

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI (OUM EL BOUAGHI)

FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET S.N.V.

DEPARTEMENT SCIENCES DE LA MATIERE

N° d'ordre : M...../2023

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

THEME :

*Synthèse Et Caractérisation Des Nouveaux Dérivés
D'imidazoles Substitués*

Présenté Par : **KHELLIL Aya et SLIMANI Amina Nadira**

Sous la direction de : **Mme. S. ZAMA**

Soutenu le : .../06/2023

Devant le jury de soutenance suivant :

Président :	M^r N. Gherraf	Pr. Université Larbi BEN M'Hidi. Oum El Bouaghi
Examinatrice :	M^{me} H. Berhail Boudouda	Dr. Université Larbi BEN M'Hidi. Oum El Bouaghi
Encadreur :	M^{me} S. Zama	Dr. Université Larbi BEN M'Hidi. Oum El Bouaghi

2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volanté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de l'encadrement de **Docteur Zama Sana**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Mes vifs remerciements vont aux membres de jury monsieur **Gherraf Nouredine** Professeur à l'université de Larbi Ben mhidi de Oum El Bouaghi **d'avoir** fait l'honneur de présider ce jury*

*Et **madame Berhail boudouda Houria Docteur** à l'université de Larbi Ben mhidi de Oum El Bouaghi **d'avoir** accepté de consacrer du temps pour examiner et juger ce travail.*

*Nous remercions également monsieur **Goumidane Faycel** professeur et chef de département SM à l'université de Larbi Ben mhidi de Oum El Bouaghi pour son aide, notamment avec ses conseils.*

Nous remercions également tous les enseignants du département de science de la matière.

A toutes celles et ceux qui ont contribué au bon déroulement de ce travail, et qui nous avons apporté leurs connaissances, qu'ils trouvent ici nos remerciements les plus vifs.

Enfin, tous nos remerciements, nos reconnaissances et notre gratitude vont à nos très chers parents et à notre précieuse familles pour leurs soutient indéfectibles, sans oublier nos amis (es).





Dédicaces

Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

A Mes chers **Parents**, Mon **frère** et Mes **sœurs**

Qui m'ont aidé près et de loin.

A mon docteur de l'université **Mme S. ZAMA**

A **Dou2** merci pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.

A tout Ma famille qui porte le nom **Khellil** et **Bouzid**

A Ma chère amie **M. Sara**

Pour ses soutien moral tout au long de mes études.

AYA.



Dédicaces

C'est avec une très grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce modeste travail :

A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage afin que je puisse

A accomplir toute mes années d'étude.

A mon adorable père : **Mohamed.**

A ma très chère mère : **Slimani Aicha.**

A ma sœur, son mari et ses enfants : **Wafa, Amir, Abderrahman, Aaron, Mariam.**

A mes très chers frères : **Ramzi, Khaireddin, Okba.**

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

A mon docteur de l'université **Mme S. ZAMA.**

A ma très chère amie : **Malika, Ahlem, ilhem.**

A tous mes amis et à tous mes collègues de la promotion.

A tous ceux qui m'ont aidé et encouragé pour réaliser ce mémoire.

MINA.

Liste Des Tableaux

Tableau (1) : Quelques propriétés physico-chimiques d'imidazole.....	6
Tableau (2) : Dérivés d'imidazole poly-substitués préparés	25
Tableau (3) : Zones d'inhibition mesurées des différents composés testés.....	34
Tableau (4) : Les précautions des réactifs.....	37

Liste Des Figures

Figure (1) : La structure de L'imidazole.....	4
Figure (2) : Les Formes limites de l'imidazole.....	4
Figure (3): Le caractère amphotère de l'imidazole.....	5
Figure (4) : Distribution de la densité électronique du noyau imidazole.....	5
Figure (5) : L'imidazole et la liaison hydrogène.....	5
Figure (6) : Quelques composés naturels imidazolique.....	9
Figure (7) : Structure de quelque alcaloïdes-imidazolique.....	10
Figure (8) : Structure de vitamine B8.....	11
Figure (9): Quelques composés bioactifs.....	11
Figure (10) : Quelques composés chalcone- 'imidazole.....	12
Figure (11) : Structure de 4,5-diphényl-N-alkylimidazole.....	12
Figure (12) : Autres exemples des composés bioactifs.....	12
Figure (13) : Les dérivés d'azomicyne.....	13
Figure (14) : Quelques dérivés des 5-nitroimidazole à activité thérapeutique.....	13
Figure (15) : La structure de La cimétidine et metiamide.....	13
Figure (16): La structure de Losartan.....	14
Figure (17) : Composé inhibiteurs de la corrosion.....	14
Figure (18) : Quelque composé antifongique.....	14
Figure (19) : Structure général des bactéries.....	29
Figure (20) :Parois de cellule bactérienne à Gram (-) et à Gram (+).....	29
Figure (21) : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.....	31
Figure (22) : Collage des boites par gélose Mueller Hinton.....	32
Figure (23): Ensemencement des boites.....	32
Figure (24) : dépôts des disques.....	33
Figure (25) : structure de kanamycine.....	33
Figure (26) : Les Profils de l'activités antibactériennes.....	35
Figure (27) : Montage utilisé lors d'une extraction liquide /liquide.....	39
Figure (28) : Montage de filtration simple.....	39
Figure (29) : Montage de filtration sous vide.....	40
Figure (30) : Montage de l'évaporation.....	40
Figure (31) : banc Köfler.....	41

Liste Des Figures

Figure (32) : Chromatographie sur couche mince 41
Figure (33) : Spectromètre JASCO FT/IR-4700..... 42

Liste Des Schéma

Schéma (1) : Synthèse d'imidazole par Debus.	6
Schéma (2) : Synthèse les triaryle-imidazole.....	7
Schéma (3) : Réaction" one pot " pour la préparation des dérivés d'imidazole.	7
Schéma (4) : Synthèse de Robert Brederbeck.....	7
Schéma (5) : Réaction de préparation d'imidazole par Radziszewski.....	8
Schéma (6) : Synthèse de Marck Wald.....	8
Schéma (7) : Formation d'imidazole par réaction de cyclo addition à partir d'azirine.....	9
Schéma (8) : Biosynthèse de l'histamine.....	10
Schéma (9) : L'effet acide et basique sur l'imidazole.	15
Schéma (10) : Réaction de quaternisation.....	15
Schéma (11) : Formation des sels imidazolium.....	15
Schéma (12) : L'alkylation d'imidazole.	16
Schéma (13) : L'acylation de l'imidazole.....	16
Schéma (14) : Acylation d'imidazole en position 2.....	16
Schéma (15) : La réaction de nitration.....	17
Schéma (16) : Les formes tautomères de 4 (5) –nitro imidazole.....	17
Schéma (17) : La réaction de sulfonation et nitration en position 4.	17
Schéma (18) : Réaction d'imidazole avec le formaldéhyde.	18
Schéma (19) : La réaction de bromation.....	18
Schéma (20) : Chloration d'imidazole.....	18
Schéma (21) : La réaction d'iodation.....	19
Schéma (22) : Préparation de 4(5) -nitro-1H-imidazole	22
Schéma (23) : La préparation de 2,4,5-tribromo-1H-imidazole.	22
Schéma (24) : La préparation de 2, 4, 5-triarylimidazoles.....	23
Schéma (25) : Mécanisme de préparation de 2, 4, 5-triarylimidazoles.....	23
Schéma (26) : La préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole.....	24
Schéma (27) : Préparation des dérivés imidazole poly- substituée.....	24
Schéma (28) : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysée par l'iode moléculaire (5 mol%).....	26

Liste Des Schéma

Schéma (29) : Mécanismes de préparation de 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole catalysée par I₂ 26

Schéma (30) : Préparations des 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole par catalyseur (A)..... 27

Schéma (31) : Réaction « one pot » avec catalyseur (B) 27

Liste Des Abréviations

LES SOLVANTS	
AcOEt	Acétate d'Ethyle
CH₂Cl₂	Dichloro méthane
CHCl₃	Chloroforme
DMF	N ,N dimethyl formamide
DMSO	Diméthyl sulfoxyde
EtOH	Éthanol
H₂O	Eau
H₂SO₄	Acide Sulfurique
HCl	Acide chloryhydrique
HNO₃	Acide Nitrique
MeOH	Méthanol

LES REACTIFS	
Ac₂O	Agent d'acylation
AcONa	Acétate de sodium
Br₂	Dibrome
CH₃COOH	Acide acétique
Et₂O	Ether d'éthylique
Et₃N	Triéthylamine
EtoNa	Ethanoiate de sodium
HCHO	Formaldéhyde
I₂	Diode
K₂CO₃	Carbonate de potassium
KHCO₃	Bicarbonate de potassium
Na₂SO₃	Sulfite de sodium
NaClO	Hypochlorite de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaOH	Hydroxide de sodium
NCS	N-chlorosuccinimide
NH₄OAc	Acétate d'ammonium
NH₄OH	Ammoniaque

PhCOCl	Chlorure de benzoyle
TBAB	Bromure de tétrabutyl ammonium

LES GROUPEMENTS CHIMIQUES

Ar	Tout groupement aromatique
Furyl	Furole
i- Pr	Isopropyle
i- PrOH	Isopropanol
Ph	Phényle
RC⁺O , R⁺	Electrophiles
RCHO	Derives benzaladéhydes
R-NH₂	Amine

CHROMATOGRAPHIE ET SPECTROSCOPIE

CCM	Chromatographie sur couche mince
IR	Infrarouge
R_f	(CCM) Rapport frontal
T	(IR) Transmittance
UV-Vis	Ultraviolet- visible
$\tilde{\nu}$	Nombre d'onde

V-5-La réaction avec les carbonyles :	17
V-6-La réaction d'halogénéation :	18
VI-Conclusion :	19
Chapitre II : Synthèse et application des dérivés d'imidazole substitués	
Résultats et discussion :	21
I-Travaux réalisés et discussion des résultats obtenus :	22
I-1- Préparation de la matière première :	22
1- Préparation de 4(5) -nitro-1H-imidazole :	22
2-Préparation du 2,4,5-tribromo-1H-imidazole :	22
3-synthèse de dérivés de 2, 4, 5-triarylimidazoles :	23
I-2- Synthèse des dérivés d'imidazole-N-fonctionnalisés :	24
1-Réaction de N- méthylation : Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole :	24
2-synthèses des dérivés d'imidazole N-substitués :	24
I-3-Synthèse « one pot » des dérivés 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole :	25
II-Evaluation préliminaire de l'activité antimicrobienne des dérivés d'imidazole :	28
II-1-Introduction :	28
II-2-Micro-organismes étudiés :	28
II-2-1-Définition de bactérie :	28
II-3-Les techniques d'études in-vitro du pouvoir antimicrobien :	30
II-3-1-Technique d'étude sur milieu solide (la technique des disques) :	31
II-4-Tests antibactériens : résultats et discussion.	32
Chapitre III : Partie Expérimentale	
A. Généralités expérimentales	37
1. Solvants et réactifs.....	37
2. Les Techniques :	38
3. Méthodes spectroscopiques	41
B. Protocoles expérimentaux	43
I- Préparation de la matière première :	43

1-préparation du 4(5) -nitro-1H-imidazole (1) :.....	43
2-Préparation du 2,4,5-tribromo-1H-imidazole (2) :.....	43
3-Préparation des dérivés de 2, 4, 5, NH- tétraarylimidazole (3) :.....	44
II-Synthèse des dérivés d'imidazole-N-fonctionnalisés :.....	45
1-Réaction de N- méthylation : Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole :	45
2-Synthèse des dérivés d'imidazoles N- substitués :.....	46
3-Synthèse « one pot » des dérivés 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole :.....	49
Conclusion Générale.....	51
Références Bibliographiques	54

Résumé



Introduction générale

Introduction générale :

Les composés hétérocycliques ayant une très vaste propriété biologique importante médicinale et pharmaceutique, ils se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. La plupart de ces hétérocycles contiennent un ou plusieurs hétéroatomes (azote, oxygène, soufre, etc.). Le rôle des composés hétérocycliques est devenu à l'heure actuelle plus importante notamment dans la conception de nouvelles classes de composés d'importance médicinale. D'après la littérature 59% des médicaments possèdent des hétérocycles azotés. [1]

D'autre part, parmi ces composés hétérocycliques azotés, l'imidazole et ses dérivés, se retrouvent dans plusieurs molécules naturelles telles l'histidine, la caféine, les purines et la vitamine B12. [2] Le noyau imidazole est utilisé dans la formulation de nombreux médicaments comme analgésiques, anti-inflammatoires, antiparasitaires, anti allergiques, antibactériens, antifongique et anticancéreux et même dans d'autre domaine comme l'industrie et l'agriculture. [3]

À cet effet, la synthèse de ce type de composés rentre un axe de recherche qui attiré les chercheurs pour trouvés de nouvelles méthodologies pour la préparation de ces composés et de leurs analogues bioactifs. Car les avantages de la synthèse par voie chimique sont multiples, le produit est pur ou à défaut, la composition du mélange est parfaitement connue, le coût est souvent plus attractif comparativement à l'extraction du produit naturel et enfin une telle approche permet l'élaboration d'analogues structuraux forts utiles afin de mieux comprendre les propriétés physico-chimiques de la molécule native et ainsi développer des molécules potentiellement plus actives. [4]

Dans cette optique, les travaux et les résultats décrits dans cette mémoire s'inscrivent dans le contexte de la préparation des dérivés d'imidazole poly-fonctionnalisés, l'identification structurale et l'évaluation biologique. Le manuscrit est réparti en trois chapitres.

- **Le premier chapitre :** consiste en une introduction sur les dérivés d'imidazole leurs propriétés, l'activité biologique et les différentes méthodes de synthèse.
- **Le deuxième chapitre :** de ce projet scientifique concerne les résultats obtenus lors de l'étude de synthèse des dérivés imidazole différents substitués, par la mise au point les stratégies de synthèses et des approches efficaces, il est aussi rapporté dans ce chapitre les résultats des tests biologiques des composés que nous avons préparés.

- **Le troisième chapitre :** de ces travaux est consacrée la partie expérimentale, on précisera les modes opératoires donnant accès aux dérivés d'imidazoles préparés.

Enfin, on terminera par une conclusion qui sera suivie par les perspectives engendrées par ce travail.

*Chapitre I : Rappels
bibliographiques sur les
dérives d'imidazole : l'intérêt
et stratégie de synthèse*

I- Généralités sur l'imidazole :

L'imidazole ou 1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène, est un cycle à cinq chaînons de forme planaire. [5] Il est constitué de trois atomes de carbones (3C) et deux atomes d'azotes (2N), ces derniers se trouvent en position 1 et 3 **Figure 1**.

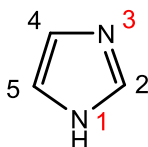


Figure (1) : La structure de L'imidazole.

Le nom d'imidazole a été proposé par le chimiste allemand Arthur Rudolf Hantzsch en 1887. [6] Il est classé comme composé aromatique car il satisfait à la règle de Hückel ($4 + 2e$), donc c'est un hétérocycle aromatique qui a 6 électrons délocalisés **Figure2**. [7]

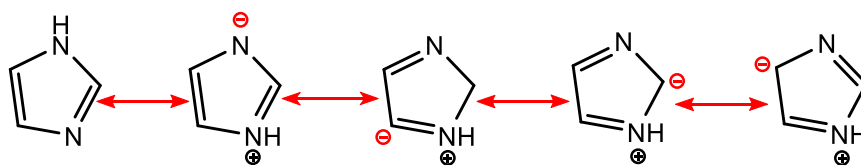


Figure (2) : Les Formes limites de l'imidazole.

II- Les propriétés physiques et chimiques :

À première vue, l'unité imidazole apparaît comme un cycle aromatique plan avec la formule $C_3H_4N_2$, qui a deux tautomères. La tautomérie d'imidazole empêche l'attribution définitive des structures, ce qui peut prêter à confusion dans le cas des composés 4,5-disubstitués puisque la numérotation dépend de la position des hydrogènes groupe imine. [8]

L'imidazole a un caractère amphotère, qui se traduit par un caractère basique assez fort (pK_a de l'acide conjugué = 7) et un caractère acide faible ($pK_a = 14.5$) qui résulte de la participation des deux atomes d'azote à la rétention de la charge positive. Ce caractère de l'imidazole non substitué en position 1 a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 vers la position 3 et inversement **Figure 3**. [9]

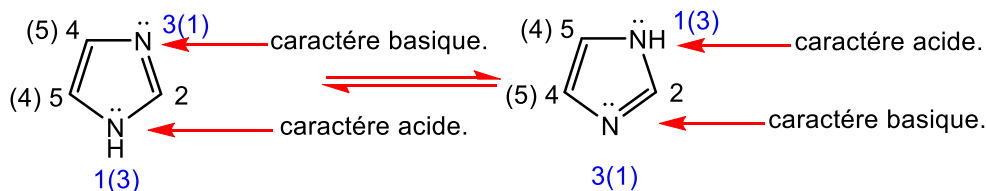


Figure (3): Le caractère amphotère de l'imidazole.

On trouve que Le moment dipolaire de l'imidazole en phase gazeuse est de 3,70 D indiquant une forte polarisation du cycle. La valeur du moment dipolaire est dans ce cas fonction de la concentration due aux liaisons "hydrogène" intermoléculaires créées en solution.

[10]

Les calculs de la densité électronique, montrent que les deux d'atome d'azote ont la plus élevée densité électronique. Les carbones aux positions 4 et 5, ont la même valeur de densité électronique et elle est supérieur au carbone 2.

Cela suppose théoriquement que l'attaque de l'électrophile sera dirigée vers l'atome d'azote ou les carbones de positions 4 et ou 5, tandis que l'attaque du nucléophile sera dirigée vers la position "2" **Figure 4.** [11]

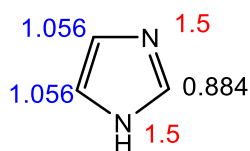


Figure (4) : Distribution de la densité électronique du noyau imidazole.

Les dérivés d'imidazole, non substitués en position 1 ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés par rapport aux autres hétérocycles comme pyrrole, l'oxazole et le thiazole. Ceci est dû à la formation de liaisons intermoléculaires (hydrogène) liées au caractère amphiphile (ou donneur-accepteur) de cet hétérocycle, qui donne une grande solubilité de ces composés dans l'eau et les solvants polaires (la formation de liaisons N-H... H₂O) **Figure 5.**

[12]

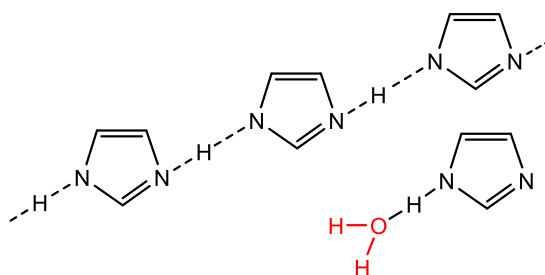


Figure (5) : L'imidazole et la liaison hydrogène.

Tableau (1) : Quelques propriétés physico-chimiques d'imidazole.[13],[14]

Formule	C ₃ H ₄ N ₂
Masse moléculaire (g/mol)	68.08
Couleur	Jaune pâle
Etat physique	Solide
Point de fusion °C	88-90
Point d'ébullition °C	268

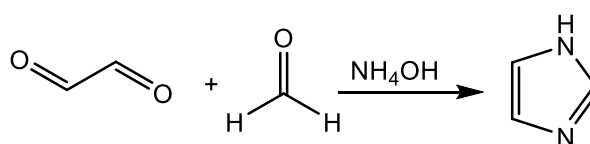
Nous décrivons dans ce qui suit les principales méthodes de synthèse de l'imidazole et de ses dérivés.

III-Les méthodes de synthèse d'imidazole :

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés de l'imidazole sont rapportées dans la littérature. [7] Nous citerons dans ce qui suit les plus significatives.

III-1-Synthèse d'Heinrich Debus :

La première synthèse de l'imidazole a été réalisée par H. Debusen et coll. en 1858.[15] par une cyclo-condensation du glyoxal avec formaldéhyde en présence d'ammoniac. **Schéma 1**

**Schéma (1) : Synthèse d'imidazole par Debus.**

III-2-Synthèse de 2,4,5-triarylimidazole :

Parveen et coll., ont préparé des dérivés de 2,4,5-triaryl imidazole, par l'action des α -dicétones aromatiques (Ar=Ph, furyl, etc.) sur les dérivés de benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium et de quantités catalytiques d'iode **Schéma 2.** [16]

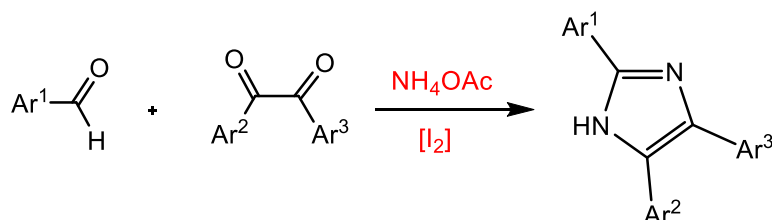


Schéma (2): Synthèse des triaryle-imidazole.

Une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement, a été développée pour la synthèse de 2,4,5-triarylimidazoles **Schéma 3**, en utilisant une réaction de condensation "one-pot" de trois composants (benzile, aldéhyde aromatique et acétate d'ammonium) au reflux d'isopropanol et en présence de bromure de tétrabutyl ammonium (TBAB, 10% mol) comme catalyseur avec un bon rendement (81-98%). [17]

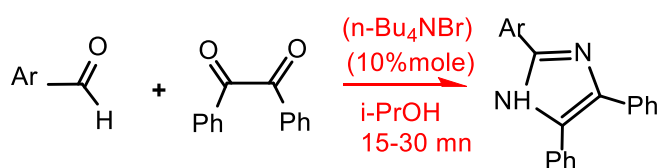
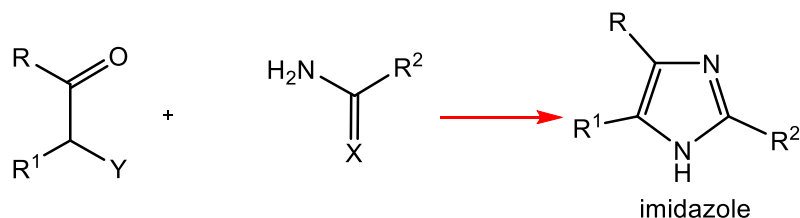


Schéma (3): Réaction "one pot" pour la préparation des dérivés d'imidazole.

III-3-Synthèse de Robert Bredereck :

La synthèse de Bredereck implique la cycloaddition d' α -hydroxycétones (ou α -halocétones) avec 2,0 éq d'amides (formamides, amidines, guanidines et leurs dérivés) pour former d'imidazoles de différentes substitutions en position 2,4,5 **Schéma 4**. [17]



Y=OH, Br

X=O, R² =H (formamide)

X=NH, R²=alkyle, aryle (amidines)

R²=NH₂, NHR³ avec R³=alkyle, aryle (guanidines).

Schéma (4) : Synthèse de Robert Bredereck.

III-4-Synthèse de Radziszewski :

La synthèse de Radziszewski implique la condensation de composés dicarboxylés tels que le glyoxal, l' α -cétoaldéhyde ou l' α -dicétone avec aldéhyde en présence d'ammoniac

Schéma 5. Le remplacement d'une quantité équivalente d'ammoniac par une amine primaire donne des imidazoles 1-substitués. [8]

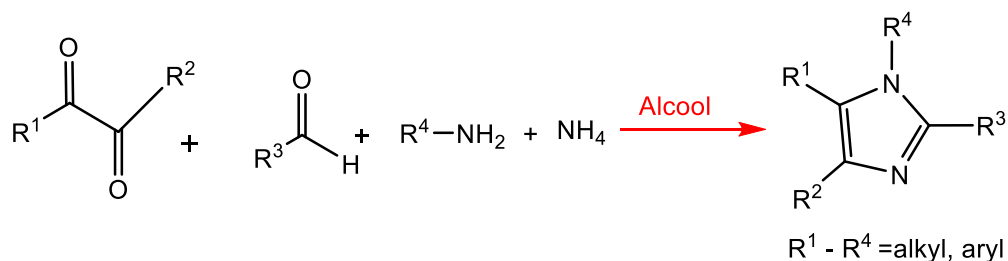


Schéma (5): Réaction de préparation d'imidazole par Radziszewski.

III-5-Synthèse de Marck Wald :

La synthèse de Marck Wald's, effectué entre les α -aminocétone et les cyanamides pour donner des 2-aminoimidazoles la réaction est montrée dans **Schéma 6.** [7]

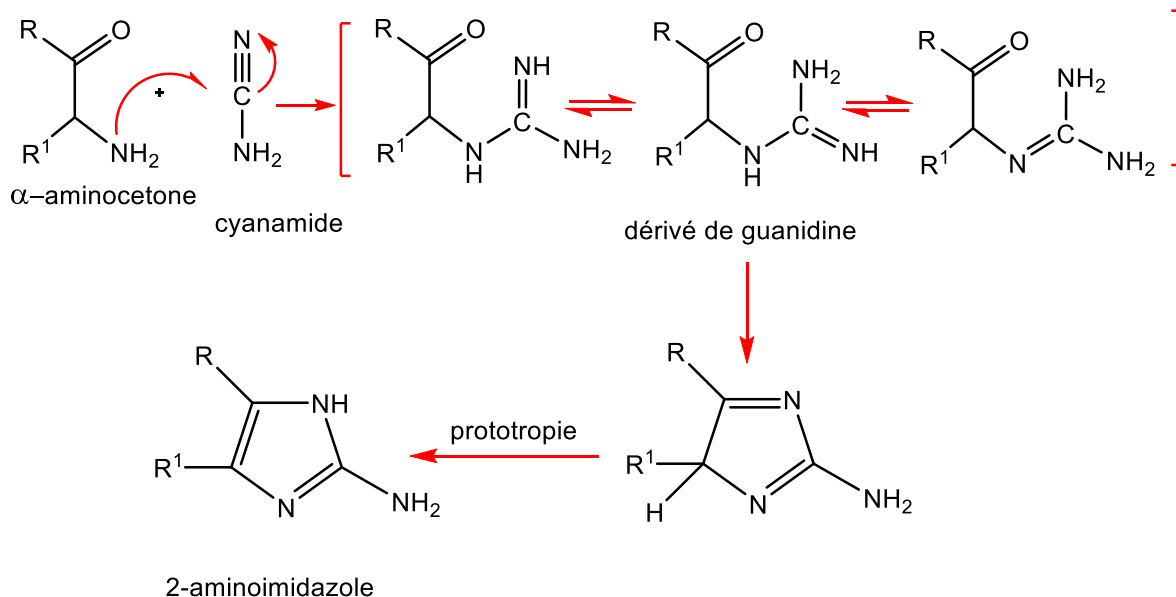


Schéma (6) : Synthèse de Marck Wald.

III-6-Synthèse d'imidazoles à partir de divers hétérocycles :

Les dérivés d'imidazoles ont été préparées à partir d'aziridine par réarrangement Intramolécule [18] ou expansion du cycle par cyclo-addition **Schéma 7.** [19]

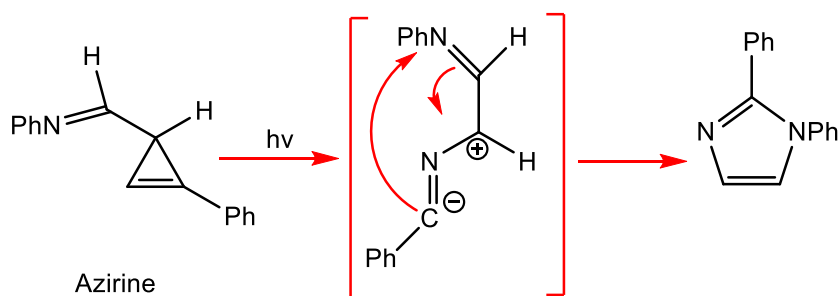


Schéma (7) : Formation d'imidazole par réaction de cyclo addition à partir d'azirine.

IV- Intérêt des dérivés d'imidazole :

Le noyau d'imidazole est présent dans des composés naturels comme l'histidine, purine, l'histamine et les α -amino-acides naturelles et considéré aussi comme une source de molécules biologiquement actives **Figure6. [7], [20]**

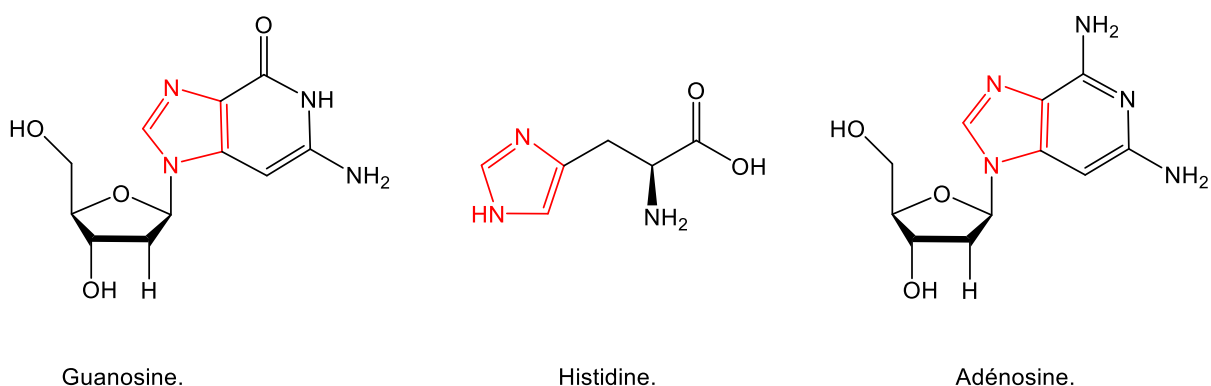


Figure (6) : Quelques composés naturels imidazolique.

IV-1- Les Dérivés d'imidazole de source naturelle :

❖ L'histidine et l'histamine :

L'histidine est un α -aminoacide présent dans la structure de différentes protéines enzymes, et de certains acides nucléiques qui jouent un rôle vital dans la structure d'hémoglobine, la myoglobine et des chromoprotéines. Elle fait partie des 10 acides aminés essentiels pour l'homme.

L'histidine peut être convertie en histamine par décarboxylation en présence des bactéries dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. L'histamine d'origine alimentaire est catabolisée principalement par le foie et éliminée dans l'urine **Schéma 8. [21]**

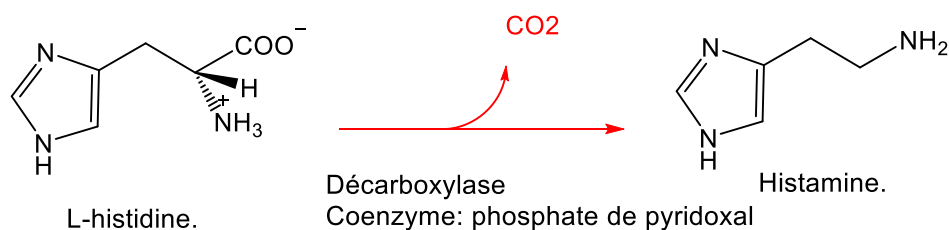


Schéma (8) : Biosynthèse de l'histamine.

❖ **Les alcaloïdes imidazolique :**

On trouve la Pilocarpine et le Naamidine (A) sont des d'alcaloïdes comportant le motif imidazole **Figure 7**. La Naamidine (A) est un antagoniste du récepteur du facteur de croissance épidermique et aussi un agent anti tumoral actif in vivo par contre la pilocarpine est une substance à action par asympathomimétique. [22]

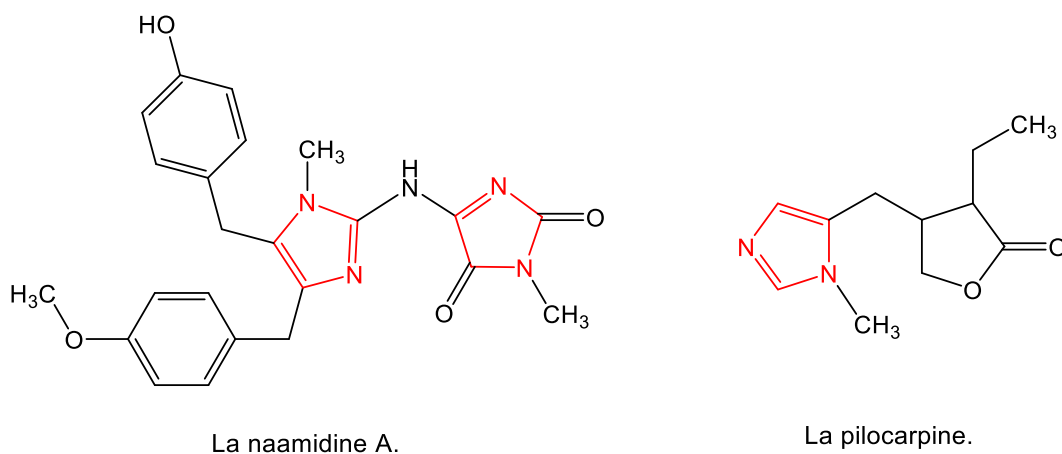


Figure (7) : Structure de quelque alcaloïdes-imidazolique.

❖ **Vitamine B₈ (biotine) :**

La biotine encore souvent appelée coenzyme R ou vitamine H, est un composé de structure comporte le 2-imidazolidinone fusionné avec un noyau thiolane, auquel est rattaché un groupe acide pentanoïque. La biotine est une coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B₉ et B₁₂. On la retrouve donc d'un point de vue biologique, dans toutes les espèces vivantes **Figure 8**. [23]

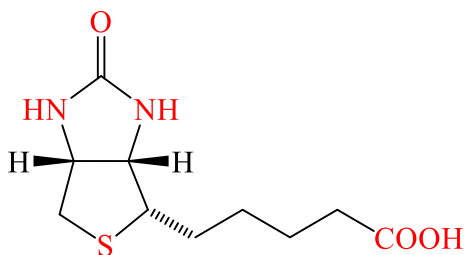
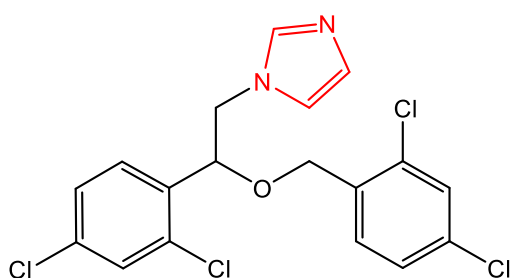


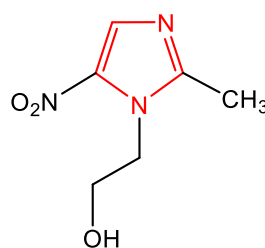
Figure (8) : Structure de vitamine B₈.

IV-2-Intérêt thérapeutique de quelques dérivés d'imidazole synthétique :

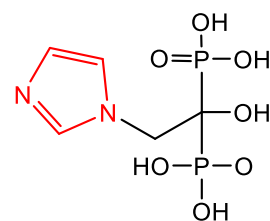
Le motif imidazole est rencontré dans une large gamme de molécules biologiquement actives, présentes dans la structure de nombreux principes actifs pharmaceutiques, exemple Le Ketoconazole (Nizoral®), le Miconazole et le Clotrimazole (Canesten®), qui possèdent des propriétés antifongiques **Figure 9.** [24]



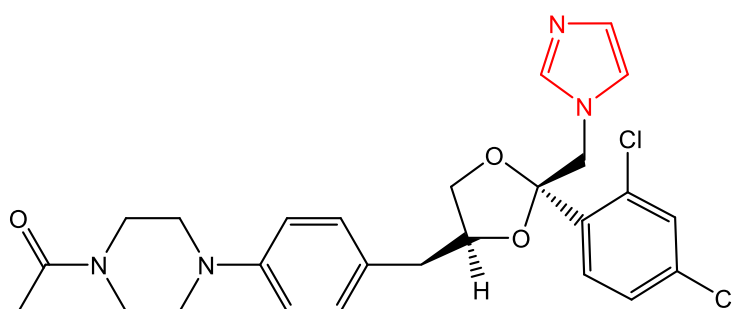
Minconazole.



Métronidazole.



Acide Zoledronique.



Ketoconazole.

Figure (9): Quelques composés bioactifs.

Un série de dérivés imidazole-chalcone, ont été préparé Par Dar et coll, ils sont testés leur pouvoir antibactérienne en vers les bactéries *Bacilluspumilus*, *Bacillussubtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas vulgarise*. **Figure 10.** [25]

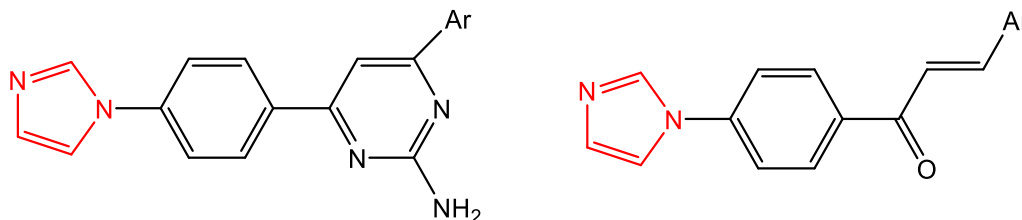


Figure (10) : Quelques composés chalcone- 'imidazole.

A. K. Jain et coll. Ont été étudiée l'activité antibactérienne de quelques dérivés du 4,5-diphényl-*N*-alkyl-imidazole substitués en position 2. Les composés testés, ont montré une activité intéressante contre les souches suivant : les *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilus* et *Escherichia coli* **Figure11.** [26]

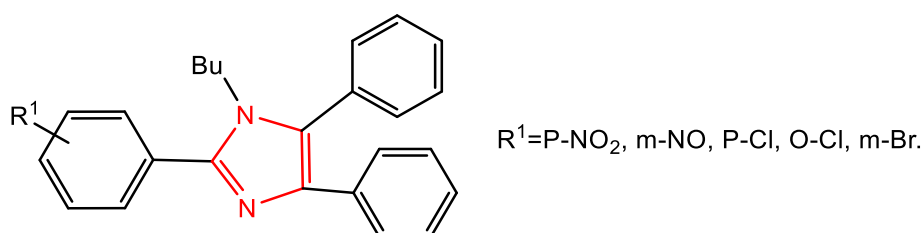


Figure (11) : Structure de 4,5-diphényl-*N*-alkylimidazole.

On trouve le Trifenagrel, est un médicament qui inhibe la formation de l'arachidonate et du collagène, alors que L'Irbesartan est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle **Figure 12.** [27]

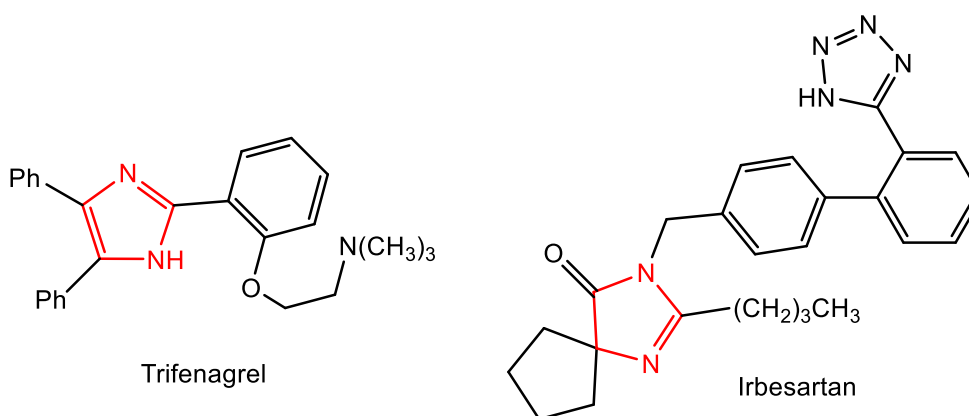


Figure (12) : Autres exemples des composés bioactifs.

Le 2-nitroimidazole ou Azomycine **Figure 13**, extrait à partir d'une souche de *streptomyces (Nocardia mesenterica)* est un antibiotique actif sur certains protozoaires et sur *Trichomonas vaginalis* et les dérivés du 5- nitroimidazole sont utilisés depuis années contre

différents micro-organismes provoquant certaines maladies parasitaires **Figure 14.** [28],[29] [30],[31].

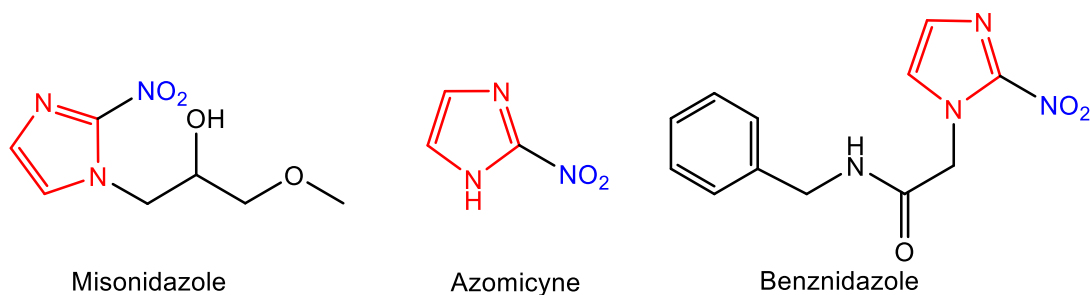


Figure (13) : Les dérivés d'azomicyne.

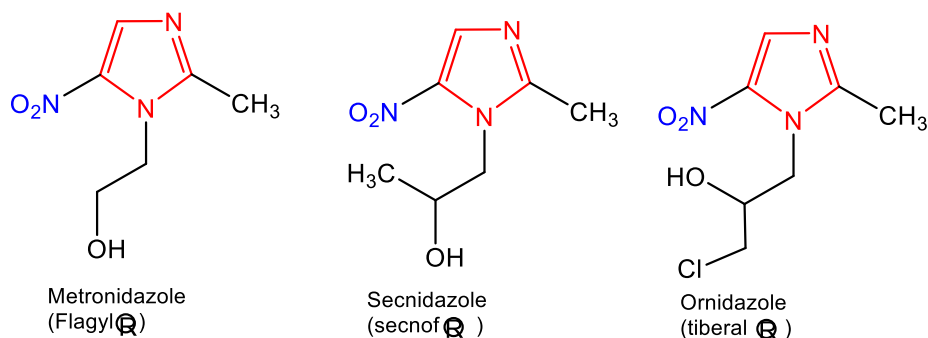


Figure (14) : Quelques dérivés des 5-nitroimidazole à activité thérapeutique.

De l'autre côté la Cimétidine et Metiamide **Figure 15** sont des médicaments de synthèse largement utilisés dans le traitement des ulcères, contenant le noyau imidazole. [32]

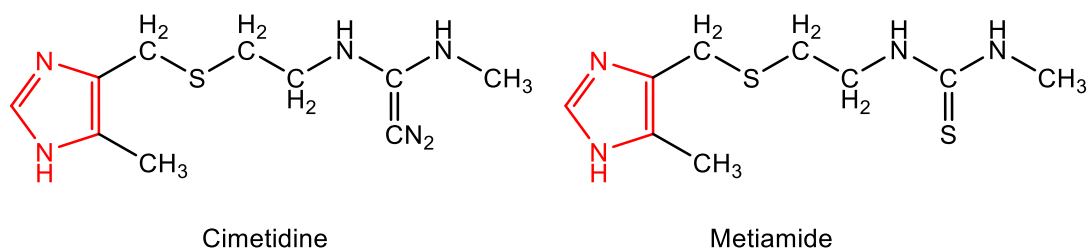


Figure (15) : La structure de La cimétidine et metiamide.

Les halogéno-imidazole, sont également des intermédiaires-clé dans la synthèse de substances biologiquement active telles La combinaison du Losartan avec l'hydro chloro thiazide, par exemple : donne un médicament qui est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle **Figure16.** [33]

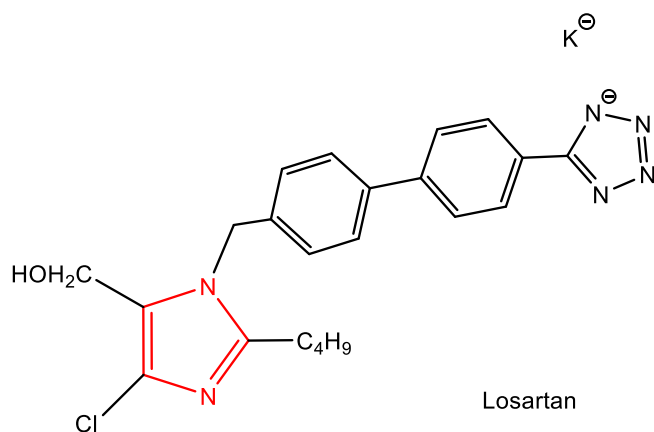
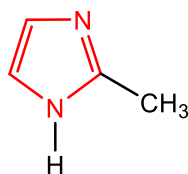


Figure (16): La structure de Losartan.

IV-3-D'Autre application des dérivés d'imidazole :

Les imidazoles et leurs dérivés possèdent des applications dans des domaines autres que celui de la pharmacie, la médecine exemple dans le domaine industriel et particulièrement dans celui la corrosion, 2-méthylimidazole par exemple, est utilisé comme inhibiteurs de la corrosion d'acide de l'acier **Figure17. [34]**



2-méthylimidazole.

Figure (17) : Composé inhibiteurs de la corrosion.

De même les dérivés de l'imidazole, représentent une classe de fongicides la plus utilisée dans le domaine de l'agriculture. Ils sont utilisés comme ingrédients efficaces pour lutter contre les plantes nuisibles **Figure 18. [35]**

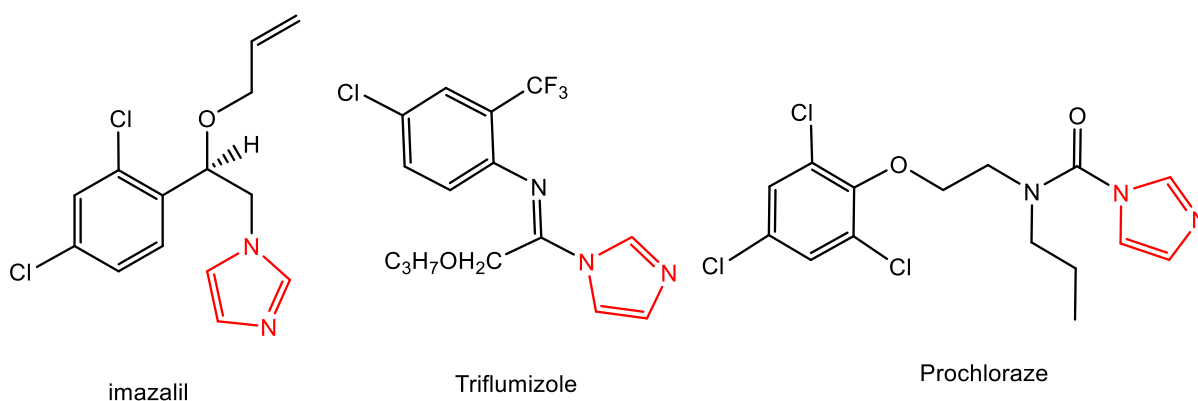


Figure (18) : Quelque composé antifongique.

V- la Réactivité d' imidazole :

V-1-Réaction avec les acides et les bases :

Le caractère acide de l'imidazole est plus fort que comme base, les dérivés d'imidazole en présence des bases fortes en solution aqueuse telles que NaOH /H₂O et EtONa/EtOH, NaH/DMF fournissent des sels alcalins **Schéma 9**. [36] les sels résultants peuvent réagir avec des électrophiles de type RCO⁺ ou R⁺ pour entraîner une N-acylation ou une N-alkylation.

L'addition d'un équivalent de l'halogénure d'alkyle donne le N-alkyl imidazole, la présence d'un autre équivalent étant suffisante pour que le N-alkyle réagisse après déprotonation, donnant le sel d'imidazolium **Schéma 10**.

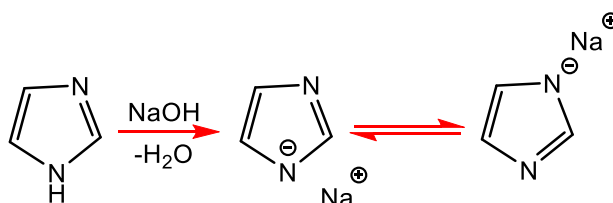


Schéma (9) : L'effet acide et basique sur l'imidazole.

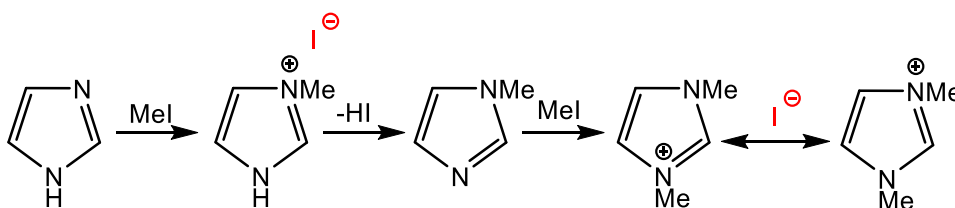


Schéma (10) : Réaction de quaternisation.

L'imidazole peut également réagir avec des acides forts, par protonation de l'azote en position 3. L'ion imidazolium obtenu est stable et a une forme cristalline et une structure symétrique, ce qui est facile à observer en RMN **Schéma11**. [1]

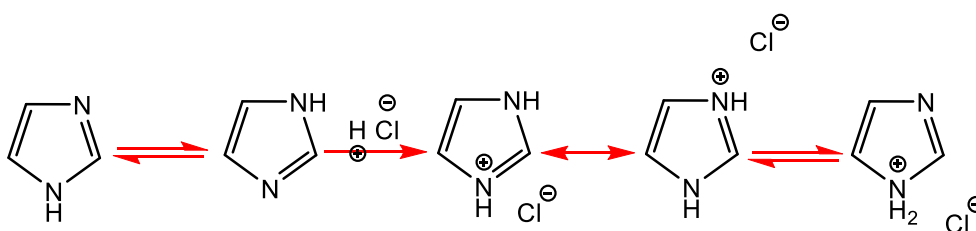
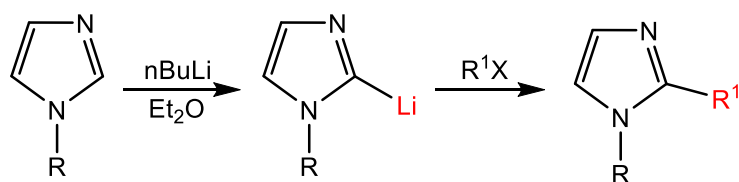


Schéma (11) : Formation Des sels imidazolium.

V-2-La réaction d'alkylation en position 2 :

Cette réaction se fait après la protection de la fonction N-H ensuite l'addition d'une base forte comme le n-butyllithium dans l'éther puis la substitution de lithium par le réactif électrophile **Schéma 12. [37]**



R=alkyle, aryle.

Schéma (12): L'alkylation d'imidazole.

V-3-Réaction d'acylation :

L'acylation de l'imidazole donne le 1-acylimidazole, après déprotonation. On utilise donc 2 équivalents d'imidazole pour 1 équivalent d'agent d'acylation, le 2^{ème} équivalent servant à déprotoner le 1-acylimidazolium formé initialement **Schéma 13. [38], [39]**

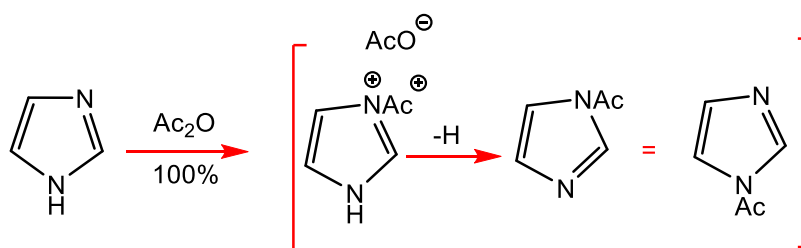


Schéma (13) : L'acylation de l'imidazole.

L'acylation de Friedel et Crafts, en position 2 est difficile car de l'interaction entre l'azote et l'acide de Lewis. Mais avec Les 1-alkylimidazoles on peut introduire le benzoylés en position 2 par le chlorure de benzoyle en présence de triéthyl amine selon un mécanisme complexe **Schéma 14. [39]**

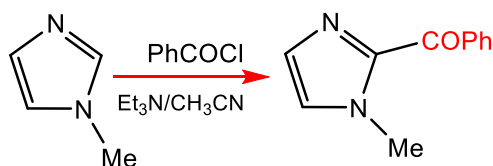


Schéma (14) : Acylation d'imidazole en position 2.

V-4-La réaction de Nitration et sulfonation d'imidazole :

La nitration d'imidazole est facilement accessible à l'aide de mélange $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ donne le 4(5) -nitroimidazole avec un bon rendement **Schéma 15. [40]**

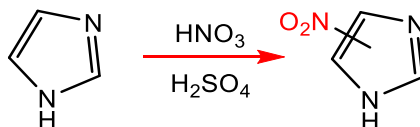


Schéma (15) : La réaction de nitration.

Il convient de noter que le 4(5) -nitroimidazole existe en solution sous 2 formes tautomères à l'équilibre du proton et les conditions dans les quelles les deux formes existent en solution, cette réaction a été étudiés par Grimson et coll **Schéma16. [41]**

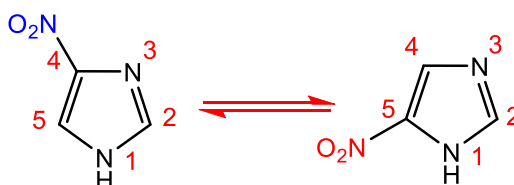


Schéma (16) : Les formes tautomères de 4 (5) –nitro imidazole.

Le 4-nitroimidazole peut être obtenu à température ambiante par réaction d'imidazole avec de l'acide nitrique concentré à 1% d'oléum ou alternativement, par réaction d'acide nitrique en présence d'acide sulfurique à 160°C . [42] Utiliser uniquement de l'oléum à 160°C donnera le composé sulfoné, [43] indiqué dans le **Schéma 17** suivant :

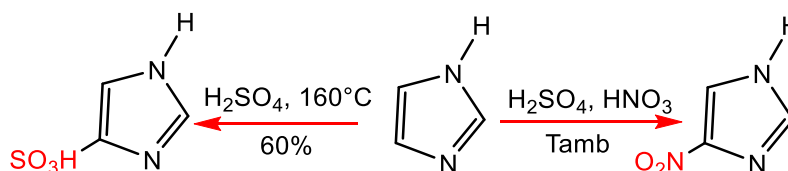


Schéma (17) : La réaction de sulfonation et nitration en position 4.

V-5-La réaction avec les carbonyles :

Dans la plus par des cas, les imidazoles ne réagissent pas avec les aldéhydes et les cétones sauf le formaldéhyde qui réagit en formant le 2-hydroxyméthylimidazole en plus du 2,4,5-trihydroxyméthylimiazole **Schéma18. [44]**

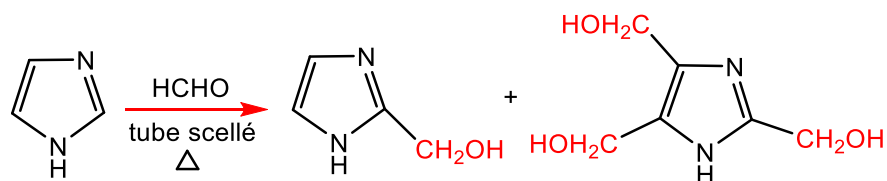


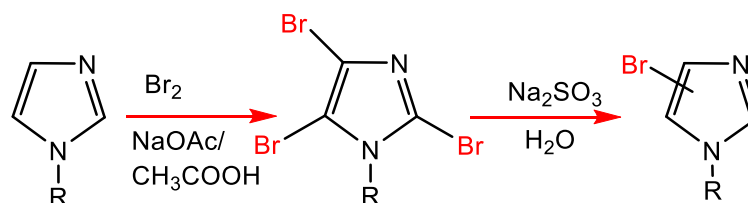
Schéma (18) : Réaction d'imidazole avec le formaldéhyde.

V-6-La réaction d'halogénéation :

Les halogéno-imidazoles, sont des composés important utilisés comme des intermédiaires pour la préparation des dérivés d'imidazole et de divers hétérocycliques condensés avec le noyau imidazole exemple.

❖ La bromation :

Dans la réaction de bromation, le 1-alkylimidazole sont facilement bromés sur tous les carbones libres de cycle **Schéma 19. [45]**



R=H, alkyle.

Schéma (19) : La réaction de bromation.

❖ La chloration et iodation :

Pour la chloration, cette réaction st effectué par l'action de de l'hypochlorite de sodium (NaClO) en présence de NaOH, ou par le N-chloro succinimide (NCS) dans le chloroforme (CHCl₃) **Schéma 20. [46]**

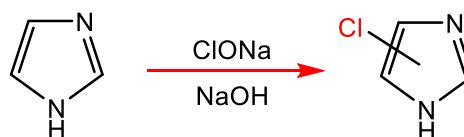


Schéma (20) : Chloration d'imidazole.

L'iodation de l'imidazole se fait en milieu alcalin à 0°C par I₂, on obtient le 4,5-diiodoimidazole alors que 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. [47] L'ensemble de ces réactions est représenté dans le **Schéma 21** suivant :

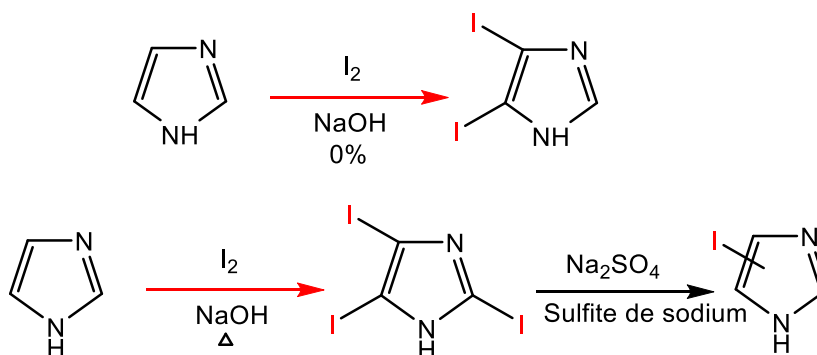


Schéma (21) : La réaction d'iodation.

VI-Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons discuté brièvement quelques méthodes de synthèse de l'imidazole et leur utilisation dans la synthèse organique et aussi nous avons exposé l'intérêt biologique des dérivés d'imidazole.

*Chapitre II : Synthèse et
application des dérivés
d'imidazole substitués*

Résultats et discussion :

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre précédent, l'importance de motif imidazole dans la synthèse organique et le domaine thérapeutique, l'étude que nous voulons entreprendre dans ce mémoire pour l'objectif principal la synthèse, l'identification structurale et l'évaluation de l'activité antimicrobienne d'une nouvelle gamme de dérivés d'imidazole.

Dans ce chapitre nous exposerons l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent, Il est divisé en trois parties.

Dans la première partie, concernée à la préparation des précurseurs (matière première).

La deuxième partie, sera centrée sur les résultats auxquels nous sommes parvenus lors de la synthèse de quelques dérivés d'imidazoles hautement substitué.

Enfin, dans la dernière partie, on exposera les résultats de l'activité biologique de ces composés. Le schéma synthétique général ci-dessous illustre la stratégie adoptée et rassemble l'essentiel des travaux réalisés dans la préparation des dérivés d'imidazole.

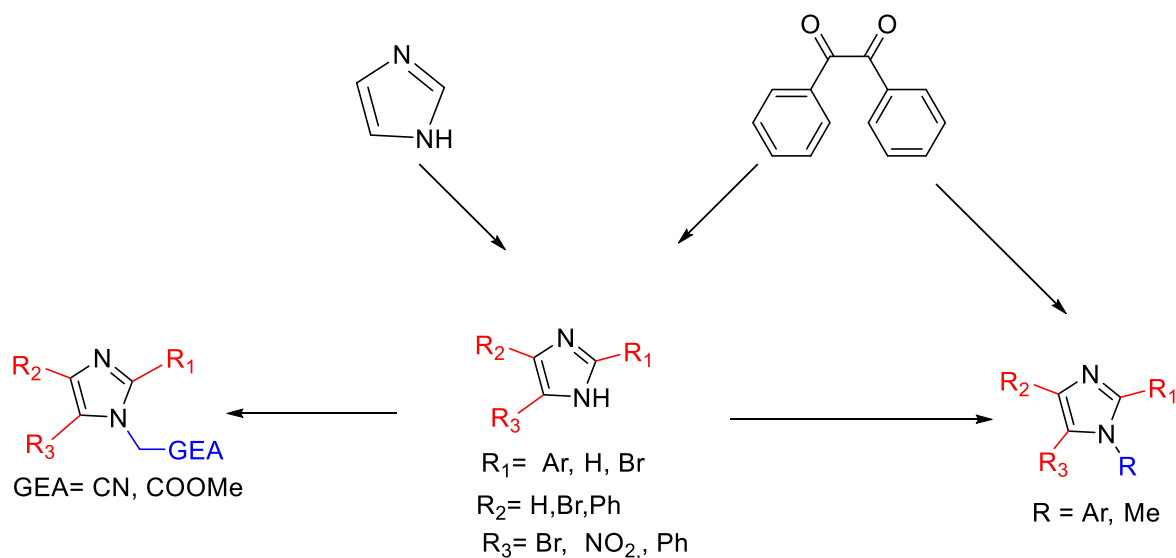


Schéma synthétique général portant résumé des travaux réalisés.

I-Travaux réalisés et discussion des résultats obtenus :**I-1- Préparation de la matière première :****1- Préparation de 4(5) -nitro-1H-imidazole :**

La réaction de nitration de l'imidazole a été décrite en 1919 par Pyman et *al.* La réaction est lente, car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle. [40], [48] Le dérivé 4(5) -nitro-1H-imidazole est préparé par l'ajout à 0 °C d'acide nitrique sur l'imidazole suivie de l'ajout d'acide sulfurique. Le chauffage du mélange réactionnel pendant 2 heures conduit à une conversion totale du produit initial, avec un rendement de 85%. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

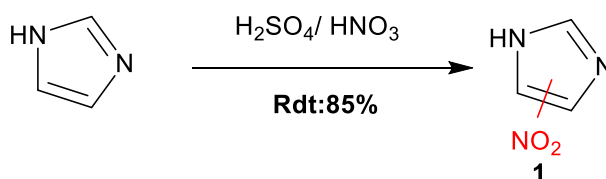


Schéma (22) : Préparation de 4(5) -nitro-1H-imidazole .

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

Le 2,4,5-tribromo-1H-imidazole a été préparé selon la procédure décrite par Hoffer et *al* 2. [45]

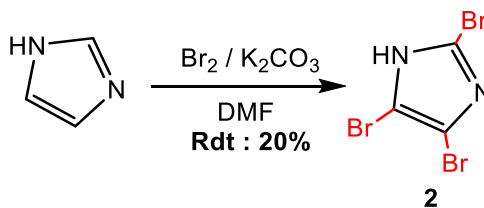


Schéma (23) : La préparation de 2,4,5-tribromo-1H-imidazole.

3-synthèse de dérivés de 2, 4, 5-triarylimidazoles :

Les dérivés de 2, 4, 5 triaryl imidazole sont préparés selon la méthode de Nagarajan. N et *Coll*, avec quelques modifications. [49] La réaction est effectuée dans l'acide acétique glaciale, par l'addition de 1 équivalent du benzile et 1 équivalent des dérivés de benzaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium. La réaction et les rendements des différents produits préparés, sont présentés dans le schéma qui suit :

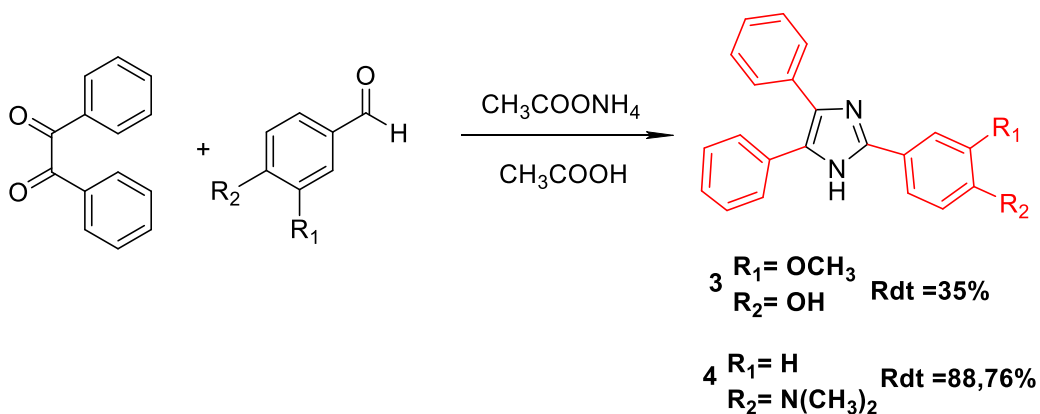


Schéma (24) : La préparation de 2, 4, 5-triarylimidazoles.

Le mécanisme de la réaction (décrit ci-dessous) :

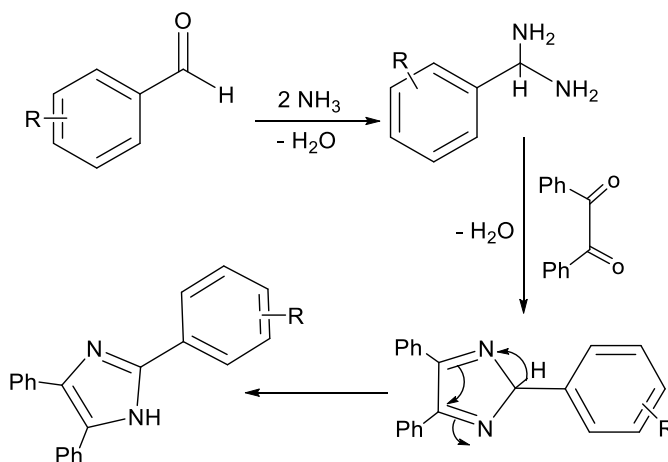


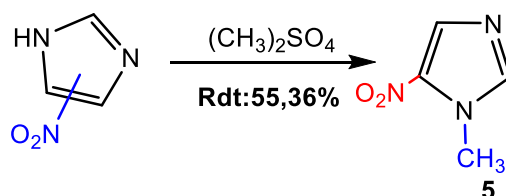
Schéma (25) : Mécanisme de préparation de 2, 4, 5-triarylimidazoles.

Une fois les matériaux de base préparés, nous sommes intéressés particulièrement à la synthèse de dérivés d'imidazole hautement substitués.

I-2- Synthèse des dérivés d'imidazole-N-fonctionnalisés :

1-Réaction de N- méthylation : Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole :

La méthylation du 4(5) -nitro-1H-imidazole a été réalisée par l'action du diméthyl sulfate à 100 °C suivie d'une alcalinisation par l'addition d'ammoniaque. [50] Le produit de départ est récupéré par filtration et le 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole **5** est obtenu, après extraction du filtrat au CH₂Cl₂, sous forme de cristaux jaunes et avec un rendement de **55,36%**.

**Schéma (26) : La préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole**

Pour le composé (**5**), le spectre IR montre en particulier la présence d'une bande d'absorption à 1653 cm⁻¹ la vibration d'élongation de la liaison (C=N). Et la présence d'une autre bande à 1518 cm⁻¹ qui confirme la présence du groupement (-NO₂). Une bande d'absorption à 1121 cm⁻¹ correspondant à l'élongation de la liaison (C-N).

2-synthèses des dérivés d'imidazole N-substitués :

La fonctionnalisation de l'atome d'azote du 1H-imidazole substitué est effectuée par l'addition de 1.1 éq de (chloroacétonitrile ou bromoacétate de méthyle) en présence de Carbonate de Potassium (K₂CO₃) dans le diméthyl formamide (DMF). Les rendements des différentes réactions réalisées sont regroupés dans le tableau **2** et la réaction est décrite dans le schéma qui suit : [37]

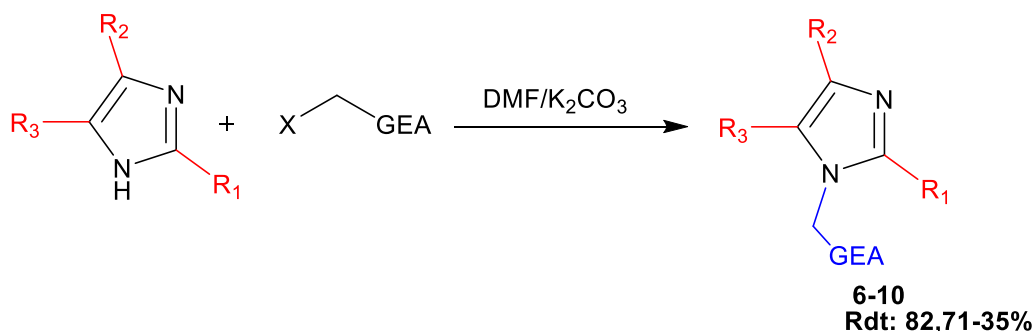

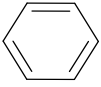
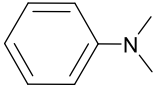
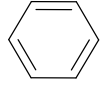

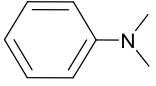
**Schéma (27) : Préparation des dérivés imidazole poly- substituée.**

Tableau (2) : Dérivés d'imidazole poly-substitués préparés .

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	GEA	Rdt*%
6	H	H	NO ₂	COOMe	82,71
7				CN	48,21
8				COOMe	36
9	Br	Br	Br	CN	36,36
10	H	H	NO ₂	CN	35

* Rendement en produit pur

Les dérivés d'imidazole ont été analysés à l'aide de la méthode spectroscopique usuelles IR et les résultats sont en accord avec les structures proposées.

- Des vibrations d'élongation à [2359-2249 cm⁻¹] du groupement nitrile (C≡N) pour les composés (**7**, **9**, **10**).
- Des bandes entre [1680-1665 cm⁻¹] caractérisant les vibrations d'élongation de la liaison (C=N) de noyau imidazole.
- Des bandes entre [1505-1491 cm⁻¹] caractérisant les vibrations d'élongation de la liaison (C=C) De cycle imidazole

Secondairement on peut observer des bandes, pour certains produits, relatives au groupe nitro NO₂ [1547-1535 cm⁻¹] des composés (**6**, **10**) et pour le groupement COOMe de composés (**8**, **6**). Des bandes entre [1356-1295 cm⁻¹]. La liaison C-Br de composé (**9**) donne une bande à 761 cm⁻¹.

I-3-Synthèse « one pot » des dérives 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole :

Dans les dernières années, une méthode très efficace pour obtenir les hétérocycles est l'utilisation des réactions multi composantes (MCRs). Dans ce type de réactions au moins trois composants réagissent pour préparer le produit cible. [51]

La condensation catalytique des α -hydroxy cétones (benzoïnes) avec les aldéhydes aromatiques, les amines aromatiques et l'acétate d'ammonium fournit les 1,2,4,5 tétraaryl imidazoles. Plusieurs catalyseurs sont utilisés (I₂, L-proline, InCl₃.3H₂O. ZrCl₄). [52]

Exemple : la réaction Catalyse par l'iode :

Cette procédure est décrite par M. Kidwai et *coll.* [53] la réaction est efficace pour la synthèse des imidazoles tétra substitués utilisé l'iode moléculaire comme un catalyseur de la condensation de benzile, d'aldéhydes aromatiques, d'amines primaires et d'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux.

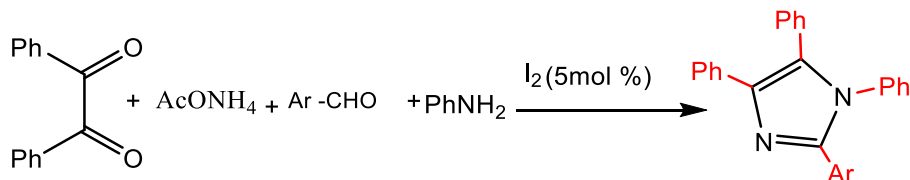


Schéma (28) : Réaction de formation d'imidazoles tri et tétra substitués catalysée par l'iode moléculaire (5 mol%).

Le mécanisme :

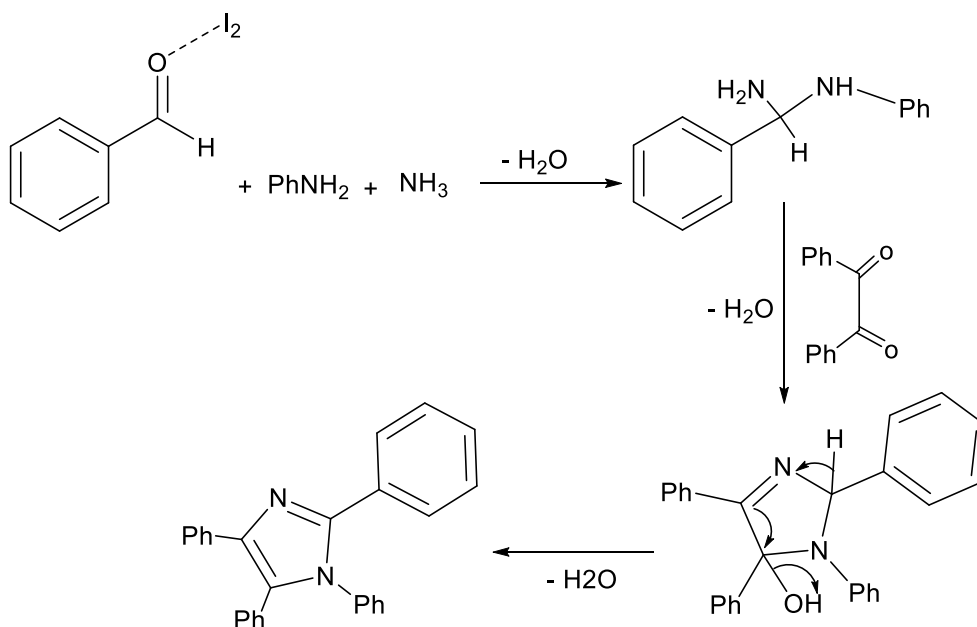


Schéma (29) : Mécanismes de préparation de 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole catalysée par I₂.

Inspirés de travaux antécédents portant sur la préparation, « one pot » des dérivés d'imidazole hautement substitué à partir de benzile, nous avons choisi comme voie de synthèse d'utiliser deux catalyseurs, l'iode moléculaire déjà utilisé, et chlorure d'aluminium (AlCl₃) non utilisé, à notre connaissance. Le but est de comparer l'efficacité d'AlCl₃ (catalyseur B) par rapport à l'iode moléculaire (catalyseur A). Les réactions réalisées sont présentées dans le schéma suivant :

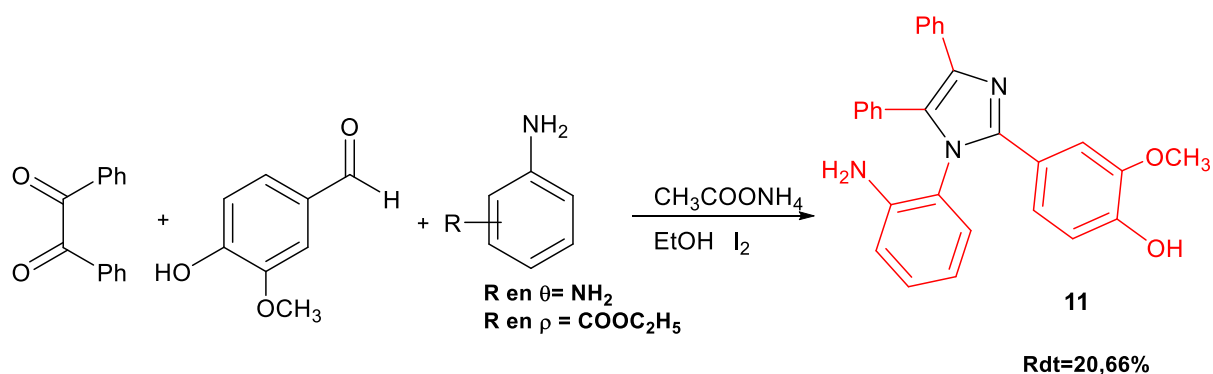


Schéma (30) : Préparations des 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole par catalyseur (A).

L'application des mêmes conditions réactionnelles décrites (addition de 5% de AlCl_3 au reflux de l'éthanol), aucune évolution de la réaction observée après 48 h (suivi par CCM). Le même résultat est constaté au reflux du l'acétonitrile avec 10% de catalyseur durant 48h. On en conclut que la présence des groupements fonctionnelles sur les dérivés d'amine bloque la réaction de condensation c'est presque les mêmes résultats qui nous avant trouvés avec l'utilisation de I_2 , la réaction conduit à un mélange des produits des R_f très proches impossible de séparés avec les moyens disponibles lorsque nous utilisons le benzocaine. Mais avec l'ortophéléne diamine la réaction donne le produit **11** avec un rendement de 20,66%.

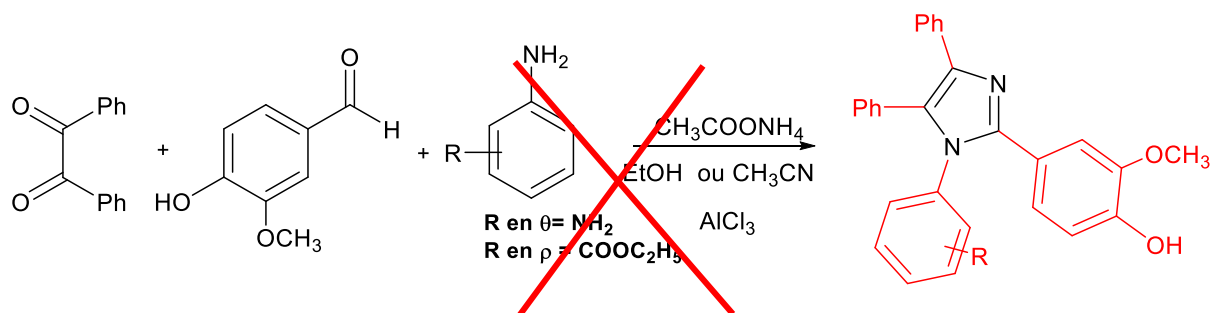


Schéma (31) : Réaction « one pot » avec catalyseur (B)

L'analyse du spectre IR de composé **11** montre que en particulier la présence d'une bande d'absorption à $[3329-3100 \text{ cm}^{-1}]$ la vibration d'élongation de la (**O-H, N-H**). Et la présence d'une autre bande à 1658 cm^{-1} qui confirme la présence du (**C=N**). Une bande d'absorption à 1075 cm^{-1} correspondant au groupement (**O-CH₃**).

II-Evaluation préliminaire de l'activité antimicrobienne des dérivés d'imidazole :

II-1-Introduction :

Notre corps abrite des milliers d'espèces de bactéries, qui jouent un rôle important dans le maintien de notre santé. Lorsque ces bactéries se multiplient de manière incontrôlée et envahissent d'autres parties de notre corps, les agents pathogènes infectent notre corps. Les infections microbiennes peuvent être bénignes ou plus graves. Pour cette raison, des molécules dites "antibiotiques" sont utilisées contre ces infections, en inhibant ou en tuant les bactéries. Ces produits sont fabriqués par des micro-organismes (la pénicilline : le premier antibiotique naturel découvert par Fleming en 1927, mais il existe aussi des dérivés semi-synthétiques et des produits entièrement synthétiques (streptomycine, chloramphénicol, érythromycine, découverte par Waxman en 1949). [54]

Cependant, si elles sont exposées trop fréquemment à ces médicaments, en raison d'une modification génétique (mutation), les bactéries peuvent s'adapter et survivre. Petit à petit, les sensibles ont disparu, et les antibiotiques ont perdu leur effet (phénomène de résistance aux médicaments). De plus, la résistance bactérienne peut être transmise à la progéniture, à d'autres types de bactéries et même à des personnes en bonne santé. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la recherche de molécules nouvelles à activité thérapeutique potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs. [54]

II-2-Micro-organismes étudiés :

II-2-1-Définition de bactérie :

Les bactéries sont des organismes microscopiques, souvent parasites des animaux et des végétaux, ou vivant aux dépens des matières organiques en décomposition. Les bactéries, apparues sur terre il y a 3,8 milliards d'années, se rencontrent partout et se multiplient, quand les circonstances leur sont favorables, avec une remarquable rapidité. Leurs dimensions sont très faibles, typiquement de l'ordre du micromètre (μm). [55]

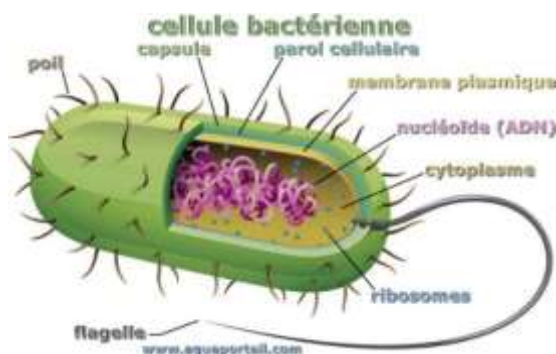


Figure (19) : Structure général des bactéries.

Il y a deux types des bactéries Gram (+) et Gram (-), la différence entre les deux est basée sur la composition de la paroi. En effet, les parois cellulaires des bactéries Gram (+) sont riches en acide teichoïque, alors que celles des bactéries Gram (-) sont riches en lipides.

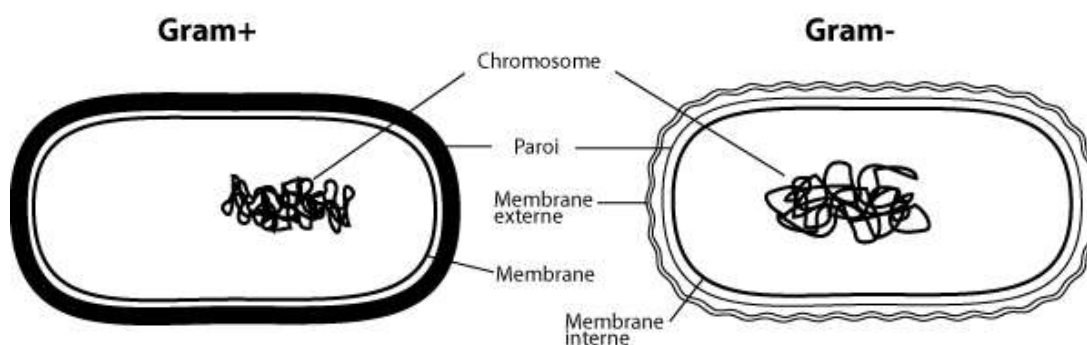


Figure (20) : Parois de cellule bactérienne à Gram (-) et à Gram (+).

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 trois (03) bactéries pathogènes pour l'être humain, deux à Gram (-) et une à Gram (+). Les souches utilisées sont les suivantes :

- ***Escherichia coli* :**

Il s'agit d'une bactérie intestinale Gram (-), également connue sous le nom colibacille qui représente 80 % de la flore intestinale humaine. Il a été découvert **en 1885** par **Théodore Escherich**. La plupart des souches *d'E. coli* sont inoffensives et certaines sont pathogènes. *E. coli* est souvent le coupable des grappes d'intoxications alimentaires et des infections des voies urinaires. C'est une bactérie en forme de bâtonnet qui se réplique toutes les 20 minutes à 37°C, ce qui lui permet de reproduire facilement l'ADN ou de synthétiser des protéines d'intérêt.

- ***Staphylococcus aureus* :**

Les staphylocoques sont des bactéries cocciformes, sphériques et à Gram positif que l'on trouve couramment chez les personnes en bonne santé, généralement dans la muqueuse de la cavité nasale.

Parmi la quarantaine d'espèces de *Staphylococcus* présentes, *Staphylococcus aureus* est la plus fréquente en pathologie infectieuse, et c'est l'espèce la plus pathogène de la famille des *Staphylococcus*. Cela peut entraîner une infection grave. De plus, c'est l'une des principales causes d'infections nosocomiales (c'est-à-dire d'infections en milieu hospitalier) ainsi que d'intoxications alimentaires.

- ***Pseudomonas aeruginosa* :**

Le genre *Pseudomonas* comprend des bactéries Gram-négatives aérobies en forme de bâtonnets d'une longueur de 2 à 4 μm . Leurs flagelles assurent la mobilité et jouent un rôle dans la pathogénicité. Il produit des pigments fluorescents tels que la pyocyanine (vert-bleu) et la pyocyanine (jaune-vert). *Pseudomonas aeruginosa* provoque des infections aiguës ou chroniques, parfois graves et mortelles. Elle est particulièrement répandue dans les hôpitaux et expose les patients dont le système immunitaire est affaibli. Certaines souches de cette bactérie deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques, faisant de ces infections un véritable problème de santé publique.

II-3-Les techniques d'études in-vitro du pouvoir antimicrobien :

L'examen des données bibliographiques révèle immédiatement la diversité des méthodes utilisées pour démontrer l'activité antimicrobienne.

Diverses méthodologies sont utilisées pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne. L'insolubilité de certains composés dans les milieux aqueux largement utilisés en microbiologie est une explication sélective pouvant être mise en œuvre dans divers milieux.

Les différents protocoles peuvent être classés comme suit :

- Selon le milieu dans lequel le composé diffuse, liquide ou solide. [56]
- Selon la nature du contact avec le germe, contact direct (propagation au disque), micro atmosphère. [57]

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

II-3-1-Technique d'étude sur milieu solide (la technique des disques) :

Cette technique est connue en bactériologie médicale sous le nom de « Antibiogramme » ou méthode des disques, et l'avantage de cette méthode est très souple dans le choix des antibiotiques testés. [58]

La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester et placés sur une surface de gélose uniformément inoculée avec une suspension des bactéries à l'étude. Chaque antibiotique diffuse du disque à l'intérieur de la gélose et y détermine le gradient de concentration.

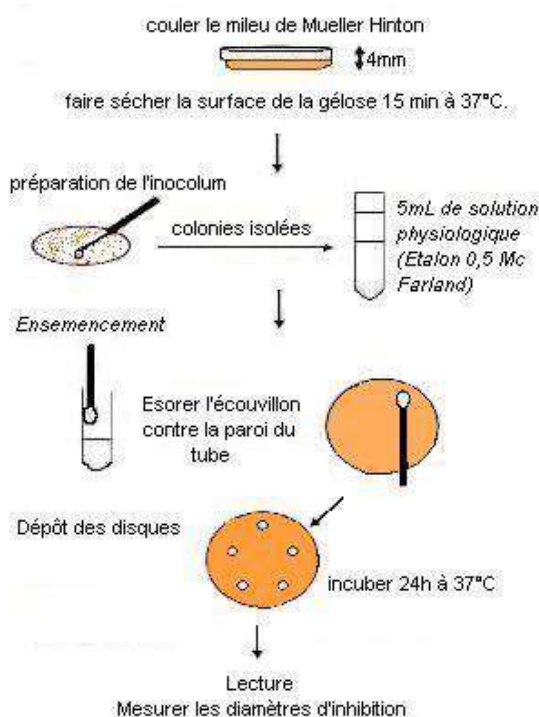


Figure (21) : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.

Les bactéries se développent sur toute la surface de la gélose à moins qu'elles ne rencontrent une concentration suffisante d'antibiotiques pour inhiber leur croissance. Il existe une zone circulaire sans colonies sur le disque appelée zone d'inhibition, plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus elle est petite, plus les bactéries sont résistantes. [58]

Cette technique fournit une bonne estimation de la capacité antimicrobienne, en particulier pour les produits qui diffusent bien en milieu solide. Nous l'avons donc retenu pour évaluer l'activité antibactérienne de nos molécules.

II-4-Tests antibactériens : résultats et discussion.

Les espèces bactériennes à Gram négatif telle *Escherichia coli*, *Pseudomonase ruginosa*, et de Gram positif *Staphylococcus aureus* nous ont été fournies par le laboratoire de microbiologie du de l'Université Larbi Ben M'hidi, Ces espèces ont été conservées sur gélose nutritive. Chaque espèce a été activée sur milieu gélosé 24 heures avant la réalisation des tests antimicrobiens.



Figure (22) : Collage des boîtes par gélose Mueller Hinton.

Les suspensions bactériennes, préparées à partir des cultures bactériennes jeunes, une à deux colonies bien isolées parfaitement identiques sont inoculées dans 5 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 % de sel (NaCl). La suspension bactérienne ainsi préparée, est bien homogénéisée et ajustée à une turbidité qui correspond au 0,5 Mc Farland (équivalente à 10^8 unités formant colonie par millilitre (CFU/ml) les bactéries à tester ont étéensemencées dans des boîtes de Pétri contenant la gélose (M.H). L'ensemencement de ces boîtes de Pétri (diamètre 9 cm) se fait par la technique d'écouvillonnage.



Figure (23): Ensemencement des boîtes.

Les disques utilisés dans notre étude est types de papier Wattman N° 3, avec un diamètre de 6 mm qu'ils sont stérilisés dans l'autoclave pendant 20 minutes à 120°, ces derniers avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer, ensuite ils sont chargés par 10µL de composés testés solubilisés dans le DMSO à différentes concentrations (5mg/ 0.7 ml) (2,5mg/0,7ml) et (1,25mg/0,7ml), puis ils sont placés à la surface de ces boites préalablement ensemencée avec la suspension bactérienne.



Figure (24) : dépôts des disques.

Les disques de contrôle négatif sont imprégnés de DMSO et des disques standards contenant l'antibiotique de référence (**kanamycin 100µg**) **Figure 25**, servent de contrôle positif. Les boites de pétri sont incubées à 37°C, pendant 24h.

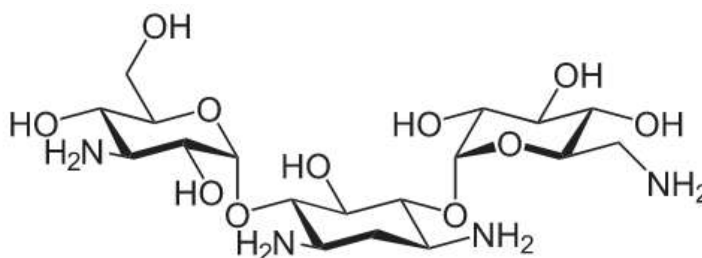


Figure (25) : structure de kanamycine.

Les manipulations sont réalisées deux fois pour s'assurer de la fiabilité des résultats. Les diamètres des zones d'inhibition de produits autour des disques sont mesurés et exprimés en mm à l'aide d'une règle graduée. Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans cette étude sont exposés dans le tableau suivant. A révélé une différence significative dans le profil de l'activité antibactérienne **Figure 26**.

Tableau (3) :Zones d'inhibition mesurées des différents composés testé

Composés	Diamètre des zones d'inhibition (mm)								
	<i>Escherichia Coli</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₁	C ₂	C ₃	C ₁	C ₂	C ₃
10	9	9	8	10,5	10	8	13	8,5	ND
9	9,5	8	8	13	10,5	9	13	8,5	ND
3	13	8,5	ND	10,5	9	7	8	7,5	ND
11	9,5	7,5	7	12,5	11,5	9	10	8	7
5	10,5	10,5	7	12	8	ND	9	8,5	ND
6	10	9	8	9	8	ND	10	10	8
8	9	9	7,5	10	10	8,5	11,5	8,5	7,5
7	9,5	9,5	9,5	12	9,5	ND	11,5	9,5	7,5
DMSO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antibiotique*	4,1 Cm			4 Cm			3,15 Cm		

* charge du disque=30 mg, ND : Non déterminé

Résultats obtenus montrent que le pouvoir antibactérien n'est pas le même. On constate que l'inhibition de la croissance bactérienne dépend de trois facteurs : la bactérie utilisée, la nature du produit testé, et la concentration du produit.

La majorité des composés testés sont pourvus d'un effet inhibiteur remarquable envers les souches de *Staphylococcus aureus* et, *Pseudomonas aeruginosa* et une activité relativement modérée (faible zone d'inhibition) est observée envers *Escherichia Coli*. Pour le diamètre de la zone d'inhibition il y a augmentation lorsque la concentration de produit augmente.

Le composé tribromo-imidazole (**9**) est doué d'un pouvoir antibactérien marquant sur les trois souches testées en présence d'un diamètre de 13 mm avec *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, il a présenté le diamètre le plus élevé par rapport à autres produits substitué par des groupement aryle et nitro.

La comparaison des zones d'inhibition des composés (**3,11**) montre que l'introduction de groupement sur l'atome d'azote on position 1 augmente l'activité antimicrobienne.

La présence de groupement acétate de méthyle sur le 5-nitro-imidazole (composés **6**) augmente le diamètre de la zone d'inhibition comparé au composés (**10 et 5**) qu'ils sont substitué par des groupement nitrile et méthyle.

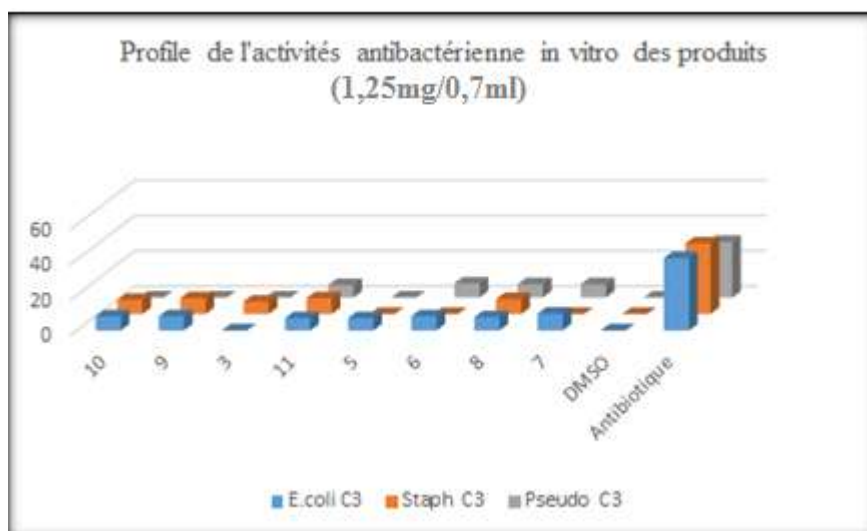
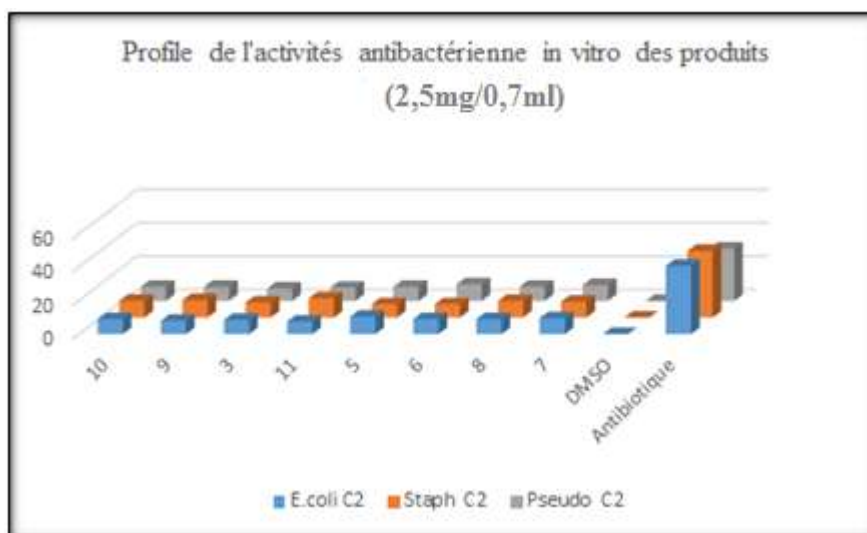
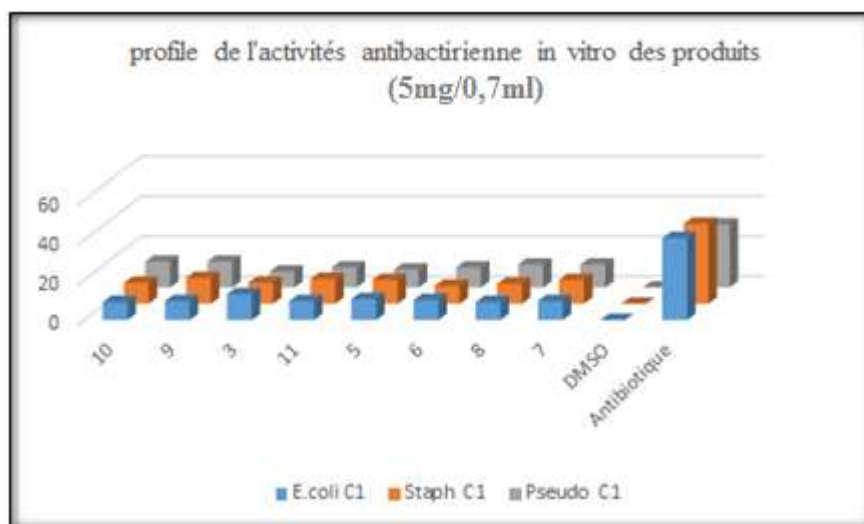


Figure (26) : Les Profiles de l'activités antibactériennes.

*Chapitre III : Partie
Expérimentale*

A. Généralités expérimentales

1. Solvants et réactifs

- Les réactifs :

Tableau (4) : Les précautions des réactifs.

Le réactif	Les précautions
1H-imidazole	
Acétate ammonium	
Ammoniaque	
Benzile	
Bicarbonate potassium	
Bromoacétat de méthyle	
Chloroacétonitrile	
Chlorure d'aluminium	
Dibrome	
Diméthylsulfate	
Iode	

Vanilline



Le benzile a été préparé antérieurement et mis à notre disposition. Les autres produits commerciaux ont été utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable

- **Les solvants :**

-Acétate d'éthyle.

-Acide acétique glacial.

-Acide chlorhydrique (HCl).

- Acide nitrique.

- Acide sulfurique.

-DMF est conservé quelques heures sur CaCl_2 puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).

- CH_2Cl_2 , et Chloroforme. Ont été distillés sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).

- EtOH et le MeOH sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.

2. Les Techniques :

- **Extraction Liquide-Liquide :**

L'extraction liquide-liquide repose sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases liquides non-miscibles **Figure 27**.

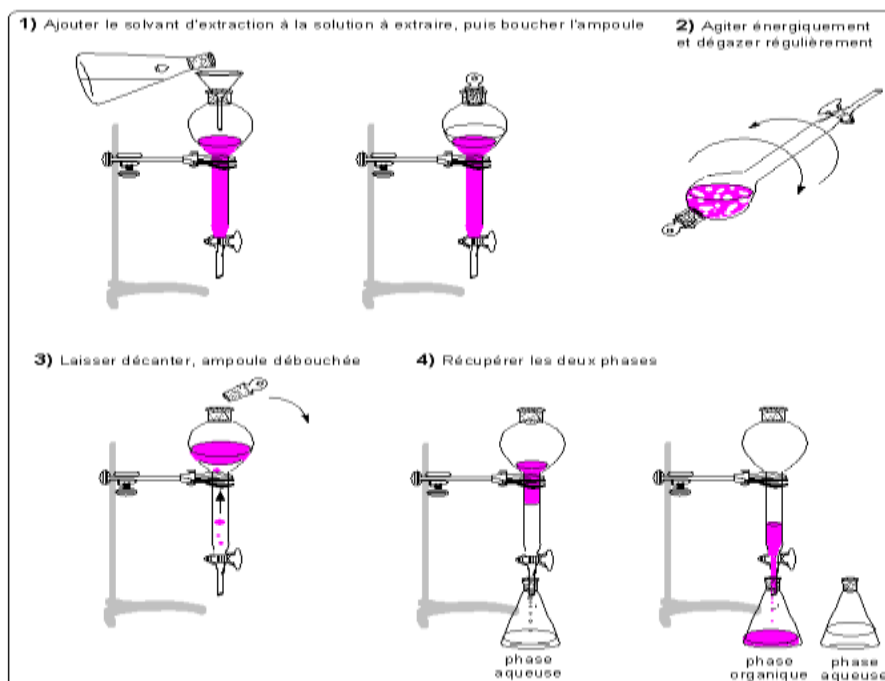


Figure (27) : Montage utilisé lors d'une extraction liquide /liquide.

- **Filtration :**

On utilise deux types de filtration, filtration simple **Figure 28** et filtration sous –vide **Figure 29**. Qui permette de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide.



Figure (28) : Montage de filtration simple.



Figure (29) : Montage de filtration sous vide.

- **Evaporation :**

On utilisera un évaporateur qui se compose d'un ballon dans lequel on dépose la solution à évaporer. Ce ballon est surmonté de l'appareil à distiller avec récupérateur de fraction, dont l'extrémité supérieure est fermée à l'aide d'un capuchon muni d'une capsule en téflon, le solvant sera récupéré dans le collecteur, le montage est relié à la trempe à eau à l'aide de sortie située sur l'appareil à distillé ; Ce dispositif (rota vapeur) nous assurant une évaporation complète

Figure 30.



Figure (30) : Montage de l'évaporation.

- **Point Fusion :**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler, C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous une pression atmosphérique Cette valeur, notée **Tf** **Figure 31.**



Figure (31) : banc Köflier.

- **Chromatographie sur couche mince :**

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur :0,2 mm) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 à 365 nm **Figure 32**.

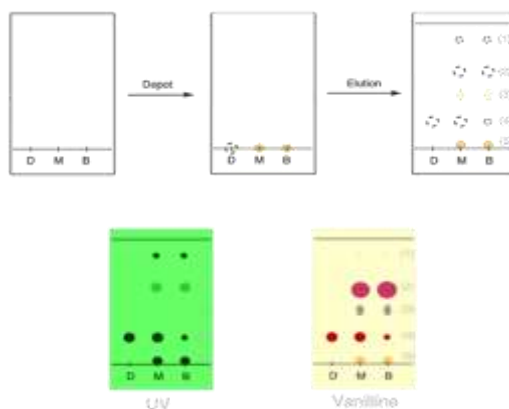


Figure (32) : Chromatographie sur couche mince .

3. Méthodes spectroscopiques

- **Spectroscopie Infrarouge :**

Les spectres IR des produits synthétisés ont été établis dans l'intervalle (**400-4000 cm^{-1}**) avec l'utilisation de spectromètre **JASCO FT/IR-4700**, l'échantillon est déposé sur le module ATR de l'appareil. Les nombres d'ondes sont exprimés en **cm^{-1}** **Figure 33**.



Figure (33) : Spectromètre JASCO FT/IR-4700

- **Régions du spectre de l'IR :**

On peut en fait distinguer quatre zones dans un spectre IR :

- Environ **4000** - environ **2500 cm^{-1}** : on observe les bandes d'allongement des groupements principaux : **C-H, N-H** et **O-H**
- Environ **2500 – 2000 cm^{-1}** : régions d'étirement des liaisons triples **$\text{C}\equiv\text{C}$** ou **$\text{C}\equiv\text{N}$**
- Environ **2000 – 1500 cm^{-1}** : régions d'étirement des liaisons doubles **$\text{C}=\text{C}$** ou **$\text{C}=\text{O}$**
- En deçà au-delà à **1500 cm^{-1}** : régions des liaisons simples **C-O, C-F, C-Cl...**

La dernière région n'est en général pas interprétée en détail : elle est complexe, on trouve les bandes caractéristiques des structures. C'est la région des empreintes digitales, par conséquent l'identité peut souvent être confirmée par comparaison de cette région à un spectre connu.

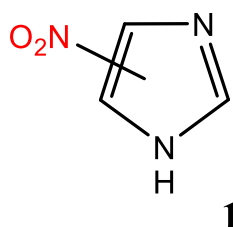
B. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

I- Préparation de la matière première :

1-préparation du 4(5) -nitro-1H-imidazole (1) :

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 précipite sous forme d'un solide jaune, qui est filtré puis séché à l'air libre.

4(5) -nitro-1H-imidazole



Formule brute	M (g /mol)	Rdt%	TFC°	Aspect
C ₃ H ₃ N ₃ O ₂	113	85	260	Solide Jaune

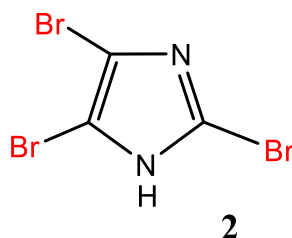
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) : 3139 (N-H), 1555 (C=N), 1553 (NO₂), 1494 (C=C).

2-Préparation du 2,4,5-tribromo-1H-imidazole (2) :

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 KHCO₃. 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 min à 1 h. 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 NH₄OH concentré pour éliminer l'excès de dibrome. On filtre le produit blanc formé, puis le tribromo imidazole est dissous dans le minimum de solution froide de NaOH 5% (on filtrera si nécessaire pour élimination les impuretés 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.

2,4,5-tribromo-1H-imidazole



Formule brute	M (g /mol)	Rdt%	TFC°	Aspect
C ₃ HBr ₃ N ₂	304,77	20	220-222	Solide Blanc

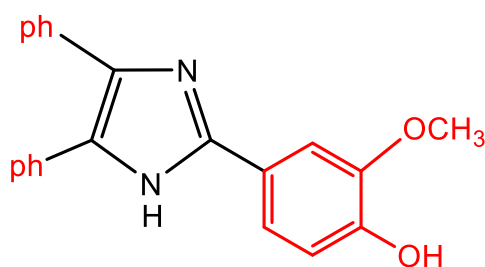
IR (ν cm⁻¹): 3469 (N-H), 1669 (C=N), 1525 (C=C), 659 (C-Br).

3-Préparation des dérivés de 2, 4, 5, NH- tétraarylimidazole (3) :

Protocole général : Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on dissout (1.0 éq) de benzile dans 30 ml acide acétique glacial, puis on ajoute sous agitation (1.0 éq) de dérivés d'aldéhyde et (4.0 éq) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est porté à reflux (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse revenir à la température ambiante puis on ajoute 15 ml H₂O. Le résidu organique est extrait au chloroforme (3X15 ml) puis les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et le solvant évaporé. Le produit est alors purifié par recristallisation par méthanol.

4-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl) -3-méthoxyphénol

A partir de 0,5 g de benzile et 0,36 g (1.0 éq) de vanilline et 0,37g (4.0 éq) d'acétate d'ammonium dans 30 ml d'acétique glacial, on obtient selon le protocole général, 0,28 g du 4-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl) -3-méthoxyphénol avec un Rf 0,61 (chloroforme).



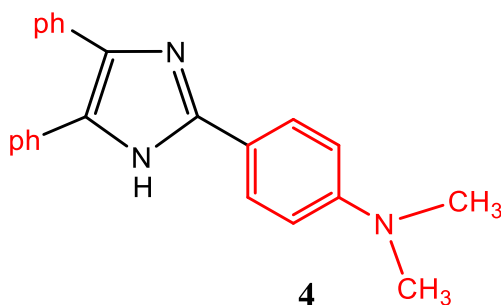
3

Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	Rf	TFC°	Aspect
C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	342,40	35	0,61	75,3	Solide Marron

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3325-3100 (N-H, O-H), 1713 (C=N), 1648 (C=C), 1134 (O-CH₃), 765 (C-H_{arom}).

4-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl) -N, N-diméthylaniline

Selon le même protocole, 0,5 g de benzile et 0,38g (1.1éq.) de 4-diméthylamino-benzaldéhyde, en présence de 0,74 g (4.0éq) d'acétate donnent 0,79g du 4-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl) -N, N-diméthylaniline.



4

Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	TFC°	Aspect
C ₂₃ H ₂₁ N ₃	371,2	88,76	75,3	Solide Vert

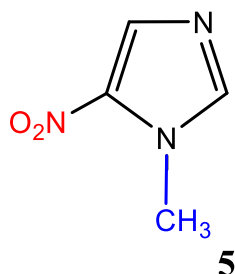
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3480 (N-H), 1651 (C=N), 1518 (C=C), 1221 (C-N), 750 (C-H_{arom}).

II-Synthèse des dérivés d'imidazole-N-fonctionnalisés :

1-Réaction de N- méthylation : Préparation du 1-méthyl-5-nitro-1H-imidazole :

Mode opératoire : Dans un ballon de 250 ml, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,5g (1.0éq) de 4(5) -nitroimidazole et 0,41ml (1.0éq) de diméthylsulfate, puis le mélange est chauffé à 100°C pendant 24 heure. Après

refroidissement, on ajoute 10 ml d'eau et on alcalinise le milieu réactionnel par addition d'ammoniaque (NH₄OH). On filtre le 4(5) -nitroimidazole qui n'a pas réagi, puis le filtrat est extrait au CH₂CL₂ (3x10 ml). La phase organique est lavée, séchée, et le solvant évaporé sous vide. Le 1-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/*di*.isopropyléther.



Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	TF C°	Aspect
C ₄ H ₅ N ₃ O ₂	127,10	55,36	57	Solide Jaune

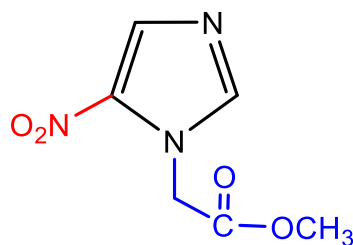
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) : 1653 (C=N), 1640 (C=C), 1518 (NO₂), 1121 (C-N).

2-Synthèse des dérivés d'imidazoles N- substitués :

Protocole général : dans un ballon de 100 ml, on dissout (1.0 éq). De dérivé - 1*H*-imidazole dans 15 ml de DMF. On ajoute ensuite sous agitation (1.0 éq). De K₂CO₃ et (1.1 éq). De bromoacétat de méthyle ou chloroacétonitrile, puis le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante pendant abandonne le temps nécessaire à la consommation du produit de départ (suivi par CCM). A la fin de la réaction, on ajoute H₂O(10ml) puis extrait la phase organique avec le chloroforme (3x10 ml). Les phases sont rassemblées, séchées sous Na₂SO₄ anhydre filtrées et le chloroforme évaporé. Le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Méthyl 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) acétate

Selon le protocole général on prend 0,5g de 4(5) –nitroimidazole et 0,46ml de bromoacétate de méthyle, en présence de 0,22g de K₂CO₃ donnent 0,6g de méthyl 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) acétate.



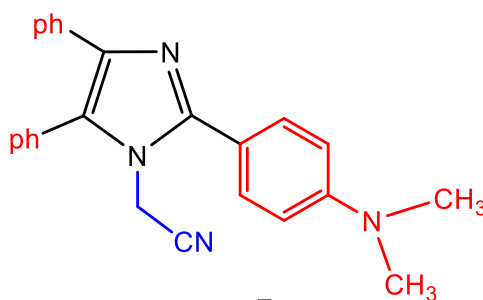
6

Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	TFC°	Aspect
C ₆ H ₇ N ₃ O ₄	185,14	82,71	113,5	Solide Beige

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) : 1741 (C=O), 1665 (C=N), 1547 (NO₂), 1491 (C=C), 1295 (COOCH₃), 1216 (C-N).

2-(2-(4-(diméthylamino) phényl) -4,5-diméthyl-1H-1H4-imidazol-1-yl) acétonitrile

Selon le protocole général, à partir de 4-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl) -N, N-diméthylaniline et 0,12g de chloroacétonitrile, on obtient 0,27 g du 2-(2-(4-(diméthylamino) phényl) -4,5-diméthyl-1H-1H4-imidazol-1-yl) acétonitrile.



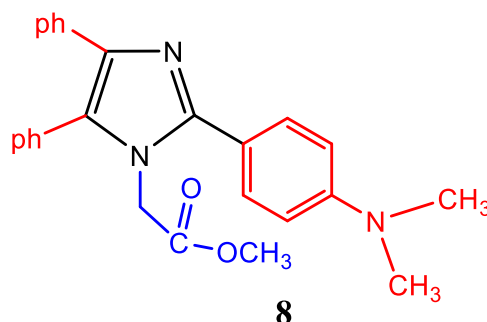
7

Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	TF C°	Aspect
C ₂₅ H ₂₃ N ₄	379,49	48,21	228,3	Solide Marron

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) : 2258 (C≡N), 1673 (C=N), 1493 (C=C), 1216 (N-C), 1093 (C-C), 737 (C-H_{arom}).

Méthyl 2-(2-(4-(diméthylamino) phényl) -4,5-diméthyl-1H-imidazol-1-yl) acétate

A partir de 0,5 g de 4-(4,5-diméthyl-1H-imidazol-2-yl) -N, N-diméthylaniline et 15 ml de bromoacétate de méthyle et 0,203g de K_2CO_3 , on obtient selon le protocole général, 0,20 g du méthyl 2-(2-(4-(diméthylamino) phényl) -4,5-diméthyl-1H-imidazol-1-yl) acétate.

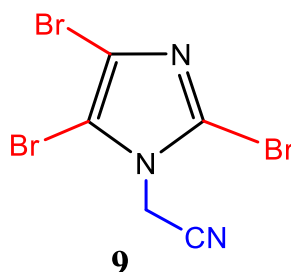


Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	TFC°	Aspect
$C_{26}H_{25}N_3O_2$	411,51	36	239,8	Solide Beige

IR ($\tilde{\nu} \text{cm}^{-1}$) : 1753 ($C=O_{\text{ester}}$), 1665 ($C=N$), 1494 ($C=C$), 1356 ($COOCH_3$), 1201 ($N-C$), 763 ($C-H_{\text{arom}}$).

2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile

Selon le même protocole, 0,5 g de tribromo-NH-imidazole et 0,13g (1.1éq.) de chloroacétonitrile, en présence de 0,22 g (1.0éq) K_2CO_3 donnent 0,2g du 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile.

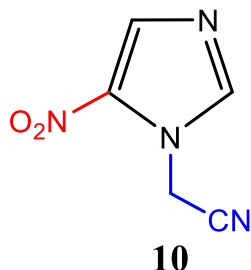


Formule brute	M (g/mol)	Rdt%	Rf	TF C°	Aspect
$C_5H_2Br_3N_3$	343,80	36,36	0,84	127	Solide Beige

IR ($\tilde{\nu} \text{cm}^{-1}$) : 2251 ($C\equiv N$), 1684 ($C=N$), 1505 ($C=C$), 1197 ($C-N$), 761 ($C-Br$).

2-(5-nitro-1H-imidazol-1-yl) acétonitrile

Selon le protocole général on prend 0,5g de 4(5) –nitroimidazole et 0,36g de chloroacétonitrile, en présence de 0,6g de K_2CO_3 donnent 0,23g de 2-(5-nitro-1H-imidazole-1-yl) acétonitrile.



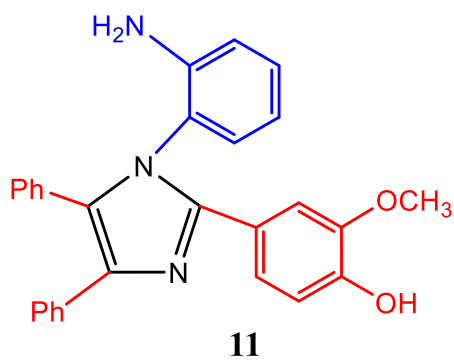
Formule brute	M (g /mol)	Rdt%	Rf	TF C°	Aspect
$C_5H_4N_4O_2$	152	35	0,45	97,5	Solide Beige

IR ($\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1}$) : 2249 (C≡N), 1670 (C=N), 1535 (NO₂), 1492 (C=C), 1136 (C-N).

3-Synthèse « one pot » des dérivés 1,2, 3, 4-tétraarylimidazole :

Mode opératoire : Un mélange de benzile 0,5g (1.0éq), d'acétate d'ammonium 0,18 g (1.0éq), benzocaine 0,4 g (1.0éq), vanilline 0,36 g (1.0éq) et 0,30 g d'iode moléculaire dans 10 ml d'éthanol a été agité à 75C° pendant 1h. Après refroidissement le précipité est filtré et lave plusieurs fois à l'eau froide, puis séché. La recristallisation a été faite dans un solvant approprié.

4-(1-(2-aminophényl)-4,5-diméthyl-1H-imidazol-2-yl)-N, N-diméthylaniline avec benzene (1:2)



Formule brute	M (g /mol)	Rdt%	Rf	TF C°	Aspect
C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	433,51	20,66	1	120,9	Solide Beige

IR (ν^{-1} cm⁻¹) : 3329-3100 (N-H,O-H), 1738 (C=C), 1658 (C=N), 1057 (O-CH₃), 74 (C-H_{arom}).

Conclusion Générale

L'objectif principale recherché à travers ce mémoire se poursuit dans un cadre de synthèse de quelques dérivés d'imidazole substitué selon différentes stratégies simple et efficace et par l'utilisation de produits de départ simples (l'imidazole et benzile) afin d'évaluer leurs activités antimicrobiennes.

Le contenu de ce travail s'articule autour de deux parties suivantes :

La première partie présente une étude bibliographique sur les dérivés de l'imidazole. Elle présente l'importance de ces composés de point de vue biologique et synthétique, et montre aussi les différentes méthodes de synthèse.

Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la synthèse des dérivés d'imidazole par des différentes méthodes, sont exposés et commentés dans le deuxième et dernier chapitre ainsi que l'évaluation de leurs pouvoirs antimicrobiens.

Les précurseurs de *N-H* imidazole substitué sont préparés par fonctionnalisation de l'imidazole par réaction de bromation composé (2) et nitrations composé (1). Les triaryle-*NH*-imidazole composés (3,4) sont synthétisés par une condensation de benzile et les dérivés de benzaldéhydes dans l'acide acétique glaciale en présence d'acétate d'ammonium avec des rendements bons à excellents. Ces précurseurs, soumis à une réaction de *N*-alkylation composés (5) en présence de diméthyle sulfate et une réaction de substitution de H en position 1 par des groupements fonctionnels composés (6,7,8,9,10), par action du chloroacétonitrile ou du bromoacétate de méthyle dans DMF comme solvant.

Pour la synthèse des imidazoles tétra-substitués, par une réaction de one pot entre l'aldéhyde, benzile et l'amine, nous avons utilisé deux catalyseurs : l'iode moléculaire et AlCl_3 . Les résultats obtenus ont montré que :

- En présence de AlCl_3 : nous n'avons obtenu aucun résultat.
- Avec I_2 le rendement de la réaction est bon composé (11).

La détermination du pouvoir antimicrobien de quelques composés préparés, par la méthode du disque, a également été réalisée et les résultats obtenus ont été exposés et commentés.

L'identification de ces composés obtenus a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que, l'infrarouge (IR) et les grandeurs physico-chimiques comme les points de fusion.

Perspectives :

L'identification des composés préparés peut être complétée par les analyses spectroscopiques comme RMN du proton et du carbone et l'analyse élémentaire.

Les résultats obtenus ouvrent de larges perspectives dans la préparation d'autres analogues de produits naturels de structures diversifiées à base d'imidazole et de recherche d'autre type catalyseur pour améliorer le rendement.

De même, l'extension de ce travail à la préparation de nouvelles classes de composés à visée thérapeutique potentielle contenant le motif imidazole et l'étude de leurs propriétés biologiques (antioxydant, antifongique...et autre cytotoxicité), ainsi que la détermination de la relation structure-activité en collaboration avec les laboratoires spécialisés, peuvent représenter un nouveau challenge et une motivation certaine pour le développement de la chimie des hétérocycles.

Références Bibliographiques

- [1]. (a) T. Eicher, S. Hauptmann. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Réactions, Synthèses, and Applications*, 2 nd, Ed. Wiley VCH, **2000**. (b) M. R. Grimmett, *Imidazole and benzimidazole synthesis*, Academic press, **1997**. (c) E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (24), 10257.
- [2]. (a) M. Boiani, M. González, *Mini rev. Med. Chem.* **2005**, 5(4), 409-424. (b) H. Du, Y.He,R. Sivappa, C.J. Lovely, *Synlett*, **2006**. 07, 0965-0992.
- [3]. (a) S. Samai, G. C, Nandi, P. Singh, M. S. Singh, *Tetrahedron*, **2009**. 65(49), 10155-10161. (b) R.A. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Ed. Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, **2004**. 159.
- [4]. (a) M. M. Ali, M. F. Ismail, M. S. A. El-Gaby, M. A. Zahran, Y. A. Ammar, *Molecules*, **2000**. 5, 864. (b) D. Castagnolo, F. Manetti, M. Radi, B. Bechi, M. Pagano, A. De Logu, R. Meleddu, M. Saggi, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem*, **2009**. 17, 5716. (c) E. J. Iwanowicz, S.H. Watterson, J. Guo, W. J. Pitts, T. G. Murali Dhar, Z. Shen, P. Chen, H. H. Gu, C. A. Fleener, K. A. Rouleau, D. L. Cheney, R. M. Townsend, D. L. Hollenbaugh, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2003**. 13, 2059.
- [5]. (a) J. Rebeck. *J. Struc. Chem.* **1990**. 1, 129. (b) F. K. Winckler, A. D'Arcy, W. Hunziker. *Nature*, **1990**. 343, 771.
- [6]. D. H. Romero, V. E. T. Heredia, O. García-Barradas, M. E. M. López, E. S. Pavón, *J. Chem. Biochem*, **2014**. 2(2), 45-83.
- [7]. (a) M. R. Grimmett, *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Ed. Academic Press, **1997**. (b) I. Lantos, W.Y. Zhang, X. Shiu, D.S. Eggleston, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7092.
- [8]. K. Hofmann, *Imidazole and Its Derivates*. Interscience publishers, **1953**.
- [9]. F. P. Schmidtchen, *Bioorganic Chemistry: Models and Applications*, Ed. Springer Verlag, Berlin, **2000**.
- [10]. R. Milcent, Chimie organique hétérocyclique. In *Chimie organique hétérocyclique*. EDP sciences, **2022**.
- [11]. G. R. Newkome, W. W. Paudler, *Contemporary heterocyclic chemistry: syntheses, reactions, and applications*. Wiley-Interscience, **1982**.
- [12]. M. Devereux, D. O'Shea, M. O'Connor, H. Grehan, G. Connor, M. McCann, B. Thati, *Polyhedron*, **2007**. 26(15), 4073-4084

- [13]. V. Potapov, S. Tatarintchik, *Chimie organique, Éditions. Mir. Moscou*, **1981**. 434,444.
- [14]. D. Sparfel, *chimie organique : la rétro synthèse, Édition Marketing Paris*, **1992**.
- [15]. H. Debus, *Annalen Chem. Pharm*, **1858**. 107, 199.
- [16]. A. Parveen, M. S. K. A Rafi, A. B. Kabeer, C. Shaikh, P. Sudhir, D. R. P. Pawar, *Arkivoc*, **2007**. (xvi), 12-18.
- [17]. (a) M.V. Chary, N. C. Keerthysri, S. V. N. Vupallapati, N. Lingaiah, S. Kantevari, *Catalysis Commun*, **2008**. 9, 2013-2017. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, 2 nd Ed.; Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. 171-172.
- [18]. M. J. Alves, P. M. Ferreira, H. L. Maia, L. S. Monteiro, T. L. Gilchrist, *Tetrahedron Letters*, **2000**. 41(25), 4991-4995.
- [19]. A. Padwa, T. Stengel, *Tetrahedron letters*, **2004**. 45(31), 5991-5993.
- [20]. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, 1er Ed. John Wiley, Sons, **1997**.
- [21]. R. D. Crouch, J. L. Howard, J. L. Zile, K. H. Barker, *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1658-1660.
- [22]. D. Zampieri, M. G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermeiglia, M. Ferrone, S. Pricl, *Bioor. Med. Chem.* **2007**. 15, 7444-7458.
- [23]. S. S. Gropper, J. L. Smith, L. Groff, *Advanced nutrition and human metabolism. Belmont, CA: Thomson Wadsworth*, **2005**. 316-321. (b) S. S. Gropper, J. L. Smith, J. L. Groff, *advanced nutrition and human metabolism. Belmont*, **2005**.
- [24]. (a) H. M. Refaat, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2949-2956; (b) E. V. Aleksandrova, P. M. Kochergin, *J. Pharma. Chem.* **2010**, 44, 381-386.
- [25]. P. K. Pardar, S. Sridhar, K. Jagatheesh, E. Namasivayan, *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* **2013**, 4, 455-462.
- [26]. A. K. Jain, V. Ravichandran, M. Sisodiya, R. K. Agrawal, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **2010**. 3(6), 471-474.
- [27]. M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Hackelman, N. J. O'Neil, Rahway. *The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* 13th ed. Eds. Merck, Co, **2001**. 914.
- [28]. K. Osato, T. Umezawa, H. J. Maeda, *Antibiotics. Ser. A.*, **1953**. (6), 182

- [29]. W. Raether, H. Hänel, *Parasitology research*, **2003**.91(5), 412-438.
- [30]. (a) M. Bertinaria, U. Galli, G. Sorba, R. Fruttero, A. M. I. Gasco, M. M. Brenciaglia, F. Scaltrito, M. Dubini. *Drug. Dev.Res.***2003**, (60), 225. (b) F. Dubini, L. Riviera, M. M. Scaltrito, M. G. J. Bellotti, *Chemother.***1993**, (5), 168.
- [31]. (a) E. D. Clarke, P. Wardman. *Int. J. Radiat. Biol*, **1980**. 37, 463. (b) M. E. Watts, R. I. Hodgkiss, D. S. Semi, M. Woodcock. *Int. J. Radiat. Biol*, **1980**. (38), 673. (c) J. Tulecki, L. Zaprutko. *Acta.Pol. Pharm.* **1984**. (41), 281. (d) S. I. Rockwell, M. Nierenburg. *Cancer Treat. Rep.* **1986**. (70), 411. (e) A. Hasan, C. R. Lambert, P. C. Srivastaja. *J. Heterocycl. Chem*, **1990**. (27), 1877.
- [32]. R. C. Young, G. J. Durant, J. C Emmett, C. R. Ganellin, M. J. Graham, R. C. Mitchell, M. L Roantree, *Journal of medicinal chemistry*, **1986**. 29(1), 44-49. (b) G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, P. D. Miles, H. D. Parsons, G. R. Prain, *J. Med.Chem*, **1977**. 20.
- [33]. T. R. Chelidze, M. O. Khokhashvili, I. A. Gurgenedze, N. E. Imnadze, D. I. Dzhaparidze, *Journal Pharmaceutical Chemistry*, **2005**. (39), 444-446. (b) M. D. Mashkovskii, *Drugs [in Russian]*, **2005**. 444.
- [34]. E. Stupnisčĕk-Lisac, A. Gazivoda, A. Madžarac. *Electrochimica Acta*, **2002**. 47, 4189.
- [35]. A. S. Alpan, H. S. Gunes, Z. Topcu, *Acta Biochim. Pol*, **2007**. 54, 561.
- [36]. (a) D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskot, *Heterocycles*, **1997**. 45, 715 (b) R. A. Baxter, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1945**, 232. (c) A.M. Roe, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2195.
- [37]. D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskot, *Heterocycles*, **1997**. (45),715.
- [38]. (a) M. Caplow, W. P. Jencks, *Biochem*, **1962**. 1, 883 (b) G. S. Reddy, L. Mandell, J.H. Goldstein, Goldstein. *J.Chem. Soc.*, **1963**.1414.
- [39]. L. A. M. Bastiaansen, E. F. Godefroi, *Synthesis*, **1978**. (9), 675-676.
- [40]. R. G. Fargher, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc* **1919**. 115, 217-260 (b) C. E. Hazeldine, F. L. Pyman, J. J Wenchester, *Chem. Soc.*, **1924**. (125), 1431-1441.
- [41]. (a) A. Grimson, J. H. Ridd, B. V. J Smith, *Chem. Soc.*, **1960**. 1352-1356 (b) E. Laviron, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1963**. 2840-2846.
- [42]. M. W. Austin J. R. Blackborow, J. H. Ridd, B. V. Smith, *J.Chem. Soc.* **1965**. 1051.
- [43]. H. Erlenmeyer, H. Kiefer. *Helv. Chim. Acta*, **1945**. 28, 985.

- [44]. R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique : structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels*, EDP Sciences, **2003**. 524- 572.
- [45]. (a) M. Hoffer, V. Toomeans, A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem*, **1966**. 3, 454. (b) I. E. Balaban, F. L. Pyman, *Chem. Soc*, **1922**. 947 (c) K. E. Stensio, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta. Scand*, **1973**. (27), 2179.
- [46]. J. F. O'Connell, J. Parquette, W. E. Yelle, W. Wang, H. Rapoport, *Synthesis*, **1988**. (10), 767-771.
- [47]. B. Iddon, B. L. Lim, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, **1983**. 1, 735-739.
- [48]. R. Bouhfid, *Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques*, **2007**.
- [49]. R.G. Fargher, F. L. Pyman, *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **1919**. (115), 217-260
- [50]. M. Hoffer, V. Toomeans, A. Brossi. *J. Heterocycl. Chem*, **1966**. 3, 454.
- [51]. S. Kantevari, S. V. Vuppalapati, D. O. Biradar, L. Nagarapu, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**. (266), 109-113.
- [52]. (a) S. Samai, G. C. Nandi, P. Singh, M. S. Singh, *Tetrahudron*, 2009. (65), 10155-10161. (b) G.V. M. Sharma, Y. Jyothi, P. S. Lakshmi, *Synthetic communications*, **2006**. (36), 2991-3000. (c) S. D. Sharma, P. Hazarika, D. Konwar, *Tetrahudron Letters*, **2008**. (49). 2216-2220.
- [53]. M. Kidwai, P. Mothsra, V. Bansal, R. K. Somvanshi, A. S. Ethayathulla, S. Dey, T.P. Singh, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**. 265(1-2), 177-182.
- [54]. (a) R. D. Santo, R. Costi, M. Forte, C. Galeffi, *Arkivok*, **2004**. (5), 181. (b) J. Roblin, J. P. A. Neels, H. Stoeckli-Evans, F. G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett*, **1999**. 925.
- [55]. V. Jean-Louis, N. Charles, *Bactériologie médicale*. 2 nd , ED. Masson. Paris. **2005**.
- [56]. M. D. Smith, P. L. Navilliat, *Journal of Microbiological Methods*, **1997**. 28(1), 21-24.
- [57]. M. Lahlou, *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, **2004**. 18(6), 435-448.
- [58]. J. L. Fauchère, J. L. Avril, *Bactériologie générale et médicale*, Ed. Ellipses, **2002**.

Résumé

Résumé :

Les travaux réalisés dans ce mémoire ont pour but de synthèse des molécules à motif imidazole hautement substitué et de présenter l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés d'imidazole préparés.

Les dérivés d'imidazole sont obtenues par des réactions simples comme la condensation one pot de benzile avec les dérivés de benzaldéhyde et l'amine catalysée par l'iode moléculaire. Quelques précurseurs contenant le noyau imidazole substitué ont été préparés par réaction de bromation, nitration puis soumis à une réaction de N-fonctionnalisation par action du chloroacétonitrile, du bromoacétate de méthyle ou diméthyle sulfate.

La détermination du pouvoir antimicrobien de quelques composés préparés, par la mesure de leurs zones d'inhibition a été également réalisée et les résultats obtenus exposés et commentés.

L'identification des produits obtenus a été établie les grandeurs physicochimiques comme les points de fusion (°C) et les méthodes spectroscopiques comme infrarouge (IR).

Mots clés : imidazole hautement substitué, benzile, bromation, nitration, condensation one pot, activité antibactérienne.

Abstract:

The work carried out in this thesis aims to synthesize molecules with a highly substituted imidazole motif and to present the evaluation of the antibacterial activity of some prepared imidazole derivatives.

Imidazole derivatives are obtained by simple reactions such as the one pot condensation of benzil with benzaldehyde derivatives and the amine catalyzed by molecular iodine. Some precursors containing the substituted imidazole nucleus have been prepared by bromination reaction, nitration then subjected to an N-functionalization reaction by the action of chloroacetonitrile, methyl bromoacetate or dimethyl sulphate.

The determination of the antimicrobial power of some prepared compounds, by measuring their zones of inhibition was also carried out and the results obtained presented and commented on.

The identification of the products obtained was established by physicochemical quantities such as melting points (°C) and spectroscopic methods such as infrared (IR).

Key words: highly substituted imidazole, benzil, bromination, nitration, one pot condensation, antibacterial activity.

المخلص :

يهدف العمل الذي تم إجراؤه في هذه الرسالة إلى تخليق الجزيئات باستخدام نموذج إيميدازول عالي الاستبدال وتقديم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لبعض مشتقات الإيميدازول المحضرة.

يتم الحصول على مشتقات الإيميدازول من خلال تفاعلات بسيطة مثل تكثيف خطوه واحده من البنزويل مع مشتقات البنزالديهيد والأمين المحفز باليود الجزيئي. تم تحضير بعض السلائف المحتوية على نواة إيميدازول المستبدلة عن طريق تفاعل المعالجة بالبروم ، ثم تعريض النترات لتفاعل وظيفي N عن طريق عمل كلورو أسيتونيتريل ، برومو أسيتات الميثيل أو كبريتات ثنائي ميثيل.

كما تم تحديد القوة المضادة للميكروبات لبعض المركبات المحضرة من خلال قياس مناطق تثبيطها وعرض النتائج التي تم الحصول عليها والتعليق عليها.

تم تحديد المنتجات التي تم الحصول عليها من خلال الكميات الفيزيائية والكيميائية مثل نقاط الانصهار (درجة مئوية) والطرق الطيفية مثل الأشعة تحت الحمراء (IR).

الكلمات المفتاحية: إيميدازول عالي الاستبدال ، بنزويل ، بروم ، نترات ، تكثيف وعاء واحد ، نشاط مضاد للجراثيم.

Résumé :

Les travaux réalisés dans ce mémoire ont pour but de synthèse des molécules à motif imidazole hautement substitué et de présenter l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés d'imidazole préparés.

Les dérivés d'imidazole sont obtenues par des réactions simples comme la condensation one pot de benzile avec les dérivés de benzaldéhyde et l'amine catalysée par l'iode moléculaire. Quelques précurseurs contenant le noyau imidazole substitué ont été préparés par réaction de bromation, nitration puis soumis à une réaction de N-fonctionnalisation par action du chloroacétonitrile, du bromoacétate de méthyle ou diméthyle sulfate.

La détermination du pouvoir antimicrobien de quelques composés préparés, par la mesure de leurs zones d'inhibition a été également réalisée et les résultats obtenus exposés et commentés.

L'identification des produits obtenus a été établie les grandeurs physicochimiques comme les points de fusion (°C) et les méthodes spectroscopiques comme infrarouge (IR).

Mots clés : imidazole hautement substitué, benzile, bromation, nitration, condensation one pot, activité antibactérienne.