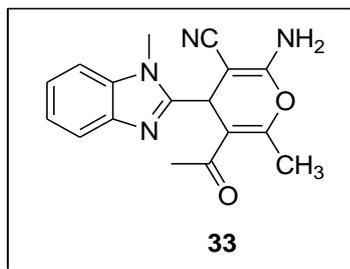
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.56-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.11 (m, 4H, H-Ar, NH<sub>2</sub>), 4.79 (s, 1H, H-4), 3.94 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.64-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H-cyclohex), 2.29 et 2.10 (ABq, *J*= 16 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, H-cyclohex), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N):**  $\delta$  196.8 (C=O), 163.9 (C), 161.0 (C), 158.1 (C), 143.9 (C), 136.7 (C), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.2 (CH), 120.0 (CH), 112.6 (C), 110.7 (CH), 56.8 (C), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (C), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH).

<b>Analyse élémentaire :</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	C	H	N
	Calc. %	68.95	5.79	16.08
	Tr. %	68.58	6.02	15.79

➤ **Préparation du 5-acétyl-3-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzodimidazol-2-yl)-4H-pyran-2-carbonitrile (33):**

Selon le protocole général, on obtient 324 mg (1.03 mmol) de 5-acétyl-2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzodimidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carbonitrile **33** à partir de 300 mg (1.4 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benzodimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**.

Formule brute : **C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O**  
 Masse molaire : **308.33 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **73%**  
 T. fusion : **230°C**.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.54 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.26-7.14 (m, 2H, H-Ar), 7.01 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 1H, H-4), 3.91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  197.5 (C=O), 159.6 (C), 157.6 (C), 156.8 (C), 142.4 (C), 136.0 (C), 122.3 (CH), 122.0 (CH), 120.1 (C), 119.1 (CH), 113.8 (C), 110.6 (CH), 54.1 (C), 31.6 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH), 30.2 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>).

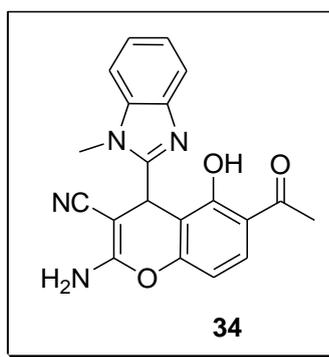
<b>Analyse élémentaire :</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C	H	N
	Calc. %	66.22	5.23	18.17
	Tr. %	66.50	5.38	18.03

**7.2.1.2 Addition d'alcool aromatique:**

➤ **Préparation de 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-chromène-3-carbonitrile (34):**

**Mode opératoire :** 110 mg (1.0 éq. 0.72 mmol) du 2,4-dihydroxyacétophénone et 1.0 éq. (118 mg, 0.72 mmol) de Ca(OH)<sub>2</sub>, sont ajoutés à 180 mg (1.1 éq., 0.8 mmol) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **30** en suspension dans 10 mL de méthanol, puis le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante pendant 24h. Le solide obtenu est filtré, lavé avec le méthanol glacé, puis solubilisé dans le THF. Le Ca(OH)<sub>2</sub> est éliminé par filtration, et le produit désiré est récupéré après évaporation à sec du solvant. Le produit est recristallisé dans un mélange toluène/dioxane/méthanol.

Formule brute : **C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**  
 Masse molaire : **360.37 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **75%**  
 T. fusion : **230°C** .



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3440, 2183, 1651, 1404, 1126, 748.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.51-7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.24-7.02 (m, 5H, 3H-Ar, NH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 1H, H-4), 3.91 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 195.6 (C=O), 160.8 (C), 160.7 (C), 158.2 (C), 154.5 (C), 150.8 (C), 142.7 (C), 135.8 (C), 135.8 (C), 130.9 (CH), 122.3 (CH), 122.2 (CH), 121.6 (C), 121.1 (CH), 120.9 (CH), 119.1 (C), 110.8 (CH), 67.6 (C), 54.4 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>).

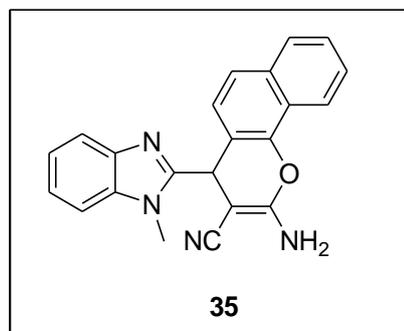
**7.2.1.3 Préparation des dérivés hybrides naphthopyrane-benzimidazole :**

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1.0 mmole de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** dans 5 mL d'EtOH, puis on additionne 1.2 éq. de dérivé du naphthol et deux gouttes de pipéridine. Le mélange est porté à reflux du solvant (éthanol) pendant une nuit. On laisse revenir à la température ambiante, un précipité se forme, il est alors filtré, lavé avec de l'acétonitrile, puis séché à l'air libre.

➤ **Préparation du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-benzo[h]chromène-3-carbonitrile (35) :**

Selon le protocole général, à partir de 300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** et 249 mg (1.2 éq. 1.72 mmol) d' $\alpha$ -naphтол, on obtient 480 mg (1.3 mmol.) de 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-benzo[h]chromène-3-carbonitrile **35**.

Formule brute : **C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O**  
 Masse molaire : **352.38 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **95%**  
 T. fusion : **> 260 °C** .



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3471, 2179, 1647, 1404, 1230, 752.

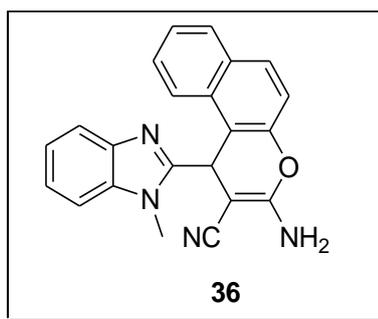
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.96 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.52-7.50 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.33 (m, 4H, H-Ar), 7.23 (s<sub>L</sub>, 2H NH<sub>2</sub>), 7.20-7.08 (m, 2H, H-Ar), 6.00 (s, 1H, H-4), 3.97 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C(75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  161.3 (C), 156.8 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 131.3 (C), 131.0 (CH), 130.5 (CH), 129.2 (C), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 119.4 (C), 117.5 (CH), 113.5 (CH), 111.0 (CH), 53.7 (C), 32.1 (CH), 30.7 (CH<sub>3</sub>).

<b>Analyse élémentaire :</b>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	C	H	N
	Calc. %	74.98	4.58	15.90
	Tr. %	75.20	3.99	15.70

➤ **Préparation du 3-amino-1-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-benzo[f]chromène-3-carbonitrile (36) :**

Selon le même protocole, et à partir de 300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** et 1.2 éq. (249 mg, 1.72 mmol.) de  $\beta$ -naphтол, on obtient 456 mg (1.2 mmol.) du 3-amino-1-(1-méthyl-1H-benzimidazo-2-yl)-4H-benzo[f]chromène-3-carbonitrile **36**.

Formule brute :  $C_{22}H_{16}N_4O$   
 Masse molaire : **352.38 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **90%**  
 T. fusion : **>260 °C** .



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3474, 2179, 1647, 1404, 1230, 752.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.96 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.52-7.50 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.33 (m, 4H, H-Ar), 7.23 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.20-7.09 (m, 2H, H-Ar), 5.96 (s, 1H, H-4), 3.97 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  161.3 (C), 156.8 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (C), 129.2 (C), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 119.4 (C), 117.5 (CH), 113.5 (CH), 111.0 (CH), 53.7 (C), 32.1 (CH), 30.7 (CH<sub>3</sub>).

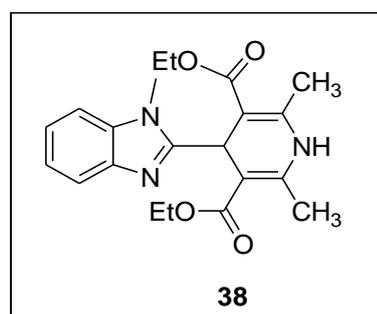
<b>Analyse élémentaire :</b>	$C_{22}H_{16}N_4O$	C	H	N
	Calc. %	74.98	4.58	15.90
	Tr. %	74.79	4.48	15.89

## 7.2.2 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-1,4-dihydropyridine:

**7.2.2.1 La réaction de Hantzsch : préparation du 2,6-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate diéthyle (38):**

**Mode opératoire :** A une solution contenant 300 mg (1.0 éq., 1.87 mmol) du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29** dans 10 mL d'éthanol, on ajoute 2.3 éq. (500 mg, 4.30 mmol) d'acétoacétate d'éthyle et 0.6 mL de NH<sub>4</sub>OH. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18h. Le solide obtenu est récupéré par filtration.

Formule brute :  $C_{21}H_{25}N_3O_4$   
 Masse molaire : **383.44 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **77%**  
 T. fusion : **> 260 °C** .



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3448, 2356, 1631, 1515, 1114.

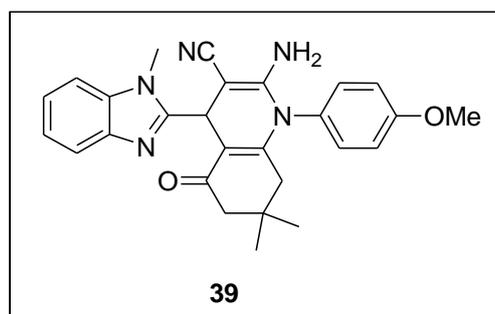
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  9.00 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 7.48-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.16-7.07 (m, 2H, H-Ar), 5.11 (s, 1H H-4), 4.01-3.95 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.13-1.10 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  193.9 (2xC=O), 167.4 (2xC), 160.4 (C), 147.1 (C), 135.7 (C), 122.1 (2xCH), 110.6 (2xCH), 99.9 (2xC), 60.0 (2xCH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 31.2 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (2xCH<sub>3</sub>), 14.9 (2xCH<sub>3</sub>).

<b>Analyse élémentaire :</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	C	H	N
	Calc. %	65.78	6.57	10.96
	Tr. %	65.65	6.38	10.79

**7.2.2.2 Préparation du 2-amino-1-(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carbonitrile (39):**

**Mode opératoire :** 288 mg (1.0 éq. 2.05 mmol.) du dimédone et 1.0 éq. (2.05 mmol, 253 mg) de *p*-anisidine sont chauffés au reflux de l'éthanol pendant 24h. On laisse revenir à la température ambiante (la 3-(4-méthoxyphénylamino)-5,5-diméthylcyclohex-2-ène formée est utilisée directement sans isolation), puis on ajoute 1.0 éq. (428 mg) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30**, et quelques gouttes de TEA. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1h. Une fois revenu à la température ambiante, le produit solide formé est isolé par filtration, lavé avec l'éthanol glacé, puis séché à l'air libre.

Formule brute :  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$   
 Masse molaire : **453.54 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **77%**  
 T. fusion : **214-215 °C**.



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3452, 2356, 2175, 1647, 1377, 1137, 744.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.57-7.52 (m, 2H, H-Ar), 7.43-7.41 (m, 2H, H-Ar), 7.23-7.13 (m, 4H, H-Ar), 5.51 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 1H, H-4), 3.97 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 2.19 (d,  $J=16.5$  Hz, 2H, H-cyclohex), 2.00 (d,  $J=16$  Hz, 1H, H-cyclohex), 1.85 (d,

$J=16$  Hz, 1H, H-cyclohex), 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  195.5 (C=O), 160.0 (C), 158.4 (C), 152.9 (C), 152.5 (C), 142.8 (C), 135.8 (C), 129.4 (2xCH), 121.9 (C), 121.8 (CH), 121.6 (CH), 119.0 (2xCH), 115.6 (C), 110.5 (C), 110.4 (2xCH), 57.1 (C), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (C), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH).

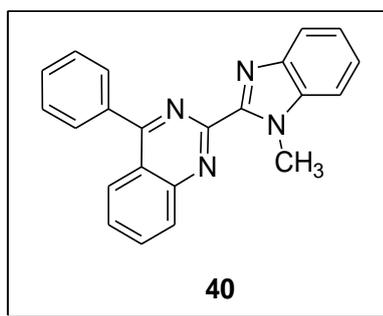
<b>Analyse élémentaire :</b>	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C	H	N
	Calc. %	71.50	6.00	15.44
	Tr. %	71.43	5.92	15.20

### 7.2.3 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-quinazoline :

#### 7.2.3.1 Préparation de 2-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-phénylquinazoline (40):

**Mode opératoire :** Dans un ballon de 25 mL, on dissout 400 mg (2.5 mmol.) du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29** dans 5 mL d'EtOH, puis on rajoute successivement 492 mg (1.0 éq. 2.5 mmol.) d'aminobenzophénone, 480 mg (2.5 éq. 6.2mmol.) d'acétate d'ammonium et 0.05 éq. (0.5 mmol) d'iode moléculaire (I<sub>2</sub>). Après 3h d'agitation à 40°C, on laisse refroidir le mélange (18-24 heures), puis le solide obtenu est filtré, lavé à l'EtOH glacé et séché à l'air libre.

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>  
 Masse molaire : 336.39 g/mole  
 Aspect du produit : solide blanc  
 Rendement : 67%  
 T. fusion : 222°C .



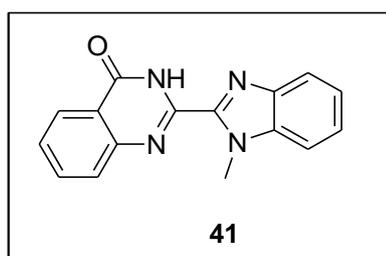
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3458, 1631, 1546, 1388, 1130.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.35 (d,  $J= 8.3$  Hz, 1H, H-Ar ), 8.20 (d,  $J= 8.2$  Hz, 1H, H-Ar), 8.07-7.82 ( m, 5H, H-Ar), 7.73-7.58 (m, 3H, H-Ar ), 7.56-7.31 (m, 3H, H-Ar), 4.44 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  168.8 (C), 154.1 (C), 151.7 (C), 150.1 (C), 142.6 (C), 137.3 (C), 134.2 (C), 130.3(2xCH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 127.2 (2xCH), 124.1 (2xCH), 123.0 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (C), 110.2 (CH), 33.3 (CH<sub>3</sub>).

**7.2.3.2 Préparation de 2-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-one (41):**

**Mode opératoire :** A 255 mg (1.65 mmol.) du 2-aminobenzamide dissous dans 5mL du DMF, on ajoute 1.0 éq. (1.65 mmol, 264 mg) de 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29**, 460 mg (1.1 éq, 1.81 mmol.) d'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) et 1.0 éq (1.65 mmol, 227 mg) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le mélange est chauffé à 70°C jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Une fois revenu à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée et le solide formé est séparé par filtration, séché puis recristallisé dans un mélange toluène/ acétonitrile/ méthanol. On obtient 351 mg (1.27 mmol.) du composé **41**.

Formule brute : **C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O**  
 Masse molaire : **276.29 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **77%**  
 T. fusion : **220 °C** .



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3436, 2353, 1685, 1608, 1392, 1130, 732.

**RMN <sup>1</sup>H (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.69 (s<sub>L</sub>, 1H, NH), 8.08 (dd, 2H, J=8.5, 2.0 Hz, H-Ar), 7.86-7.83 (m, 2H, H-Ar), 7.58-7.38 (m, 4H, H-Ar), 4.46 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 161.0 (C=O), 159.1 (C), 149.2 (C), 145.6 (C), 143.2 (C), 141.5 (C), 134.7 (C), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 123.7 (2xCH), 120.8 (CH), 110.5 (2xCH), 33.1 (CH<sub>3</sub>).

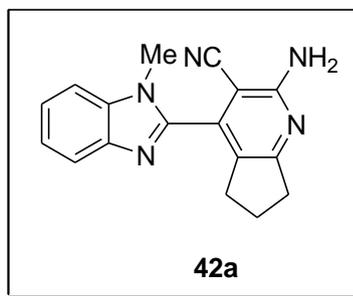
**7.2.4 Préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyridine (42a-42c):**

**Protocole général :** Dans un tube rodé de 12 mL muni d'un barreau magnétique, on introduit une solution contenant 300 mg (1.0 éq. 1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** dans 5 mL de toluène, puis on ajoute 1.0 éq. (88 mg) d'acétate d'ammonium et 1.0 éq (1.44 mmol.) de dérivé de cycloalkanone. Le tube est fermé, et le mélange est chauffé à 120°C pendant une nuit. A la fin de la réaction, le mélange est concentré sous pression réduite, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt).

➤ **Préparation du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-3-carbonitrile (42a) :**

300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** et 121 mg (1.0 éq.) de cyclopentanone, en présence de 110 mg (1.44 mmol) d'acétate d'ammonium conduisent à 229 mg du composé **42a**.

Formule brute : **C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>**  
 Masse molaire : **289.33 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **55%**  
 T. fusion : **166-168 °C**



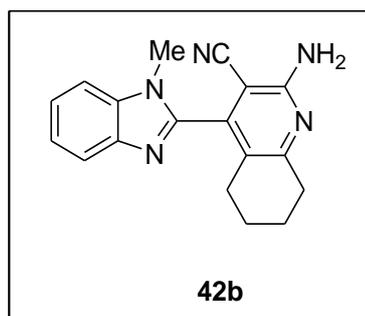
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:**  $\nu$  3417, 2210, 1643, 1392, 1122, 740.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.90-7.86 (m, 1H, H-Ar ), 7.51-7.35 (m, 3H, H-Ar), 5.27 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.35 (t, *J*=7.7 Hz, 2H, H-cyclopentyle) 2.22-2.08 ( m, 2H, H-cyclopentyle), 1.32-1.20 (m, 2H H-cyclopentyle); **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  160.0 (C), 158.1 (C), 156.3 (C), 144.0 (C), 132.3 (C), 128.3 (C), 123.8 (2xCH), 123.1 (C), 120.5 (C), 110.1 (2xCH), 88.5 (C) 33.1 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>).

➤ **Préparation de 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (42b) :**

Selon le même protocole, 300 mg de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **30** et 141 mg (1.44 mmol, 1.0 éq.) de cyclohexanone, en présence de 110 mg (1.44 mmol) d'acétate d'ammonium donnent 305 mg du composé **42b**.

Formule brute : **C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>**  
 Masse molaire : **303.36 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **70%**  
 T. fusion : **142°C .**



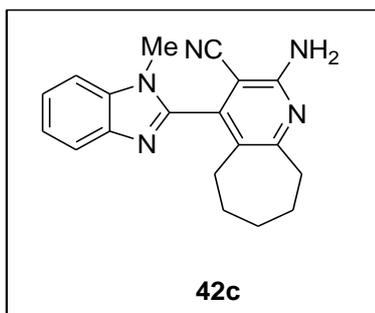
**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3390, 2935, 2218, 1604, 1388, 1110.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.89-7.84 (m, 1H, H-Ar ), 7.48-7.35 (m, 3H, H-Ar.), 5.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.65 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 2.87 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H H-cyclohexyle), 2.74-2.62 (m, 1H cyclohexyle.), 2.21-2.09 (m, 1H, H-cyclohexyle), 1.92-1.71 ( m, 2H, H-cyclohexyle), 1.79-1.65 (m, 2H, H-cyclohexyle); **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  163.0 (C), 157.2 (C), 147.6 (C), 143.1 (C), 142.7 (C), 125.4 (C), 123.6 (CH), 123.1 (C), 122.9 (CH), 120.5 (CH), 115.6 (C), 109.9 (CH), 90.0 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $2\times\text{CH}_2$ ).

➤ **Préparation de 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-carbonitrile (42c):**

Selon le protocole général, 356 mg du 2-amino-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-3-carbonitrile **42C** sont obtenus, à partir de 300 mg (1.0 éq, 1.44 mmol) de 2-((1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **30** et 161 mg (1.0 éq.) de cyclohéptanone en présence de 110 mg (1.44 mmol) d'acétate d'ammonium.

Formule brute :  **$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5$**   
 Masse molaire : **317.39 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **78%**  
 T. fusion : **196-198 °C** .



**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :**  $\nu$  3429, 3028, 2356, 1620, 1477, 1126, 748.

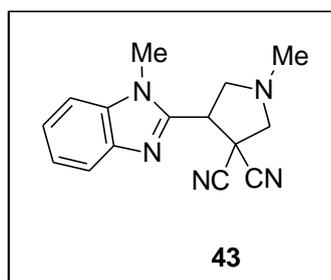
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.91-7.83 ( m, 1H, H-Ar ), , 7.50-7.35 ( m, 3H, H-Ar ), 5.27 ( $s_L$ , 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3.03-2.94 (m, 2H, H-cycloheptyle), 2.53-2.44 ( m, 2H, H-cycloheptyle), 1.90-1.40 (m, 6H, H-cycloheptyle); **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  170.3 (C), 157.4 (C), 147.5 (C), 143.1 (C), 142.7(C), 130.2 (C), 129.7 (C), 123.5 (CH), 122.8 (C), 120.6 (CH), 115.7 (CH), 109.9 (CH), 39.9 (C), 32.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ).

## 7.2.5 La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : préparation des hybrides 1-méthylbenzo[d]imidazole-pyrrolidine :

### 7.2.5.1 Préparation du 1-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (43):

**Protocole général :** Dans un ballon bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un séparateur de Dean-Stark, on place 1.0 mmol du dipolarophile dans le toluène anhydre (5 mL). On ajoute sous agitation magnétique, 2.5 éq. de sarcosine puis, par petites portions, 7 éq. de *para*.formaldehyde. Le mélange est maintenu au reflux du solvant jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle).

Formule brute :  $C_{15}H_{15}N_5$   
 Masse molaire : 265.31 g/mole  
 Aspect du produit : **solide marron**  
 Rendement : **65%**  
 T. fusion : **137-139 °C** .



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3371, 2248, 1631, 1454, 1161, 740.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.83-7.78 (m, 1H, H-Ar), 7.47-7.29 (m, 3H, H-Ar), 4.37 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-4), 3.94 (s, 3H *N*- $CH_3$ ), 3.70-3.59 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.51 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.59 (s, 3H, *N*- $CH_3$ ); **RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  148.1 (C), 142.1 (C), 136.2 (C), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 120.3 (CH), 116.5 (C), 112.3 (C), 109.8 (CH), 64.9 ( $CH_2$ ), 58.4 ( $CH_2$ ), 47.0 ( $CH_3$ ), 40.5 ( $CH_3$ ), 38.3 (C), 30.4 (CH).

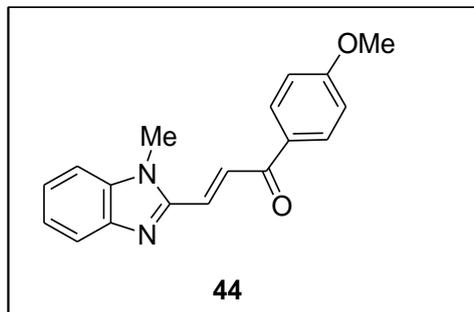
### ➤ Préparation de (4-méthoxyphényl)(1-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-3-yl)méthanone (45) :

Ce composé est préparé en deux étapes: synthèse du dipolarophile puis cycloaddition-1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine.

**1<sup>ère</sup> étape :** Dans un ballon de 50 mL, on place 8 mL d'éthanol et 2 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10%, on ajoute 1.0 éq de 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde **29** et 1.1 éq de 4-méthoxyacétophénone, puis le mélange est ensuite abandonné à la

température ambiante pendant 48 h. Le résidu obtenu est versé sur 50 mL d'eau glacée, le précipité formé est alors filtré et séché à l'air libre. Le (*E*)-1-(4-méthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) prop-2-en-1-one **44** est utilisé directement dans la deuxième étape après recristallisé dans l'éthanol.

Formule brute :  $C_{18}H_{16}N_2O_2$   
 Masse molaire : **265.31 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **88%**  
 T. fusion : **193°C** .

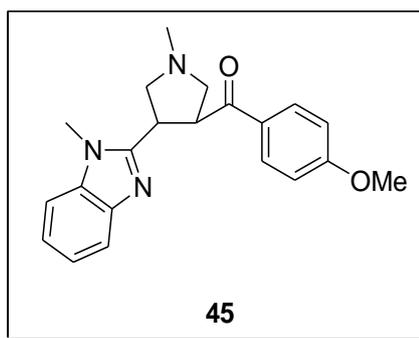


**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3436, 2943, 1674, 1458, 1022, 987, 740.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, H-Ar), 7.69 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H,  $H_\beta$ ), 7.33 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H,  $H_\alpha$ ) 7.30-7.17 (m, 4H, H-Ar), 4.09 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.85(s, 3H,  $N-CH_3$ ).

**2<sup>ème</sup> étape :** le protocole de cycloaddition 1,3-dipolaire est identique à celui décrit précédemment, avec comme dipolarophile **43**.

Formule brute :  $C_{18}H_{16}N_2O_2$   
 Masse molaire : **349.43 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide jaune**  
 Rendement : **69%**  
 T. fusion : **190°C** .



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3420, 2170, 1676, 1314, 1012, 760.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.84-7.76 (m, 1H, H-Ar), 7.45-7.25 (m, 3H, H-Ar),  $\delta$  7.12-6.91 (m, 4H, H-Ar), 4.50-4.47 (m, 1H,  $H_{pyrro}$ ), 4.20-4.16 (m, 1H,  $H_{pyrro}$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $N-CH_3$ ), 3.12-2.98 (m, 2H,  $H_{pyrro}$ ), 2.74-2.66 (m, 2H,  $H_{pyrro}$ ).

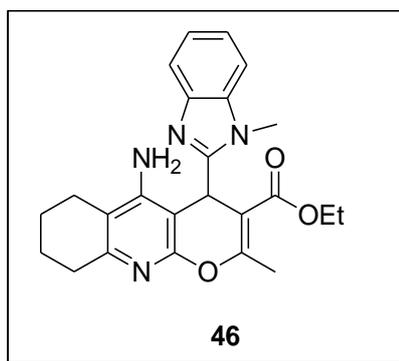
### 7.3 Préparation des dérivés hybrides 1-méthylbenzimidazole-tacrine.

**Protocole général :** Dans un bicol sec équipé d'un réfrigérant, on introduit sous atmosphère d'azote, 1.7-2.0 éq. d'AlCl<sub>3</sub>, le dichloroéthane (ex: 1.4 mmol/10 mL), 1.7 éq. de cycloalcanone et 1.0 équivalent (0.7 mmol) du 4*H*-pyrane benzimidazolique. La réaction est chauffée au reflux sous atmosphère d'azote jusqu'à disparition du produit de départ. Après refroidissement, 10 mL d'un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1:1) sont ajoutés et le mélange est laissé sous agitation pendant 20 minutes. Après neutralisation du mélange réactionnel par une solution aqueuse de NaOH, le produit est extrait deux fois avec 50 mL de CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées, filtrées puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/héxane)

#### 7.3.1 Préparation du 5-amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (46):

150 mg de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-yl)-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle **31**, 117.4 mg (0.88 mmol, 2.0 éq.) d'AlCl<sub>3</sub> et 74 mg (0.74 mmol, 1.7 éq.) de cyclohexanone, conduisent à 390 mg de 5-amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle .

Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
 Masse molaire : 413.51 g/mole  
 Aspect du produit : solide jaune  
 Rendement : 51 %  
 T. fusion > 260 °C .



**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3433, 2935, 2356, 1708, 1215, 752.

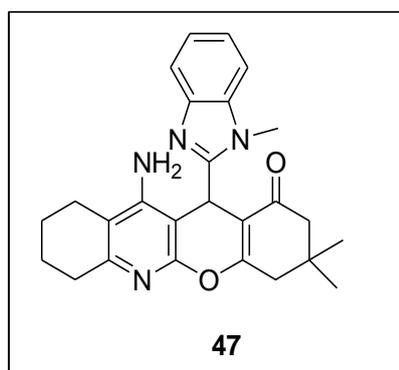
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.20 (m, 3H, H-Ar), 5.66 (s, 1H, H-4), 5.38 (s<sub>L</sub>, 2H NH<sub>2</sub>), 4.14-4.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H N-CH<sub>3</sub>), 2.83-2.65 (m, 2H H-cyclohexyle), 2.57 (s, 3H CH<sub>3</sub>), 2.39-2.11 (m, 2H H-cyclohexyle), 1.90-1.70 (m, 4H H-cyclohexyle), 1.06 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 166.2 (C), 161.8 (C), 154.7 (C), 153.4(C), 153,2(C), 152.2 (C), 141.3 (C), 136.6 (C), 122.6 (CH),

122.1 (CH), 119.3 (C) 113.6 (CH), 109.1 (CH), 93.4 (C), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH), 18.8(CH<sub>3</sub>), 14.6(CH<sub>3</sub>).

**7.3.2 Préparation du 11-amino-3,3-diméthyl-12-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1H-chromène[2,3-b]quinoléin-1-one (47):**

Suivant le protocole général, on obtient 90 mg du 11-amino-3,3-diméthyl-12-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1H-chromène[2,3-b]quinoléin-1-one, après élution à l'aide d'éther diéthylique, à partir de 250 mg (0.7 mmol) de 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile **32**, 117 mg ( 1.19 mmol, 1.7 éq.) de cyclohexanone et 187 mg (1.4 mmol, 2.0 éq.) d'AlCl<sub>3</sub>.

Formule brute : **C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**  
 Masse molaire : **413.51 g/mole**  
 Aspect du produit : **solide blanc**  
 Rendement : **30 %**  
 T. fusion > **260 °C** .



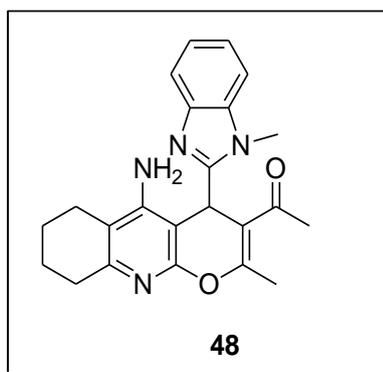
**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** ν 3406, 2950, 2360, 1635, 1458, 1234, 740.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.77-7.74 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.23 (m, 3H, H-Ar), 5.60 (s, 1H, H-4), 5.14 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.82-2.62 (CH<sub>2</sub>, m, 4H H-cyclohexyle), 2.41-2.13 (CH<sub>2</sub>, m, 4H H-cyclohexyle), 1.87-1.69 (m, 4H H-cyclohexyle), 1.17 (s, 3H CH<sub>3</sub>) 1.15 (s, 3H CH<sub>3</sub>).

**7.3.3 Préparation du (5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-yl) éthanone(48):**

Suivant le protocole général, on obtient 60 mg du composé **48**, après élution à l'aide d'éther diéthylique, à partir de 200 mg (0.55 mmol) du composé **33**, 80.47 mg (0.82 mmol, 1.5éq) de cyclohexanone et mg (0.93mmol, 1.7éq.) d'AlCl<sub>3</sub>.

Formule brute :  $C_{23}H_{23}N_3O_2$   
Masse molaire : **373.44 g/mole**  
Aspect du produit : **solide jaune**  
Rendement : **28%**  
T. fusion : **178 °C**.



**IR (KBr)  $cm^{-1}$ :**  $\nu$  3386, 2931, 2356, 1620, 1218, 948.

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.72-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.26 (m, 3H, H-Ar), 5.65 (s, 1H, H-4.), 5.15 (s<sub>L</sub>, 2H,  $NH_2$ ), 3.58 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2.73-2.69 (m, 2H, H-cyclohexyle), 2.44 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.33 (s, 3H  $CH_3$ ), 2.29-2.27 (m, 2H, H-cyclohexyle), 1.90-1.70 (m, 4H, H-cyclohexyle); **RMN  $^1H$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  198.6 (C), 159.7 (C), 155.0 (C), 153.2(C), 152.4(C), 152.2 (C), 141.2(C), 136.6 (C), 123.0 (CH), 122.5 (CH), 119.4 (C) 113.6 (CH), 109.3 (CH), 93.2 (C), 36.3 ( $CH_2$ ), 32.4 ( $CH_2$ ), 30.3 ( $CH_3$ ), 29.9 ( $CH_3$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 22.4 ( $CH_2$ ), 22.2 (CH), 19.7 ( $CH_3$ )

**« CONCLUSION GENERALE »**

Dans la première partie de cette thèse, nous avons procédé en premier lieu à la préparation d'un certain nombre de dérivés d'halogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole en utilisant des réactions diverses et variées tel que l'halogénéation (bromation et iodation), la nitration, la *N*-alkylation, la bromation sélective et la quaternisation. Ainsi des composés tels que le 2-bromo-1-méthylimidazole (**3**), le 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole (**6**), le 2,4,5-tribromoimidazole (**7**), et les 4,5-dibromo(diiodo)-*N*-alkyl-1-méthylimidazoles différemment substitués en position 2 (**8a-d**) ont servi de matériaux de base pour l'ensemble de nos investigations.

La réaction de quaternisation de ces dérivés nous a permis de préparer toute une variété de sels d'imidazolium porteurs de groupement électroattracteur sur l'azote quaternaire. A partir de dérivés de 4,5-dibromo(diiodo)-1-méthylimidazole, quelques sels d'imidazolium (**16a-d**) ont été préparés, ainsi que toute une série de bromure de 2-bromo-1-méthylimidazolium (**17a-g**) en utilisant comme matériau de départ le 2-bromo-1-méthylimidazole. Aucune évolution de la réaction n'est observée lors de la réaction de quaternisation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole, malgré un temps de réaction plus long (24-48h) ou un changement de solvant (dioxane). On en conclut que la présence du groupement nitro bloque la *N*-alkylation (quaternisation). La réactivité de ces sels d'imidazolium a été ensuite étudiée.

L'addition de CS<sub>2</sub> en présence de Et<sub>3</sub>N aux sels de 4,5-dihalogéno-1-méthylimidazolium dans l'acétonitrile ne montre qu'aucune évolution de la réaction après une agitation à la température durant 24h. Portée à reflux pendant 48h et après traitement de la réaction (filtration, lavage, séchage), on récupère un produit majoritaire qui n'est autre que le produit de départ.

La même procédure appliquée aux sels 2-bromo-1-méthylimidazolium (CS<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 25°C) a été concluante, et s'est traduite par la synthèse de toute une série de composés bi-cycliques méso-ioniques originaux, les thiazolo[3,2-*a*]imidazoles (**18a-h**).

L'addition de KSCN en présence de Et<sub>3</sub>N aux sels du 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazolium conduit à un produit correspondant à la substitution du brome en position 2 par le soufre, le dérivé de 2-(1-méthyl-2-thio-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-aryléthanone (**19a-b**), alors que celle d'arylamine fournit le bromure de 2-arylamino-1-méthyl-1*H*-imidazolium correspondant (**20a-e**) accompagné d'un second produit minoritaire (< 10%) identifié à la *N*-phénacyl-2-imidazolone (**21**).

De même plusieurs séries de dérivés d'imidazole poly-substitués hautement fonctionnalisés (**22a-f**, **23a-c**, **24a-c**, **25a-c** et **26a-c**) ont été préparés par une réaction de *N*-alkylation des dérivés de 4,5-dihalogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole. Ces composés ont été soumis à une évaluation de leur activité antimicrobienne envers des souches bactériennes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa*), une souche phytopatogène (*Pseudomonas syringae*), et une levure (*Pichia caribbica*). L'analyse des résultats montre que pratiquement aucune zone de croissance des microorganismes testés n'a été observée (pas de zone d'inhibition) pour les 4,5-dihalogénoimidazoles (composés **23a-c**, **24a-c**, **25a-c** et **26a-c**), et une faible zone d'inhibition (6.5-9 mm) pour les dérivés de 2,4,5-tribromoimidazole (composés **22a-f**), traduisant une activité antibactérienne relativement modérée par comparaison avec celle de la Spiramycine prise comme antibiotique de référence. L'utilisation de la méthode des puits conduit aux mêmes résultats.

Pour ce faire nous avons adapté un nouveau procédé de préparation des disques qui consiste en un remplacement des disques en papier Wattman par des pastilles solides contenant un adsorbant (neutre, inactif et qui peut être compacté sous haute pression pour former des disques de diamètre 6 mm) en KBr ou en peptone selon la nature de la souche utilisée. L'analyse des résultats obtenus par la méthode de diffusion des disques montre que les composés les plus performants sont les dérivés de 2,4,5-tribromoimidazole **7** et **22d**, et à un degré moindre le 2,4,5-tribromo-1-éthyl-1*H*-imidazole (**8d**). Ces résultats se trouvent confirmés par l'étude de la détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI ou MIC).

La deuxième partie de ce travail concerne la préparation de composés hybrides 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-hétérocycle originaux. Toute une variété de composés poly-hétérocycliques possédant comme structure de base le motif 1-méthyl-1*H*-benzimidazole a été préparée à partir du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldéhyde (**30**). Des hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées tel que des 4*H*-pyranes (**31-33**), chromènes (**34**), benzochromènes (**35-36**), 1,4-dihydropyridines (**38-39**), quinazolines (**40-41**), pyridines (**42a-c**) et autres pyrrolidines (**44-45**) ont été greffés en position 2 du noyau 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole, en utilisant des méthodes adéquates et appropriées.

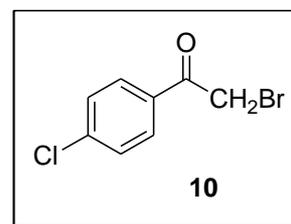
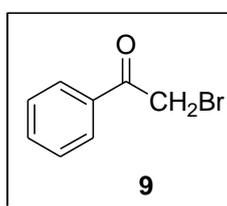
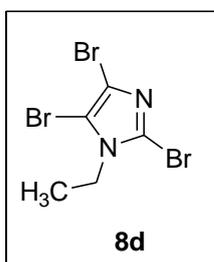
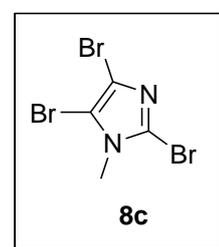
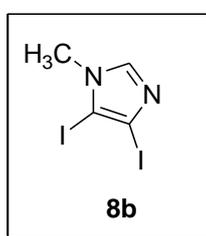
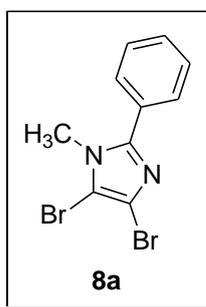
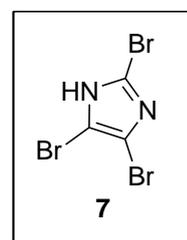
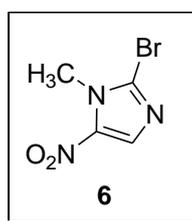
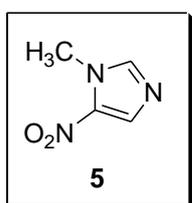
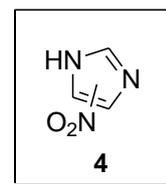
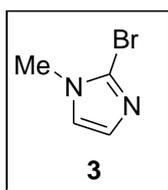
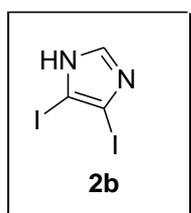
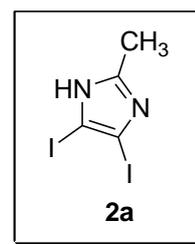
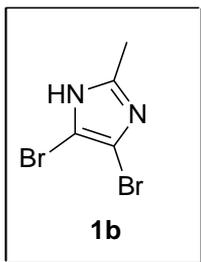
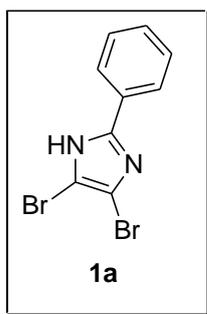
De même la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*) a été explorée, et trois composés hybrides benzimidazole-tacrine (**46-48**) ont été préparés.

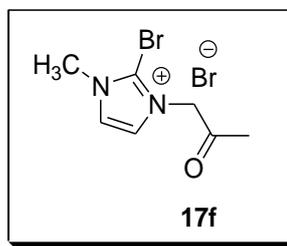
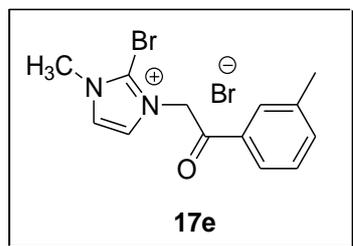
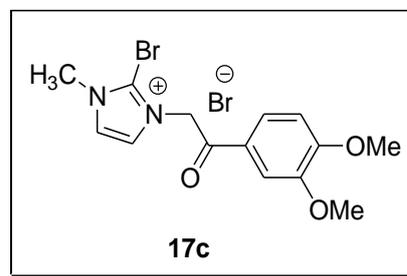
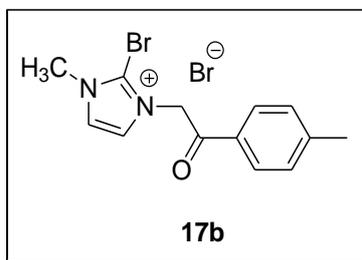
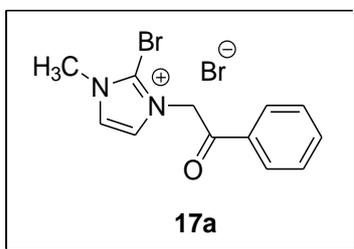
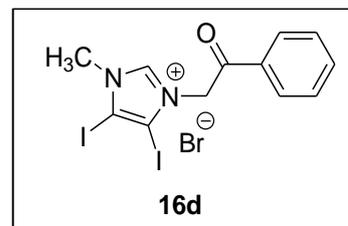
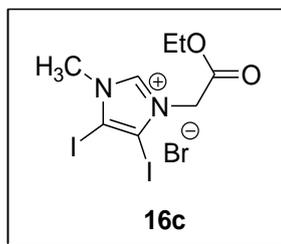
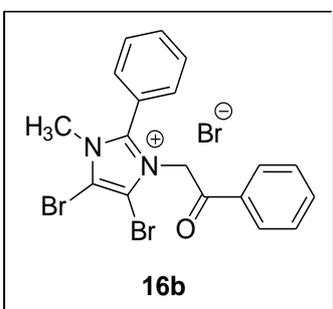
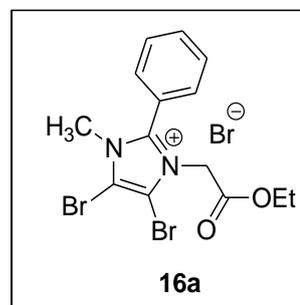
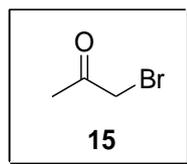
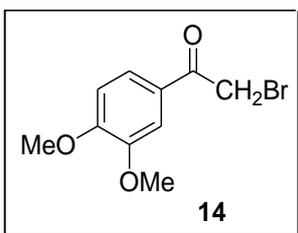
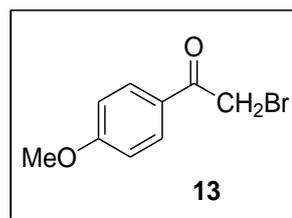
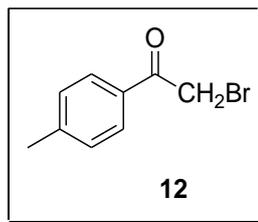
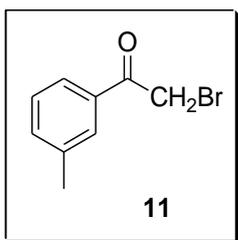
Cette partie a été clôturée par une étude préliminaire de l'activité biologique de quelques composés hybrides, les dérivés de (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-pyrane (**31-33**) dans l'objectif de déterminer une éventuelle relation structure-activité (SAR). Ces composés qui ne diffèrent entre eux que par la nature du groupement fonctionnel porté par le noyau 4*H*-pyrane (ester, acétyle et cétone cyclique) ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur hépatotoxicité envers les cellules hépatiques HepG2 en utilisant la Tacrine comme référence pour la comparaison,

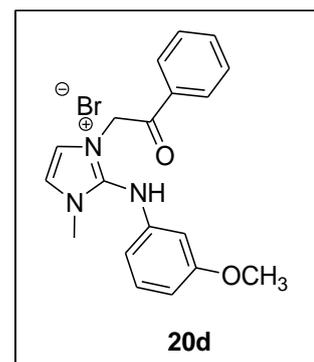
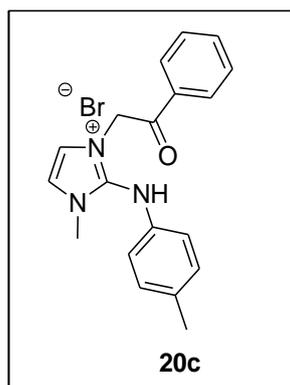
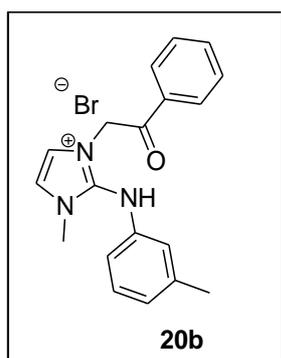
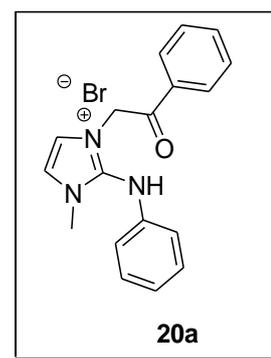
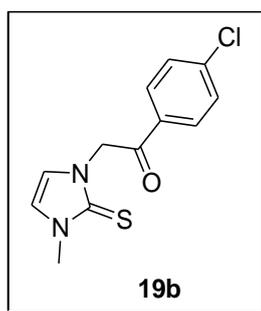
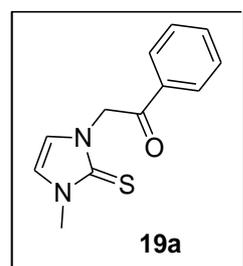
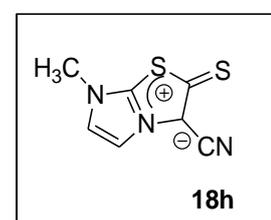
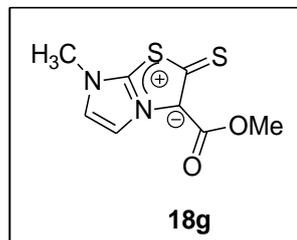
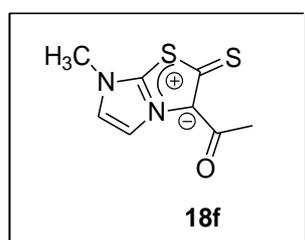
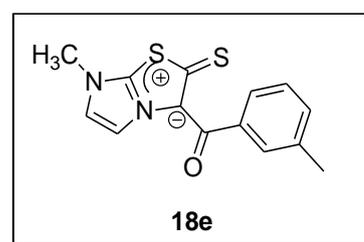
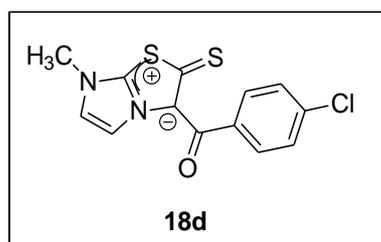
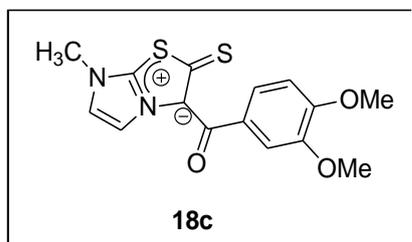
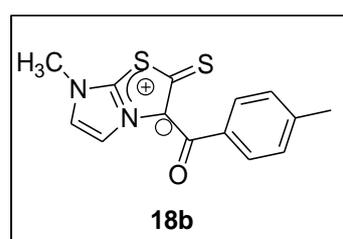
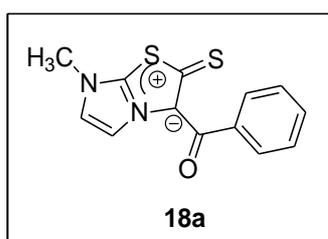
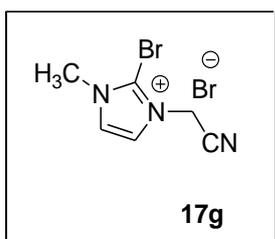
L'analyse des résultats obtenus montre qu'une corrélation peut être mise en évidence, et qu'il existe une relation structure-activité mettant en évidence la nature de la substitution du cycle 4*H*-pyrane et l'activité hépatotoxique. Le 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile (**32**) porteur d'une cétone cyclique, est beaucoup moins cytotoxique que ses analogues porteurs de fonction ester (**31**) et acétyle (**33**), et que pour les composés testés la viabilité des cellules hépatiques HepG2 est nettement supérieure à celle de la *Tacrine*.

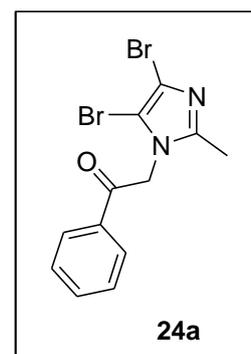
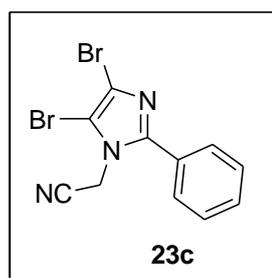
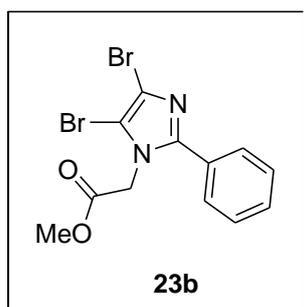
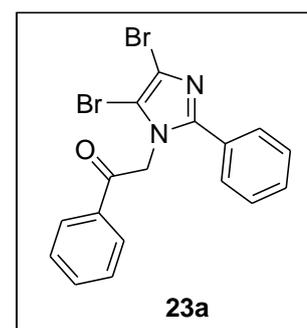
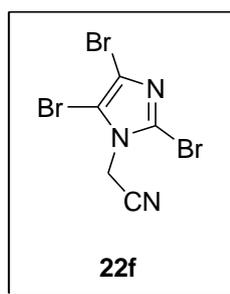
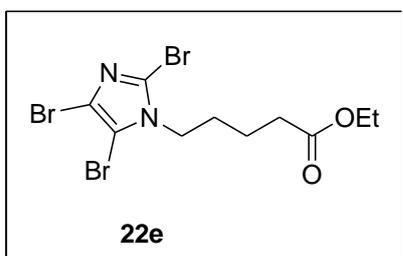
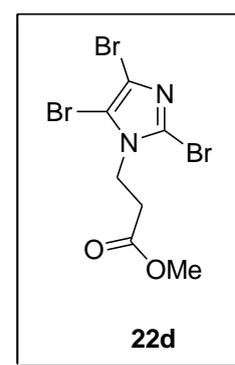
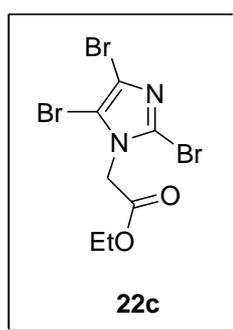
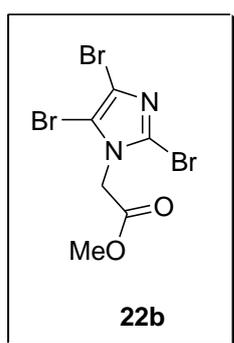
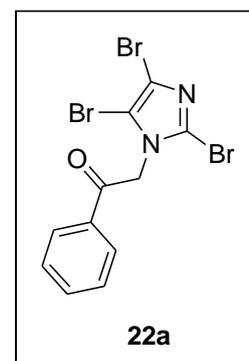
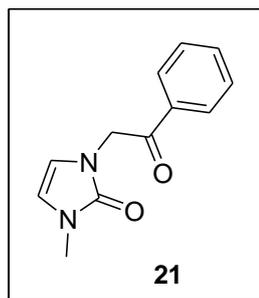
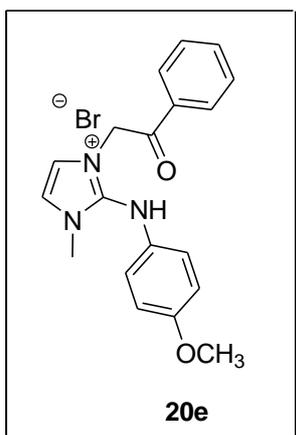
Les rendements sont bons dans la majorité des cas, et tous les composés synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), et pour certains d'entre eux la structure a été confirmée par diffraction des rayons X et autre analyse élémentaire.

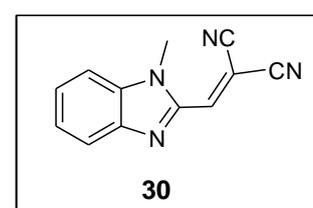
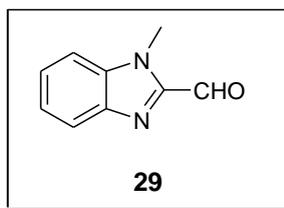
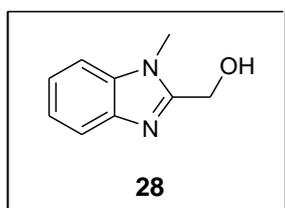
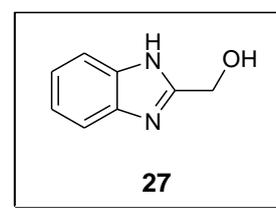
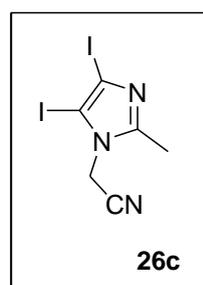
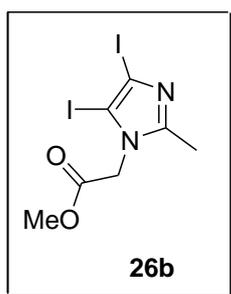
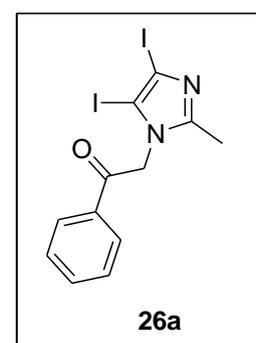
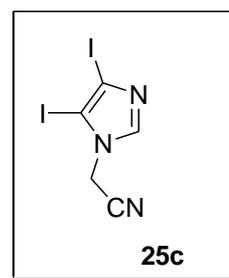
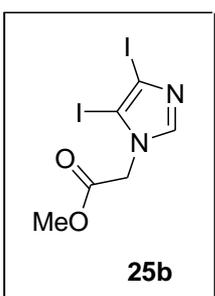
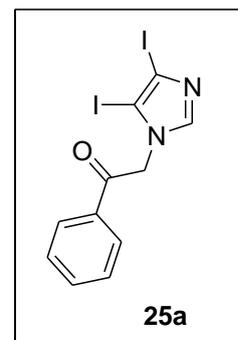
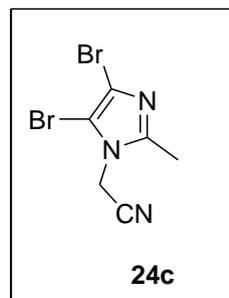
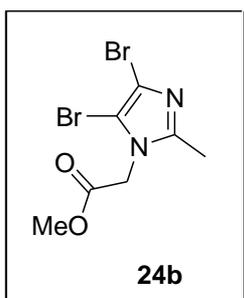
« *FORMULAIRE* »

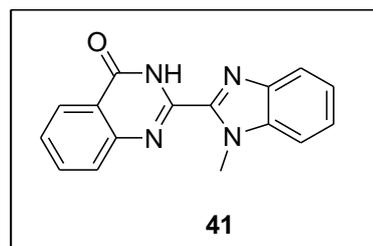
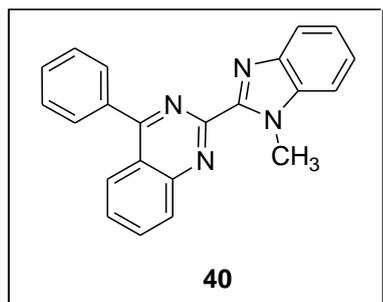
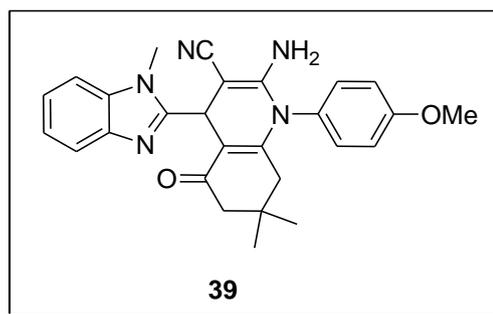
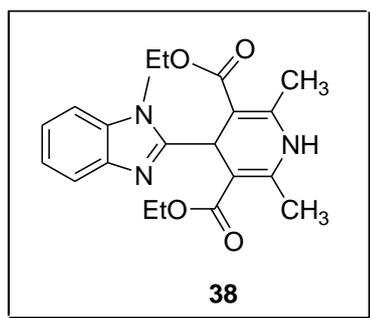
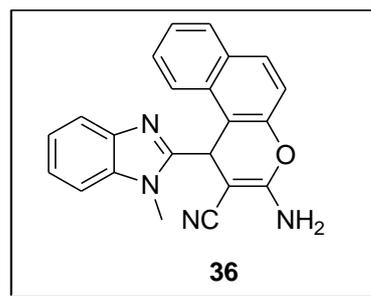
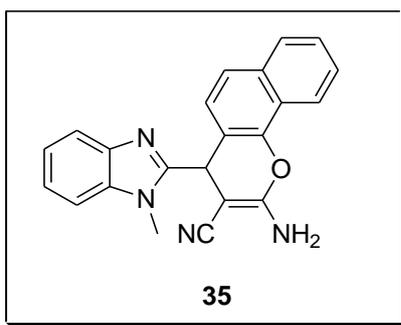
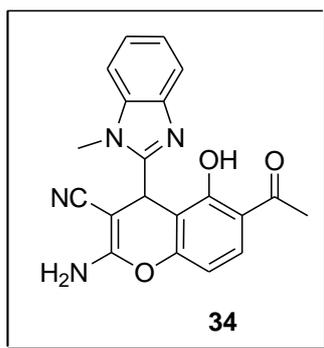
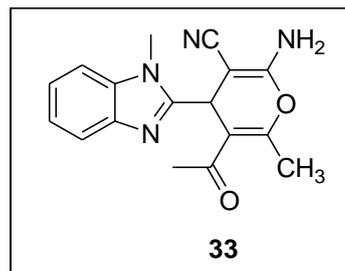
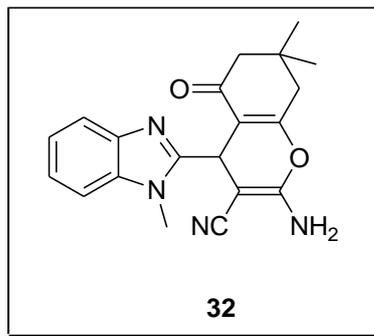
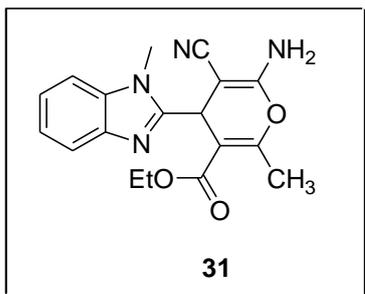


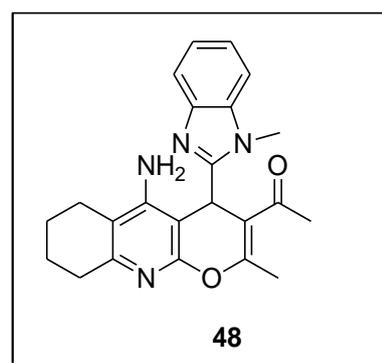
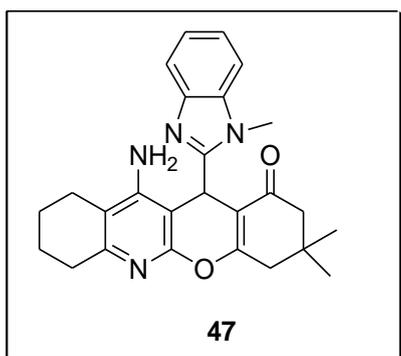
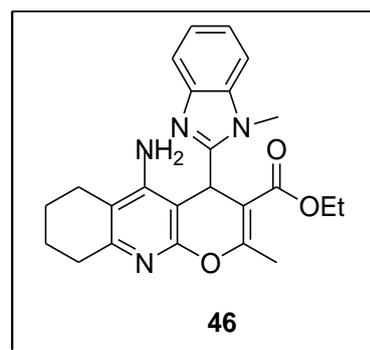
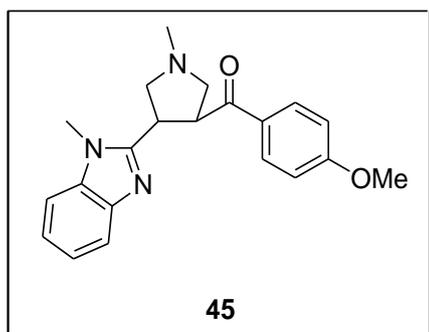
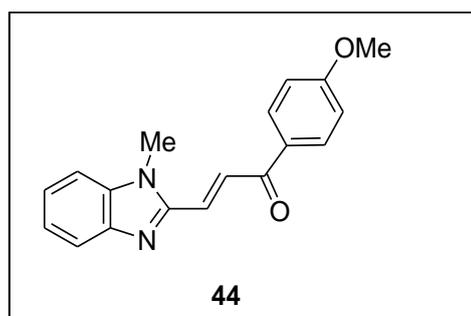
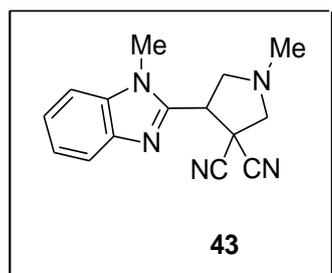
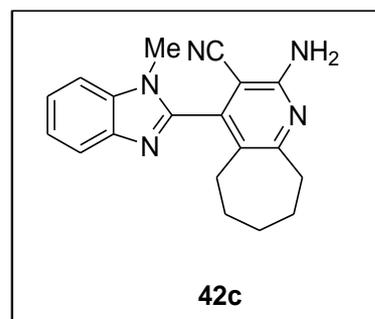
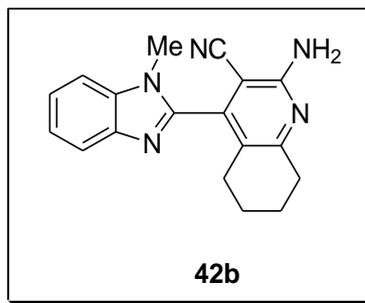
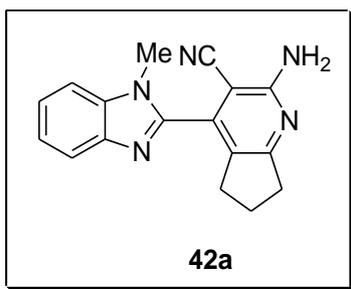




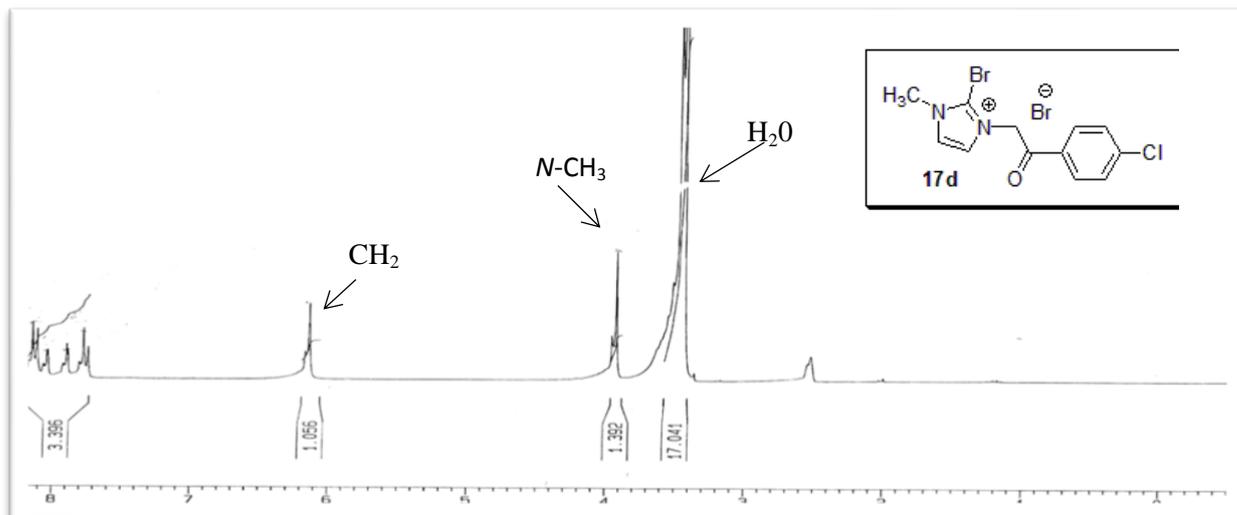




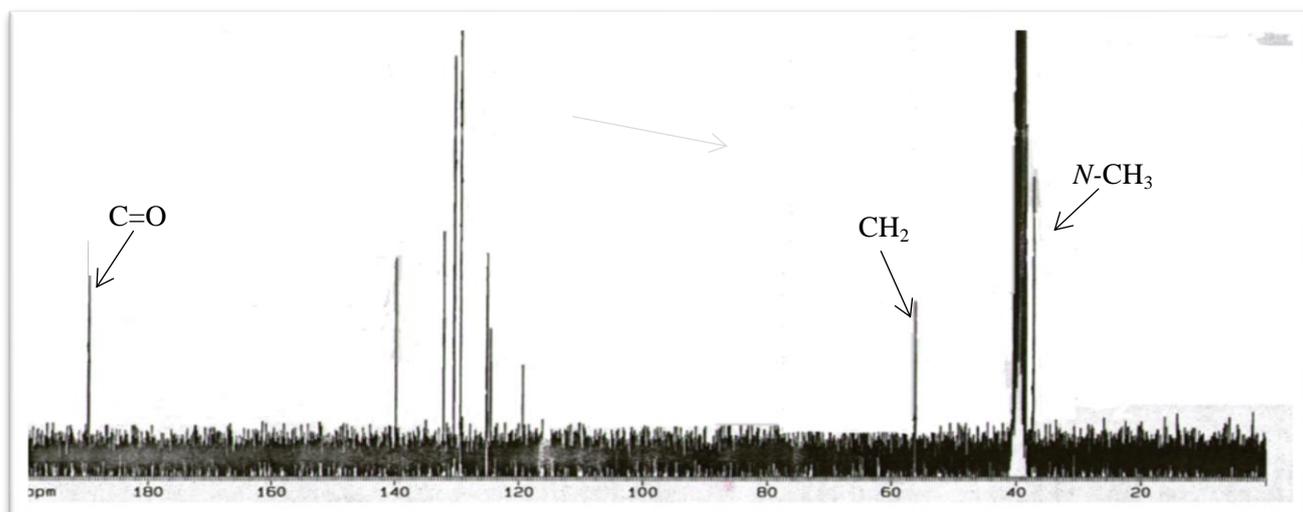




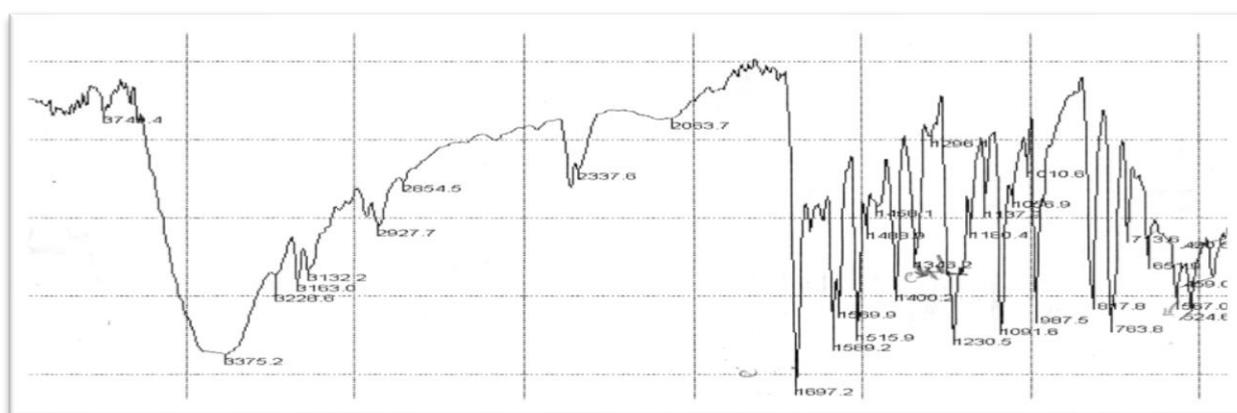
« *ANNEXE* »



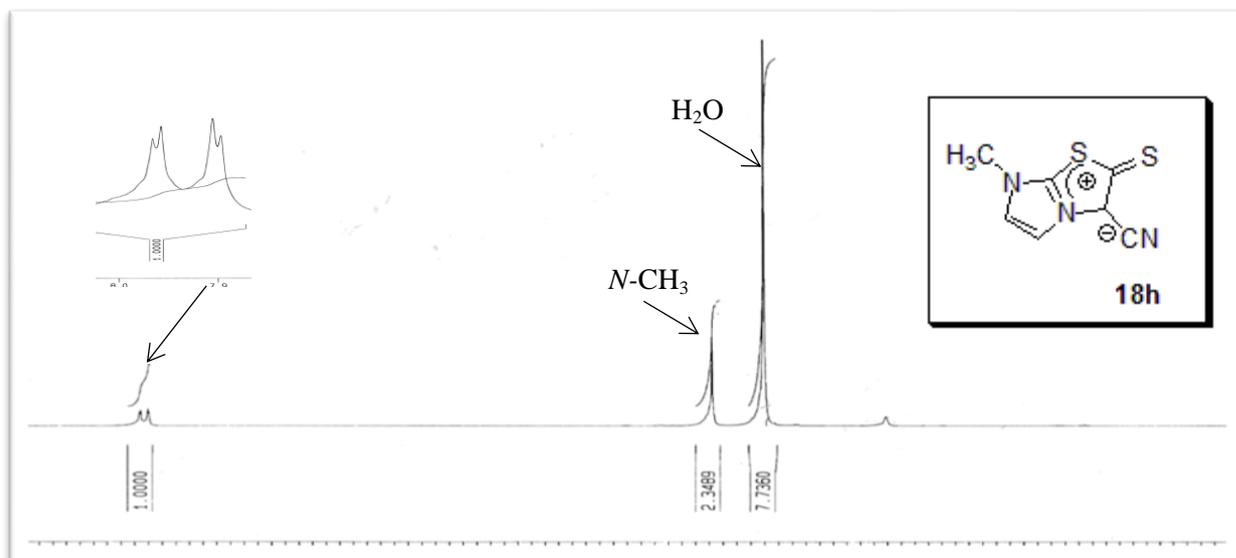
Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( 250 MHz, DMSO) du composé 17d



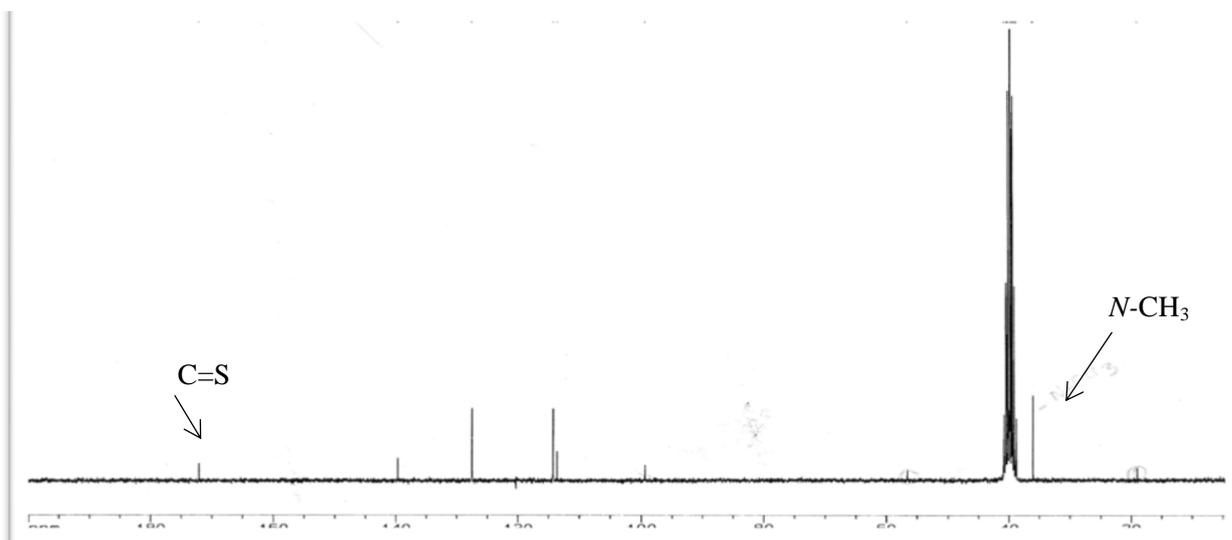
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( 62.5 MHz, DMSO) du composé 17d



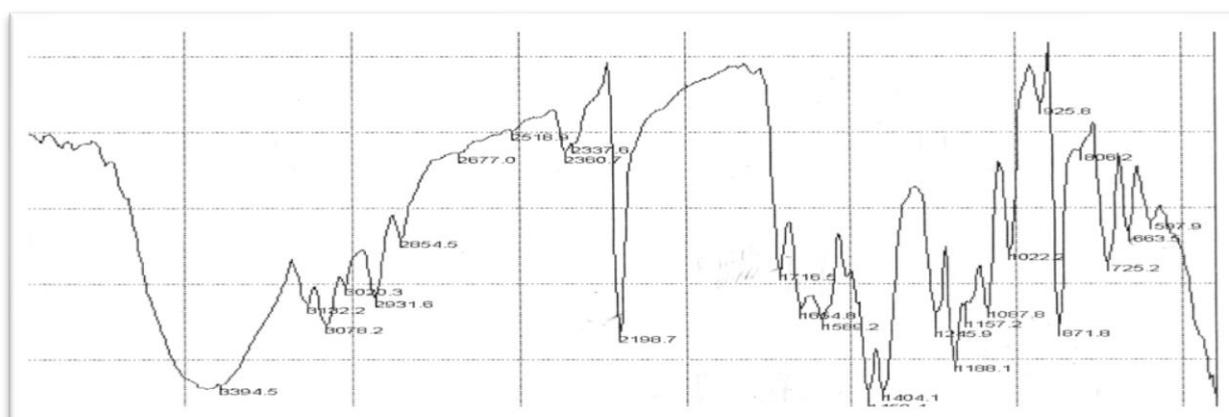
Spectre IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) du composé 17d



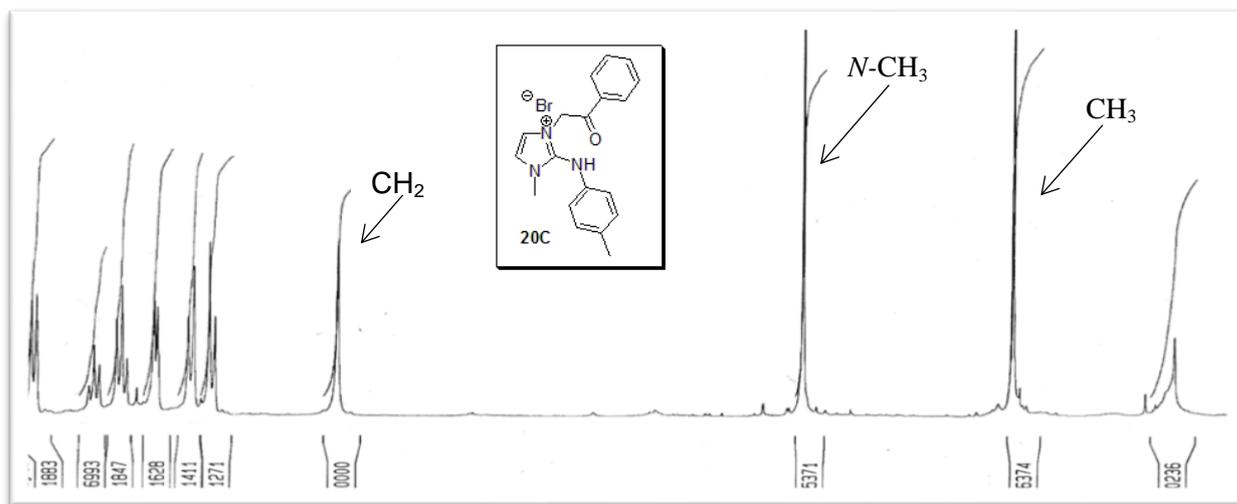
Spectre RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO) du composé 18h



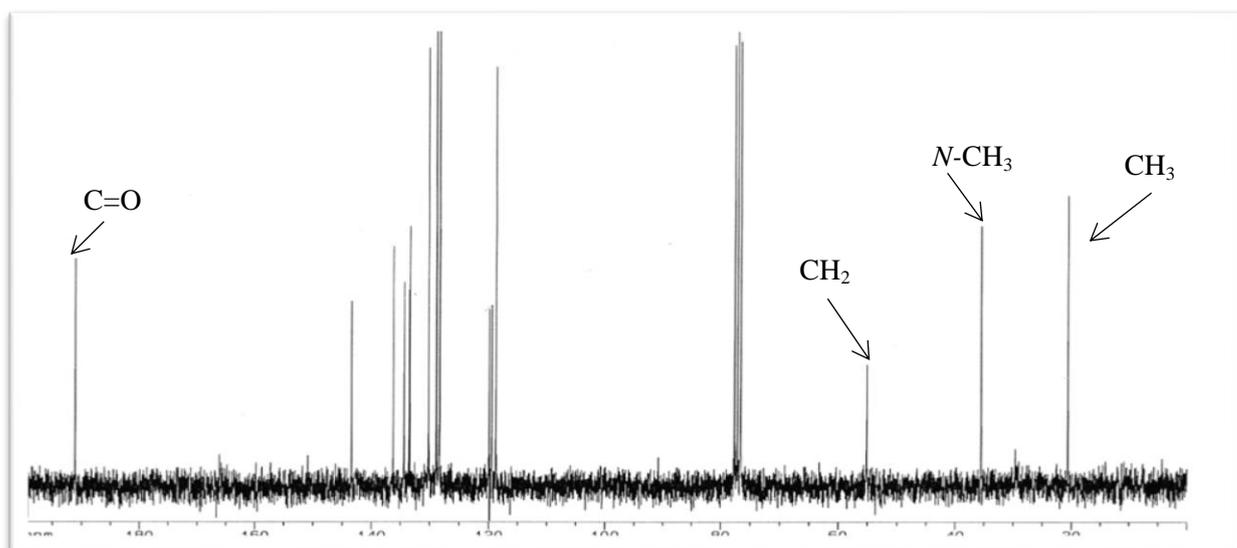
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz, DMSO) du composé 18h



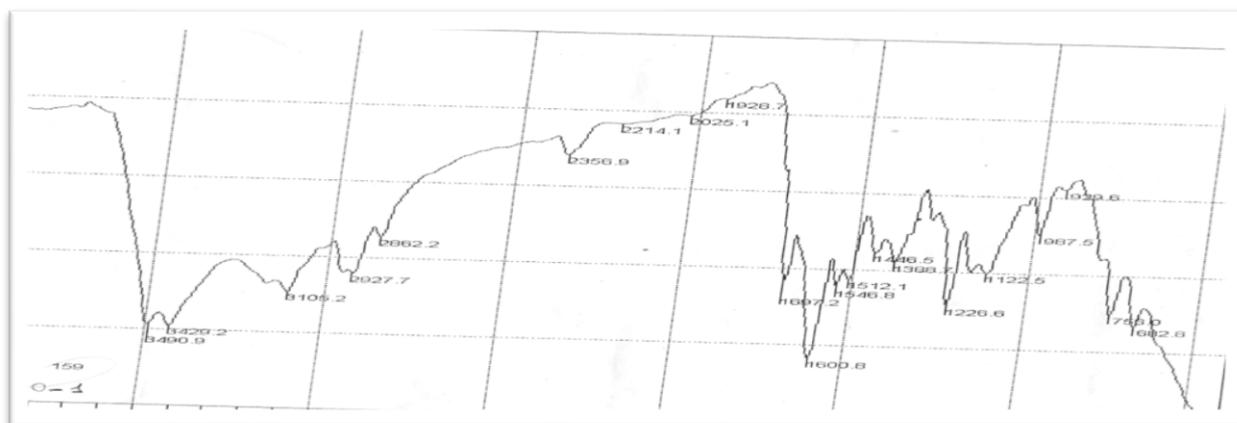
Spectre IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) du composé 18h



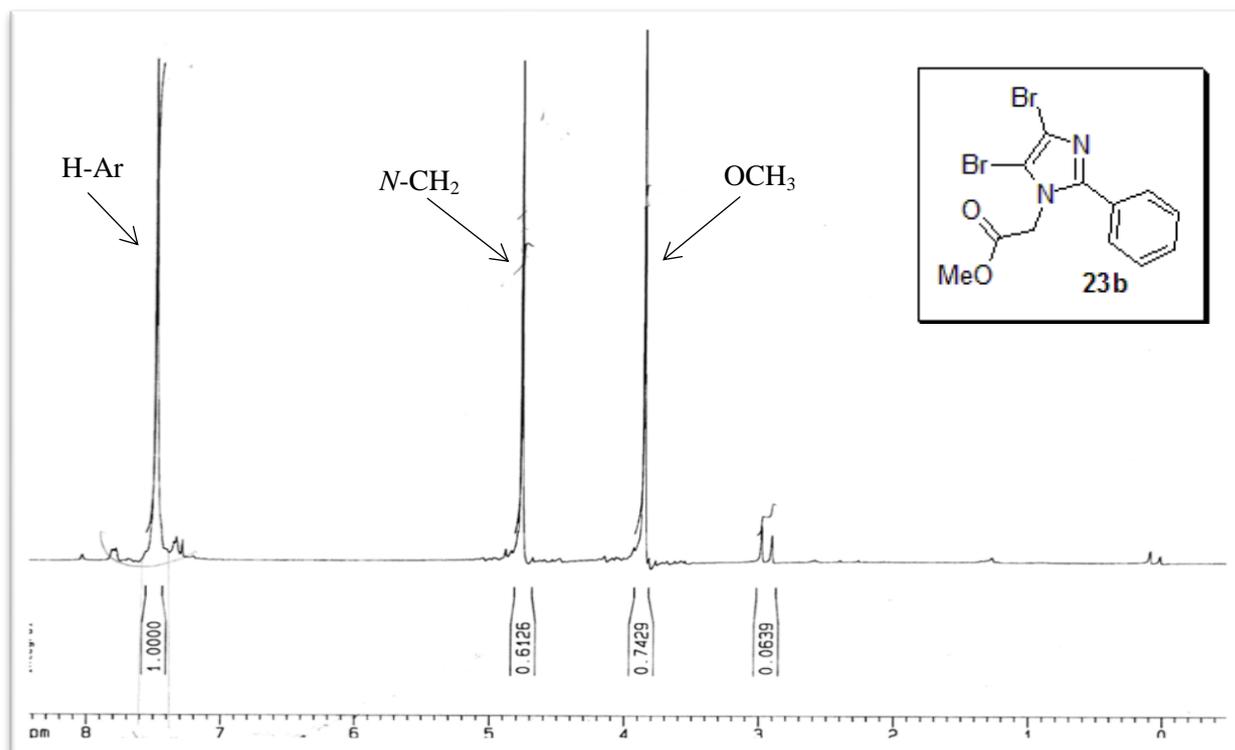
Spectre RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 20c



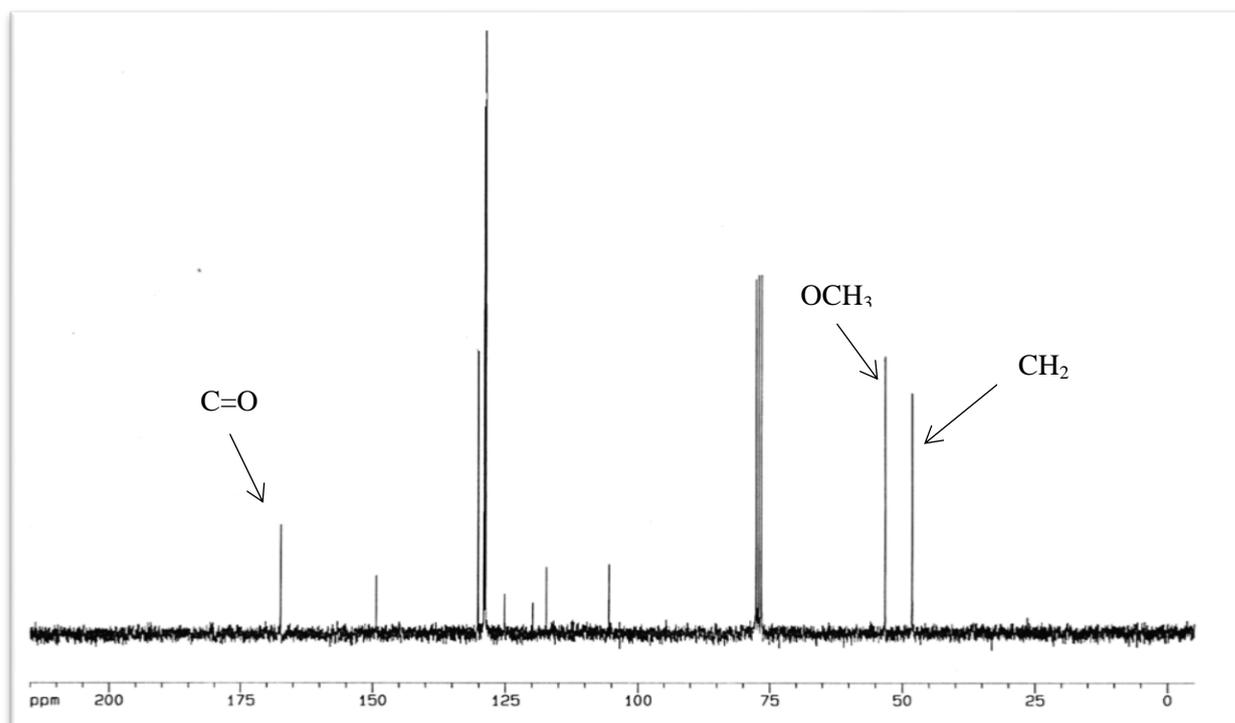
Spectre RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 20



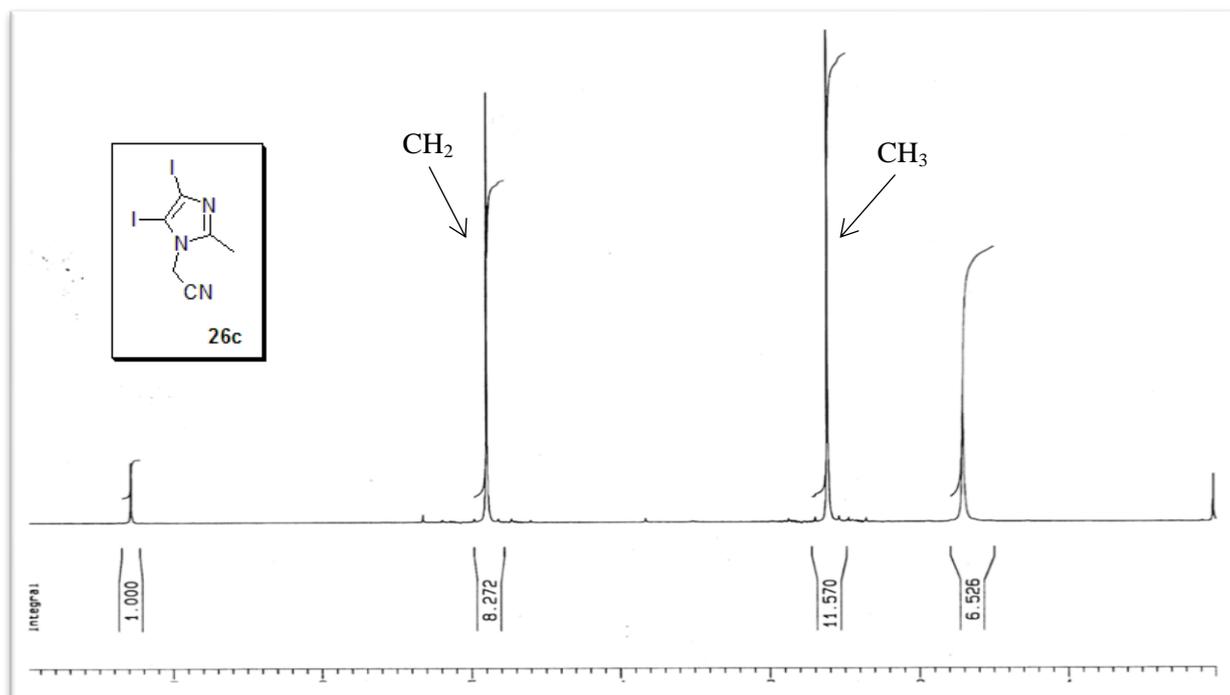
Spectre IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) du composé 20c



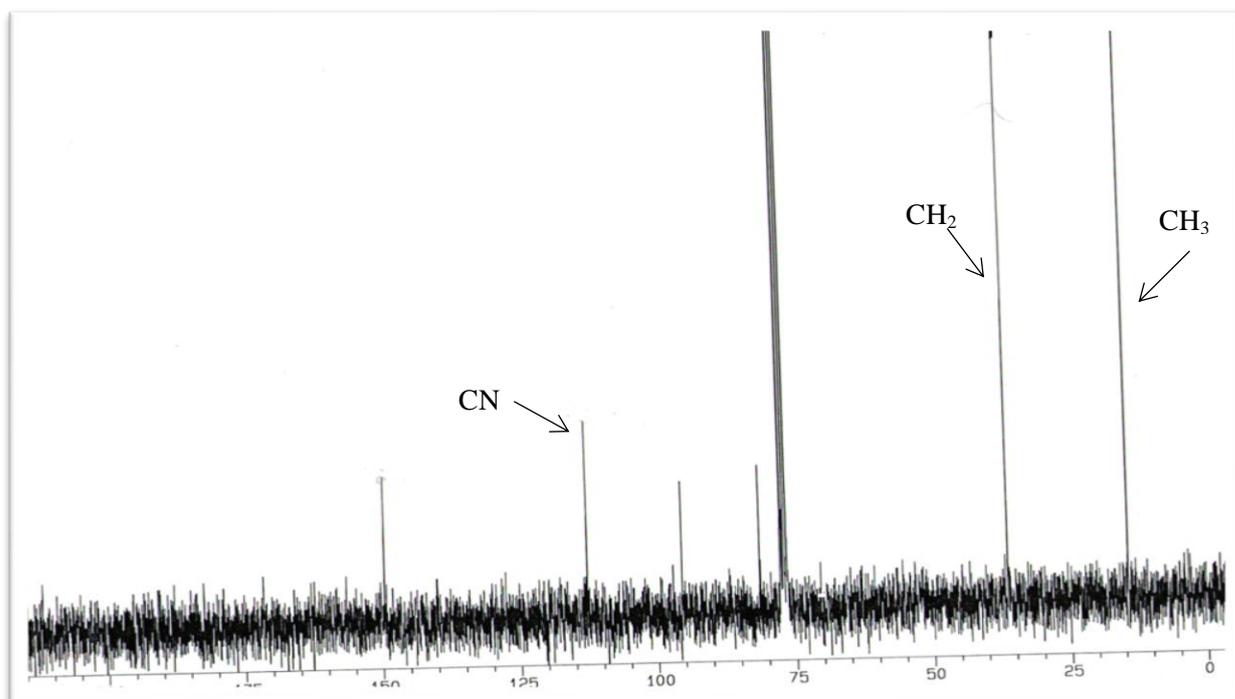
Spectre RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 23b



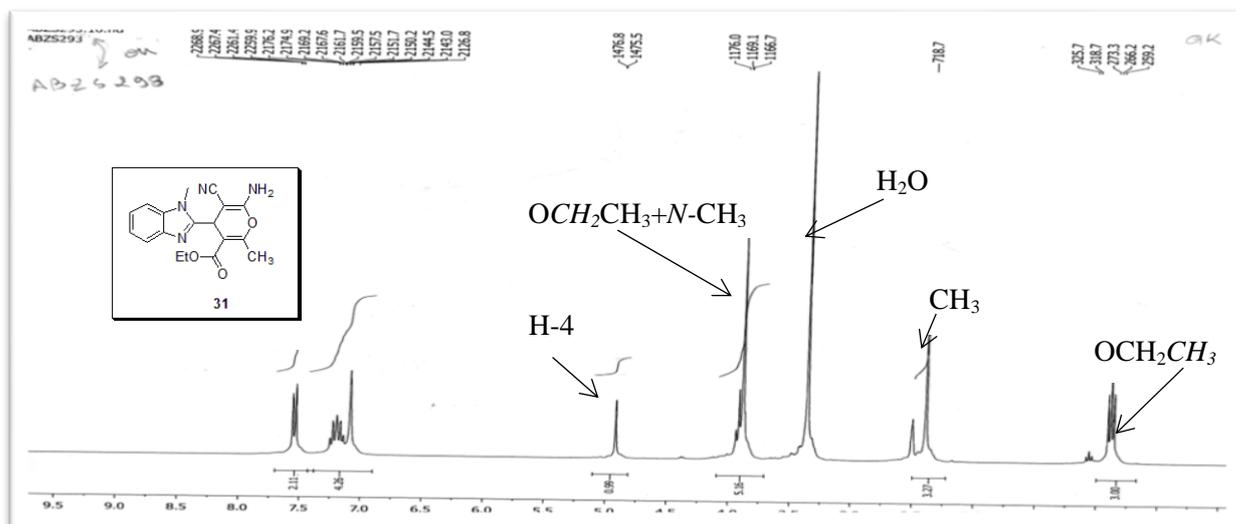
Spectre RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 23b



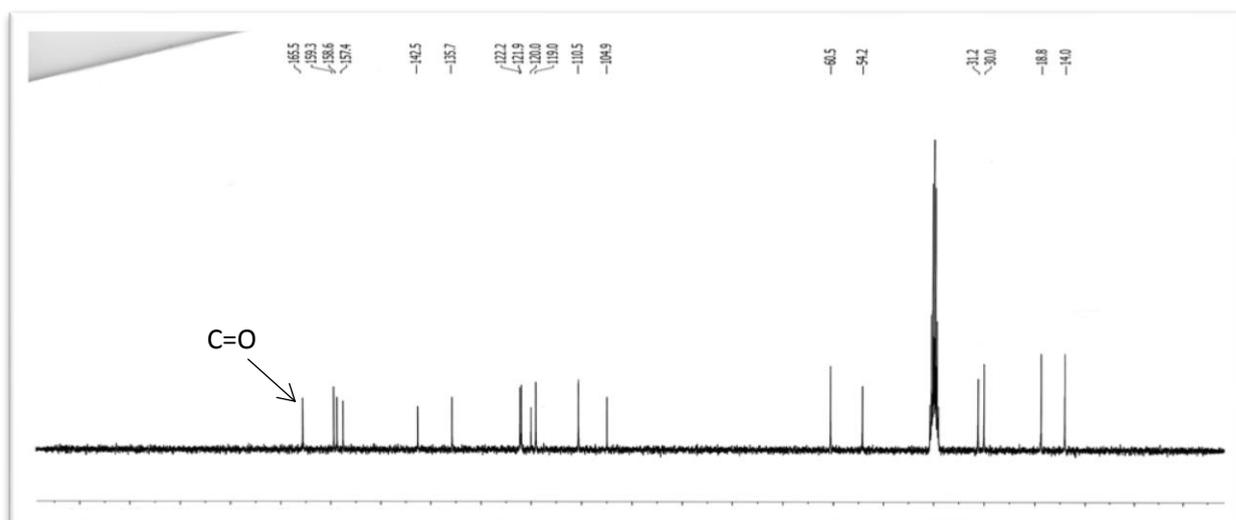
Speetre RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 26c



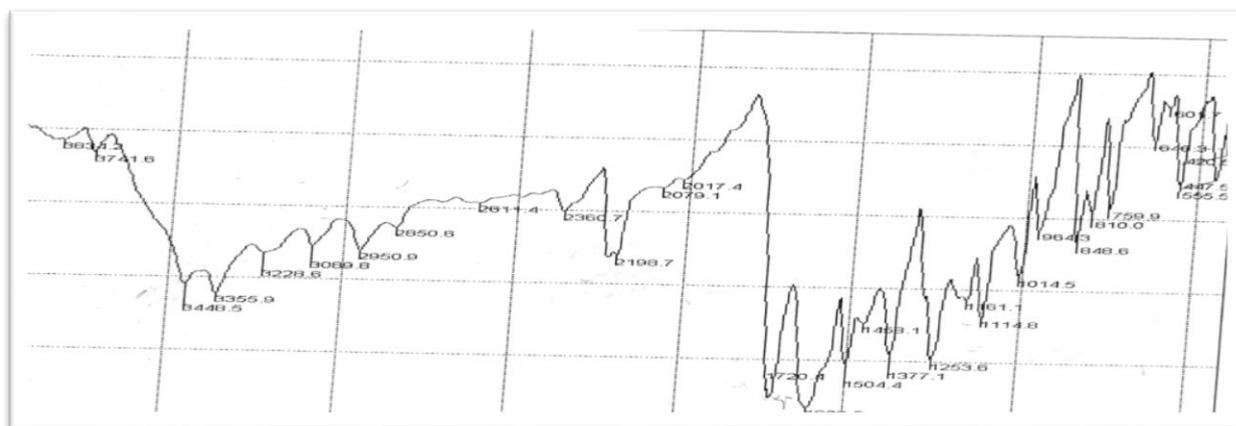
Speetre RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 26c



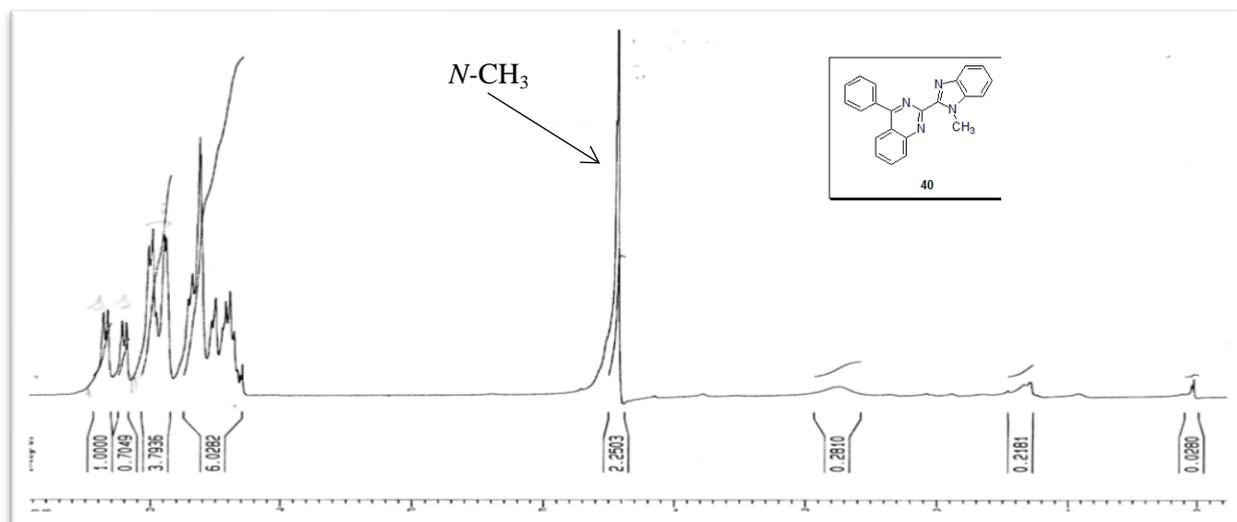
Speetre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) du composé 31



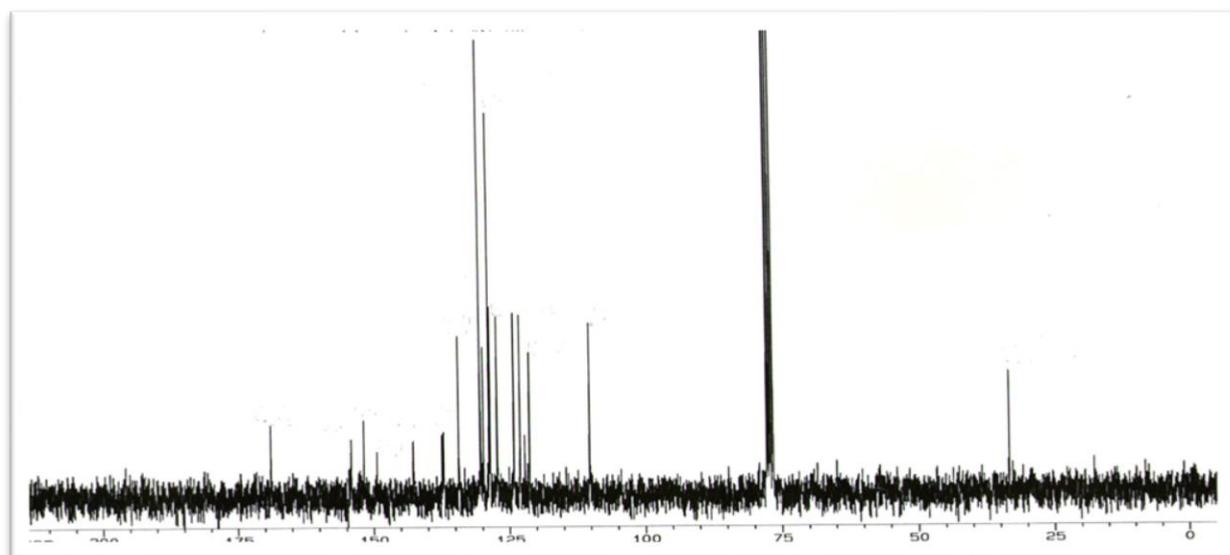
Speetre RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, DMSO) du composé 31



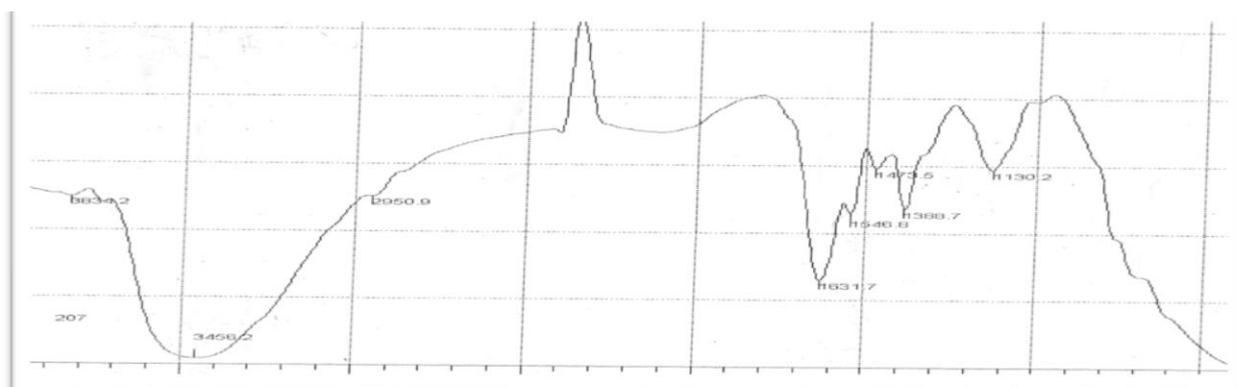
Speetre IR v<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) du composé 31



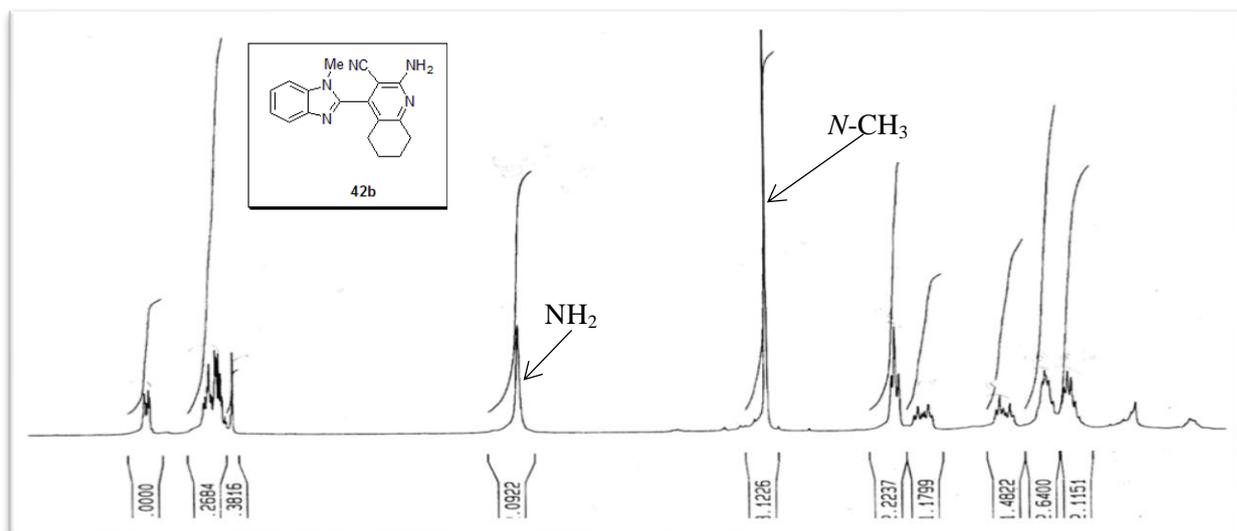
Speetre RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 40



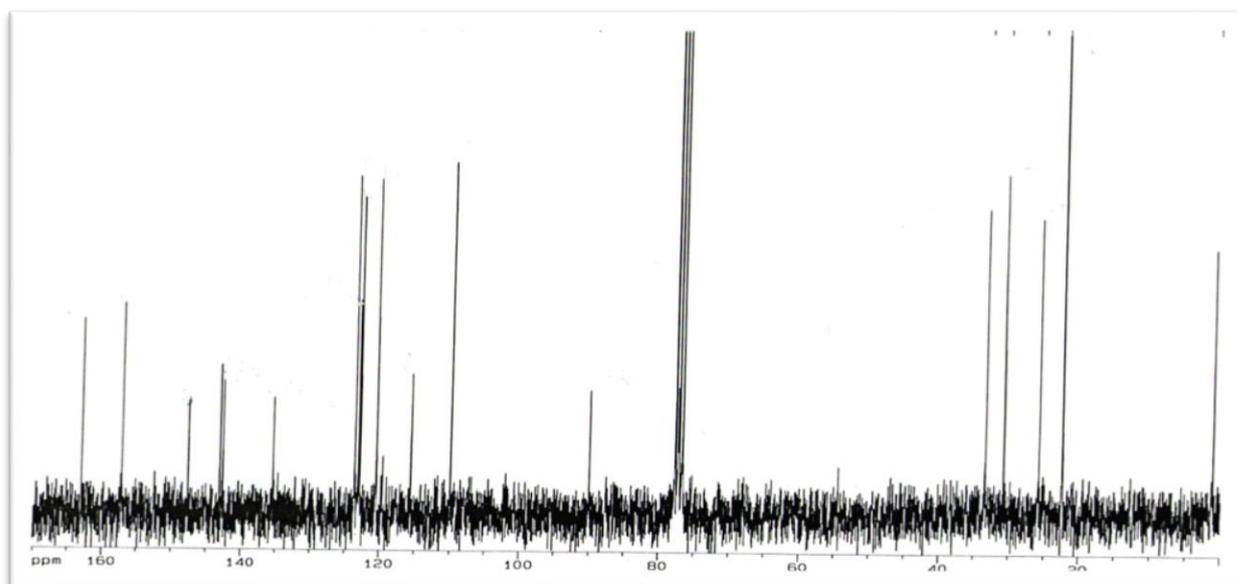
Speetre RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 40



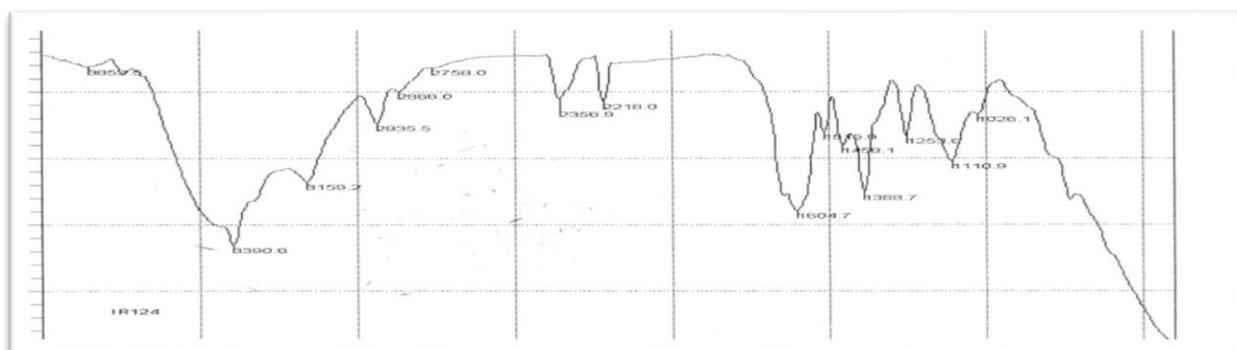
Speetre IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) du composé 40



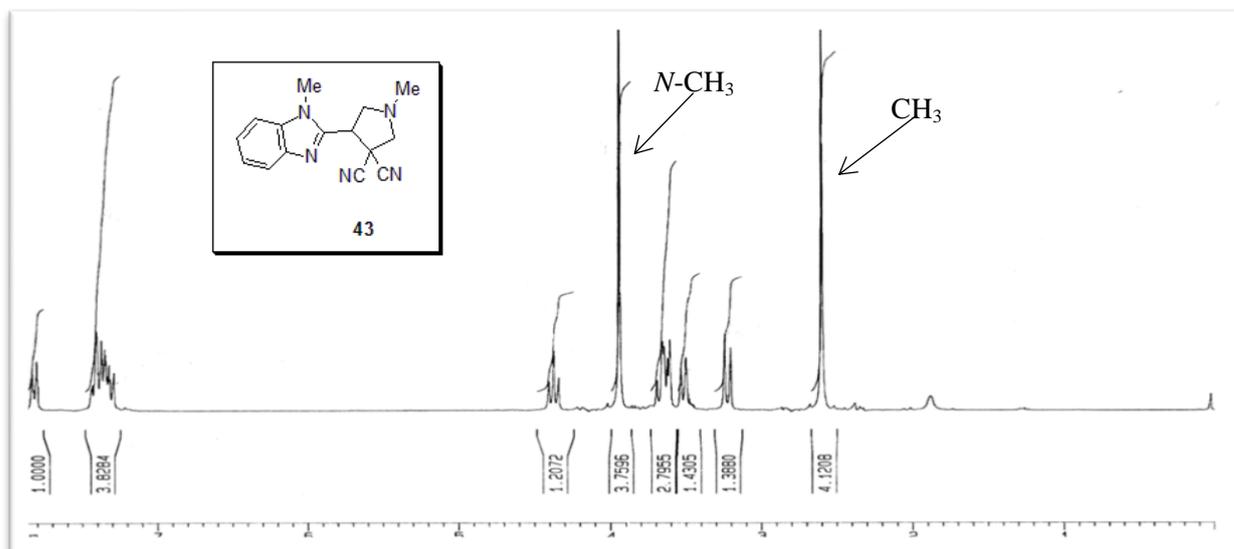
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 42b



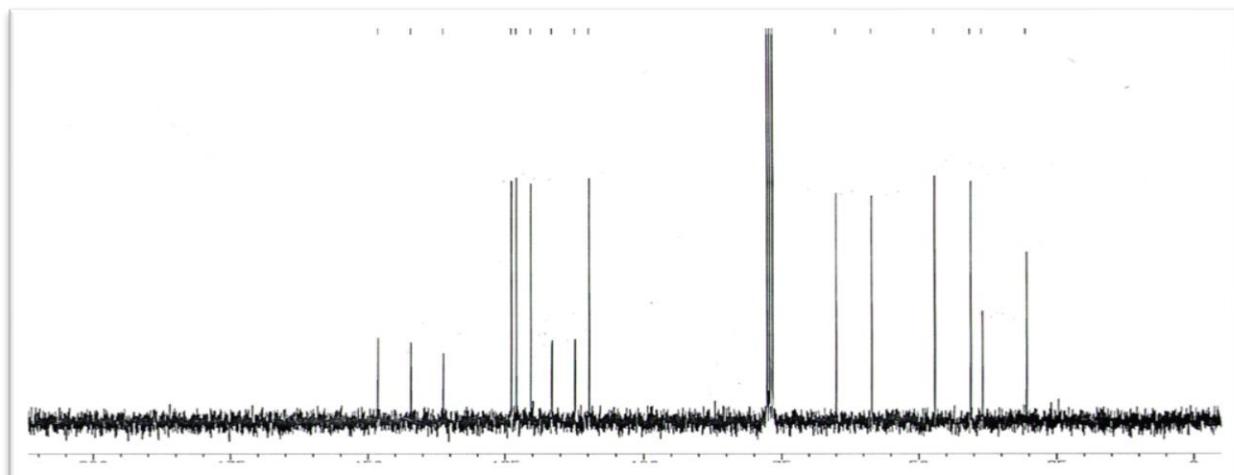
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 42b



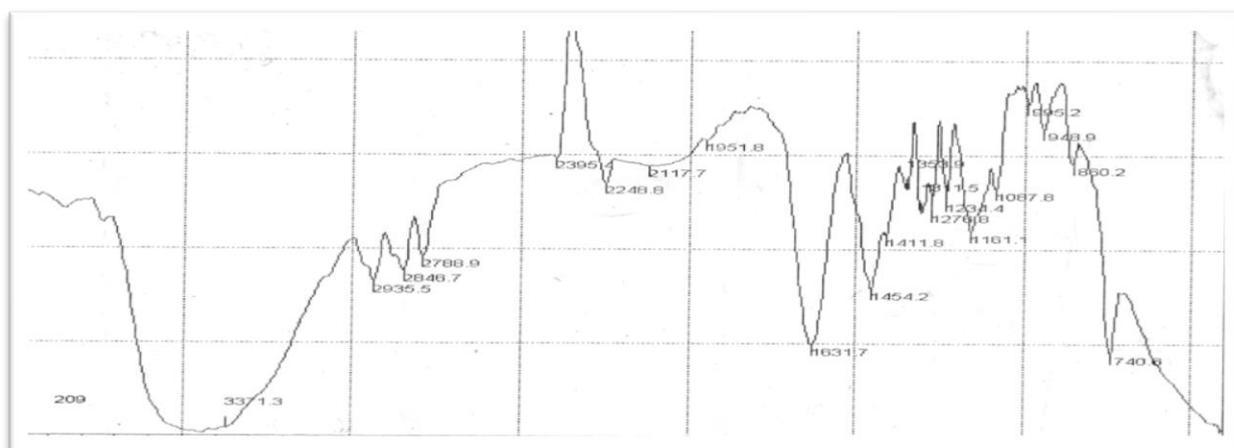
Spectre IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) du composé 42b



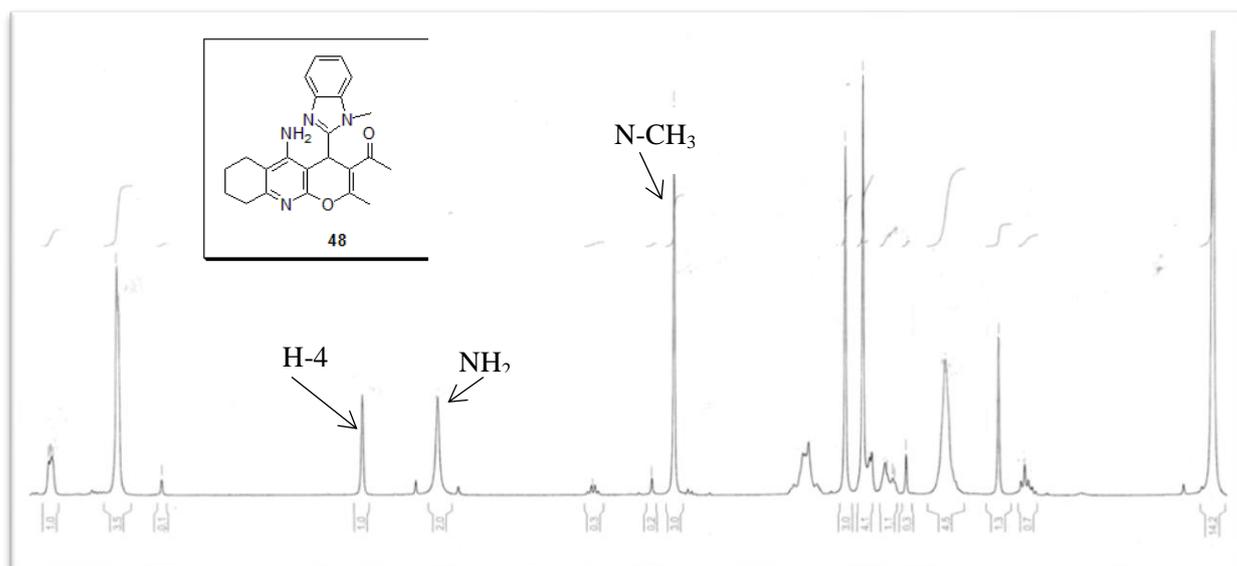
Speetre RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 43



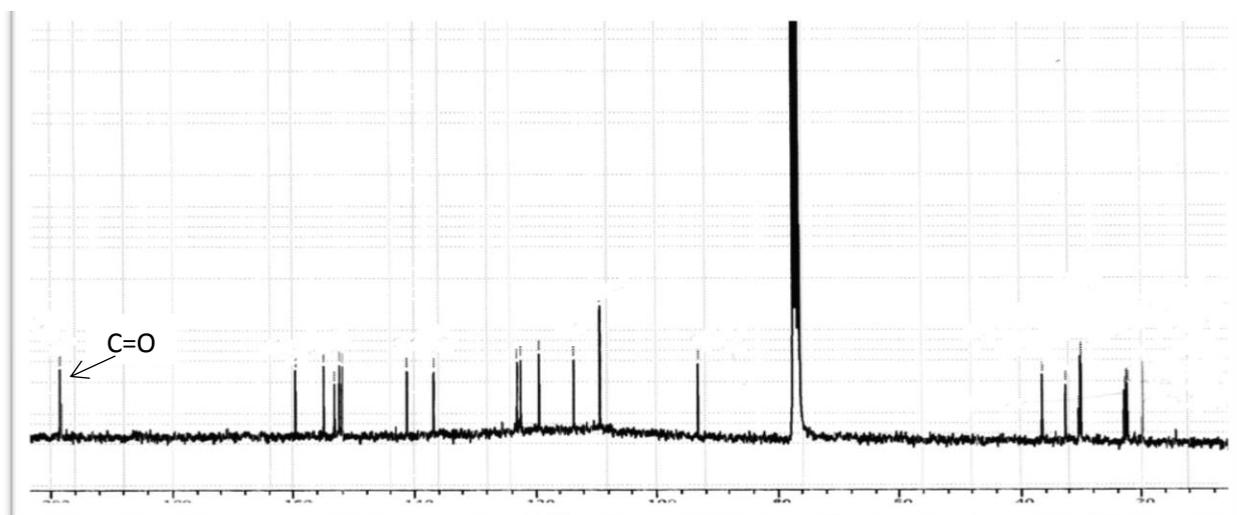
Speetre RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 43



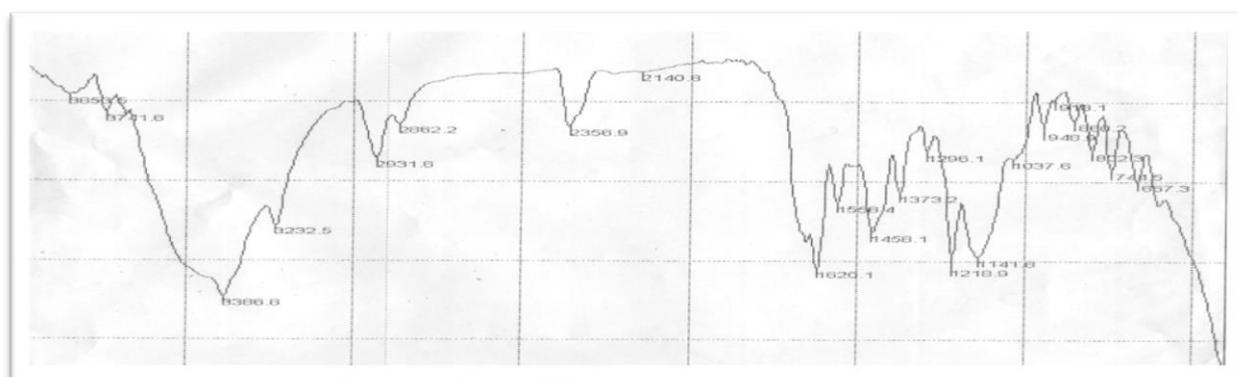
Speetre IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) du composé 43



Spectre RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 48



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé 48



Spectre IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) du composé 48

**« RESUMES »**

**Résumé :**

Un certain nombre de matériaux de base, les dérivés d'halogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole tel que le 2-bromo-1-méthylimidazole (**3**), le 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole (**6**), le 2,4,5-tribromoimidazole (**7**), et les 4,5-dibromo(diiodo)-*N*-alkyl-1-méthylimidazoles différemment substitués en position 2 (**8a-d**) ont été préparés, en utilisant des réactions diverses et variées tel que l'halogénéation (bromation et iodation), la nitration, la *N*-alkylation, et la bromation sélective.

Une réaction de quaternisation nous a permis de préparer toute une variété de sels d'imidazolium porteurs de groupement électroattracteur sur l'azote quaternaire tel que les bromures de 4,5-dibromo(diiodo)-1-méthylimidazolium (**16a-d**), et toute une série de bromure de 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazolium (**17a-g**) en utilisant comme matériau de départ le 2-bromo-1-méthylimidazole. Aucune évolution de la réaction n'est observée lors de la réaction de quaternisation du 2-bromo-5-nitro-1-méthylimidazole (**6**). La réactivité de ces sels d'imidazolium a été ensuite étudiée.

L'addition de CS<sub>2</sub> en présence d'Et<sub>3</sub>N aux sels de 4,5-dihalogéno-1-méthyl-1*H*-imidazolium dans l'acétonitrile ou le dioxanone montre qu'aucune évolution de la réaction, on récupère un produit majoritaire qui n'est autre que le produit de départ. La même procédure appliquée aux sels 2-bromo-1-méthyl-1*H*-imidazolium (CS<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 25°C) a été concluante, et s'est traduite par la synthèse de toute une série de composés bi-cycliques méso-ioniques originaux : les thiazolo[3,2-*a*]imidazoles (**18a-h**), alors que l'addition de KSCN en présence de Et<sub>3</sub>N conduit à un produit correspondant à la substitution du brome en position 2 par le soufre, le dérivé de 2-(1-méthyl-2-thio-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-aryléthane (**19a-b**). L'addition d'arylamine fournit le bromure de 2-arylamino-1-méthylimidazolium correspondant (**20a-e**) accompagné d'un second produit minoritaire (< 10%) identifié à la *N*-phénacyl-2-imidazolone (**21**).

De même plusieurs séries de dérivés d'imidazole poly-substitués hautement fonctionnalisés (**22a-f**, **23a-c**, **24a-c**, **25a-c** et **26a-c**) ont été préparés par une réaction de *N*-alkylation des dérivés de 4,5-dihalogéno-1-méthyl-1*H*-imidazole, puis soumis à une évaluation de leur activité antimicrobienne.

Toute une variété de composés poly-hétérocycliques originaux, des dérivés de 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole associés en position 2 à des hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées tel que des 4*H*-pyranes (**31-33**), chromènes (**34**), benzochromènes (**35-36**), 1,4-dihydropyridines (**38-39**), quinazolines (**40-41**), pyridines (**42a-c**) et autres pyrrolidines (**44-45**) en utilisant des méthodes adéquates et appropriées, ont été préparés à partir du 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde (**30**). De même la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine (médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*) a été explorée et trois composés hybrides benzimidazole-tacrine (**46-48**) ont été préparés.

Les rendements sont bons dans la plupart des cas. Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) et pour certains d'entre eux et pour certains d'entre eux leur structure a été confirmée par diffraction des rayons X, spectrométrie de masse et autre analyse élémentaire.

**Mots-clé :** imidazole, halogénéation, benzimidazole, *N*-méthylation, réaction d'addition-hétérocyclisation, poly-hétérocycles, activité biologique

**Abstract:**

A number of halo-1-methyl-1*H*-imidazole derivatives as basis materials such as 2-bromo-1-methylimidazole (**3**), 2-bromo-5-nitro-1-methylimidazole (**6**), 2,4,5-tribromoimidazole (**7**), and 4,5-dibromo(diiodo)-*N*-alkyl-1-méthylimidazoles differently substituted at position 2 (**8a-d**), were prepared using various and appropriate methods as halogenation reaction (bromination and iodination), nitration, *N*-alkylation, and selective bromination.

A quaternization reaction allowed us to prepare a variety of imidazolium salts carriers an electron-withdrawing group on the quaternary nitrogen, such as bromides of 4,5-dibromo (diiodo)-1-methyl-1*H*-imidazolium (**16a-d**), and a range of 2-bromo-1-methyl-1*H*-imidazolium bromide (**17a-g**), using as starting material 2-bromo-1-methyl-1*H*-imidazole. No evolution of the reaction was observed during the quaternization reaction of 2-bromo-5-nitro-1-methyl-1*H*-imidazole (**6**). The reactivity of these imidazolium salts has been then studied.

The addition of CS<sub>2</sub> in the presence of Et<sub>3</sub>N to the 4,5-dihalo-1-methyl-1*H*-imidazolium salts in acetonitrile or dioxane, shows no progress of the reaction, recovering the starting material as a major product. The same procedure applied to 2-bromo-1-methyl-1*H*-imidazolium salts (CS<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C) was successful and resulted in the synthesis of a series of original bi-cyclic meso-ionic compounds: thiazolo[3,2-*a*]imidazoles (**18a-h**), while the addition of KSCN in the presence of Et<sub>3</sub>N leads to a product corresponding to the substitution of the bromine at the 2-position by sulfur, the 2-(1-méthyl-2-thio-1,2-dihydroimidazol-3-yl)-1-aryléthanone (**19a-b**). Addition of arylamine provides the corresponding 2-arylamino-1-methyl-1*H*-imidazolium bromide (**20a-e**) along as a second minor product (<10%) identified to the *N*-phenacyl-2-imidazolone (**21**).

Similarly, several series of highly functionalized poly-substituted imidazole derivatives (**22a-f**, **23a-c**, **24a-c**, **25a-c** and **26a-c**) were prepared by *N*-alkylation reaction of 4,5-dihalo-1-methyl-1*H*-imidazoles, and then subjected to evaluation of their antimicrobial activity.

A variety of original poly-heterocyclic compounds as 1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole derivatives associated at 2-position with highly functionalized heterocycles such as 4*H*-pyrans (**31-33**), chromene (**34**), benzochromenes (**35-36**), 1,4-dihydropyridines (**38-39**), quinazolines (**40-41**), pyridines (**42a-c**), and pyrrolidines (**44-45**) were prepared from 1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-carbaldehyde (**29**) using adequate and appropriate methods. Similarly, the preparation of structural analogues of Tacrine (a drug used in the treatment of *Alzheimer's* disease) has been explored, and three hybrid benzimidazole-tacrine compounds (**46-48**) have been prepared.

Yields are good in most cases. All prepared compounds were identified by usual spectroscopic methods (IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C), and for some of them additional analyzes were carried out (X-ray diffraction, and/or elemental analysis).

**Keywords:** imidazole, halogenation, benzimidazole, addition-heterocyclisation reaction, poly-heterocycles, Tacrine, biological activity.

**الملخص:**

يهدف هذا العمل الى إصطناع العضوي للمركبات الحلقية غير المتجانسة تتضمن في بنيتها نواة الإيمادازول و بنزيميدازول كهيكل أساسي و التي بإمكانها إظهار فعالية بيولوجية

ينقسم هذا العمل إلى قسمين:

في القسم الأول من هذه الأطروحة قمنا بإصطناع مشتقات الإيمادازول متعدد الإستبدال بإستعمال تفاعلات الهلجنة و النترنة الأوكسدة كما قمنا بإصطناع سلسلة من الأملاح الإيمادازوليوم و دراسة تفاعلها في عدة وسائط كيميائية مثل  $SC_2$ ، و SKCN و الأمينات الحلقية أما بالنسبة للمركبات الهلوجينية الايميدازولية المستبدل في الموضع 2،4،5 فقد قمنا بتحديد فعاليتها المضادة للبكتيريا بالإعتماد على طريقتين الأولى طريقة قياس قطر منطقة التنشيط و الثانية عن طريق تحديد التركيز الأصغر المثبط للبكتريا النتائج المحصل عليها من خلال هاتين الطريقتين تمت مناقشتها

في القسم الثاني قمنا بتصنيع بعض المركبات المهجنة ل1-مئيل-بنزيميدازول المستبدل في الموضع 2 ب حلقة بيريدين. بيران هيدروكسي. بيريدين و دراسة فعاليتها البيولوجية اتجاه عضو الكبد و كتثمين لهذه المركبات قمنا باستخدام البعض منها كمادة أولية لتصنيع مركبات ذات بنية كيميائية مشابهة لمركب التاكرين (مركب ذو فعالية ضد مرض الزهيمر)

تم تصنيع اغلبيه المركبات في هنا العمل بمردود جيد و تمت دراسة بنية المركبات بالطرق الطيفية ( $^1H$ ،  $RI$ ،  $^13C$  NMR،  $XR$ ،  $AE$ ).

**مفاتيح اللفظ:**

إيميدازول، الهلجنة ، النترنة، أملاح الإيميدازوليوم ، النشاط المضاد للجراثيم ، بنزيميدازول، التاكرين