

République Algérienne Démocratique Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة ابن خلدون - تيارت  
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière  
كلية علوم المادة  
Département de Chimie  
قسم الكيمياء

## Mémoire

*Présenté par.*

Mr LAHRECHE Charif  
M<sup>elle</sup> TRIA Chaimaa

*Pour obtenir le diplôme de*

*Master*

Filière : Chimie  
Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Sujet :

# Synthèse, caractérisation et évaluation biologique des hétérocycles à base d'imidazole

Soutenu le : 27/06/2019

Devant le jury :

Mme MEDJBER.N

Mr DAHO. B

Mr DEBDAB. M

Mme BENNABI.L

MCB

MAA

PR

MCB

Présidente

Examineur

Promoteur

Co-promoteur

UNIV .Tiaret

UNIV .Tiaret

UNIV .Tiaret

UNIV. Tiaret

Année Universitaire : 2018/2019

## Remerciements

*Avant toute chose, nous tenons à remercier **Dieu** le tout puissant, de nous avoir donné la force, la patience et le courage pour réaliser ce travail.*

*Ainsi nous remercions profondément notre encadreur Monsieur **Pr.DEBDAB. M** et notre co-encadreur Madame **BENNABI. L (MCB)** pour l'honneur qu'ils nous ont pris en charge, pour leur soutien, leur attention et leurs conseils.*

*Nous tenons à remercier Madame **MEDJBER. N (MCB)** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur **DAHO. B (MAA)** d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous tenons à remercier également le personnel des laboratoires cités (laboratoire de chimie et catalyse, laboratoire de graduation et laboratoire de physique) pour leur aide Précieuse.*

*Enfin nous tenons à remercier tous nos amis (es) pour leurs Soutiens durant l'élaboration de ce mémoire.*

**CHARIF ET CHAIMAA**

## *Dédicace*

*C'est avec un grand honneur que je dédie ce modeste travail aux deux personnes qui se sont sacrifiées pour que je grandisse avec un savoir-faire et qui m'ont appris à ne jamais baisser les bras....*

*A mes chers parents (Azzedine, Moulay Khaldia), de votre affection et de tous les efforts que vous avez déployés durant toute ma vie j'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect.*

*Je dédie ce travail également :*

*A mon oncle "Moulay Touhami" et sa petite famille.*

*A mes tantes et mes oncles spécialement (Hbib, Fatima-Zohra et Djamila).*

*A mon cher frère : Rayane*

*A ma chère sœur : Dr. Nariman ouarda.*

*A ma chère binôme Chaimaa ainsi à toute sa famille.*

*A toute ma famille (Lahrèche et Moulay) et mes amis « es » pour leur présence et le soutien de tous les instants qu'ils m'ont apportés, avec toute mon affection et ma reconnaissance.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*A Mes enseignants qui m'ont suivi tout le long de mon cursus universitaire.*

*A tous mes collègues de la promotion chimie organique 2018/2019.*

*Que dieu les protège tous inchaallah.*

**LAHRECHE Charif**

## *Dedication*

*It is with great honour that I dedicate this modest work to the two persons who sacrificed themselves to grow up with a know-how and who taught me never to give up....*

*To my dear parents (**BOUTBAL Safia, Abdelkader**), your affection and all the efforts you have made throughout my life I hope that this work is an expression of my full gratitude and my deep respect.*

*I dedicate this work also :*

*To my aunts and uncles (The BOUTBAL Family) thank you for standing by my side.*

*To my brothers, my small family (my back up)*

*To my dear partner **Charif and his family***

*To my friend **Bochra**.*

*To all my family (TRIA AND BOUTBAL) and my friends for their presence and their support in all the moments they have brought me, with all my affection and gratitude.*

*To all those who are dear to me.*

*To My teachers who followed me throughout my university course.*

*To all my colleagues in the organic chemistry promotion 2018/2019.*

*May God protect them all inchaallah.*

**TRIA CHAIMAA**

# Liste des abréviations

### Les principales abréviations :

**[HBim]BF<sub>4</sub>** : 1-n-butylimidazolium tetrafluoroborate.

**Ac<sub>2</sub>O** : anhydride acétique.

**AcOEt** : acétate d'éthyle.

**AcOH** : acide acétique.

**AcONa** : acétate de sodium.

**ASTM** : American Society for Testing Matériaux.

**ATC** : anatomique, thérapeutique et chimique.

***B.Subtilis*** : *Bacillus Subtilis*.

**B<sub>1</sub>** : La souche *Bacillus Subtilis*.

**Ba MnO<sub>4</sub>** : permanganate de Barium.

**BBB** : Biotechnologie-Bio traçabilité-Bio ressources.

**BBr<sub>3</sub>S(Me)<sub>2</sub>** : diméthyle sulfide-tribromoborane.

**Bis Bu** : bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.

**Bis Me** : bis-3-méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.

**Bis Ph** : bis-3-phényl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.

**BOC** : tert-Butoxycarbone.

**BOC<sub>2</sub>O** : Di carbonate de di-tert-butyle.

**Bu** : Butyle.

**BuOH** : butanol.

**°C**: degré Celsius.

**Cat** : catalyseur.

**CCR1** : c-c chemokine receptor type1.

**CI<sub>50</sub>** : concentration inhibitrice à 50%.

**ClCH<sub>2</sub>COOEt** : 2-Chloro, éthanoate d'éthyle.

**CLK** : cdc2-like kinase.

## Liste des abréviations

**CS<sub>2</sub>** : disulfure de carbone.

**DBH** : dibromohyminialdisine.

**DCE** : dichloroéthane.

**DCM** : dichlorométhane.

**DIC** : diisopropylcarbodiimide.

**DME** : diméthoxyéthane.

**DMF** : N,N-Diméthylformamide.

**DMF-DMA** : N,N-Diméthylformamide diméthyl acétate.

**DMSO** : diméthylsulfoxyde.

**DRX** : diffraction des rayons X.

**DYRK** : dual-specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase.

**E.Coli** : *Escherichia coli*.

**E<sub>1</sub>** : La souche *Escherichia coli*.

**ee** : excès enantiomérique.

**Eq** : équivalent.

**Equiv** : équivalent.

**Et** : éthyle.

**Et<sub>2</sub>O** : éther diéthylique.

**Et<sub>2</sub>Zn** : diéthylzinc.

**Et<sub>3</sub>N** : triéthylamine.

**EtOH** : éthanol.

**Fmoc** : chlorure de fluorénylméthoxycarbonyle.

**Hexyl** : acétate d'hexyl.

**HF** : haute fréquences.

**HIV** : Human Immunodeficiency Virus.

**HMD** : hyminialdisine.

**HOBH** : hydroxybenzotriazole.

## Liste des abréviations

**hr** : heure.

**HSV** : Herpes Symplex Virus.

**i-Bu** : isobutyl.

**ICDD** : International Center for Diffraction Data.

**IG<sub>50</sub>** : index glycémique.

**Im Bu** : 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im Me** : 3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im Ph** : 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im01** : 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im02** : 3-Phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im03** : 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im04** : 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**Im05** : 3-Butyl -5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

**i-Pr** : isopropyl.

**IR** : Infra rouge.

**KCNS** : thiocyanate de potassium.

**m-** : méta.

**mCPBA** : acide métachloro paire benzoïque.

**Me** : méthyle.

**Me<sub>2</sub>CO** : acétone.

**MeCN** : acétonytil.

**MeOH**: méthanol.

**MeSO<sub>3</sub>H** : acide méthyl sulfonique.

**Min** : minute.

**MO** : micro-ondes.

**MW** : micro wave.

**NaBH<sub>3</sub>CN** : cyanoborohydrure de sodium.

## Liste des abréviations

**NaHMDS** : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium.

**NaOMe** : méthanolate de sodium.

**NBu** : néobutyle.

**NH<sub>4</sub>OAc** : acétate d'ammonium.

**NMe<sub>2</sub>** : diméthylamine.

**O-** : ortho.

**OAC** : acétate.

**-OMe** : méthoxy.

**p-** : para.

**PAC** : Polyandrocarpamine

**PCl<sub>5</sub>** : pentachlorure de phosphore.

**PEG** : Polyéthylène glycol.

**Ph** : phényle.

**PhI[OAc]<sub>2</sub>** : diacétate d'iodobenzène.

**PLK-1** : polo like kinase 1.

**PPTS**: pyridium p-toluene sulfonate.

**Pr** : propyle.

**Qt** : quadruplet

**RCHO** : aldehyde.

**Red-Al** : bis(2-méthoxyéthoxy) aluminohydrure de sodium.

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.

**s** : singulier

***S.Aureus*** : *Staphylococcus aureus*.

**S<sub>1</sub>** : La souche *Staphylococcus aureus*.

**SF<sub>268</sub>** : lignée cellulaire.

**SNC** : Système nerveux centrale.

**t** : tripler

## Liste des abréviations

**Ta** : température ambiante.

**TBAB** : tétrabutylammonium bromide.

**TBHP** : tert-butylhydroperoxyde.

**TEA** : tétraéthylammonium.

**TEAl** : tétraéthylammonium.

**Tert** : tertio.

**T<sub>f</sub>** : température de fusion.

**TFA** : acide trifluoroacétique.

**THF** : tétrahydrofurane.

**THF-ACN** : tétrahydrofurrane acétonitrile.

**Ti-cat** : catalyseur de titane.

**TMS** : triméthylsilyle.

# Liste des figures

**Chapitre I : Généralités sur les imidazoles.**

Schéma I. 1 : Synthèse de Radziszewski.....	5
Schéma I. 2: Synthèse d'un imidazole à partir d'une déshydrogénation de l'imidazoline.....	5
Schéma I. 3: Synthèse de l'imidazole à partir d'alpha halo cétone.....	6
Schéma I. 4: Synthèse de Wallac.....	6
Schéma I. 5: Synthèse de Markwald.....	6
Schéma I. 6: Synthèse d'imidazole par une cyclisation d'alpha-Acylamino cétone avec de l'acétate d'ammonium.....	7
Schéma I. 7: Synthèse d'imidazole par une réaction multi composante.....	7
Schéma I. 8: Synthèse d'imidazole substitué en position 4,5.....	8
Schéma I. 9: Synthèse de 2,4-diarylimidazole.....	8
Schéma I. 10: Synthèse de 2, 4, 5-triaryl imidazole.....	8
Schéma I. 11: Synthèse de 2- Alkyl imidazole.....	9
Schéma I. 12: Synthèse du dérivé N-arylique de l'imidazole.....	9
Schéma I. 13: Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY).....	10
Schéma I. 14: Synthèse d'un dérivé N-alkylés de l'imidazole en tant qu'agent antibactérien..	12
Figure I. 1: Association linéaire des imidazoles par la liaison H intermoléculaire.....	10
Figure I. 2: Exemple d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.....	11
Figure I. 3: Le 2-amino-1-arylidénamino imidazole.....	12

**Chapitre II : Les alcaloïdes marins.**

Figure II. 1: Structures d'une sélection de produits naturels marins ayant en commun le squelette 2-aminoimidazolin-4-one.....	18
Schéma II. 1: Synthèse de polyandrocarpamine « A » et « B ».....	19
Schéma II. 2: Synthèse des polyandrocarpamines "A" ; "B".....	19
Schéma II. 3: Synthèse des dispacamides "A" et "B" de Ando.....	20
Schéma II. 4: Synthèse totale concise de l'hyménialdisine.....	20
Schéma II. 5: synthèse de l'hyménialdisine.....	21
Schéma II. 6: Schéma général de la synthèse des alcaloïdes marins leucettamine "B" par réarrangement de l'anneau $\beta$ -lactam.....	22
Schéma II. 7: Synthèse des dérivés de la N-benzoyl leucettamine "B" et "C" et de la leucettamine "B" et "C" par un réarrangement de l'anneau $\beta$ -lactam.....	22

Schéma II. 8: Clivage du groupe benzoyle des dérivés de la N-benzoyle leucettamine “B” et “C” .....	23
---	----

### **Chapitre III : les imidazolidin-4-ones.**

Schéma III. 1: Synthèse de la diphenylhydantoïne.....	27
Schéma III. 2: Condensation de composés carbonylés.....	27
Schéma III. 3: Cyclisation de l'imidazolidin-4-one.....	28
Schéma III. 4: Synthèse de 3-hydroxyimidazolidin-4-one.....	28
Schéma III. 5: Synthèse de la 2,2-diméthylimidazolidin-4-one.....	28
Schéma III. 6: Préparation des spiroimidazolidin-4-ones.....	28
Schéma III. 7: Synthèse de l'imidazolidin-4-onesur une phase solide.....	29
Schéma III. 8: Synthèse de tétraméthylimidazolidin-4-one.....	29
Schéma III. 9: Conversion du $\beta$ -lactame en imidazolidin-4-one.....	30
Schéma III. 10: Synthèse d'imidazolidin-4-one trisubstituée à partir d'un dialkyldiaziridine et un arylcétène.....	30
Schéma III. 11: Synthèse d'imidazolidin-4-one via la formation de l'oxime.....	31
Schéma III. 12: Synthèse d'imidazolidin-4-one à partir de l'amide de Weinreb.....	31
Schéma III. 13: Synthèse de l'imidazolidin-4-one à partir de $\alpha$ -aldiminoester.....	31
Schéma III. 14: Synthèse d'imidazolidin-4-one par une réaction multi-composante en une seule étape.....	32
Schéma III. 15: Synthèse directe d'imidazolidin-4-one par cycloaddition d'imines avec un anhydride de Leuchs.....	32
Schéma III. 16: Synthèse d'imidazolidin-4-one par cyclisation déshydrogénative des esters de dipeptide N-acyle.....	32
Schéma III. 17: Synthèse d'un inhibiteur de l'adhérence cellulaire.....	33
Schéma III. 18: Synthèse d'un tricyclique complexe par une réaction de cycloaddition 4 + 4.....	33
Schéma III. 19: Synthèse de 1-amino imidazolidine-4-one.....	34
Schéma III. 20: Découverte et l'utilisation de la première organocatalyse hautement énantiosélective de la réaction de Diels-Alder.....	34
Schéma III. 21: Utilisation d'une imidazolidin-4-one en tant que catalyseur organique.....	35
Schéma III. 22: Synthèse d'imidazolidin-4-one à partir de la primaquine.....	37
Schéma III. 23: Schéma général de la nouvelle synthèse de bis imidazolidin-4-one.....	37
Schéma III. 24: Schéma général de la synthèse de bis-imidazolin-4-one pontée.....	38

Schéma III. 25: Synthèse des ligands de bis-imidazol-1-yle dans un milieu super basique....	38
Schéma III. 26: Synthèse en milieu basique aqueux.....	39
Schéma III. 27: Synthèse en milieu basique aqueux.....	40
Schéma III. 28: Réaction assistée par microonde, sur support solide.....	40
Schéma III. 29: Exemple de synthèse de Thiohydantoïne sans solvant.....	41
Schéma III. 30: Réaction multicomposants, développée par Chauhan et al.....	41
Schéma III. 31: Obtention de 1-acétyl-2-thiohydantoin par acylation.....	42
Schéma III. 32: Exemple de synthèse sur résine.....	42
Schéma III. 33: Synthèse de la 5,5-diphényl-2-thioxoimidazolidin-4-one sous reflux en milieux aqueux basique.....	43
Schéma III. 34: Synthèse écologique de nouveaux dérivés d'imidazolinone contenant du soufre de type thiohydantoïne à partir d'ester de glycine.....	43
Schéma III. 35: Synthèse des nouveaux dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-ones liées à la pipéridine.....	44
Figure III. 1: Différents exemples des imidazolidin-4-ones substituées en tant que médicaments.....	36
Figure III. 2: Criblage biologique des composés liés à la pipéridine.....	44

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

Figure IV. 1: Préparation de bis-3-Methyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one...	62
Figure IV. 2: Purification du produit.....	63
Figure IV. 3: Préparation de bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.....	64
Figure IV. 4: Purification du produit.....	64
Figure IV. 5: Préparation de bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one....	66
Figure IV. 6: Purification du produit.....	66
Figure IV. 7: Spectres DRX des thiourées cycliques et ses Bis correspondant.....	67
Figure IV. 8: Les trois souches bactériennes ; a : <i>E. Coli</i> , b : <i>Bacillus subtilis</i> et c : <i>S. Aureus</i> .....	71
Figure IV. 9: Préparation des antibiogrammes avant l'incubation.....	71
Figure IV. 10: Les antibiogrammes après 24h de l'incubation à 37°C.....	73
Figure IV. 11: Variation des diamètres en fonction de la souche <i>E. Coli</i> (E1).....	73
Figure IV. 12: Variation des diamètres en fonction de la souche <i>S.Aureus</i> (S1).....	74

# Tables des matières

<b>Principales abréviations</b> .....	x
<b>Liste des figures</b> .....	x
<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre I : Généralités sur l'imidazole</b> .....	x
I.    Introduction.....	4
II.   Généralité sur l'imidazole.....	4
III.  Voie de synthèse des imidazoles.....	5
III.1    Synthèse de Radziszewski.....	5
III.2    Déshydrogénation de l'imidazoline.....	5
III.3    À partir d'alpha halo cétone.....	6
III.4    Synthèse de Wallach.....	6
III.5    Synthèse de Markwald.....	6
III.6    Cyclisation d'alpha-Acylamino cétone avec de l'acétate d'ammonium.....	7
III.7    Synthèse d'imidazoles substitués en position 4,5.....	7
III.8    Synthèse de 2,4-diarylimidazoles.....	8
III.9    Synthèse de 2, 4, 5-triaryl imidazoles.....	8
III.10   Synthèse de 2- Alkyl imidiazoles.....	9
III.11   Synthèse du dérivé N-arylique de l'imidazole.....	9
IV.   Propriétés physiques.....	10
V.    Réactivité.....	10
V.1    Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY).....	10
VI.   Activité biologique et pharmacologique de l'imidazole.....	11
VI.1    Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	11
VI.2    Dérivés N-alkylés de l'imidazole en tant qu'agents antibactériens.....	11
VI.3    2-Amino-1-arylidenamino imidazoles en tant qu'agent anticancéreux actif par voie orale.....	12
VII.  Conclusion.....	12
Références bibliographiques.....	13
<b>Chapitre II : Les alcaloïdes marins</b> .....	x
I.    Introduction.....	15
II.   Etude générale des alcaloïdes.....	15
II.1    Historique.....	15

## Table des matières

II.2	Nomenclature.....	15
II.3	Propriétés physico-chimiques .....	16
II.4	Stabilité.....	16
II.5	Réactivité.....	16
II.6	Réactions de précipitation.....	16
II.7	Réactions de coloration.....	17
III.	Différents types des alcaloïdes marins.....	17
IV.	Synthèse des alcaloïdes marins.....	18
IV.1	Synthèse de polyandrocarpamine « A » et « B ».....	18
IV.2	Synthèse des Dispacamides « A » et « B ».....	19
IV.3	Synthèse des hyménialdisines.....	20
IV.4	Synthèse d'alcaloïdes marins leucettamine B et C par réarrangement de l'anneau $\beta$ -lactam.....	21
V.	Conclusion.....	23
	Références bibliographiques.....	24
	<b>Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones.....</b>	<b>x</b>
I.	Introduction.....	26
II.	Historique.....	26
III.	Synthèse des imidazolidine-4-ones.....	27
III.1	Condensation de composés carbonylés et d'équivalents aminoacétamide.....	27
III.2	Cyclisation par addition d'azote.....	29
III.3	Synthèse d'imidazolidin-4-one par expansion et contraction de l'anneau.....	30
IV.	Autres voies de synthèse de l'imidazoline-4-ones.....	30
IV.1	Synthèse par réaction multi-composante.....	31
IV.2	Synthèse directe d'imidazolidin-4-one par cycloaddition d'imines avec un anhydride de Leuchs.....	32
IV.3	Synthèse d'imidazolidin-4-one par cyclisation déshydrogénative des esters de dipeptide N-acyle .....	32
V.	Réactivité d'imidazolidin-4-one.....	33
V.1	Imidazolidin-4-one comme catalyseurs organiques.....	34
V.2	Imidazolidin-4-one en chimie médicinale.....	35
VI.	Synthèse de bis-imidazolidin-4-ones .....	37

## Table des matières

VII.	Synthèse de bis-imidazolin-4one pontées à visée thérapeutique.....	37
VIII.	Synthèse des ligands bis (imidazol-1-yl) alcane.....	38
IX.	Rappel bibliographique sur la synthèse des thiohydantoines.....	38
X.	Cyclisation de dérivés d'acides aminés avec l'isothiocyanate.....	39
X.1	Synthèse en milieu aqueux basique.....	39
X.2	Synthèse sous reflux.....	39
X.3	Synthèses assistées par microondes.....	40
X.4	Synthèse sans solvant.....	40
X.5	Réaction à multi-composés.....	41
X.6	Synthèse par réaction d'acylation.....	41
X.7	Synthèse utilisant l'acide aminé sur support résine.....	42
XI.	Autres voies synthèses de thiohydantoine.....	42
XI.1	Synthèse en milieux aqueux basique.....	42
XI.2	Synthèse écologique de nouveaux dérivés d'imidazolinone contenant du soufre de type thiohydantoine à partir d'ester de glycine.....	43
XI.3	Synthèse de nouveaux dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-one liés à la pipéridine.....	43
XII.	Conclusion.....	45
	Références bibliographiques.....	46
<b>Chapitre IV : Partie expérimentale.....</b>		<b>x</b>
I.	Méthodes de caractérisation.....	50
I.1	Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	50
I.2	Diffraction des rayons X (DRX).....	50
I.3	Spectroscopie infrarouge (IR).....	52
I.4	Banc Kofler.....	52
II.	Rappel bibliographique concernant l'activité antibactérienne.....	53
II.1	Définition de l'activité antibactérienne.....	53
II.2	Milieu solide.....	53
II.3	La souche.....	53
II.4	L'ensemencement.....	54
II.5	La gélose Mueller-Hinton.....	54
II.6	<i>Escherichia coli</i> ATCC25922.....	54

## Table des matières

II.7	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	54
II.8	<i>Bacillus subtilis</i> .....	55
III.	Partie A : Synthèse et caractérisation des dérivés de l'imidazole.....	55
III.1	Préparation des thiourées cycliques.....	55
III.2	Caractérisation des thiourées cycliques.....	56
III.3	Préparation des produits d'aminométhylènation.....	58
III.4	Caractérisation des produits.....	58
III.5	Préparation de produit par transamination.....	60
III.6	Caractérisation des produits.....	61
III.7	Préparation des bis-imidazolin-4-one.....	61
III.7.1	Mécanisme réactionnel proposé.....	61
III.7.2	Mode opératoire pour la préparation de bis-3-Methyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.....	62
III.7.3	Caractérisation du bis3-méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones.....	63
III.7.4	Mode opératoire pour la préparation de bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones.....	63
III.7.5	Caractérisation du bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones.....	64
III.7.6	Caractérisation du bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones.....	66
IV.	Caractérisation des dérivés imidazolidin-4-one par DRX.....	67
IV.1	Calcul de la taille moyenne des particules.....	68
IV.2	Interprétation des résultats.....	68
V.	Partie B : Etude biologique des dérivés d'imidazoles.....	69
V.1	Mode opératoire.....	69
V.1.1	Micro-organismes utilisés.....	69
V.1.2	Préparation des échantillons.....	69
V.1.3	Préparation de la suspension bactérienne.....	70
V.1.3.1	Ensemencement des milieux.....	70
V.1.3.1.1	L'ensemencement par une suspension bactérienne.....	70
V.1.3.1.2	Méthode de diffusion par gélose.....	71

## Table des matières

V.2	Résultats et interprétation.....	72
	Références bibliographiques.....	76
	Conclusion Générale.....	77
	Annexe.....	x

**Introduction**  
**Générale**

### Introduction générale

Les produits naturels souvent confondus avec les métabolites secondaires sont dérivés de sources naturelles comme les plantes, les animaux ou les micro-organismes.

Historiquement, les produits naturels et leurs dérivés synthétiques ont souvent été étudiés pour leurs activités biologiques. C'est pour cette raison qu'ils ont permis d'importantes avancées pharmaceutiques en fournissant notamment des agents thérapeutiques. [1]

Les éponges marines sont considérées comme une source d'inspiration des produits naturels vu de leur nombre et de la diversité structurale des métabolites secondaires qu'elles produisent. Parmi les produits naturels, on peut citer la leucettamine B (de l'éponge *Leucetta microraphis*), les Polyandrocarpamines A et B (de l'ascidie fidjienne *Polyandrocarpa* sp.) et l'Aplysinopsine (de l'éponge *Aplysinopsis reticulata*). [2]

Dans ces dernières décennies, l'exploration des produits naturels marins a été un sujet fascinant de recherches intensives pour les organiciens, biochimistes et biologistes. [3]

Les hétérocycles azotés sont des éléments clés de la construction d'un grand nombre de molécules ayant une importance médicale. Ils constituent un fragment essentiel important dans différents produits naturels et agents pharmaceutiques. [4]

En général, les imidazoles sont une famille importante de composés hétérocycliques présentant un large intérêt en raison de leurs propriétés bioactives et à leur capacité d'explorer divers potentiels pharmacologiques. [5]

La chimie des imidazolidinones a récemment attiré plus d'attention en raison de leur réactivité et de leur activité. [6]

Les imidazolidin-4-ones ont d'un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique et possèdent un potentiel biologique prometteur comme antibactériens. [7]

Les thiohydantoïnes (dérivés de la 2-thioxoimidazolidin-4-one) présentent un profil biologique important notamment comme anti métastatiques [8] ; antimicrobiens [9] ; et comme des médicaments anticancéreux. [10], et beaucoup d'autres activités biologiques. [11-12]

Le travail présenté dans ce mémoire est structuré en quatre chapitres :

➤ **Chapitre 1 :**

Ce chapitre est une généralité sur l'imidazole concernant leurs stratégies de synthèses, sa réactivité et leurs divers activités biologiques.

➤ **Chapitre II :**

Ce chapitre présente les dernières méthodes et stratégies de synthèse de quelques alcaloïdes marins de l'imidazolidin-4-one.

➤ **Chapitre III :**

Ce chapitre est une mise au point sur plusieurs stratégies de synthèse des dérivés d'imidazolidin-4-one et des thiohydantoïnes.

➤ **Chapitre IV :**

Ce chapitre est consacré à la partie expérimentale en commençant par la synthèse des produits puis leurs caractérisations et en terminant par l'étude biologique des certains.

### Références bibliographiques

- [1]. Newman, D. J. ; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [2]. SAFER AbdelMounaïm , Synthèse Sous Activation Micro-Ondes de Dérivés 5-Arylidéne Rhodanines, Catalysée Par L'acide Borique et Boronique, 2012, 1p.
- [3]. Solène Guihéneuf ; Ludovic Paquin ; François Carreaux ; Emilie Durieu ; Laurent Meijerb and Jean Pierre Bazureau. « An efficient approach to dispacamide A and its derivatives », *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 978–987
- [4]. Xu, Z.; Buechler, T.; Wheeler, K.; Wang, H. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 2972-2976.
- [5]. Luca, L.De. "Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities", *Curr Med Chem.*, 2006, *13*, 1–23p.
- [6]. Trachsel, A.; Buchs, B.; Godin, G.; Crochet, A.; Fromm, M.; Herrmann, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2837-2854.
- [7]. Bilgesu Onur Sucu, Nuket Ocal, Ihsan Erden. « Direct synthesis of imidazolidin-4-ones via cycloadditions of imines with a Leuchs' anhydride », *Tetrahedron Letters* 56 (2015) 2590–2592
- [8]. Mudit, M., Khanfar, M., Muralidharan, A., Thomas, S., Shah, G. V., van Soest, R. W. & El Sayed, K. A. (2009). *Bioorg. Med. Chem.* 17,1731–1738.
- [9]. Kiec-Kononowicz, K. & Szyman´ska, E. (2003). *Farmaco*, 57, 909–916.
- [11]. (a) A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med.Chem.* **1994**, *37*, 73-77. (b) A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen; *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)* **1994**, *10*, 653. (c) I. K. Ahmed, B. Philippe, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4859 p.
- [12]. (a) T. Asaka, M. Hiroki, O. Yoshio, U. Yasushi, *J. Agric. Food Chem.*, **1998**, Vol. 46, No. 12, 5037-5042. (b) A. Takahashi, H. Matsuoka, Y. Ozawa, Y. Uda, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 5037–5042 p.

# *Partie Bibliographique*



# Chapitre I

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

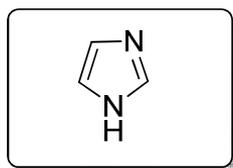
### I. Introduction

Les imidazoles sont une famille importante de composés hétérocycliques présentant un large intérêt en raison de leurs propriétés bioactives [1] et à leur capacité d'explorer divers potentiels pharmacologiques et le traitement de diverses maladies.

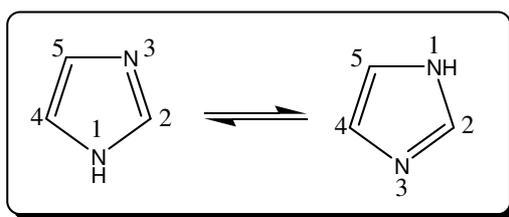
Le cycle imidazole se trouve dans certains nombres de composés naturels et très largement distribué dans les acides aminés essentiels, l'histidine et ses dérivés ont de puissantes propriétés pharmacologiques. Les purines présentes dans les systèmes vivants contiennent le noyau imidazole.

### II. Généralité sur l'imidazole

L'imidazole (1,3-diaza-2,4-cyclopentadiène) est un système cyclique à cinq chaînons. Le nom systématique du composé est le 1, 3-diazole. Il est aromatique de nature basique : moins basique que l'ammoniac et plus basique que la pyridine.



Il présente une tautomérie en position 4 et 5, car les positions 4 et 5 sont équivalentes.

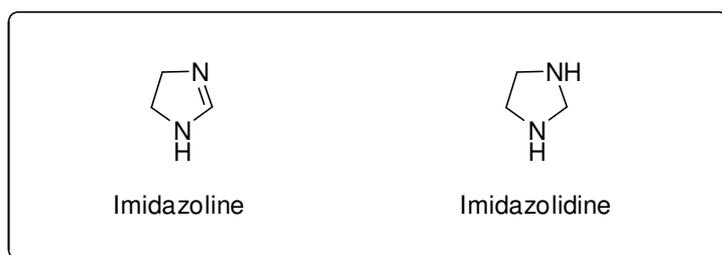


L'imidazole est incorporé dans de nombreuses molécules biologiques importantes. Le plus répandu est l'acide aminé « histidine » qui possède une chaîne latérale imidazole.

L'imidazole est devenu une partie importante de nombreux produits pharmaceutiques. Les imidazoles synthétiques sont présents dans de nombreux médicaments anti-protozoaires, antifongiques, fongicides et antihypertenseurs.

En thérapeutique les dérivées réduites de l'imidazole, telles que l'imidazoline et l'imidazolidine sont utilisées

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole



### III. Voie de synthèse des imidazoles

Un certain nombre de méthodes de préparations d'imidazoles simples et substitués :

#### III.1 Synthèse de Radziszewski

La condensation d'un benzyle et d'un benzaldéhyde en présence d'ammoniac donne la 2,4,5-triphénylimidazole (schéma I.1). [2-4]

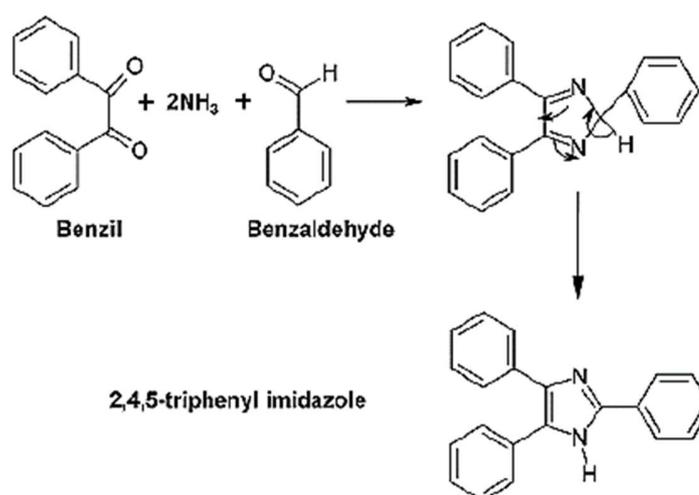


Schéma I. 1: Synthèse de Radziszewski.

#### III.2 Déshydrogénation de l'imidazoline

Les imidazolines obtenues à partir d'alkylnitriles et de 1,2-éthanediamine lors de la réaction avec BaMnO<sub>4</sub> en présence de soufre produisent des imidazoles substitués en position 2 (schéma I.2). [5-9]

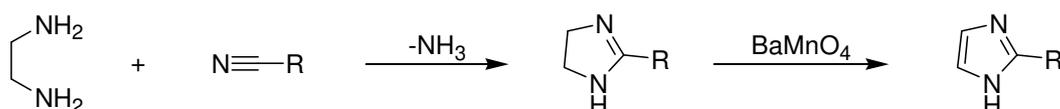


Schéma I. 2: Synthèse d'un imidazole à partir d'une déshydrogénation de l'imidazoline.

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

### III.3 À partir d'alpha halo cétone

Cette réaction implique une interaction entre une imidine et des alpha-halo-cétones. De même, l'amidine réagit avec l'acyloïne ou les alpha-halogéno-cétones pour donner des imidazoles (schéma I.3). [5]

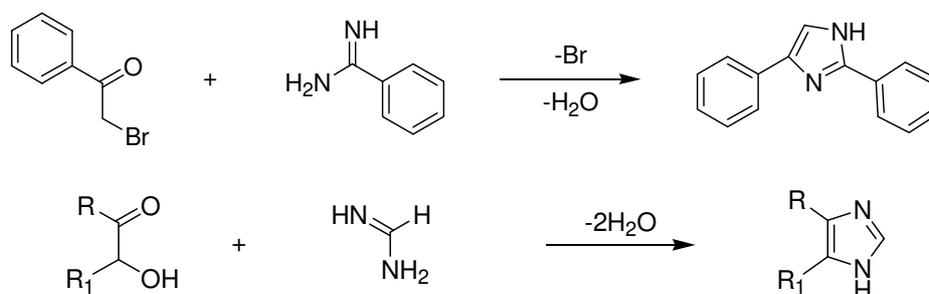


Schéma I. 3: Synthèse de l'imidazole à partir d'alpha halo cétone.

### III.4 Synthèse de Wallach

Lorsque le N, N-diméthoxyamide est traité avec du pentachlorure de phosphore, un composé contenant du chlore est obtenu lors de la réduction avec l'acide iodhydrique, pour donner le N-méthylimidazole (schéma I.4). [5-9]

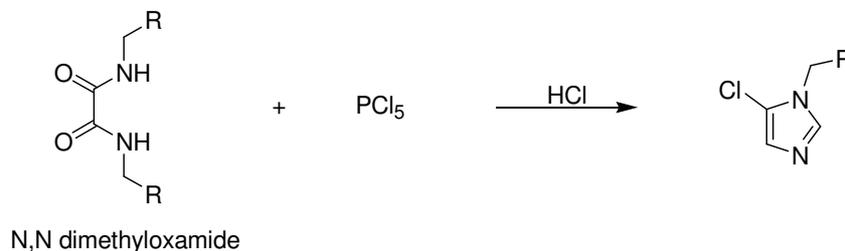


Schéma I. 4: Synthèse de Wallach.

### III.5 Synthèse de Markwald

Cette méthode implique l'action du thiocyanate de potassium sur l'alpha-aminoaldéhyde ou la cétone. L'imidazolinthione obtenue est désulfurée au nickel de Raney ou par oxydation à l'acide nitrique (schéma I.5). [5-9]

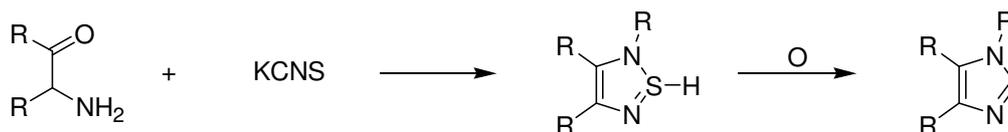


Schéma I. 5: Synthèse de Markwald.

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

### III.6 Cyclisation d'alpha-Acylamino cétone avec de l'acétate d'ammonium

Suzuki F et al. ont effectué la synthèse d'imidazole par une cyclisation d'alpha-Acylamino cétone avec de l'acétate d'ammonium (schéma I.6). [10]

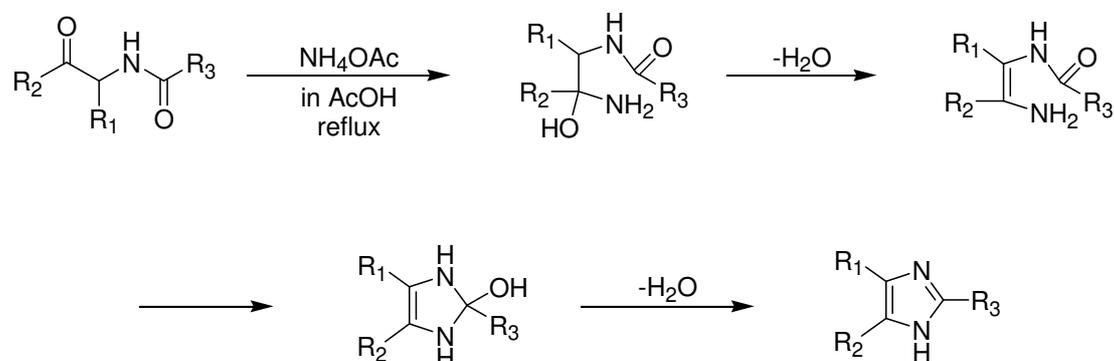


Schéma I. 6: Synthèse d'imidazole par une cyclisation d'alpha-Acylamino cétone avec de l'acétate d'ammonium.

L'imidazole lui-même peut être préparé par action d'ammoniac sur un mélange de formaldéhyde et de dinitrate d'acide tartrique, puis en chauffant l'acide dicarboxylique avec de la quinoléine en présence de cuivre (schéma I.7). [10]

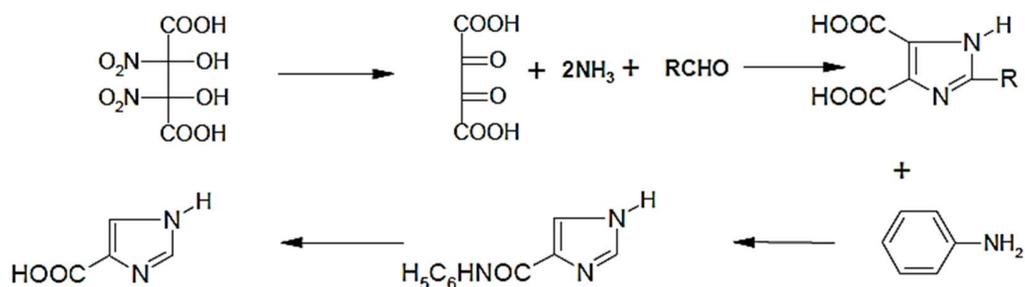


Schéma I. 7: Synthèse d'imidazole par une réaction multi composante.

### III.7 Synthèse d'imidazoles substitués en position 4,5

1,2-dicétones et urotropine en présence d'acétate d'ammonium, une synthèse simple et efficace assistée par micro-ondes permettant la synthèse d'imidazoles 4,5-disubstitués (schéma I.8). [11].

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

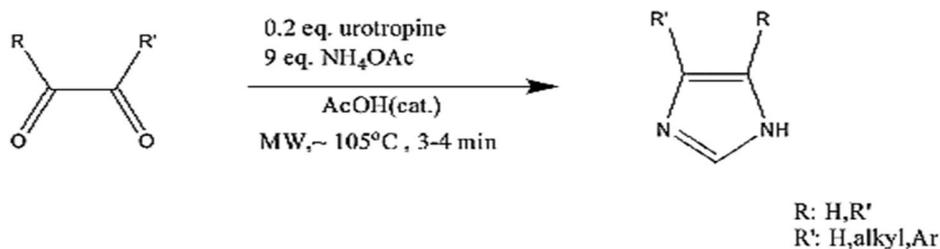


Schéma I. 8: Synthèse d'imidazole substitué en position 4,5.

### III.8 Synthèse de 2,4-diarylimidazoles

Une approche simple et efficace pour la synthèse de 2,4-diarylimidazoles biologiquement actifs par synthèse parallèle (schéma I.9). [12]

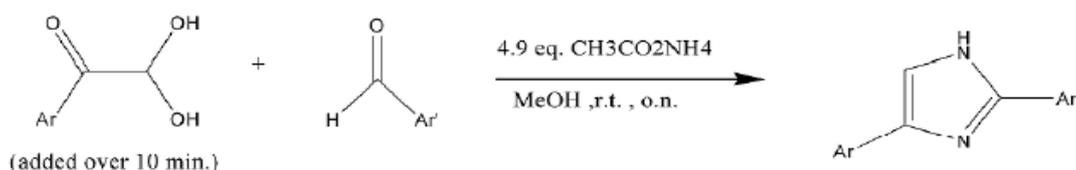


Schéma I. 9: Synthèse de 2,4-diarylimidazole.

### III.9 Synthèse de 2,4,5-triaryl imidazoles

Une synthèse rapide et améliorée en one-pot de 2,4,5-triaryl imidazoles à la température ambiante. Cette méthodologie one-pot offre d'excellents rendements isolés, des procédures de traitement simples, une récupération et un recyclage efficaces du liquide ionique (schéma I.10). [13].

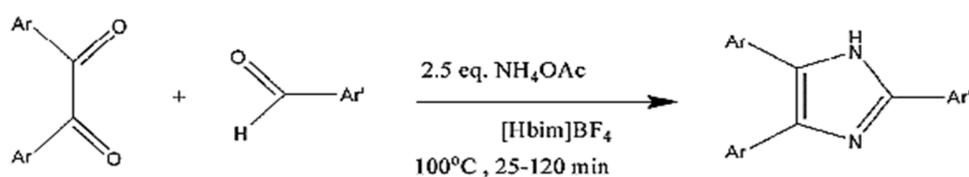


Schéma I. 10: Synthèse de 2,4,5-triaryl imidazole.

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

### III.10 Synthèse de 2- Alkyl imidiazoles

Les 2- Alkyl imidiazoles ont été facilement préparées avec un bon rendement à partir de la réaction de l'aldéhyde et de l'éthylènediamine avec de l'iode en présence de carbonate de potassium. Les 2-Alkyl imidiazolines ont été oxydées de manière douce en imidiazoles correspondants avec de bons rendements en utilisant du (diacétoxyiodo) benzène à température ambiante (schéma I.11). [14]

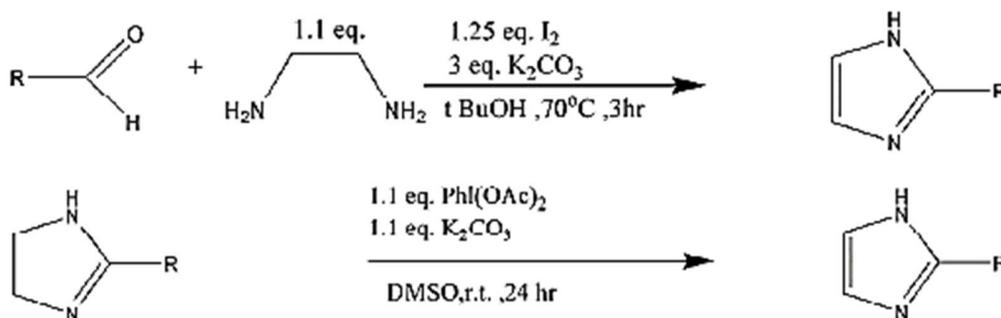


Schéma I. 11: Synthèse de 2- Alkyl imidazole.

### III.11 Synthèse du dérivé N-arylique de l'imidazole

Une réaction de N-arylation auto catalytique d'imidazole se déroule dans des conditions très douces en absence de ligand supplémentaire. Ce protocole tolère un ensemble de groupes fonctionnels sensibles à la chaleur, mais permet également d'obtenir une sélectivité élevée en chimio (schéma I.12). [15].

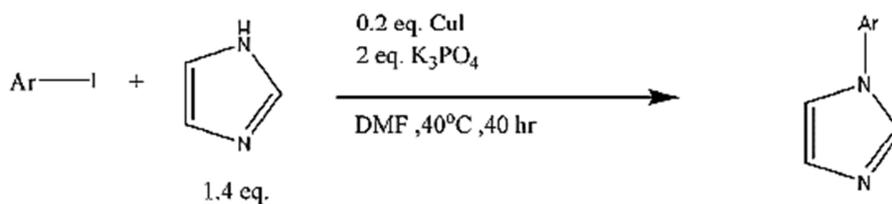
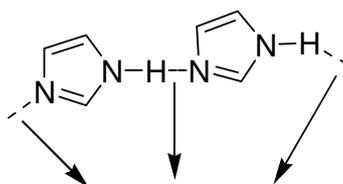


Schéma I. 12: Synthèse du dérivé N-arylique de l'imidazole

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

### IV. Propriétés physiques

C'est un liquide incolore ayant un point d'ébullition élevé de 256 °C par rapport à tous les autres composés hétérocycliques à 5 chaînons en raison de la liaison H intermoléculaire, où il existe une association linéaire de la molécule (**figure I.1**). [8]



Association par H intermoléculaire

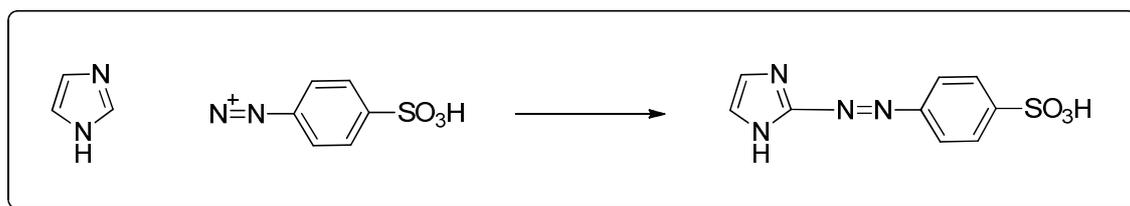
**Figure I. 1: Association linéaire des imidazoles par la liaison H intermoléculaire.**

L'imidazole est présent des propriétés amphotères et a un pKa de 7,2 de plus que le pyrazole et la pyridine.

### V. Réactivité

#### V.1 Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY)

Les dérivés de l'imidazole peuvent réagir en position 2 de l'hétérocycle avec de l'acide sulfanilique diazoté. L'imidazole (qui se forme dans les conditions du test de *PAULY*) réagit avec le cation diazonium. Un produit de réaction coloré de type diazoïque est obtenu, pouvant servir au dosage (dans des conditions standardisées). Cette réaction marche avec l'histamine et l'histidine ou tout autre imidazole avec une position 2 non substituée (**schéma I.13**). [16].



**Schéma I. 13: Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY).**

L'imidazole peut également être utilisé en tant que catalyseurs, colorants et agent de polymérisation.

### VI. Activité biologique et pharmacologique de l'imidazole

Les dérivés d'imidazole ont une large gamme d'activités pharmacologiques.

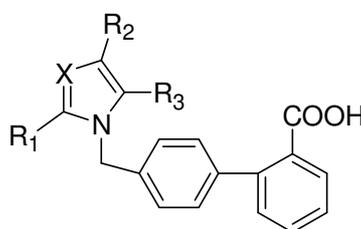
Il faut signaler que l'imidazole et ses dérivés ont une activité analgésique et anti-inflammatoire [9], une activité cardiovasculaire [17], une activité anticancéreuse, une activité antinéoplasique [18], une activité anti-fongique [18], une activité d'inhibition enzymatique [19], une activité antihelminthique [2], un anti-filarien, une activité anti-virale et une activité anti-ulcéreuse.

Les dérivés nitrés simples de l'imidazole sont efficaces en tant qu'agents **antibactériens**. Ils sont également utiles dans le traitement des infections causées par des protozoaires, tels que *Trichomonus*.

Plusieurs patients ont profité de l'imidazole grâce aux diverses formes de traitement pour le diagnostic de leurs maladies. La recherche sur les dérivés de l'imidazole existait dans le passé et se développe continuellement et de nouvelles potentialités variées apparaissent.

#### VI.1 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Le substituant hydroxymétylène en position 4 et le substituant carboxyle en position 5 dans le noyau imidazole sont favorables à l'activité (**figure I.2**). [20]



X= N, CH ; R<sub>1</sub>= Et, Pr, Bu

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>OH, COOH

**Figure I. 2: Exemple d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.**

#### VI.2 Dérivés N-alkylés de l'imidazole en tant qu'agents antibactériens

Les effets antibactériens des dérivés de 1-alkylimidazole augmentent lorsque le nombre de carbones dans la chaîne alkyle augmente jusqu'à neuf carbones (**schéma I.14**). [21]

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

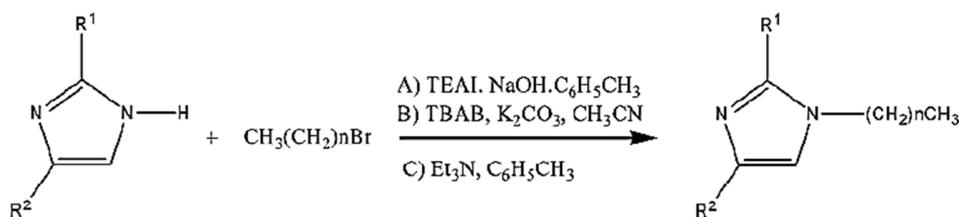


Schéma I. 14: Synthèse d'un dérivé N-alkylés de l'imidazole en tant qu'agent antibactérien.

### VI.3 2-Amino-1-arylidénamino imidazoles en tant qu'agent anticancéreux actif par voie orale

Les 2-amino-1-arylidénamino imidazoles, une nouvelle classe d'agents anticancéreux déstabilisants pour les microtubules, actifs par voie orale (**figure I.3**). [22]



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = Hydrogène, Aryl ou Heterocyclyl

Figure I. 3: Le 2-amino-1-arylidénamino imidazole.

## VII. Conclusion

L'imidazole et leurs dérivés présentent une activité biologique variée surtout en tant qu'agents antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les analgésiques, les antituberculeux, les anticancéreux, etc.

Les améliorations possibles de l'activité peuvent également être obtenues par de légères modifications des substituants sur le noyau imidazole basique.

La similitude structurelle avec le composé d'histidine imidazole peut se lier facilement aux molécules de protéines par rapport aux autres composés hétérocycliques. Ainsi, l'imidazole offre de meilleures caractéristiques pharmacodynamiques.

En outre, certains médicaments à base d'imidazole à concentrations élevées, pourraient avoir des effets inhibiteurs directs sur les membranes, sans interférence avec les stérols et les esters de stérols. Divers développements de nouveaux médicaments dans les dérivés d'imidazole montrent un meilleur effet et une forte toxicité.

### Références bibliographiques

- [1]. Luca, L.De. "Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities", *Curr Med Chem.*, 2006, 13, 1–23p.
- [2]. Lunt E., Newton C.G., Smith C., Stevens G.P., Stevens M.F., Straw C.G., Walsh R.J., Warren P.J., Fizames C., Lavelle F., *J. Med. Chem.*, **30** (2), 357-366 (1987).
- [3]. Hoffman K., imidazoles and its derivatives, Interscience, New York, 143-145 (1953).
- [4]. Bredereck H., Gompper R. and Hayer D., *Chem. Be*, **92**, 338 (1959).
- [5]. Robert C. Elderfield, 5- membered heterocycles combining two heteroatoms and their benzo, Derivatives, heterocyclic compound, **5**, 744 (1957).
- [6]. Finar I.L., Stereochemistry and chemistry of natural products, *Organic chemistry*, **2**, 622-629 (2015).
- [7]. Kartaraski, Comp. Hetro, *Chem.*, **5**, 345-498 (1984).
- [8]. Jain M.K. and Sharma S.C., Modern Organic Chemistry, vishal publication, 809 (2005).
- [9]. Suzuki M., Maeda S. and Matsumoto K., *Boll chem. farml*, **34**(8), 3111-3120 (1986).
- [10]. Suzuki F., Kuroda T. and Tamura T., *J. Med. Chem.*, **35**(15), 2863-2870 (1992).
- [11]. George B., Synthesis of 4,5-Substituted Imidazoles by a Fast Condensation of 1,2-Diketones Urotropine Heterogeneous Medium, *ChemInform*, **40**(50), 2319-2320 (2009).
- [12]. Zuliani V., Cocconcelli G., Fantini M., Ghiron C. and Rivara M., A Practical Synthesis of 2, 4(5)-Diary l'imidazoles From Simole Building Blocks, *J. Org.*, (72), 4551-4553 (2007).
- [13]. Siddiqui SA, Narkhede UC, Palimkar SS, Daniel T, Lahoti RJ and Srinivasan KV., Room temperature ionic liquid promoted improved and rapid synthesis of 2,4,5-triaryl imidazoles from aryl aldehydes and 1,2-diketones or  $\alpha$ -hydroxyketone, *Tetrahedron*, **61**, 3539-3546 (2005).
- [14]. Ishihara M and Togo H., An Efficient Preparation of 2-Imidazolines and Imidazoles from Aldehydes with Molecular Iodine and benzene, *Synlett*, 227-230 (2006).
- [15]. Zhu L, Li G, Luo L, Guo P, Lan J and You J., Highly Functional Group Tolerance in Copper-Catalyzed N-arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles under Mild Conditions (2009).
- [16]. TADJ Nabila ; BENGOURINA Wahiba, « Synthèse et caractérisation des hétérocycles dérivés de l'imidazolidin-4-ones », 2018, Université Ibn Khaldoun, 5.
- [17]. Robertson D.W., Beedle E.E., Krushinski J.H., Pollock G.D., Willson H., Wyssvl J.S., Hayes, *J. Med. Chem.*, Jun **28**(6), 717-27 (1985).
- [18]. Johnson R.A., Huong S.M., Huang E.S., Anti viral research, **41** (3), 101-111 (1999).
- [19]. Nathanson J.A., *Mol. Pharmacol.*, Sep **28**(3), 254-68 (1985).

## Chapitre I : Généralité sur l'imidazole

[20]. Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, Fujimoto K and Shimoji Y, Fujimoto Y et al. Angiotensin II receptor antagonists: imidazoles and pyrroles bearing hydroxymethyl and carboxy substituents, *Bioorg, Med. Chem. b Lett*, **4(1)**, 177-182 (1994).

[21]. Khabnadideh S, Rezaei Z, Khalafi-Nezhad A, Bahrinajafi R, Mohamadi R and Farrokhrooz AA., Synthesis of N-Alkylated derivatives of imidazole as antibacterial agents, *Bioorg Med Chem Lett.*, **13(17)**, 2863-2865 (2003).

[22]. Li WT., Hwang DR., Song JS., Chen CP., Chuu JJ. and Hu CB et al., Synthesis and biological Activities of 2-amino-1- arylidenamino imidazoles as orally active anticancer agents, *Chen, J. Med. Chem.*, **53(6)**, 2409-2417 (2010).

# Chapitre II

### I. Introduction

Les éponges marines représentent une source précieuse de produits naturels marins ayant diverses activités biologiques prometteuses. [1]

Les produits naturels ont évolué pendant des années pour acquérir des effets biologiques très ciblés, ce qui les rend très intéressants pour la découverte de nouveaux médicaments. [2] Beaucoup de produits naturels ont été une source d'inspiration afin de développer la synthèse en chimie organique avec la possibilité d'avoir des analogues ayant des propriétés pharmacologiques améliorées. [3, 4, 5]

### II. Etude générale des alcaloïdes

#### II.1 Historique

Au 19<sup>ième</sup> siècle, la première tentative d'isolement des composés thérapeutiques des plantes médicinales a été faite.

DERSONE, en 1803 a isolé la narcotine de l'opium. SERTURNER, en 1805 a examiné l'opium et a isolé la morphine. PELLETIER et CAVENTON, dans une évaluation des médicaments, ont isolé la strychnine (1817), la caféine (1819), la quinine (1820), la colchicine (1820), la cinchonine (1820) et la conine (1826). [6] La complexité moléculaire de la plupart des alcaloïdes a exclu l'établissement de leurs structures durant le 19<sup>ième</sup> siècle. [6]

La première structure d'un alcaloïde a été établie en 1870, la conine est aussi le premier alcaloïde synthétisé. En 1930, 300 alcaloïdes ont été isolés et parmi ces derniers, 200 ont une structure déjà connue. Dans la première édition de Manki's Alkaloids séries publiées en 1950, plus d'un millier d'alcaloïdes ont été identifiés.

Au milieu de 1973, une revue russe apparaît, contenant 4959 alcaloïdes dont 3293 ont des structures connues. [7] En 1978, ce nombre de structures connues est monté à plus de 4000 structures [6].

#### II.2 Nomenclature

Ce fût en 1819 que MEISNER a proposé le terme d'alcaloïde pour désigner ces produits, terme qui signifie alcali-type [6]. Leur dénomination vient de l'Arabe alcali qui a donné « alcali » et du grec eidov (forme) fait référence à leur caractère alcalin ou basique. [8]

La seule caractéristique commune aux alcaloïdes est la terminaison de leur nom par le suffixe « ine » (sauf : comptothecin). [9]. Ils sont généralement, doués d'une activité optique découlant de la présence d'un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique.

## Chapitre II : Les alcaloïdes marins

Les alcaloïdes exercent généralement, une action pharmacologique intense mais dotée en contrepartie d'une toxicité quelque fois très élevée, ce qui limite leur utilisation thérapeutique.

### II.3 Propriétés physico-chimiques

Ils sont alcalins (d'où leur nom), et possèdent donc les mêmes propriétés que les amines et, notamment :

-leur solubilité dans l'eau en milieu acide ou sous forme salifiée (sauf si la molécule est trop volumineuse ou si le rapport nombre de N/nombre de C est trop petit),

-leur précipitation en milieu alcalin à partir de sels.

-leur insolubilité dans l'eau sous forme non salifiée.

Les autres propriétés dépendent des autres fonctions présentes dans la structure.

### II.4 Stabilité

Celle des amines aliphatiques. La stabilité dépend également des autres fonctions présentes dans la structure.

### II.5 Réactivité

Beaucoup de produits de synthèse présentent également les réactions des alcaloïdes.

### II.6 Réactions de précipitation

- Réactif de *DRAGENDORFF* (réaction des alcaloïdes recommandée par les pharmacopées).

- Réactif de *MAYER*.

- Réactif de *BOUCHARDAT* : aussi appelé lugol ou iode ioduré ( $I_3^-$ ).

- Sel de *REINECKE* : sel de chrome, de sulfocyanure et d'ammonium ( $(NH_4)(Cr(NH_3)_2(SCN)_4) H_2O$ ).

- Acide picrique : donne un picrate dont on peut prendre le point de fusion.

- Réactif de *BERTRAND* : acide silicotungstique ou phosphotungstique.

- Iodoplatinate de potassium : pour révélation des plaques CCM.

- Sulfocyanures de Co, Ni, Hg.

Les produits obtenus sont des sels des bases azotées protonées correspondantes (p.ex. iodobismuthate de morphine).

### II.7 Réactions de coloration

- Réactif de *MARQUIS*.

- Acide sulfurique concentré.
- Acide nitrique concentré.
- Mélange sulfo-nitrique.
- Réactif de *FROEDE* (sulfo-vanadique).
- Réactif de *MANDELIN* (sulfor-molybdique).

### III. Différents types des alcaloïdes marins

Dans ce contexte, les éponges marines constituent sans aucun doute un immense réservoir de produits naturels uniques et biologiquement actifs à explorer.

Parmi les alcaloïdes des éponges marines, la (Z) -hyménialdisine et la débromohyménialdisine ont été identifiées comme inhibiteurs de diverses protéines kinases.

La Dihydrohyménialdisine isolée de l'éponge calédonienne, *Cymbastela cantharella*, a présenté une inhibition modérée de la polyposymase (PLK-1).

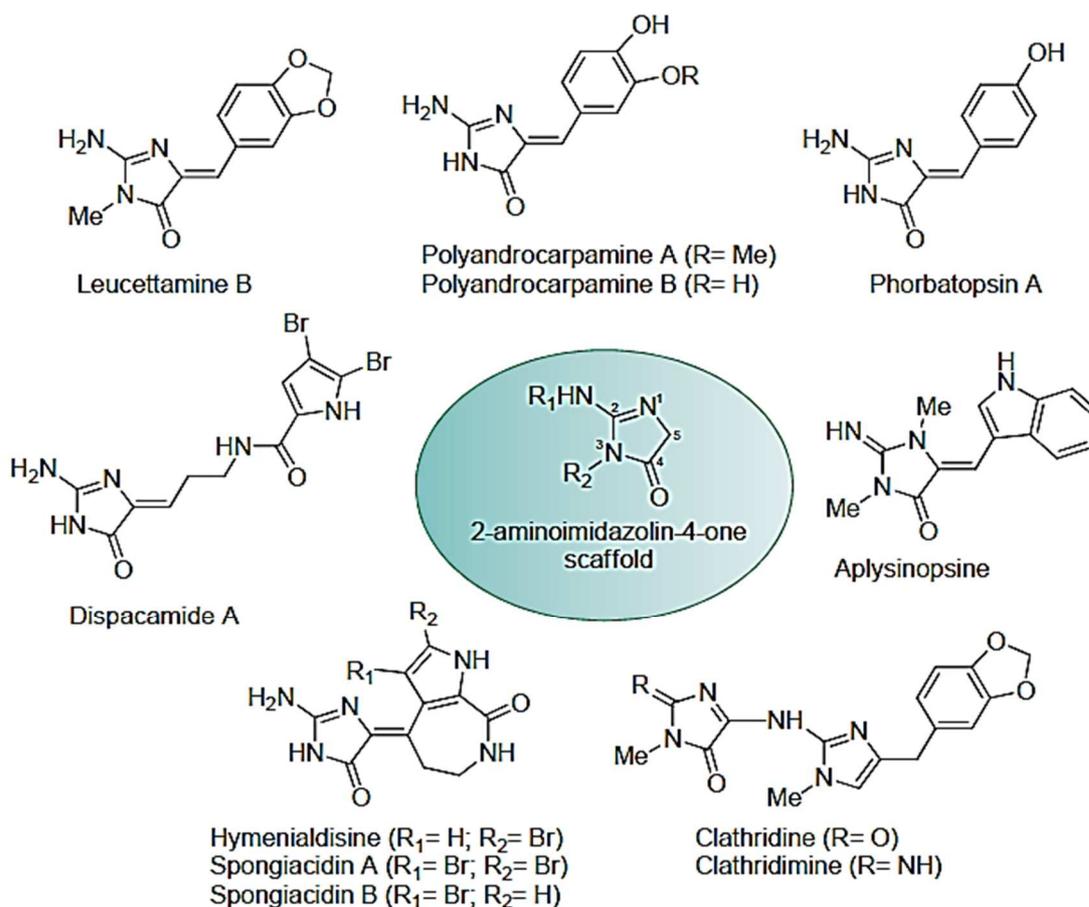
Un groupe de chimiste a signalé la synthèse brevetée de leucettines, une famille d'inhibiteurs de kinases (CLK et DYRK) dérivés de la leucettamine B alcaloïde, isolée en 1993 à partir de l'éponge *Leucetta haeckel* (classe *Alcarea*) d'Argulpelu Reef à Palau synthétisé par le groupe de Bergman.

La polyandrocarpamine A, un alcaloïde d'une ascidienne fidjienne, présente une cytotoxicité sélective vis-à-vis de la lignée cellulaire SF 268 (système nerveux central) avec une valeur  $IG_{50}$  de 65 mM.

Dans l'éponge marine du genre *Agelas*, les dispacamides A et B ont montré un effet antagoniste de type non compétitif vis-à-vis des récepteurs de l'histamine lors de tests sur l'iléon de cochon d'Inde.

L'alcaloïde dispacamide D présentait une activité antiplasmodique modérée contre *Plasmodium falciparum* ( $CI_{50} > 20$  mM).

En raison de l'intérêt que présente l'échafaudage 2-aminoimidazole-4-one dans de nombreuses structures alcaloïdes marines associées à des activités biologiques potentielles, les chimistes ont tenté de mettre au point une nouvelle stratégie permettant non seulement le dispacamide A naturel, mais également de nouveaux analogues. [10]



**Figure II. 1: Structures d'une sélection de produits naturels marins ayant en commun le squelette 2-aminoimidazolin-4-one.**

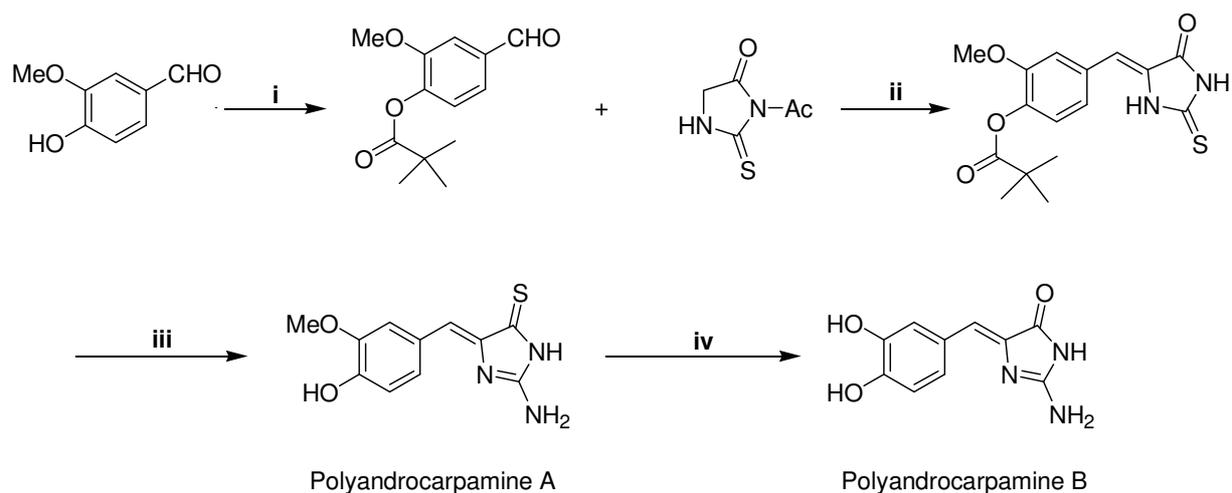
L'isolement des produits naturels est généralement un processus long, fastidieux et coûteux et ne peut souvent pas être utilisé pour la production à grande échelle de ces composés.

Par conséquent, les produits naturels continuent d'inspirer les chimistes à développer de nouvelles méthodologies et à développer des itinéraires améliorés pour accéder aux produits naturels potentiellement utiles dans les laboratoires [11].

## IV. Synthèse des alcaloïdes marins

### IV.1 Synthèse de polyandrocarpamine « A » et « B »

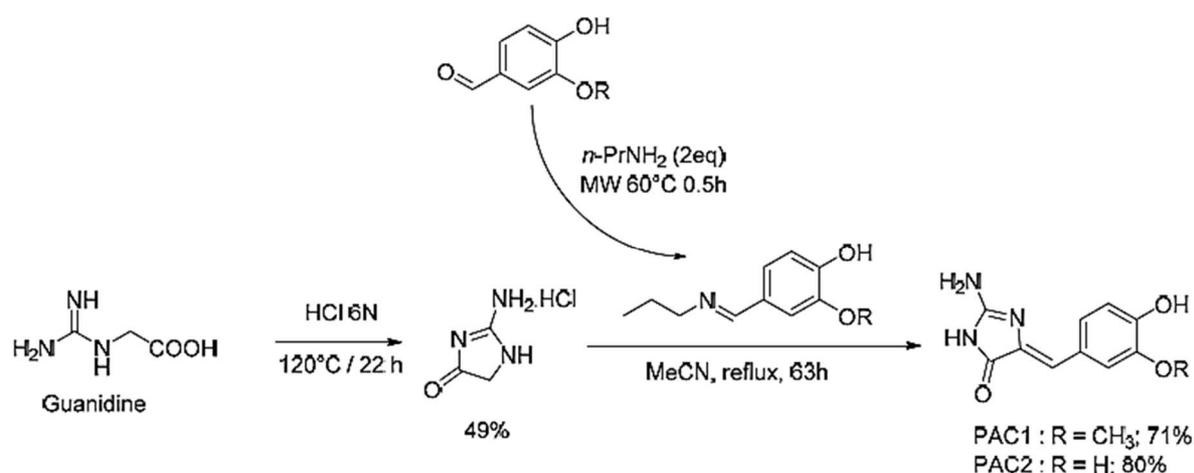
Rohan A. Davis et ses collègues ont effectué une synthèse de polyandrocarpamine « A » et « B » (schéma II.1). [12]



**Réactifs et conditions :** chlorure de pivaloyl, pyridine, Ar, Ta, 7 h ; (ii) NaOAc, AcOH, reflux, 2 h ; (iii) hydroperoxyde de tert-butyle, aq NH<sub>4</sub>OH, MeOH, Ta, 72 h ; (iv) BBr<sub>3</sub>S(Me)<sub>2</sub>, DCE, reflux, 15 min.

### Schéma II. 1: Synthèse de polyandrocarpamine « A » et « B ».

Autre voie de synthèse de polyandrocarpamine « A » (PAC1) et polyandrocarpamine « B » (PAC2) a été proposée dans le schéma II.2 [13] :



### Schéma II. 2: Synthèse des polyandrocarpamines «A» ; «B».

#### IV.2 Synthèse des Dispacamides « A » et « B »

Ando et al, ont publié une nouvelle approche, décrite dans le schéma II.3.

Dans la stratégie d'Ando, la partie pyrrole des congénères pour les alcaloïdes-2-aminoimidazoles naturels a été introduite à un stade ultérieur de la synthèse. [14]

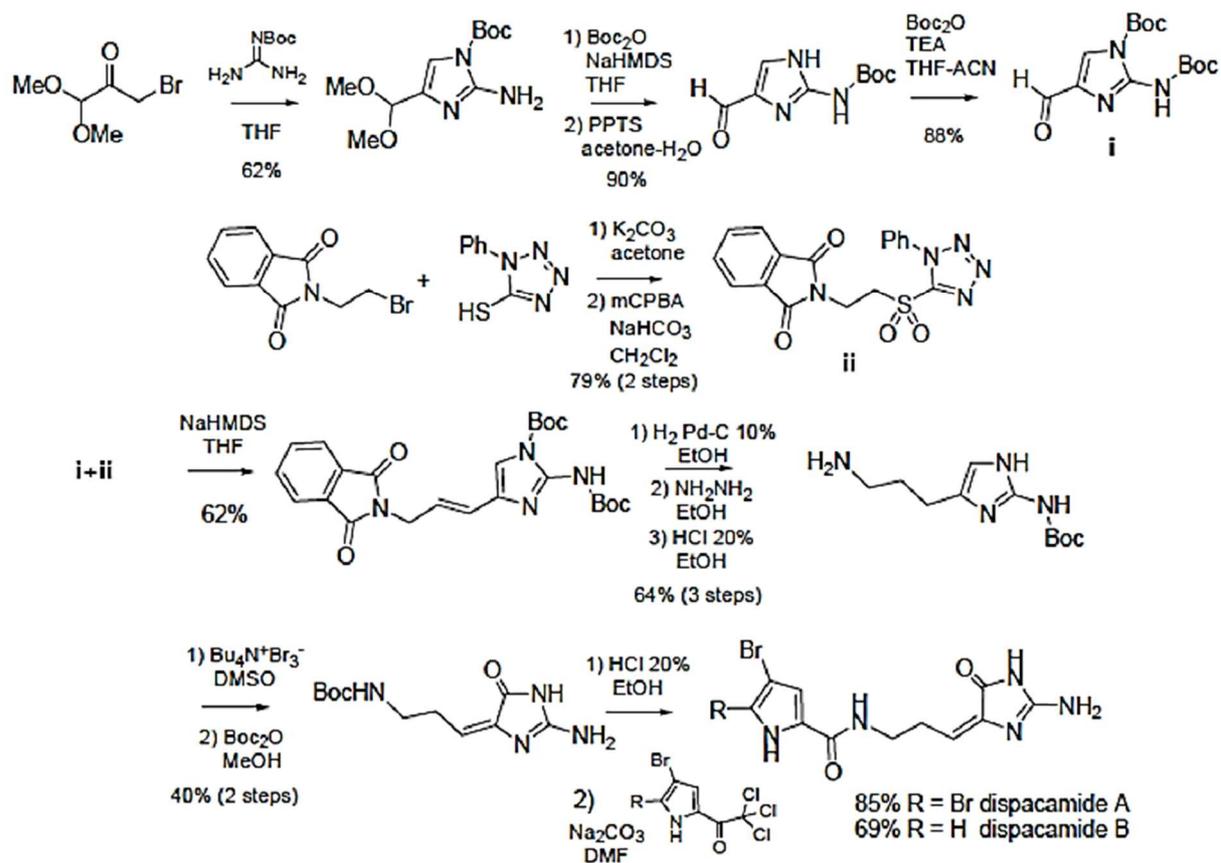


Schéma II. 3: Synthèse des dispacamides "A" et "B" de Ando.

### IV.3 Synthèse des hyménialdisines

Rahman Shah Zaib Saleem et son collègue ont réalisé en six étapes une nouvelle voie de synthèse de l'hyménialdisine avec un rendement global de 44% (Schéma II.4). [15]

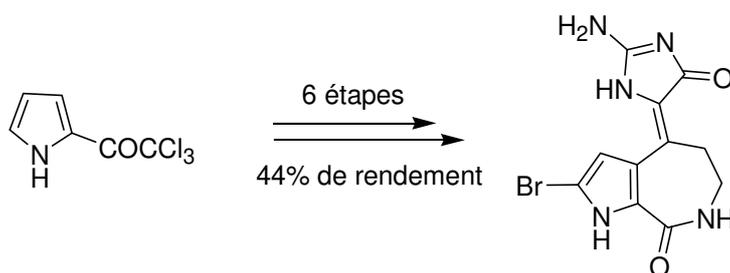
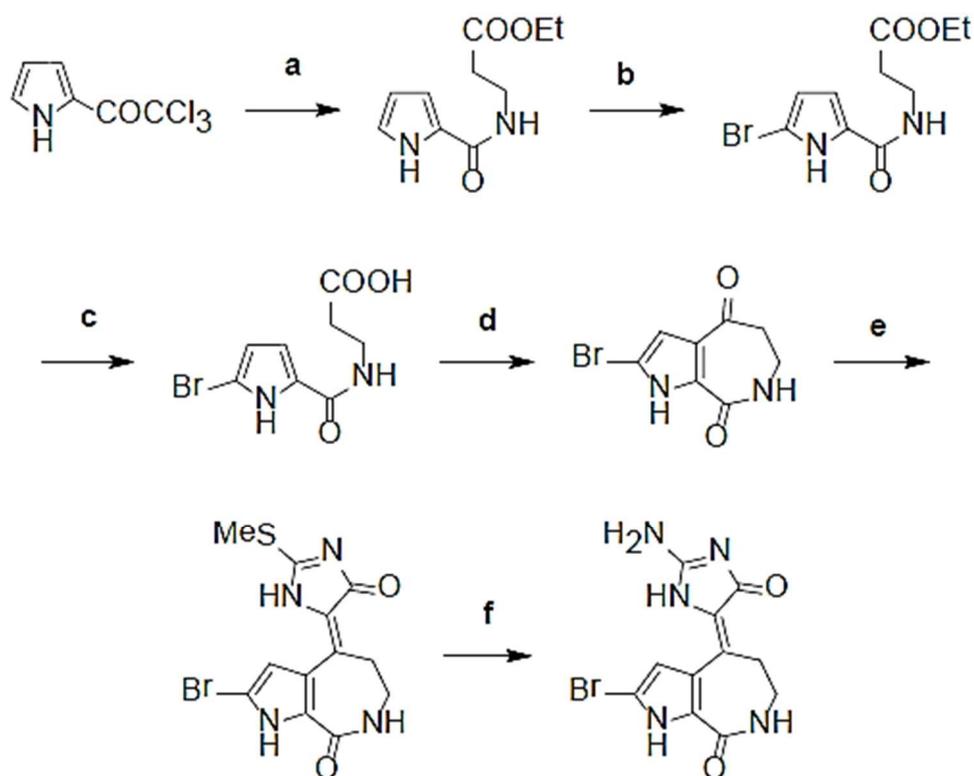


Schéma II. 4: Synthèse totale concise de l'hyménialdisine.



**Réactifs et conditions :** (a)  $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOEt.HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, Ta, 99% (b) 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin, MeOH/THF  $-78^\circ\text{C}$ -Ta, 95% (c) LiOH ou KOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ta, 18h, 98% (d)  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $110^\circ\text{C}$ , 2h, 76% (e) 2-Méthylsulfanyl-1,5-dihydro-imidazol-4-one,  $\text{TiCl}_4$ , py, THF,  $-10^\circ\text{C}$ -Ta, 82% (f)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , THF, tube scellé,  $110^\circ\text{C}$ , 77%.

**Schéma II. 5: synthèse de l'hymenialdisine.**

#### IV.4 Synthèse d'alcaloïdes marins leucettamine B et C par réarrangement de l'anneau $\beta$ -lactam

Tonko Dražić et ses collègues ont décrit une nouvelle méthode pour la synthèse des alcaloïdes marins leucettamine B et C des éponges de Leucetta SP. L'étape clé est le réarrangement promu par la base de  $\beta$ -lactam en anneau d'imidazolone (**schéma II.6**). [16]

Les leucettamines B et C, ainsi que leurs dérivés N-benzoyl ont été obtenus en rendements élevés. Les structures en cristal unique de la leucettamine B et C ont été déterminées par diffraction des rayons X confirmant la configuration Z de la double liaison à la position numéro quatre de l'imidazolone (**schéma II.7**). [16]



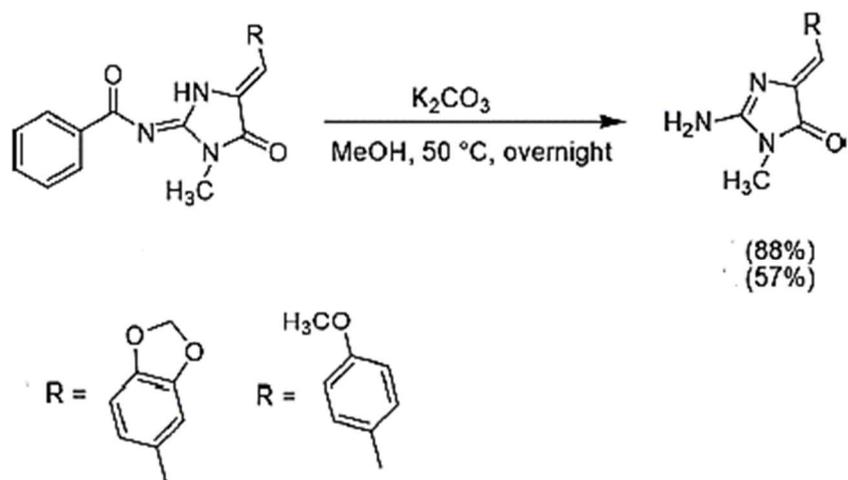


Schéma II. 8: Clivage du groupe benzoyle des dérivés de la N-benzoyle leucettamine “B” et “C”.

### V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une mise au point sur les dernières méthodes de synthèses de certains alcaloïdes marins.

Les produits naturels marins sont explorés dans des applications biomédicales, surtout en tant qu'agents potentiel anticancéreux, mais aussi dans d'autres indications thérapeutiques comme l'inflammation, les maladies neurodégénératives, parasites, infections virales et pathologies rénales. Parmi les nombreux produits naturels marins qui ont été isolés, un certain nombre de molécules partagent une structure de l'anneau 2-aminoimidazolone.

Plusieurs recherches ont été consacrées à l'étude de ces produits naturels marins et au développement de nouvelles méthodes de leur préparation.

### Références bibliographiques

- [1]. Mehbub, M. F. ; Lei, J. ; Franco, C. ; Zhang, W. *Mar. Drugs* 2014, 12, 4539-4577.
- [2]. Natural product as sources of new drugs over the last 25 years  
Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. *Nat. Prod.* 2007, 70, 461-477.
- [3]. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery.
- [4]. Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: the synthesisconnection  
Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8329-8351.
- [5]. Efficient total synthesis of novel bioactive microbial metabolites  
Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. *Accounts Chem. Res.* 2008, 41, 302-314.
- [6]. ROBERTSON (1978) - sexison and the law by *Albie sachs* and joan Hoff Wilson, 257 pp 63-95.
- [7]. KAPP E., JAEGER P. (1976) - sur la valeur alimentaire des Renonculacées. *Le Renunculus fluitanus* Lmk. *Bull. Société Pharmacie de Strasbourg*, 19 (2), 113-116.
- [8]. BROSSI A. (1988) - The alkaloids. Chemistry and pharmacology, Academic Press.
- [9]. PELLETIER S. W. (1983) - Chemotaxonomic investigation of the plant a des families of Apocynacea, Logoniacea and Rubiaceae by their indole alkaloid content in: *Alkaloids chemical and biological perspectives*, 368.
- [10]. Sol'ene Guih'éneuf ; Ludovic Paquin ; Francois Carreaux ; Emilie Durieu ; Laurent Meijerb and Jean Pierre Bazureau. « An efficient approach to dispacamide A and its derivatives », *Organic & Biomolecular Chemistry* ,10, 2012 ,978.
- [11]. Rahman Shah Zaib Saleem. «Expeditious synthesis of Heminialdisine and its analogs and thier evaluation as adjuvant in cancer therapy», 2011, Michigan State University, these, 2.
- [12]. Rohan A. Davis; Paul S. Baron; Juliette E. Neve; Carleen Cullinane. «A microwave-assisted stereoselective synthesis of polyandrocarpamines A and B », *Tetrahedron Letters*, 50, 2009, 880-882.
- [13]. Nadège Loaëc ; Eletta Attanasio ; Benoît Villiers ; Emilie Durieu ; Tania Tahtouh,Morgane Cam ; Rohan A. Davis ; Aline Alencar ; Mélanie Roué ; Marie-Lise Bourguet-Kondracki ; Peter Proksch ; Emmanuelle Limanton ; Solène Guiheneuf ; François Carreaux ; Jean-Pierre Bazureau ; Michelle Klautau ; and Laurent Meijer. «Marine-Derived 2-Aminoimidazolone Alkaloids.Leucettamine B-Related Polyandrocarpamines Inhibit Mammalian and Protozoan DYRK & CLK Kinases», *Mar. Drugs*, 316, 2017, 15.

## Chapitre II : Les alcaloïdes marins

[14]. Barbara Forte; Beatrice Malgesini; Claudia Piutti; Francesca Quartieri; Alessandra Scolaro and Gianluca Papeo. «A Submarine Journey: The Pyrrole-Imidazole Alkaloids », *Mar. Drugs* 2009, 7, 705-753.

[15]. Shah Zaib Saleem, R., Tepe, J.J., A Concise Total Synthesis of Hymenialdisine, *Tetrahedron Letters* 2014.

[16]. Tonko Dražić; Krešimir Molčanov; Mladenka Jurin; Marin Roje. « Synthesis of marine alkaloids leucettamine B and C by  $\beta$ -lactam ring rearrangement », Ruder Bošković Institute; Zagreb; Croatia, 2017.

# Chapitre III

### I. Introduction

Ce chapitre se concentre sur la synthèse et l'utilisation du noyau imidazolidin-4-one dans des études de chimie de synthèse et de chimie médicinale.

Ils sont également utilisés en tant que motif dans la découverte de médicaments, en dépit de sa ressemblance évidente avec le lactame largement répandu, son isomère imidazolin-2-one et ses variantes d'état d'oxydation, les hydantoïnes (imidazolidendiones), imidazolidines et imidazoles.

Les différentes méthodes rapportées pour créer des analogues substitués seront discutées, ainsi que l'application de la fraction dans des projets de chimie médicinale et les utilisations alternatives de ces analogues en tant que catalyseurs organiques.

### II. Historique

L'histoire de l'imidazolidin-4-one a commencé par des recherches sur la synthèse de la diphénylhydantoïne (phénytoïne, Dilantin) décrites par Heinrich Biltz en 1908 [1] et ultérieurement avérées comme ayant des effets anti-seizure [2].

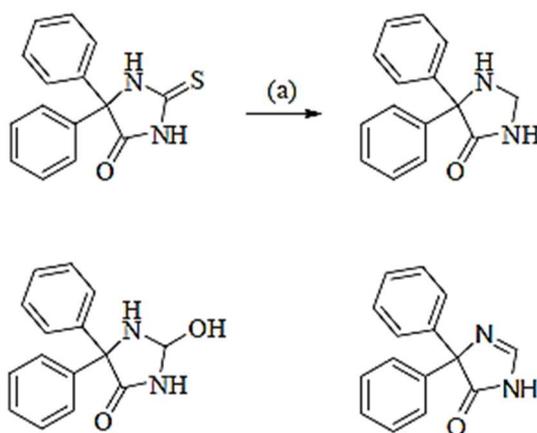
Dans la première synthèse rapportée d'une imidazolidin-4-one (**schéma III.1**), il a été montré que l'analogue de la phénytoïne, la 5,5-diphénylthiohydantoïne, réagissait avec le sodium dans l'alcool amylique pour produire la 5,5-diphénylimidazolidin-4-one. [3], [4]

Carrington et Al. ont rapporté plus tard que la même réduction de l'intermédiaire thiocarbonyl pouvait également être obtenue avec du nickel de Raney. [5]

Les conclusions de Biltz ont ensuite été réexaminées par Edward et Al. bien que les structures clés soient en accord, il existait une différence entre les structures de certains dérivés [6].

Whalley et Al. ont découvert que l'étape de désulfuration pouvait également produire divers intermédiaires ou sous-produits stables, notamment la 5,5-diphényl-2-hydroxy-4-imidazolidone et la 4,4-diphényl-5-oxo-2-imidazoline. [7]

Cette complexité supplémentaire peut avoir limité l'application de cette voie aux imidazolidin-4-ones.



(a) Raney Ni, EtOH, 30 min, reflux.

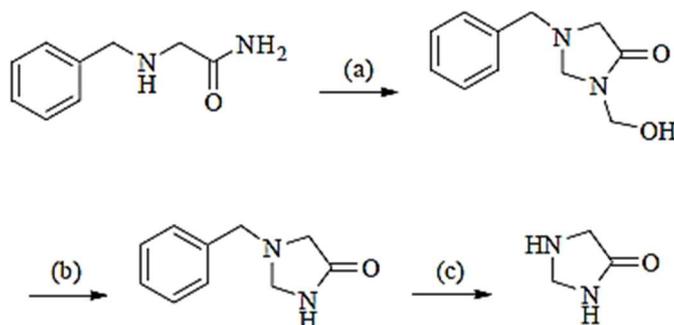
Schéma III. 1: Synthèse de la diphenylhydantoïne.

### III. Synthèse des imidazolidine-4-ones

#### III.1 Condensation de composés carbonylés et d'équivalents aminoacétamide

L'une des principales voies de synthèse des dérivés de l'imidazolidin-4-one comprend une réaction entre un aldéhyde ou une cétone et un aminoacétamide.

L'imidazolidin-4-one non substituée elle-même peut être produite de cette manière à partir de simples produits de départ (schéma III.2). [8]



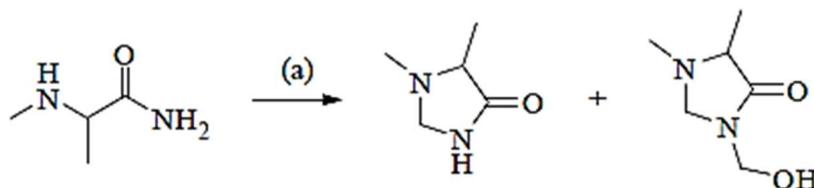
(a) H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>O, 30 min, reflux (b) 4 h, 150 °C (c) EtOH, 5% Pd-C, H<sub>2</sub>, 4 h, Ta.

Schéma III. 2: Condensation de composés carbonylés.

Une étude de la cyclisation de l'imidazolidin-4-one réalisée par Pascal et Al. ont constaté que lorsque le formaldéhyde est utilisé pour cycliser le 2-(méthylamino) propanamide, il se forme deux produits, la 1,5-diméthylimidazolidin-4-one souhaitée et le sous-produit la 3-(hydroxyméthyl)-1,5-diméthylimidazolidin-4-one existe à l'équilibre (schéma III.3). [9], [10].

## Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

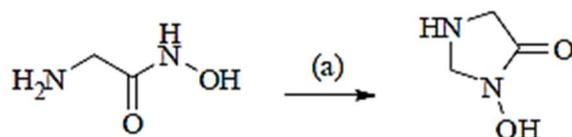
Bien que l'hydroxy méthyle puisse être éliminé dans certains cas, il peut représenter un obstacle important à l'utilité de cette approche.



(a) H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>O.

### Schéma III. 3: Cyclisation de l'imidazolidin-4-one.

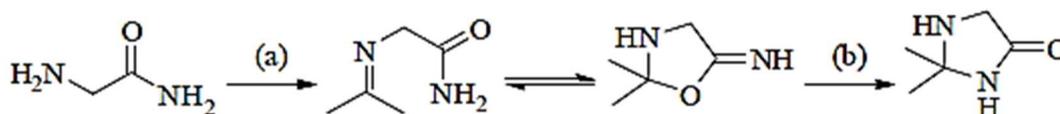
Analogiquement, Harmon et Al. avaient précédemment étudié la synthèse de 3-hydroxyimidazolidin-4-one en condensant un acide  $\alpha$ -amino hydroxamique avec un aldéhyde (schéma III.4). [11]



(a) CH<sub>2</sub>O, EtOH, H<sub>2</sub>O, 3 h, reflux.

### Schéma III. 4: Synthèse de 3-hydroxyimidazolidin-4-one.

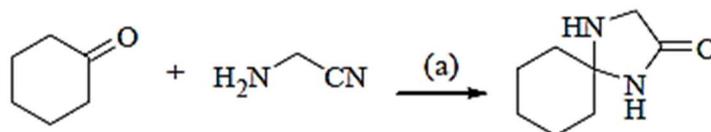
La réaction générale remonte en fait à 1951, où Davis et Al. ont rapporté la synthèse de la 2,2-diméthylimidazolidin-4-one (schéma III.5). [12]



(a) acétone, benzène, 30 min, reflux (b) pyridine, 30 min, reflux.

### Schéma III. 5: Synthèse de la 2,2-diméthylimidazolidin-4-one.

Les spiroimidazolidin-4-ones peuvent être préparées en utilisant des cétones cycliques (schéma III.6). La cyclohexanone condensée avec l'aminocétonitrile en utilisant du méthoxyde de sodium comme catalyseur donne le 1,4-diazaspiro [4.5] décan-2-one. [12]



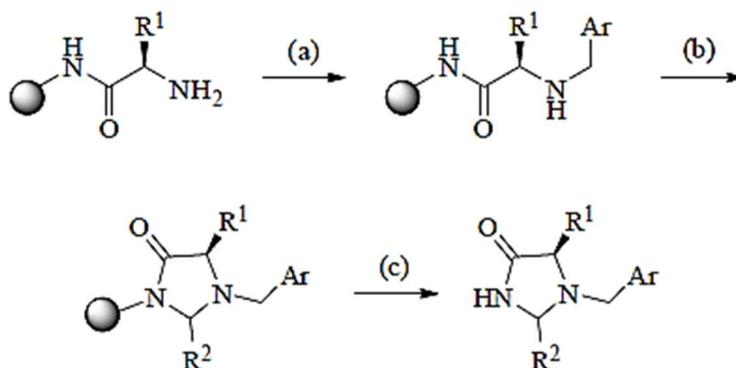
(a) NaOMe, MeOH, 15 min, 100 °C.

### Schéma III. 6: Préparation des spiroimidazolidin-4-ones.

## Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

Il existe des méthodes publiées pour synthétiser une grande variété d'imidazolidin-4-one diversement substituées à partir d'amino-acétamide lié à une résine.

Ceci représente une opportunité idéale pour la synthèse parallèle de grandes bibliothèques avec une diversité significative et cela a été démontré avec succès. (Schéma III.7)



(a) ArCHO, trimethyl ortho formaté, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, 1 h, Ta (b) benzotriazole, R<sub>2</sub>CHO, benzène, 16 h, reflux (c) HF, 1.5 h, -5 °C.

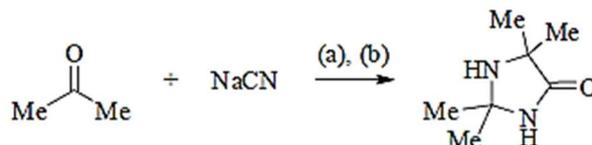
### Schéma III. 7: Synthèse de l'imidazolidin-4-onesur une phase solide.

Rinnová et Al. ont mis au point une synthèse en phase solide d'imidazolidin-4-one 1,2,5-trisubstituée, qui a été utilisée pour synthétiser une vaste série d'analogues (schéma III.7).

L'étape de clivage de la résine nécessite l'utilisation d'acide fluorhydrique et produit des produits diastéréoisomères. Cette méthodologie a été utilisée pour créer une bibliothèque de mélanges de composés. [13]

### III.2 Cyclisation par addition d'azote

Deux molécules d'acétone peuvent être combinées pour produire une 2, 2, 5, 5-tétraméthylimidazolidin-4-one, par une réaction avec le cyanure de sodium et le chlorure d'ammonium (schéma III.8). [14]



(a) NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, 5 h, 40 °C (b) NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, 8 h, 30 °C.

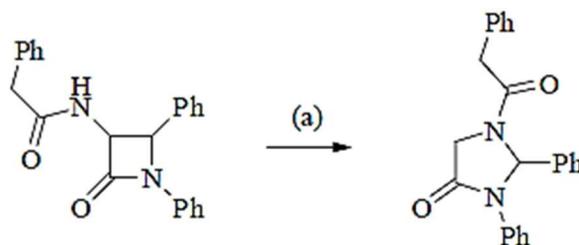
### Schéma III. 8: Synthèse de tétraméthylimidazolidin-4-one.

### III.3 Synthèse d'imidazolidin-4-one par expansion et contraction de l'anneau

Bird et Al. ont décrit la conversion du  $\beta$ -lactame en imidazolidin-4-one (**schéma 09**).

Ils ont démontré que la fonction benzylacétamide joue un rôle dans la transformation. Cela a été démontré en le remplaçant par du p-méthylbenzènesulfonamide et en observant qu'il ne réagissait pas de la même manière. [15]

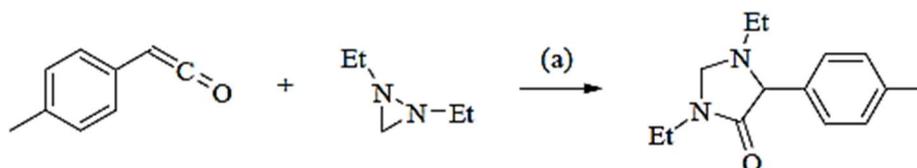
Ceci suggère que l'utilité des réactions pourrait être limitée à une gamme plus réduite de composés



(a) I<sub>2</sub>, xylène, reflux.

**Schéma III. 9: Conversion du  $\beta$ -lactame en imidazolidin-4-one.**

Dans une tentative de synthèse d'une gamme de systèmes cycliques  $\beta$ -lactamiques substitués, Shevtsov et ses collègues ont découvert le (**schéma10**) dans lequel les 1,2-dialkyldiaziridines réagissent avec les arylcétènes pour donner les imidazolidin-4-ones. [16]



(a) TEA, Et<sub>2</sub>O, 17 h, -30 °C, Ta.

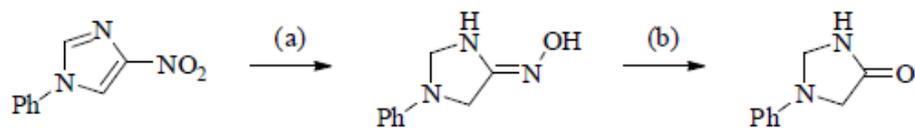
**Schéma III. 10: Synthèse d'imidazolidin-4-one trisubstituée à partir d'un dialkyldiaziridine et un arylcétène.**

## IV. Autres voies de synthèse de l'imidazoline-4-ones

Plusieurs autres voies ont été empruntées pour les dérivés de l'imidazolidin-4-one et sont résumées et récapitulés ici :

Tout d'abord, les 4-nitro-1-phénylazoles traités avec de l'aluminium réducteur donnent une oxime intermédiaire, qui se transforme en imidazolidin-4-one avec des rendements acceptables et équitables.

La polyvalence de cette filière reste à étudier de manière significative (**schéma III.11**). [17]

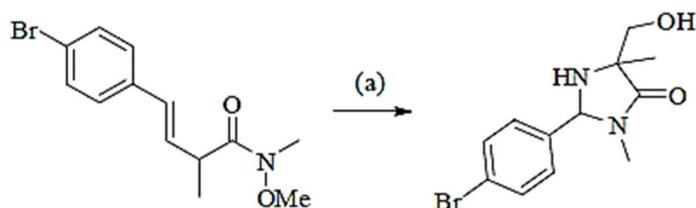


(a) Red-Al, MeOH (b) NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O.

### Schéma III. 11: Synthèse d'imidazolidin-4-one via la formation de l'oxime.

L'amide de Weinreb dans le (schéma III.12) réagit avec l'hexaméthylsilazide de potassium et le bromure de cyclopentyle pour donner une imidazolidin-4-one substituée.

Cependant, la réaction de cyclisation dépend de la nature exacte des substituants et peut générer des cycles alternés à 5 chaînons ; elle peut donc ne pas être utile dans d'autres schémas de synthèse. [18]

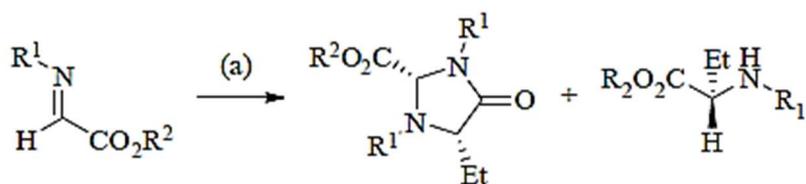


(a) : hexaméthylsilazide de potassium, bromure de cyclopentyle, 20 h, -78 °C, ta.

### Schéma III. 12: Synthèse d'imidazolidin-4-one à partir de l'amide de Weinreb.

La réaction dans le (schéma III.13) de diéthylzinc avec un  $\alpha$ -aldiminoester donne une imidazolidin-4-one substituée bien que sous la forme d'un produit secondaire.

La réaction est énantiosélective, mais l'imidazolidin-4-one était le produit mineur dans tous les cas signalés sauf un [19]. Peut-être que cela serait susceptible à l'optimisation.



(a) Et<sub>2</sub>Zn, Ti-cat, toluène, -40 °C.

### Schéma III. 13: Synthèse de l'imidazolidin-4-one à partir de $\alpha$ -aldiminoester.

#### IV.1 Synthèse par réaction multi-composante

Réaction de trois composantes catalysées par le cuivre (I) des cascades d'azide de sulfonyle, d'alcyne et de cycloaddition/réarrangement de nitrone : une nouvelle synthèse en une seule étape d'imidazolidin-4-one (schéma III.14). [20]

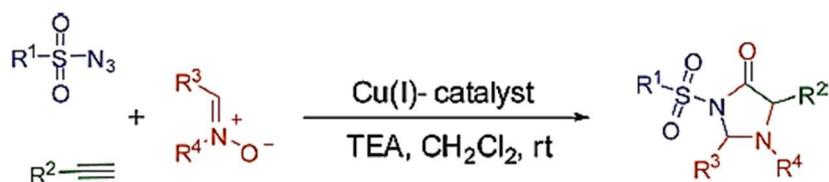


Schéma III. 14: Synthèse d'imidazolidin-4-one par une réaction multi-composante en une seule étape.

#### IV.2 Synthèse directe d'imidazolidin-4-one par cycloaddition d'imines avec un anhydride de Leuchs

Une nouvelle méthode pour une synthèse en une étape d'imidazolidin-4-one a été développée à partir d'ajouts nucléophiles en tandem-décarboxylation-cyclisation intramoléculaire d'imines avec un anhydride de Leuchs (schéma III.15).[21]

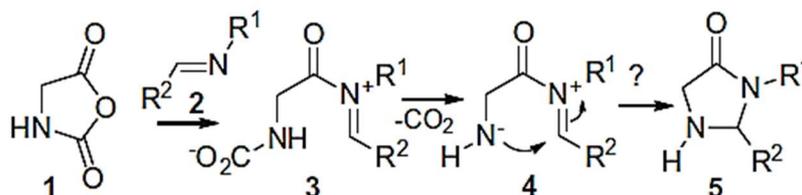


Schéma III. 15: Synthèse directe d'imidazolidin-4-one par cycloaddition d'imines avec un anhydride de Leuchs.

#### IV.3 Synthèse d'imidazolidin-4-one par cyclisation déshydrogénative des esters de dipeptide N-acyle

Une réaction de cyclisation déshydrogénative pour la synthèse d'imidazolidin-4-one a été développée sous des conditions sous-douces. [22]

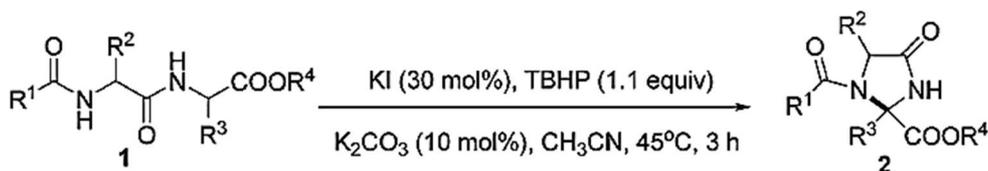


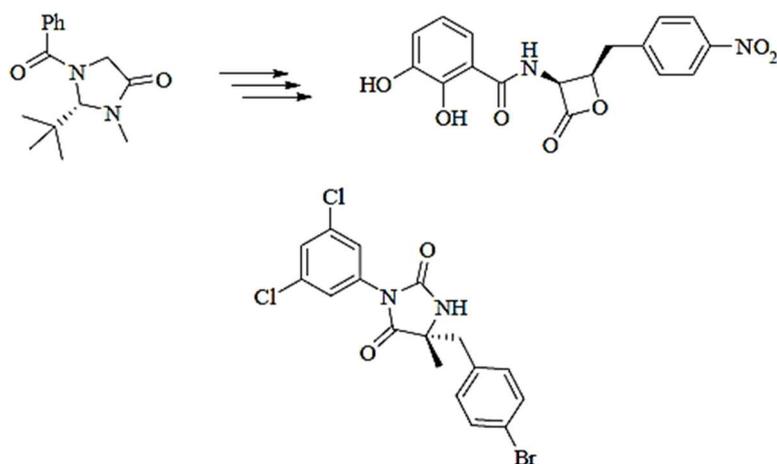
Schéma III. 16: Synthèse d'imidazolidin-4-one par cyclisation déshydrogénative des esters de dipeptide N-acyle.

### V. Réactivité d'imidazolidin-4-one

Il y a un peu moins de réactions rapportées qui utilisent l'imidazolidin-4-one en tant que réactifs rapportés dans la littérature. Cela peut refléter la simplicité de fabrication de ces composés avec les fonctionnalités souhaitées déjà en place ou la difficulté de les modifier après la cyclisation.

Dans un (schéma III.17) tronqué, la (S)-1-benzoyl-2-(tert-butyl)-3-méthyl-4-imidazolidinone est un précurseur essentiel de la synthèse stéréospécifique de l'antibiotique (+) - obafluorine. [23]

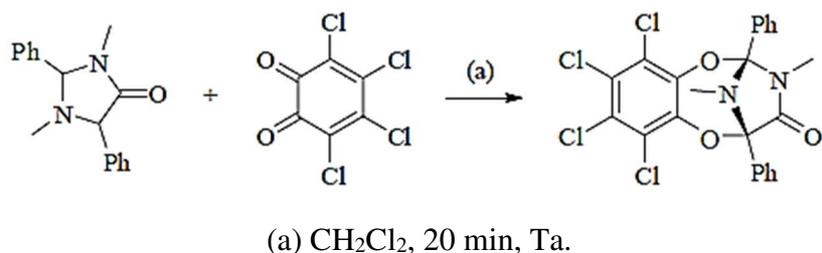
Une méthode bien définie a également été utilisée dans une usine pilote pour la synthèse d'un inhibiteur de l'adhérence cellulaire. [24]



**Schéma III. 17: Synthèse d'un inhibiteur de l'adhérence cellulaire.**

Plusieurs autres travaux qui incluent l'imidazolidin-4-one d'une certaine manière ont été publiés, dont quelques exemples seront examinés ci-dessous :

Le schéma III.18 montre que les imidazolidin-4-ones substituées peuvent subir des réactions de cycloaddition 4 + 4 avec la tétrachloro-o-benzoquinone pour donner des systèmes tricycliques complexes. [25]

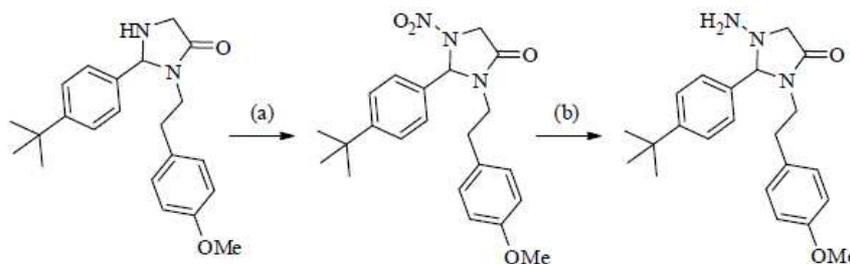


**Schéma III. 18: Synthèse d'un tricyclique complexe par une réaction de cycloaddition 4 + 4.**

## Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

Tout en recherchant de nouveaux analogues d'imidazolidin-4-ones contenant de l'azote, Blass et Al. ont constaté que les imidazolidin-4-ones subissaient une nitrosation au niveau de la fonction amine comme prévu.

La réduction en amine correspondante s'est avérée plus difficile, ne se faisant qu'en présence de poussière de zinc et de chlorure d'ammonium, donnant lieu à la 1-amino imidazolidine-4-one (**schéma III.19**). [26]



(a) NaNO<sub>2</sub>, AcOH, MeOH, 18 h, 0°C - Ta (b) Zn, NH<sub>4</sub>Cl, MeOH, 10 min, 80 °C, microonde.

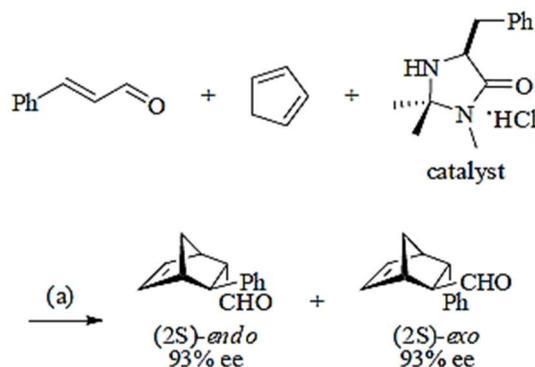
**Schéma III. 19: Synthèse de 1-amino imidazolidine-4-one.**

### V.1 Imidazolidin-4-one comme catalyseurs organiques

Les imidazolidin-4-ones forment une famille de catalyseurs organiques très utiles, généralement appelés catalyseurs à l'iminium.

Elles ont un mode d'activation bien compris qui peut être utilisé dans un certain nombre de réactions stéréosélectives différentes. [27]

MacMillan et Al. ont rapporté la première organocatalyse hautement énantiosélective de la réaction de Diels-Alder (**schéma III.20**). La découverte de la (S) -5-benzyl-2,2,3-triméthylimidazolidin-4-one est un catalyseur asymétrique efficace pouvant être utilisé à la place des catalyseurs plus anciens du type acide de Lewis. [27]



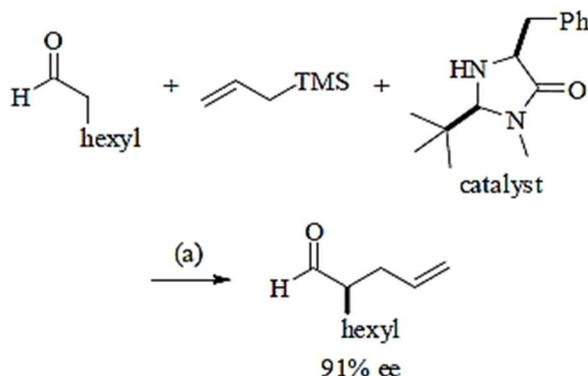
(a) cat. 5 mol%, MeOH, H<sub>2</sub>O, Ta, 21 h

**Schéma III. 20: Découverte et l'utilisation de la première organocatalyse hautement énantiosélective de la réaction de Diels-Alder.**

## Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

Dans le **schéma III.21**, la catalyse d'activation moléculaire orbitale occupée séparément permet une fonctionnalisation asymétrique alpha en un groupe carbonyle.

Ce mécanisme organocatalytique unique utilise la même classe de catalyseurs organiques à base d'imidazolidine-4-one que la catalyse à base d'iminium, mais implique un cation radicalaire. [28], [29]



(a) cat. 20 mol%, ceric nitrate d'ammonium, NaHCO<sub>3</sub>, DME, 24 h, -20 °C.

### Schéma III. 21: Utilisation d'une imidazolidin-4-one en tant que catalyseur organique.

Un équivalent en phase solide du catalyseur à base d'iminium, utilisé dans la réaction énantiosélective de Diels-Alder, a été synthétisé attaché à une matrice polymère de PEG.

Cela permet au catalyseur de fonctionner comme il le fait en solution et de faciliter son recyclage. [30]

Il a également été démontré que différents supports solides (par exemple : résine amide, silice) peuvent être utilisés pour ajuster l'activité du catalyseur. [31], [32]

## V.2 Imidazolidin-4-one en chimie médicinale

La prévalence de l'imidazolidin-4-one dans les revues de chimie médicinale et les brevets a considérablement augmenté. Cela pourrait être dû à un certain nombre de raisons, notamment la nécessité pour les sociétés pharmaceutiques de s'enfoncer constamment dans un nouvel espace chimique.

Des brevets ont été déposés pour leur utilisation en tant qu'antagonistes du CCR1 pouvant entraîner des effets anti-inflammatoires [33] et en tant qu'inhibiteurs du canal sodique typiquement utilisés pour traiter l'arythmie cardiaque. [34] Une série de spiroimidazolidin-4-ones ont été brevetés par Pfizer pour le traitement des affections liées au diabète. [35] Une courte série de composés utilisant un support d'imidazolidin-4-one a été synthétisée et testée pour l'activité inhibitrice de l'élastase leucocytaire humaine en vue d'un traitement éventuel de

### Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

l'emphysème. [36] Des composés simples de N, N-dihaloimidazolidine-4-ones ont été brevetés pour être biocides à faibles concentrations. [37]

Il existe une variété similaire de composés contenant de l'imidazolidin-4-one qui ont été rapportés comme agents de pénétration de BBB avec diverses activités. Un brevet revendique une série d'analogues comme agents de pénétration du SNC. [38] Une autre série a été brevetée en tant qu'inhibiteurs de la  $\beta$ -sécrétase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. [39] Les analogues de la spipénone ont été brevetés à l'origine en 1975 et sont devenus utiles en tant que radiomarqueurs pour l'imagerie des sous-types de récepteurs de la dopamine. [40], [41] Un brevet a été déposé pour une série de composés nootropes. [42]

Un article connexe de Pinza et Al. utilise les imidazolidin-4-ones en tant qu'intermédiaire pour obtenir une série connexe de composés bi-cycliques qui pourraient également être utilisés à des fins cognitives enhancers. [43] Cette vaste gamme d'applications en chimie médicinale met en évidence à la fois la nouveauté et la polyvalence de ce motif.

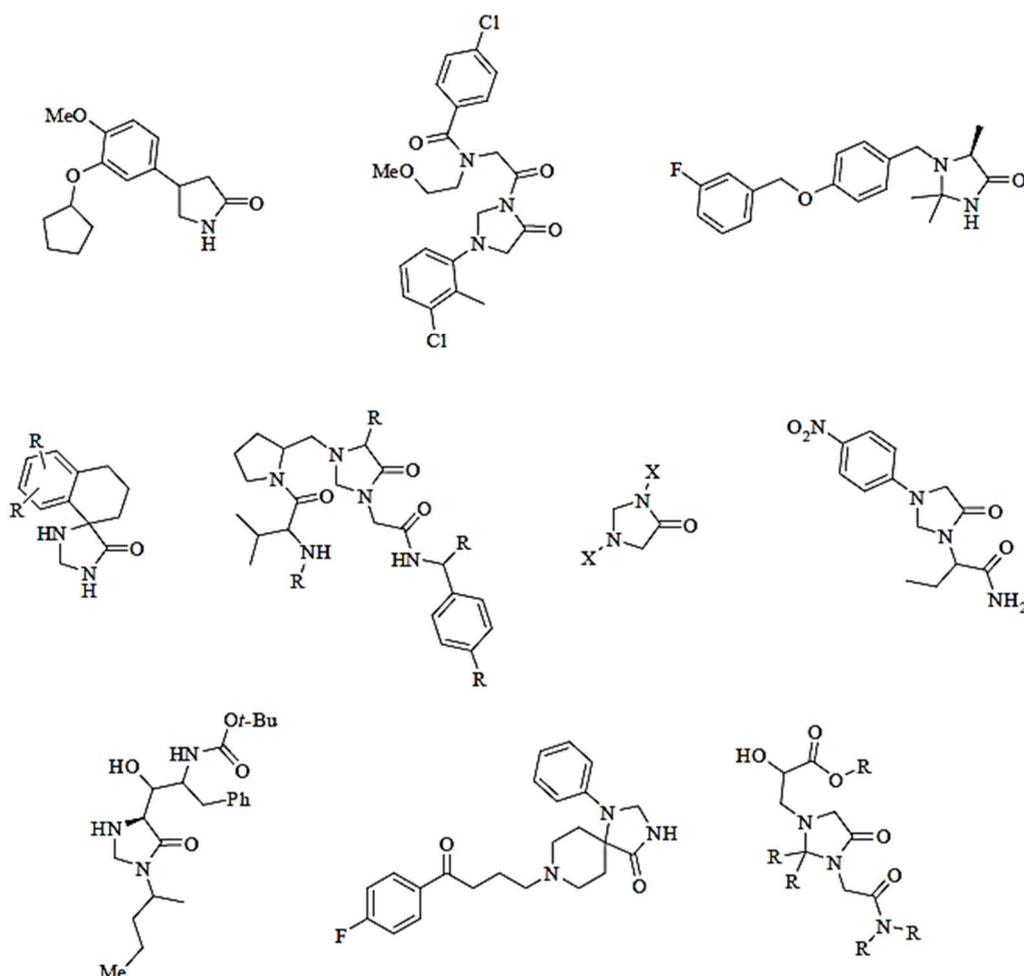
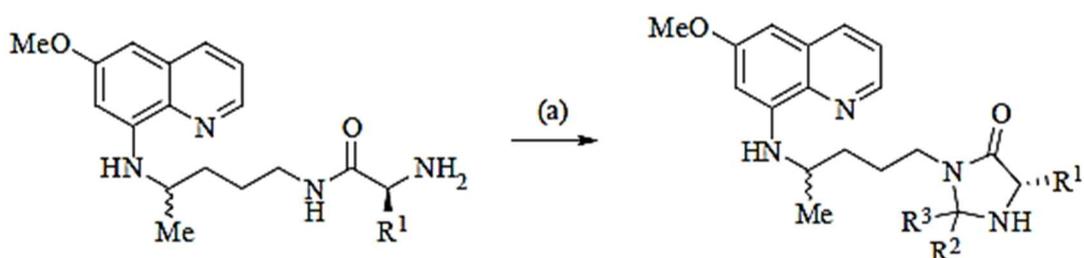


Figure III. 1: Différents exemples des imidazolidin-4-ones substituées en tant que médicaments.

Une étude analogue (**schéma III.22**) a été menée sur les promédicaments d'imidazolidin-4-one de dérivés de la primaquine. D'autres études ont montré que ces promédicaments étaient des agents antipaludéens actifs à part entière. [44], [45] R. Ferraz et ses collègues. ont également constatés que la formation de tels promédicaments pouvait survenir de manière énantiosélective [46].



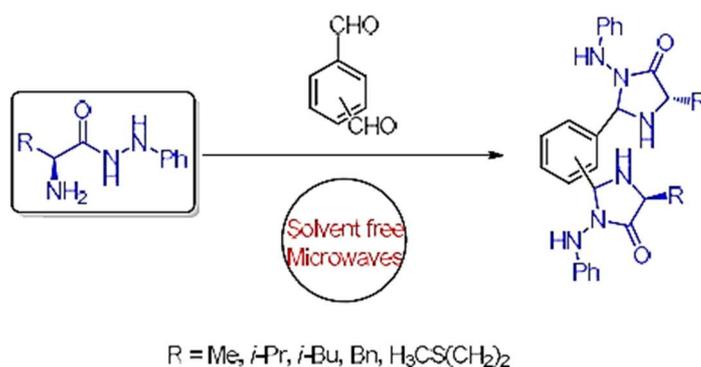
(a)  $R_2R_3CO$ ,  $Et_3N$ , MeOH, 3 d, reflux.

**Schéma III. 22: Synthèse d'imidazolidin-4-one à partir de la primaquine.**

### VI. Synthèse de bis-imidazolidin-4-ones

Des nouveaux composés de bis-imidazolidine-4-one ont été synthétisés avec de bons rendements modérés par une moderne synthèse de cyclocondensation des o-, m et p-phthalaldéhydes avec divers phénylhydrazides substitués.

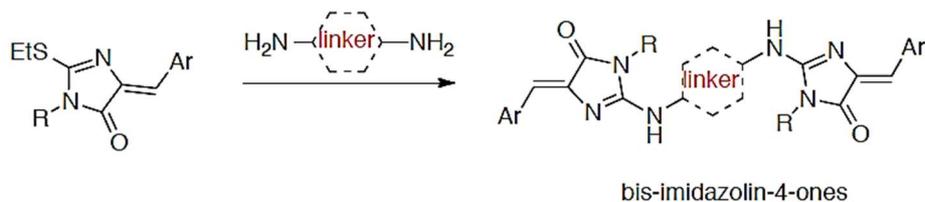
Ces composés cycliques azotés ont été préparés dans des conditions de chimie verte en utilisant une irradiation par micro-ondes. [47]



**Schéma III. 23: Schéma général de la nouvelle synthèse de bis imidazolidin-4-one.**

### VII. Synthèse de bis-imidazolin-4-one pontées à visée thérapeutique

Wacothon Karime COULIBALY et All, ont préparés des bis-imidazolin-4-ones à partir de 2-ethylthio imidazolin-4-ones fonctionnalisées en utilisant la technologie micro-onde comme méthode d'activation thermique originale. [48]

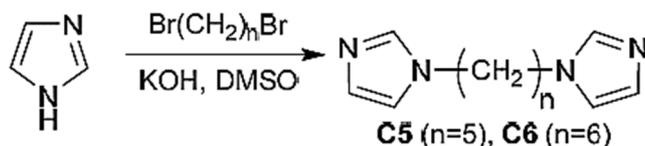


**Schéma III. 24:** Schéma général de la synthèse de bis-imidazolin-4-one pontée.

### VIII. Synthèse des ligands bis (imidazol-1-yl) alcane

Un nouveau procédé de synthèse de bis (imidazol-1-yl) alcanes a été développé, ne nécessitant pas de solvants toxiques, dangereux métaux, alcalins dangereux, ou des techniques expérimentales spéciales et donne les ligands sur une échelle multi gramme (**schéma III.25**). [49]

La nouvelle procédure de préparation des ligands bis imidazol-1-yles robustes C5 et C6 avec des rendements élevés impliquant la réaction entre l'imidazole et les dibromoalcanes tels que (le 1,5-dibromopentane ou le 1,6-dibromohexane) dans un milieu super basique (KOH dans du DMSO).



**Schéma III. 25:** Synthèse des ligands de bis-imidazol-1-yle dans un milieu super basique.

### IX. Rappel bibliographique sur la synthèse des thiohydantoïnes

Les dérivés imidazolidine (tels que thiohydantoïnes) avec divers substituant sur le noyau imidazolidine ont souvent été rencontrés dans les systèmes biologiques.

L'étude des dérivés de 2-thiohydantoïne a suscité l'intérêt de beaucoup de chercheurs tant sur le plan synthèse que sur le plan de l'étude de leurs propriétés. Les 2-thiohydantoïnes ont trouvé leurs applications comme agents thérapeutiques [50,51,52,53], antifongiques et herbicides[54,55], anti tumorales[56], antivirales[57], antibactériens[58], anti hypertensifs[59], anti- convulsant[60], et antimutagéniques[61]. De plus, plusieurs molécules de type 5-arylidène-3-aryl-2-thiohydantoïne ont montré une activité puissante envers le « Herpes Symplex Virus » (HSV), le « Human Immunodeficiency Virus » (HIV)[62] et leucémie[56].

Il est donc important d'obtenir des informations à propos des propriétés biologiques et physiologiques des 2-thiohydantoïnes.

## X. Cyclisation de dérivés d'acides aminés avec l'isothiocyanate

Plusieurs stratégies de synthèse des dérivés thiohydantoïnes ont été rapportées, tel que les synthèses assistées par microondes, les synthèses sans solvants, les réactions à multi composés, les synthèses fluorées et synthèse utilisant des isothiocyanates sur support polymère. Nous citons ci-après quelques exemples de ces protocoles de synthèse. [63]

### X.1 Synthèse en milieu aqueux basique

Velisek et Al, ont étudié la réaction d'allyl isothiocyanate avec quelques acides aminés et peptides en solution aqueuse à pH 6, 8 et 10, à température ambiante, 2 à 4 semaines.

L'intermédiaire N-allylthiocarbamoyl acide aminé (ATC-acide aminé) et ATC-peptide obtenus, subissent une cyclisation ou clivage, respectivement, pour donner une thiohydantoïne (**schéma III.26**). [64]

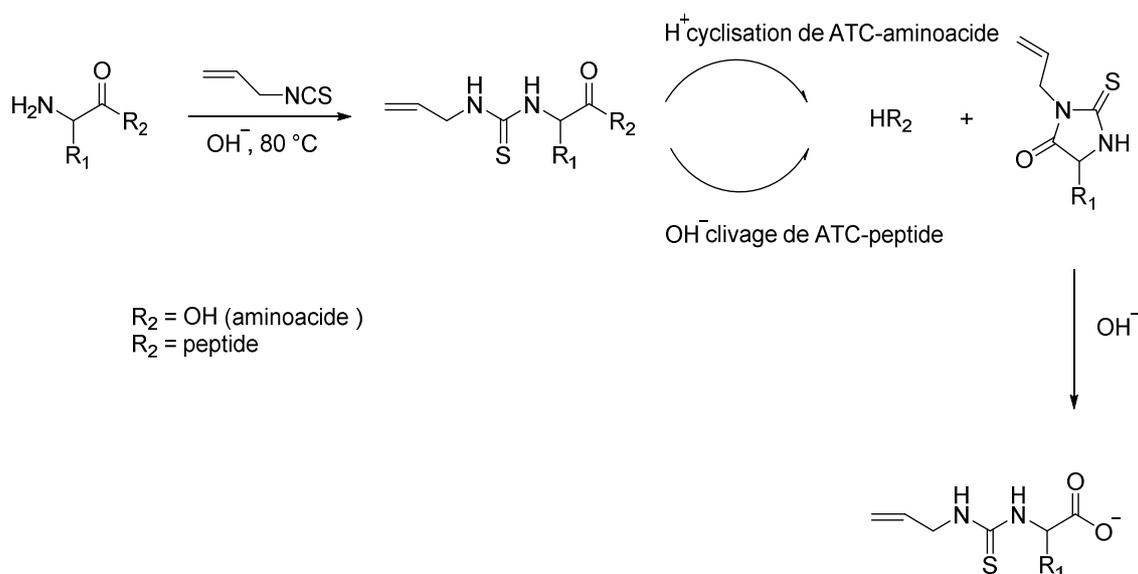
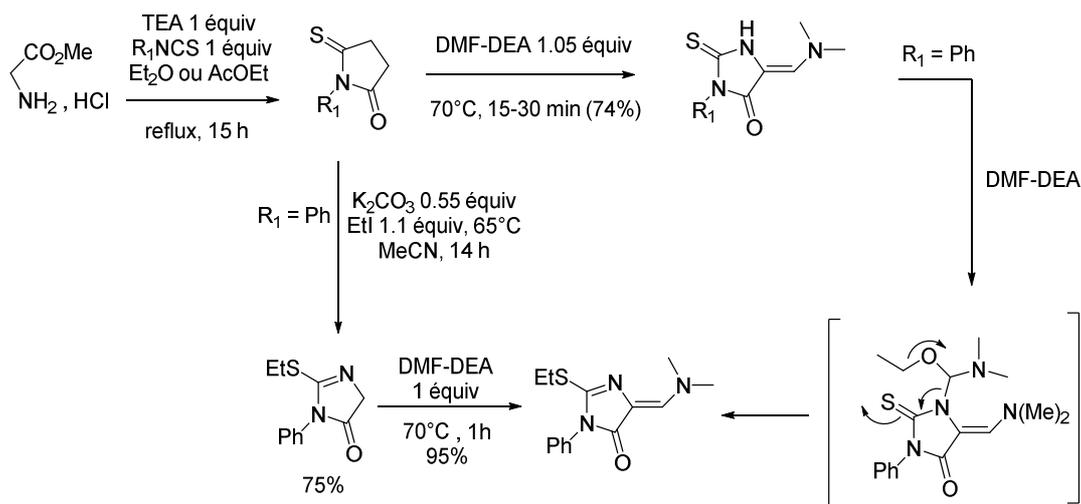


Schéma III. 26: Synthèse en milieu basique aqueux.

### X.2 Synthèse sous reflux

Les 3-Alkyl-5-diméthylaminométhylidène-2-thioxo-imidazolidin-4-ones sont obtenues en deux étapes, en partant de la glycinate de méthyle avec un isothiocyanate en présence de la triéthylamine, sous reflux. Après traitement, le 2-thioxo-imidazolidin-4-one réagit sans solvant avec N,N-diméthylformamide-diéthylacétal sous irradiation par microondes, pour donner la thiohydantoïne correspondante, précurseur pour la synthèse de thiohydantoïne S-alkylées (**schéma III.27**). [64]

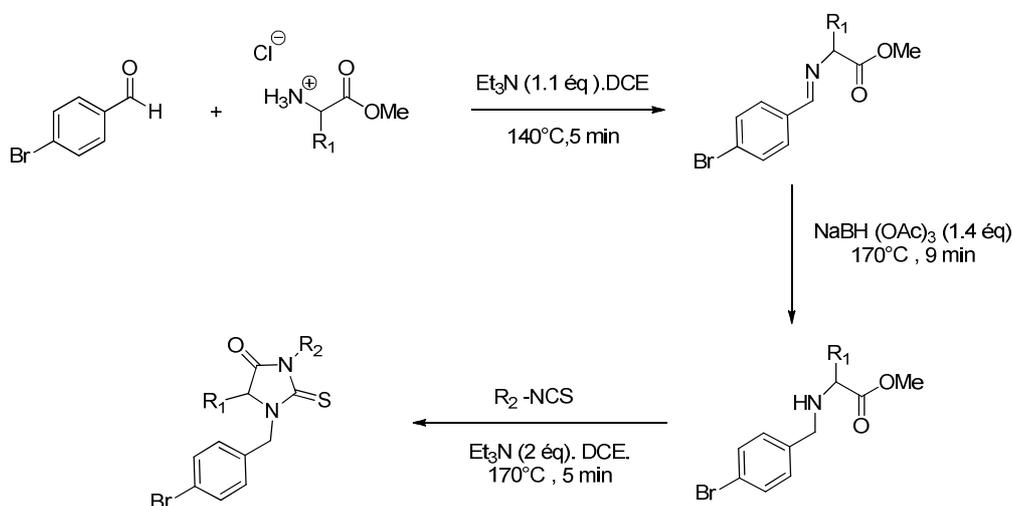


**Schéma III. 27: Synthèse en milieu basique aqueux.**

### X.3 Synthèses assistées par microondes

Westman et Al, ont décrit la possibilité d'utiliser le chauffage assisté par microonde dans une réaction à plusieurs étapes, en combinaison avec l'utilisation de support solide.

L'ajout de l'isothiocyanate et  $\text{NEt}_3$  conduit après un chauffage de 5 minutes à  $170^\circ\text{C}$ , à la formation de la thiohydantoin N-(*p*-bromo)benzylée correspondante (**schéma III.28**), avec de bons rendements (55-94%). [65]

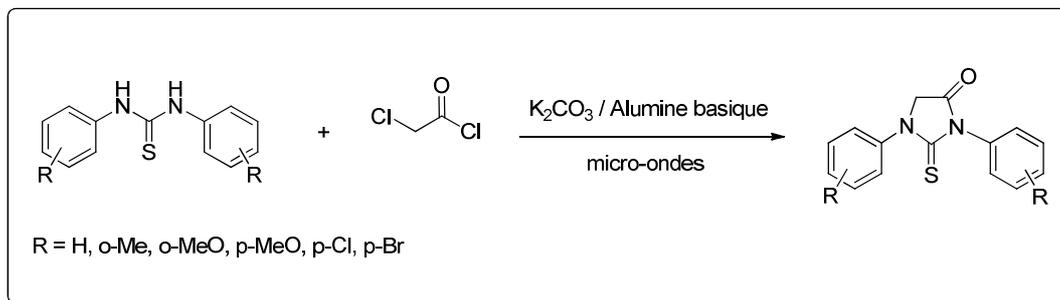


**Schéma III. 28: Réaction assistée par microonde, sur support solide.**

### X.4 Synthèse sans solvant

Kidwai et al, ont décrit un protocole de synthèse verte, en utilisant uniquement le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et sous irradiations microondes. Les dérivés N,N-diaryl thiourées et le chlorure de la chloroacétyl sont déposés sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et irradiés par microondes pendant deux minutes pour donner

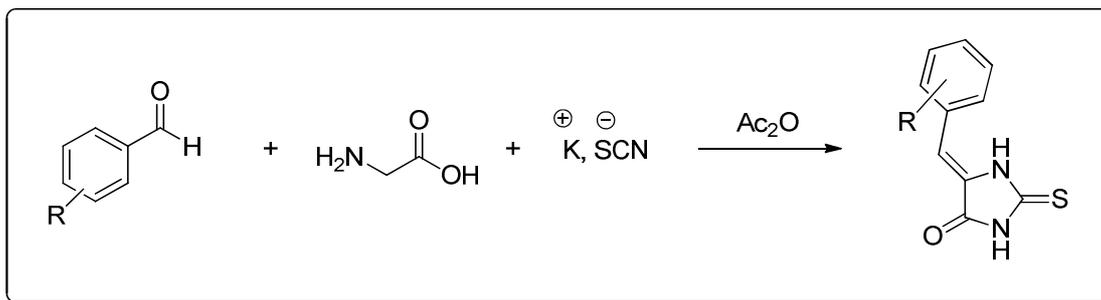
lieu, après traitement à l'eau, aux thiohydantoïnes correspondantes, avec de bons rendements (schéma III.29).[66]



**Schéma III. 29: Exemple de synthèse de Thiohydantoïne sans solvant.**

### X.5 Réaction à multi-composés

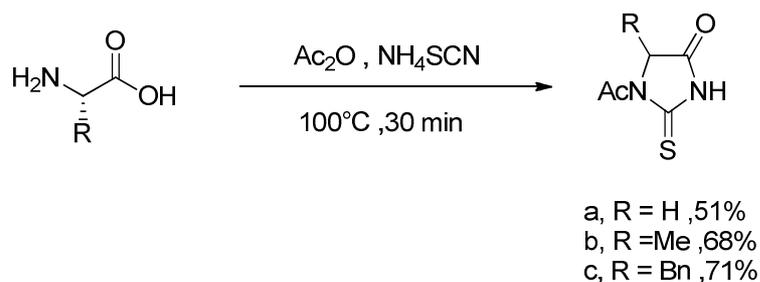
Chauhan et Al, ont décrit la synthèse de dérivés arylméthylène 2-thiohydantoïnes par réaction à plusieurs composés. Elle consiste à transformer un aryl ou hétéroaryl aldéhyde, en présence de la glycine et d'un isothiocyanate de potassium en thiohydantoïne, entre 30°C et 60°C (schéma III.30). La réaction se fait dans l'anhydride acétique en plusieurs heures (4h-9h) et donne un rendement de 54-95%. [67]



**Schéma III. 30: Réaction multicomposants, développée par Chauhan et al.**

### X.6 Synthèse par réaction d'acylation

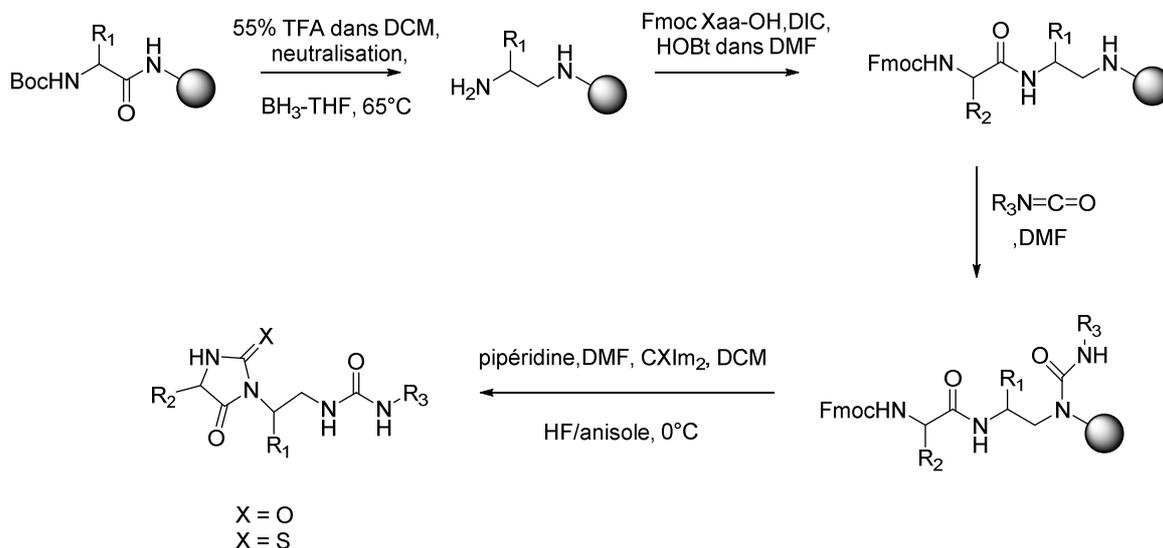
Burgess et Al. ont préparé des thiohydantoin-2-ylènes à partir d'acides aminés sous des conditions d'acylation. La glycine, Alanine et Phenylalanine réagissent avec l'anhydride acétique et l'isothiocyanate d'ammonium pour donner le 1-acétyl-2-thiohydantoin préférentiellement et non pas le 3-acétyl-2-thiohydantoin (schéma III.31). [68]



**Schéma III. 31: Obtention de 1-acétyl-2-thiohydantoin par acylation.**

### X.7 Synthèse utilisant l'acide aminé sur support résine

Un protocole de synthèse en phase solide de thiohydantoïnes et hydantoïnes, liés à une urée, est décrit par Houghten et al, en partant d'un acide aminé fixé sur une résine. Après plusieurs étapes, la thiohydantoïne est obtenue par utilisation de thiocarbonyldiimidazole, avec une grande pureté et un excellent rendement (**schéma III.32**). [69]



**Schéma III. 32: Exemple de synthèse sur résine.**

## XI. Autres voies synthèses de thiohydantoïne

### XI.1 Synthèse en milieu aqueux basique

La synthèse de la 5,5-diphényl-2-thioimidazolidin-4-one a été réalisée par une méthode rapportée dans la littérature. [70]

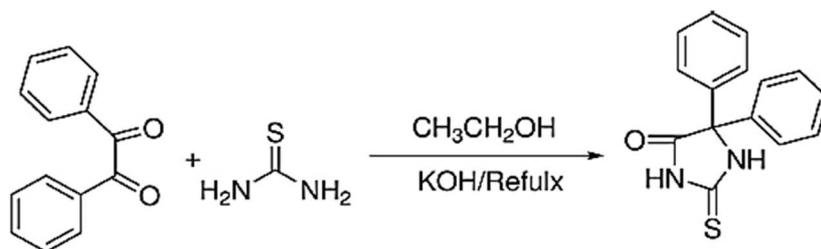


Schéma III. 33: Synthèse de la 5,5-diphényl-2-thioimidazolidin-4-one sous reflux en milieu aqueux basique.

### XI.2 Synthèse écologique de nouveaux dérivés d'imidazolinone contenant du soufre de type thiohydantoïne à partir d'ester de glycine

Les dérivés d'imino de l'ester de glycine ont été préparés à partir de glycinate de méthyle par une procédure connue, puis ils ont réagi avec plusieurs amines sous irradiation micro-ondes sans solvant qui pour donner les amides de glycine correspondants.

Par une cyclocondensation à un composant, les dérivés amide obtenus ont été transformés en imidazolinones de type thiohydantoïne à l'aide d'une procédure hyper fréquence sans solvant. [71]

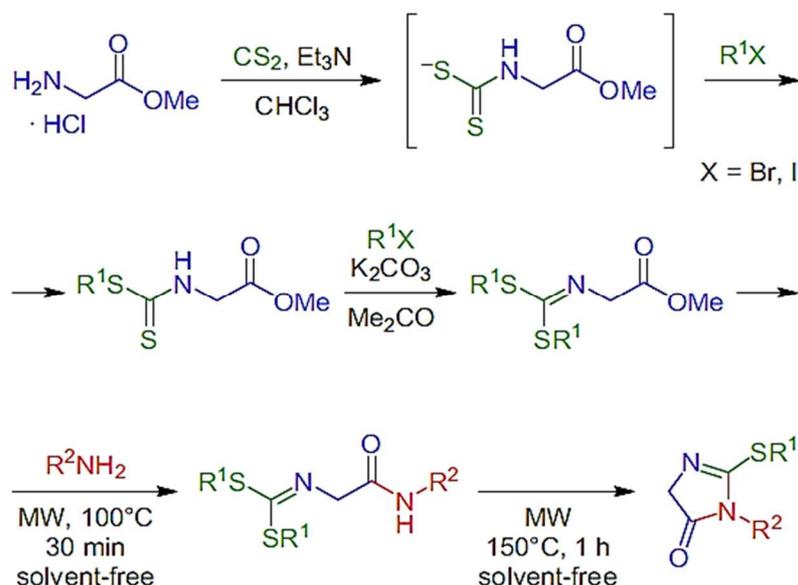


Schéma III. 34: Synthèse écologique de nouveaux dérivés d'imidazolinone contenant du soufre de type thiohydantoïne à partir d'ester de glycine.

### XI.3 Synthèse de nouveaux dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-one liés à la pipéridine

Les dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-one ont été préparés par cyclisation des composés (ii) avec du chloroacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium fondu. Les

## Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

composés (ii) et (iii) ont été préparés selon les séquences de synthèse illustrées dans le schéma III.35. [72]

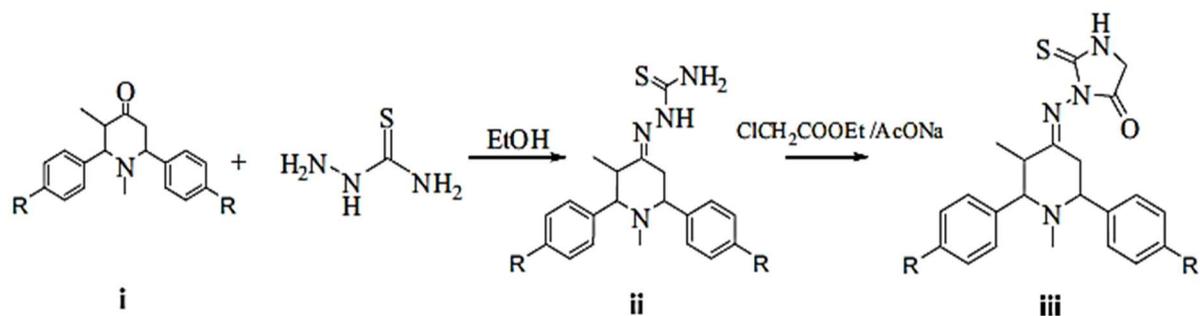


Schéma III. 35: Synthèse des nouveaux dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-ones liées à la pipéridine.

La figure suivante représente le Criblage biologique de composés (i), (ii) et (iii) :

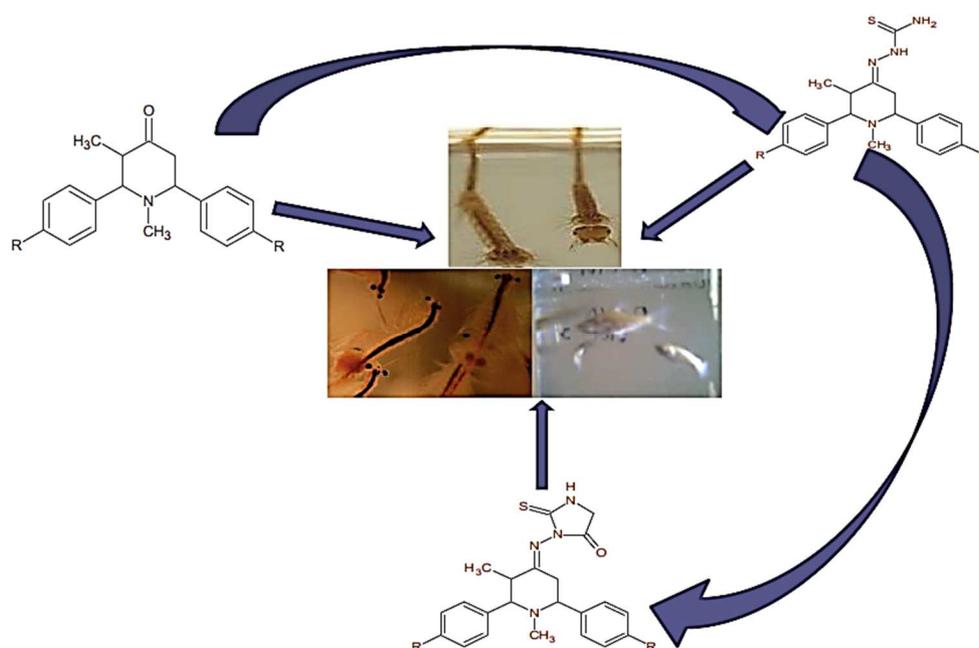


Figure III. 2: Criblage biologique des composés liés à la pipéridine

### XII. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons identifié le nombre surprenant de différentes approches synthétiques pouvant être utilisées pour la synthèse de dérivés de l'imidazolidin-4-one, ainsi que la diversité des applications dans lesquelles ils peuvent être exploités en tant que **réactifs, catalyseurs, molécules bioactives et pro médicaments**.

Bien que le cycle imidazolin-4-one ait été négligé à de nombreux égards en tant que fragment fonctionnel de la chimie des médicaments, il est apparu plus souvent ces derniers temps, en particulier dans la littérature des brevets. Cela semblerait logique, car le système en anneau comporte de multiples points de substitution et au sein de sa propre structure, de multiples moyens de participer à des interactions avec des cibles macromoléculaires.

En tant que telles, des imidazolin-4-one simplement substituées peuvent être envisagées en tant qu'excellents composants de banques de criblage à base de fragments susceptibles de posséder une efficacité de ligand élevée ainsi qu'une nouveauté chimique.

La variété des approches de synthèse devrait voir apparaître de nombreux nouveaux composés et des applications intéressantes de cette classe d'hétérocycle développée à l'avenir.

### Références bibliographiques

- [1]. H. Biltz, *Berl. Dtsch. Chem. Gesamte.*, 1908, **41**, 1379.
- [2]. T. J. Putnam and H. H. Merritt, *Science*, 1937, **85**, 525.
- [3]. H. Biltz, *Chem. Ber.*, 1909, **42**, 1792.
- [4]. H. Biltz and K. Seydel, *Liebigs Annalen.*, 1912, **391**, 215.
- [5]. H. C. Carrington, C. H. Vasey, and W. S. Waring, *J. Chem. Soc.*, 1953, 3105.
- [6]. J. T. Edward and I. Lantos, *Can. J. Chem.*, 1967, **45**, 1925.
- [7]. W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. Dugan, J. W. Wilson, and G. E. Ulliyot, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 745.
- [8]. U. Pfeiffer, M. T. Riccaboni, R. Erba, and M. Pinza, *Liebigs Annalen.*, 1988, 993.
- [9]. R. Pascal, M. Lasperas, J. Taillades, A. Commeyras, and A. Perez-Rubalcaba, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 1984, **7**, 329.
- [10]. R. Pascal, J. Taillades, and A. Commeyras, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 2275.
- [11]. R. E. Harmon, V. L. Rizzo, and S. K. Gupta, *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, **7**, 439.
- [12]. A. C. Davis and A. L. Levy, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3479.
- [13]. M. Rinnova, A. Vidal, A. Nefzi, and R. Houghten, *J. Comb. Chem.*, 2002, **4**, 209.
- [14]. R. Anzai and K. Kikuchi, 2002, JP 2002265453.
- [15]. C. W. Bird, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 609.
- [16]. A. V. Shevtsov, V. Y. Petukhova, Y. A. Strelenko, K. A. Lyssenko, I. V. Fedyanin, and N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, 2003, **13**, 221.
- [17]. J. Suwinski and P. Wagner, *Pol. J. Chem.*, 2000, **74**, 1575.
- [18]. C. L. Gibson, A. R. Kennedy, R. R. Morthala, J. A. Parkinson, and C. J. Suckling, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 7619.
- [19]. S. Basra, M. W. Fennie, and M. C. Kozlowski, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2659.
- [20]. K. Namitharan; K. Pitchumani. « Copper(I)-Catalyzed Three Component Reaction of Sulfonyl Azide, Alkyne, and Nitrene Cycloaddition/Rearrangement Cascades: A Novel One-Step Synthesis of Imidazolidin-4-ones », American Chemical Society, Vol. **13**, 21, 2011.
- [21]. B. Onur Sucu; N. Ocal; Ihsan Erden. « Direct synthesis of imidazolidin-4-ones via cycloadditions of imines with a Leuchs' anhydride », *Tetrahedron Letters*, Vol. **56**, 2015, 2590–2592.
- [22]. H. Yu and J. Shen. « Dehydrogenative cyclization of N-acyl dipeptide esters for the synthesis of imidazolidin-4-ones », *RSC Adv*, **5**, 2015, 9815–9818.

### Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

- [23]. C. Lowe, Y. Pu, and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 10.
- [24]. N. K. Yee, L. J. Nummy, R. P. Frutos, J. J. Song, E. Napolitano, D. P. Byrne, P.-J. Jones, and V. Farina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 3495.
- [25]. W. Friedrichsen, W. D. Schroerer, and T. Debaerdemaeker, *Liebigs Annalen.*, 1980, 1850.
- [26]. B. E. Blass, K. Coburn, N. Fairweather, A. Fluxe, S. Hodson, C. Jackson, J. Janusz, W. Lee, J. Ridgeway, R. White, and S. Wu, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 7497.
- [27]. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243.
- [28]. T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, and D. W. C. Macmillan, *Science*, 2007, **316**, 582.
- [29]. H.-Y. Jang, J.-B. Hong, and D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7004.
- [30]. M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, and F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 149.
- [31]. S. A. Selkala, J. Tois, P. M. Pihko, and A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 941.
- [32]. C. S. Pecinovsky, G. D. Nicodemus, and D. L. Gin, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 4889.
- [33]. P. Zhang, A. M. K. Pennell, L. Li, and E. J. Sullivan, 2008, US 7786157.
- [34]. C. Cattaneo, R. Fariello, and R. Maj, 2009, EP2093218.
- [35]. J. L. Belletire and R. Sarges, 1981, EP0028485B1.
- [36]. L. Wei, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 5149.
- [37]. S. D. Worley, T. Tsao, and D. E. Williams, 1991, WO 9110623.
- [38]. B. Kenda, L. Turet, L. Quesnel, P. Michel, and A. Ates, 2008, WO 2008132142.
- [39]. J. C. Barrow, K. E. Rittle, and P. L. Bondiskey, 2007, WO2007058862.
- [40]. K. Sasajima, K. Ono, M. Nakao, I. Maruyama, M. Takayama, S. Katayama, J. Katsube, S. Inaba, and H. Yamamoto, 1975, JP 50005385A.
- [41]. V. Bakthavachalam, N. Baidur, B. K. Madras, and J. L. Neumeyer, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 3235.
- [42]. M. Pinza, U. Pfeiffer, C. Farina, and S. Banfi, 1987, EP0207681A2.
- [43]. M. Pinza, C. Farina, A. Cerri, U. Pfeiffer, M. T. Riccaboni, S. Banfi, R. Biagetti, O. Pozzi, M. Magnani, and L. Dorigotti, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 4214.
- [44]. P. Gomes, M. J. Araújo, M. Rodrigues, N. Vale, Z. Azevedo, J. Iley, P. Chambel, J. Morais, and R. Moreira, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 5551.
- [45]. M. J. Araujo, J. Bom, R. Capela, C. Casimiro, P. Chambel, P. Gomes, J. Iley, F. Lopes, J. Morais, R. Moreira, O. E. De, R. V. Do, and N. Vale, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 888.

### Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

- [46]. R. Ferraz, J. R. B. Gomes, O. E. De, R. Moreira, and P. Gomes, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 4189.
- [47]- Nadia Bouzayani ; Wassima Talbi ; Sylvain Marque ; Yakdhane Kacem ; and Béchir Ben Hassinea. «Synthesis of new chiral bis-imidazolidin-4-ones: comparison between the classic method and green chemistry conditions», *Arkivoc* **2018**, part iii, 229-239.
- [48]- Wacothon Karime COULIBALY ; b Anoubilé BENIE ; Yves-Alain BEKRO ; Ludovic PAQUIN ; Olivier LOZACH ; Laurent MEIJER ; Hélène BENEDETTI ; Jean Jacques VANDEN EYNDE.«SYNTHÈSE DE BIS-IMIDAZOLINE-4-ONES PONTÉES À VISÉE THERAPEUTIQUE», 25èmes Journées Franco-belges de Pharmacochimie, Université de Liège (Belgique), 19-20 Mai **2011**.
- [49]- Marina Barsukova ; Tatiana Goncharova ; Denis Samsonenko ; Danil Dybtsev and Andrei Potapov. «Synthesis, Crystal Structure, and Luminescent Properties of New Zinc(II) and Cadmium(II) Metal-Organic Frameworks Based on Flexible Bis(imidazol-1-yl)alkane Ligands», *Crystals* **2016**, 6, 132.
- [50] - N. Mehta, C. A. Risinger, F. E. Soroko, *J. Med. Chem.* 1981, 24 ;465-468.
- [51] - F. L. Wessels, T. J. Schwan, S. F. Pong, *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 1102-1104.
- [52] - K. R. Bharucha, V. Pavilinis, D. Ajdukovic, H. M. Shernk, *Ger. Offen.* 2, 329, 745, 1974, *Chem. Abstr.* 1974, 80, 959448d.
- [53] - A. G. Caldwell, C. J. Harris, R. Stepeny, N. Wittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 1980, 495-505.
- [54] - R. J. Cremlyn, R. S. Elias, M. J. A. Geoghagan, J. T. Brauholtz, *Brit.* 1964, 166, 967-974, *Chem. Abstr.* 1965, 62, 7768g. (b) J. Marton, J. Enisz, S. Hosztafi, T. Timàr, *J. Agric. Food Chem.* 1993, 41, 148-152.
- [55] - J. Marton J. Enisz, S. Hosztafi, T. Timàr, *J. Agric. Food Chem.* 1993, 41, 148-152.
- [56] - A. A. Al-Obaid, H. I. El-Subaghn A. I. Khodair, M. M. A. Elmazar, *Anti-Cancer Drugs* 1996, 7, 873-880.
- [57] - A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pederson, C. Nielsen, *J. Med.Chem.* 1994, 37, 73-77. (b) A. A. El-Barbary, A. I. Khodair,E. B. Pederson; *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)* 1994, 10, 653.(cç I. K. Ahmed, B. Philippe,*Tetrahedron*, 1998, 54, 4859.
- [58] - E. Froelich, A. Fruehan, M. Jackma,, F. K. Kirchner, E. J. Alexander, S. Archern *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 3099-3100.
- [59] - G. C. Wright, J. G. Michels, C. F. Spencer, *J. Med. Chem.* 1969, 12, 379-381.
- [60] - S. Crottes, Z.-K. Liao, D. Watson, H. Kohn, *J. Med. Chem.* 1985, 28, 601-606.

### Chapitre III : Les imidazolidin-4-ones

- [61] - (a) T. Asaka, M. Hiroki, O. Yoshio, U. Yasushi, J. Agric. Food Chem., 1998, Vol. 46., No. 12, 5037-5042. (b) A. Takahashi, H. Matsuoka, Y. Ozawz, Y. Uda, J. Agric. Food Chem. 1998, 46, 5037-5042.
- [62]- A. I. El-Khodair, H. I. El-Subbagh, A. A. El-Emam, Boll. Chim. Farm. 1997, 136, 561-567.
- [63] - Radia KAID SLIMANE. SYNTHÈSE ET STÉRÉOCHIMIE DYNAMIQUE DE NOUVELLES TRIADES MOLÉCULAIRES ATROPISOMÉRIQUES HÉTÉROCYCLIQUES. Mémoire THÈSE Pour obtenir le grade de Docteur en Chimie Option : Chimie Organique. UNIVERSITE ESSENIA ORAN, (2011). 7-8-9 p.
- [64] - J. R. Chérouvier, F. Carreaux, J. P. Bazureau, Tetrahedron letters 2002, 43, 8745 p.
- [65]- (a) L. Öhberg, J. Westman, Synlett. 2001, 12 p.
- [66] -M. Kidwai, R. Venkataramanan , B. Dave, Green Chemistry, 2001, 3, 278–279 p.
- [67]- S. Porwal, R. Kumar, P. R. Maulik, P. M. S. Chauhan, Tetrahedron Letters, 2006, 47, 5863–5866 p.
- [68]- S. Reyes and K. Burgess, J. Org. Chem. 2006, 71, 2507-2509 p.
- [69]- A. Nefzi, M. Giulianotti, L. Truong, S. Rattan, J. M. Ostresh, and R. A. Houghten, J. Comb. Chem. 2002, 4, 175-178 p.
- [70]- Hamid Aziz; Aamer Saeeda and Jim Simpsonb. « 5,5-Diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one dimethyl sulfoxide monosolvate », IUCrData , x181010, 2018, 3.
- [71]- Mustafa Kemal Gümüş; Yiannis Elemes. «Eco-friendly synthesis of novel thiohydantoin-type sulfur-containing imidazolinone derivatives from glycine ester », Chemistry of Heterocyclic Compounds, 54(2), 2018, 153-157.
- [72]- Ibrahim A. Arif; Anis Ahamed; Radhakrishnan Surendra Kumar; Akbar Idhayadhulla, Aseer Manilal, «Cytotoxic, larvicidal, nematicidal, and antifeedant activities of piperidinconnected 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives», Saudi Journal of Biological Sciences xxx (2018) xxx–xxx.

# *Partie expérimentale*



# Chapitre IV

### I. Méthodes de caractérisation

- Au cours de ce travail, les méthodes de caractérisation suivantes ont été utilisées :

#### I.1 Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

- Le principe consiste à utiliser un champ magnétique pour orienter les "spins" nucléaires des atomes, à exciter ces spins par une onde radio à la fréquence de résonance, ce qui fait basculer certains spins, après l'excitation, les spins reviennent à leur état initial, mais ceci n'est pas instantané : cette relaxation dépend d'une composante appelée spin-réseau (interaction des spins avec les autres atomes) et d'une composante spin-spin (interaction entre les spins). Le spin nucléaire se définit comme la résultante des moments cinétiques (= rotation sur eux-mêmes) des protons + neutrons (= nucléons) d'un atome.

- A ce spin nucléaire est associé un nombre quantique I. La RMN concerne essentiellement les noyaux avec un nombre de spin = 1/2 (1H, 13C, 19F, 31P). Cette méthode permet, à condition de disposer d'une substance parfaitement pure et en quantité suffisante, d'aboutir à la détermination complète des structures avec en particulier la stéréochimie des liaisons entre atomes. Il est possible d'utiliser la RMN du proton (1H-RMN), celle du carbone (13C-RMN) ou celle du phosphore (31P-RMN). La faible abondance du 13C dans la nature (1% environ) fait que la RMN du carbone est peu sensible.

- L'application classique de la RMN concerne la détermination des structures moléculaires, qui seront décrites avec la stéréochimie exacte (ex. stéroïdes, oses, oligosaccharides, ...).

- L'utilisation de techniques de RMN à deux dimensions (1H-1H ou 13C-13C) permet d'"éclater" le spectre et facilite grandement l'identification des protons ou des carbones couplés. L'analyse en couplage 1H-13C permet d'établir la correspondance entre les protons et les atomes de carbone. Ces approches nécessitent toutefois des temps d'accumulation nettement plus longs, mais les progrès réalisés au cours des dernières années ont largement abaissé le seuil des analyses.

- la caractérisation des échantillons par la spectroscopie RMN a été effectuée au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimiques CRAPC, à travers sa filiale CRAPC-EXPERTISE SPA Bou-Ismaïl. Tipaza – Algérie (RMN BRUKER AVANCE-400MHz) et au Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée – Université d'Oran (RMN BRUKER AVANCE-300MHz).

### I.2 Diffraction des rayons X (DRX)

- La diffraction des rayons X (DRX, abréviation de l'anglais « X-ray diffraction ») est une puissante technique sans effets destructeurs destinée à caractériser les matériaux cristallins. Elle donne des informations sur les structures, les phases, les orientations privilégiées du cristal (texture) et d'autres paramètres structuraux comme la taille moyenne du grain, la cristallinité, la tension et les défauts des cristaux. Les pics de diffraction des rayons X sont produits par interférence constructive d'un faisceau monochromatique de rayons X diffusé à des angles spécifiques de chaque jeu de plans réticulaires compris dans un échantillon. Les intensités des pics sont déterminées par la distribution des atomes à l'intérieur du réseau.

- Par conséquent, le schéma de diffraction des rayons X est considéré comme une carte d'identité ou une empreinte digitale du dispositif atomique périodique dans un matériau donné. Une recherche dans la base de données standard ICDD des schémas de diffraction des rayons X permet de faire une identification rapide de phase dans une grande quantité d'échantillons cristallins.

- Principales applications de l'analyse DRX :

- Identification/quantification de la phase cristalline
- Identification et caractérisation d'un matériau.
- Analyse quantitative et qualitative d'un échantillon.
- Détermination du système cristallin et indexation des raies de diffraction.
- Mesure de la taille moyenne du cristal, de la tension ou des effets de micro tension dans les échantillons de densité globale et dans les échantillons de couche mince
- Quantification de l'orientation privilégiée (texture) dans les couches minces, dans les piles multicouches et dans les pièces fabriquées.
- Détermination du ratio de matériaux cristallins par rapport aux matériaux amorphes dans les matériaux à densité globale et dans les échantillons à couche mince.

**Remarque :** Dans le but d'identification le diagramme de poudre de l'échantillon étudié pourra être comparé aux diagrammes du fichier A.S.T.M (American Society for Testing Matériaux).

-L'identification se fait dans une première étape par **la comparaison des trois premiers pics intenses** et une fois le composé de comparaison trouvé, le reste des raies de l'échantillon étudié lui sera comparé. L'identification n'aura aucun sens que lorsque les deux diagrammes concordent aux erreurs de mesures près.

## Chapitre IV : Partie expérimentale

-La caractérisation et l'identification d'un échantillon ne peut pas avoir la chance d'aboutir que si l'échantillon est pur, autrement dit la caractérisation est impossible à moins que les composés intrus présentent des diagrammes connus dont il ne faut pas tenir compte lors de la caractérisation et l'identification de l'échantillon étudié. (Les diagrammes des différents constituants sont superposés et certaines raies peuvent se confondre d'où la difficulté de la caractérisation et aussi de l'identification).

-L'analyse DRX a été réalisée au Laboratoire de Synthèse et Catalyse - Université Ibn Khaldoun de Tiaret.

### **I.3 Spectroscopie infrarouge (IR)**

- La spectroscopie infrarouge est un moyen de diagnostic permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule. En effet, l'expérience montre que certaines fréquences de vibration, dites « fréquences de groupe », sont caractéristiques de la présence d'un groupement chimique dans la molécule étudiée. La théorie mécanique des vibrations permet de prévoir l'existence des fréquences de groupe à partir des ordres de grandeur des différents types de constante de force.

- Ainsi, la spectroscopie infrarouge est un très puissant moyen de caractérisation pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions.

- L'échantillon est soumis à un rayonnement électromagnétique dans la gamme de longueur d'onde du centre infrarouge ( $2,5 \mu\text{m} < \lambda < 50 \mu\text{m}$ ). Le champ électrique induit par l'onde électromagnétique peut interagir avec un moment dipolaire d'une entité moléculaire présente dans le matériau. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration d'un mode propre de la molécule, l'interaction créée engendre la vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré.

-L'analyse IR a été réalisée au Laboratoire de Génie Physique - Université Ibn Khaldoun de Tiaret.

### **I.4 Banc Kofler**

- Diverses techniques permettent de mesurer cette valeur. Un des plus courantes est l'utilisation d'un banc Kofler. Cet appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température et d'une échelle de température. La mesure est rapide et précise à plus

ou moins un degré Celsius mais ne convient que pour des substances dont la  $T_f$  est inférieure à 250°C.

- C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée  $T_f$  est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté, la présence des impuretés dans le composé entraînant une diminution de la température de fusion.

## II. Rappel bibliographique concernant l'activité antibactérienne

### II.1 Définition de l'activité antibactérienne

Le terme "agent antimicrobien" désigne toute substance utilisée pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, y compris, agents antibactériens. Les agents antimicrobiens sont utilisés depuis des décennies pour traiter les maladies transmissibles et prévenir les infections. [1]

Le mode d'action de ces agents sur les bactéries, soit :

- Bactériostatique : lorsque la substance inhibe la multiplication des bactéries
- Bactéricides : lorsque la substance détruit totalement les bactéries.

### II.2 Milieu solide

La méthode utilisée pour le milieu solide et celle de l'antibiogramme. Cet examen consiste à tester le produit organique en boîte de Pétri sur un milieu gélosé, le produit employé peut se présenter sous la forme d'une solution ou en méthode de puit au lieu des disques imbibés de solution à tester dans le milieu approprié la gélose MUELLER HINTON.

L'utilisation de la méthode de la zone claire, permet facilement de mettre en évidence un développement microbien.

Ces tests en boîte de Pétri permettent notamment de rechercher les souches microbiennes capables d'être inhibées qui se manifestent par une zone claire au tour du disque imbibé par la solution des échantillons.

### II.3 La souche

En biologie, la souche est un rang taxinomique de bas niveau utilisé dans trois contextes:

En **microbiologie** et en **virologie** : Une souche est une variante génétique ou sous-type d'un micro-organisme (virus, bactérie, champignon par exemple).

## Chapitre IV : Partie expérimentale

En **botanique** : Une souche désigne les descendants produits à partir d'un ancêtre commun partageant un caractère morphologique ou physiologique uniforme (le terme n'a cependant aucun statut officiel en botanique).

Chez les **rongeurs**, une souche est un groupe d'animaux qui est génétiquement uniforme et ce terme est utilisé dans la recherche en laboratoire.

### II.4 L'ensemencement

Un ensemencement consiste en l'introduction biologique de microbes, de bactéries, de semences, dans un milieu de culture, typiquement dans une boîte de Pétri en microbiologie ou un biotope endémique. Il y a dépôt de semences. La stérilisation est l'action inverse d'ensemencer.

### II.5 La gélose Mueller-Hinton

La gélose **Mueller-Hinton** est le milieu de référence pour les tests de sensibilité des germes aux antibiotiques et sulfamides. Elle peut également être additionnée de sang pour réaliser l'antibiogramme des germes fragiles, tels que *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* et *Streptococcus pneumoniae*.

Elle est composée par des ingrédients en g/l d'eau distillée ou déminéralisée suivant :

Peptone 17,50, extrait de viande 2,00, amidon 1,50, agar 17,00.

Son PH final à 25°C : 7,3±0,1

### II.6 Escherichia coli ATCC25922

*Escherichia coli* ATCC25922, autrement appelée *colibacille* ou *E. coli* : est une bactérie intestinale des mammifères très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par **Théodore Escherich**, dans des selles de nourrissons, c'est un coliforme fécal généralement commensal. Cependant, certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes. *E. coli* est un bacille gramme négatif de la famille des entérobactéries. C'est un hôte commun de la microflore commensale intestinale de l'homme et des animaux à sang chaud.

### II.7 Staphylococcus aureus ATCC 25923

*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie. L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène opportuniste lorsque qu'elle se retrouve au mauvais endroit. *S. aureus* possède des pouvoirs pathogènes, notamment un pouvoir invasif, capacité à se

multiplier et à se disséminer dans l'organisme ; et un pouvoir toxique, capacité d'élaboration d'une toxine par la bactérie qui exerce à la fois des propriétés toxiques et antigéniques chez l'hôte.

### II.8 *Bacillus subtilis*

*Bacillus subtilis* est une bactérie catalase-positve que l'on trouve habituellement dans le sol, mais c'est surtout une espèce ubiquitaire.

La souche *B. subtilis* QST 713 (commercialisé sous le QST 713 ou Serenade™) a une activité fongicide naturelle et pour cette propriété employée comme agent de lutte biologique en agriculture. [2]

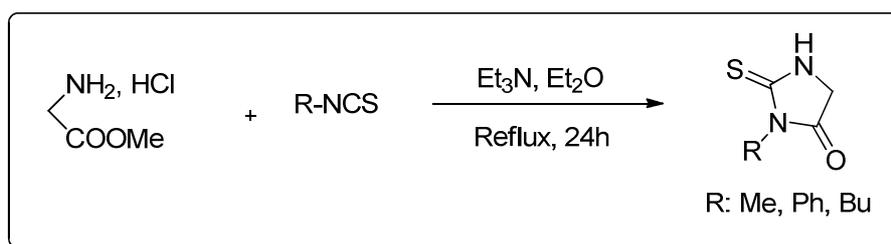
*B. subtilis* est un excellent modèle pour l'étude de bactéries pathogènes, telles que *Staphylococcus aureus* ; *Bacillus subtilis* est fréquemment utilisé comme outil génétique comme *Escherichia coli* et les levures.[3]

*B. subtilis* est une bactérie probiotique importante. L'application de *Bacillus subtilis* en tant que probiotique augmente rapidement avec le nombre croissant d'études démontrant une stimulation immunitaire, des activités antimicrobiennes et une exclusion compétitive.

L'avantage unique et le plus important des produits liés à cette bactérie est qu'ils peuvent être facilement produits et que la stabilité du produit final peut être assurée. En outre, ils peuvent être incorporés dans les aliments de tous les jours. [4]

## III. Partie A : Synthèse et caractérisation des dérivés de l'imidazole

### III.1 Préparation des thiourées cycliques [5]

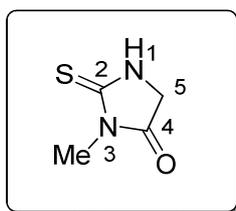


Dans un ballon de 100 ml, on introduit 4g (31 mmol) de chlorhydrate de glycinate de méthyle avec 2.32g (31mmol) d'isothiocyanate de méthyle (ou 4.2g (31mmol) d'isothiocyanate de phényle ou 3.7 g (31mmol) d'isothiocyanate de butyle). Le volume de la triéthylamine est introduit successivement en quantité équimolaire selon isothiocyanate (4.48ml - 4.31ml – 4.44ml). Le milieu réactionnel est porté à reflux dans 40 ml d'éther diéthylique pendant 24 heures sous vive agitation magnétique.

Après le retour à la température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel de triéthylammonium. Après la filtration du chlorure de triéthylamine, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. On obtient la thiourée cyclique correspondante à l'état solide.

### III.2 Caractérisation des thiourées cycliques [5]

3-Méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



**Rendement** : 86 %.

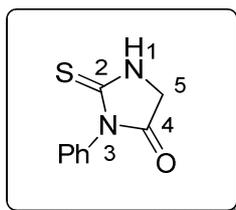
**Aspect** : Poudre Jaune.

**Point de fusion** :  $T_f = 164 - 166^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 3,30$  (s, 3H, NMe) ; 4,13 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 7,72 (sl, 1H, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta = 27,8$  (NMe) ; 48,6 (NH $\text{CH}_2$ ) ; 171,8 (C-4) - 184,0 (C-2).

3-Phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one



**Rendement** : 34 %.

**Aspect** : Poudre Jaune.

**Point de fusion** :  $T_f = 248 - 250^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )**:  $\delta = 7.26$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.43 (Qt, 5 H, Ar); 10.35 (s, 1H, NH).

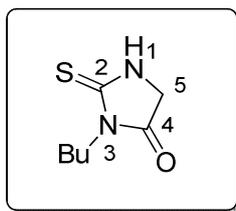
**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )** :  $\delta = 128.95$  (N-Ar); 133.98 (NH $\text{CH}_2$ ); 172.62 (C-4); 183.81 (C-2).

### Infrarouge :

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm <sup>-1</sup> )	Intensité
N-H	Elongation	3166.78	Moyenne - large
C=O	Elongation	1762.09	Forte
C=S	Elongation	1205.20	Forte
C-N	Elongation	1343.18	Forte
N-Ar	Elongation	1321.57	Forte

3-Butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



**Rendement :** 45 %.

**Aspect :** Poudre orange.

**Point de fusion :** T<sub>f</sub> = 110 - 112°C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ = 0.86 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.26 (St, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.51 (Qt, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 3.62 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 10.10 (s, 1H, NH).

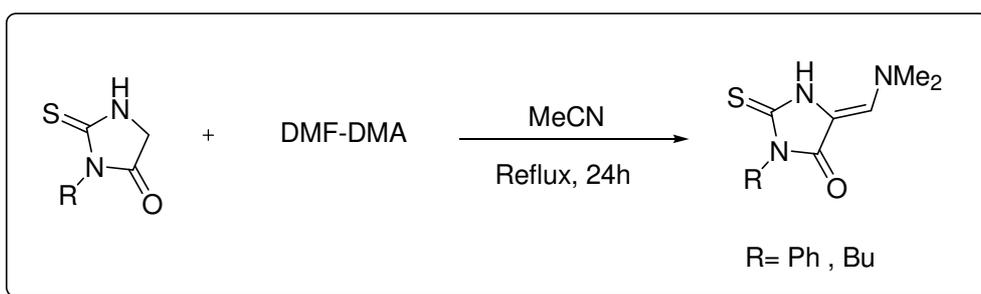
**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ = 14.04 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 19.85 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 29.80 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 39.82 (NCH<sub>2</sub>) ; 48.80 (C-5) ; 173,15 (C-4) - 183,29 (C-2).

### Infrarouge :

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm <sup>-1</sup> ) <sup>1)</sup>	Intensité
N-H	élongation	3278.16	Moyenne
C=O	élongation	1717.21	Forte
C=S	élongation	1132.06	Forte
C-N amine aromatique	élongation	1343.18	Forte

### III.3 Préparation des produits d'aminométhylènation [5]

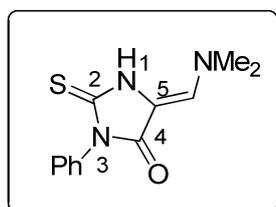


Dans un ballon de 100 ml on introduit (1g, 5.2mmol) de 3-phényle-2-thioxo-imidazolidin- 4-one ou (0.9g, 5.2mmol) de 3-butyle-2-thioxo-imidazolidin- 4-one et le DMF-DMA (0.62g, 5.2mmol), puis on ajoute 40 ml d'acétonitrile.

Le mélange réactionnel est placé sous vive agitation magnétique au reflux du solvant pendant 24 heures. Après le retour à la température ambiante, le solvant de la réaction est éliminé en utilisant l'évaporateur rotatif, le produit est obtenu après lavage avec de l'éthanol.

### III.4 Caractérisation des produits [5]

5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



## Chapitre IV : Partie expérimentale

**Rendement** : 38 %.

**Aspect** : Poudre marron.

**Point de fusion** :  $T_f = 258 - 260^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta=3.30$  (s, 6H, NMe<sub>2</sub>) ; 6.84 (s, 1H, = CH); 7.39 (Qt, 5H, NAr); 11.55 (s, 1H, NH).

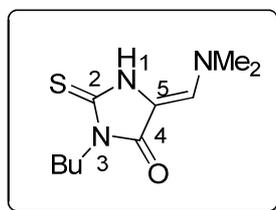
**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta= 102.47$  (NMe<sub>2</sub>) ; 128.98 (Ar) ; 133.57 (C-5), 134.91 (= CH) ; 163.82 (C-4) ; 170.23 (C-2).

### Infrarouge :

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde ( $\text{Cm}^{-1}$ ) 1)	Intensité
N-H	élongation	3437.75	Moyenne– large
C=O	élongation	1690.61	Forte
C=S	élongation	1225.15	Forte
C-N	élongation	1283.33	Forte
N-Me <sub>2</sub> Amine aliphatique	élongation	1216.84	Faible
C=C	élongation	2945.69	Moyenne

5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



**Rendement** :43 %.

**Aspect** : Poudre marron claire.

**Point de fusion** :  $T_f = 182 - 184^\circ\text{C}$ .

## Chapitre IV : Partie expérimentale

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ=0.88 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.24 (St, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.55 (Qt, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 2.50 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 3.30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>) ; 6.75 (s, 1H, = CH) ; 11.27 (s, 1H, NH).

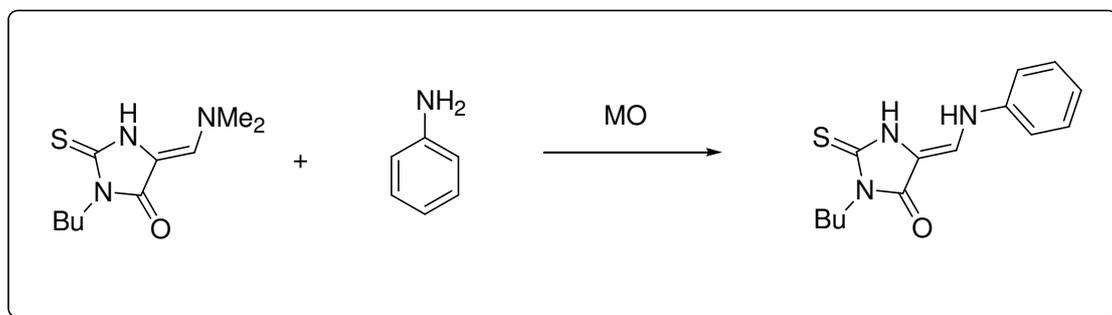
**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ= 19.90 (NBu) ; 40.23 (NMe<sub>2</sub>) ; 102.43 (C5) ; 133.06 (= CH) ; 164.06 (C-4) ; 170.31 (C-2).

### Infrarouge :

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm <sup>-1</sup> )	Intensité
N-H	élongation	3264.86	Moyenne– large
C=O	élongation	1693.94	Forte
C=S	élongation	1205.20	Forte
C-N	élongation	1321.57	Forte
C=C	élongation	2934.05	Moyenne
N-Me <sub>2</sub> Amine aliphatique	élongation	1195.23	Faible

### III.5 Préparation de produit par transamination [5]



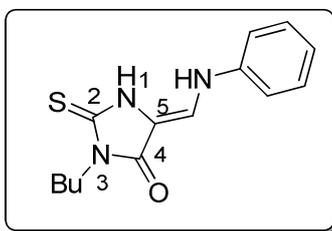
## Chapitre IV : Partie expérimentale

Dans un bécher sont ajoutés les composés :

(0.1g, 0.4mmol) de 5-diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one et l'aniline (0.2ml, 2mmol). Ensuite le bécher est placé à l'intérieur du réacteur MO. L'irradiation MO est réalisée à 70 °C pendant 05 minutes. Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante puis on ajoute du l'éthanol jusqu'à la précipitation totale du composé. Après filtration sur verre fritté, on obtient alors le composé attendu.

### III.6 Caractérisation des produits [5]

3-Butyl -5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one



**Rendement :** 82 %.

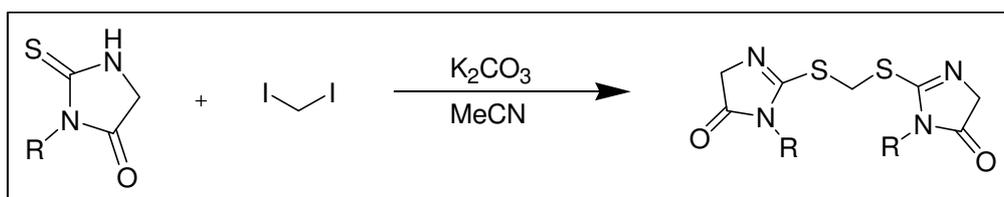
**Aspect :** Poudre marron claire.

**Point de fusion :** T = 224 - 226°C.

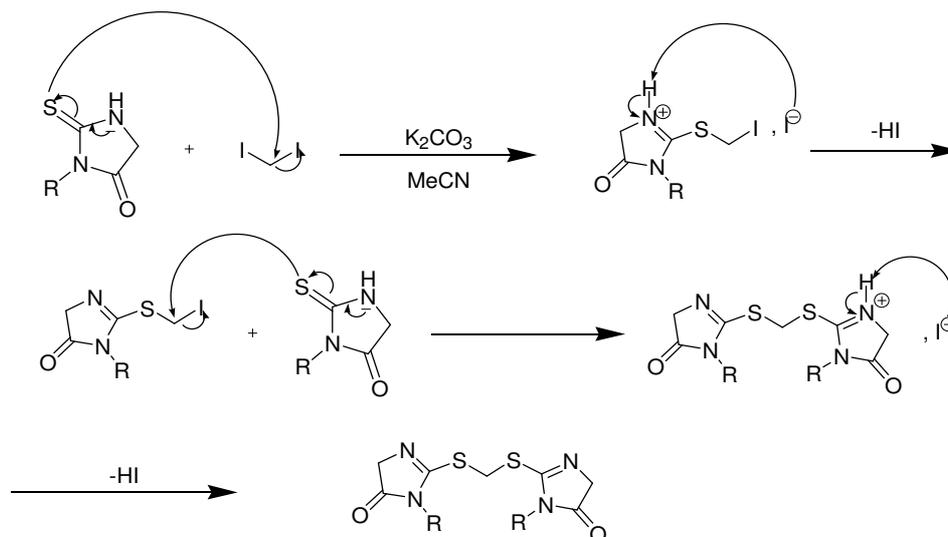
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ = 0.88 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.26 (St, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 1.55 (Qt, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 3.69 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me) ; 7.17 (d, 1H, =CH) ; 7.33 (s, 5H, Ar) ; 9.15 (d, 1H, NH) ; 11.36 (s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :** δ = 108.15 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 115.63 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 119.23 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 123.04 (NCH<sub>2</sub>) ; 130.19 (C-5) ; 140.64 (C=CH) ; 140.64 (C-Ar) - 163.13 (C-4) ; 171.38 (C-2).

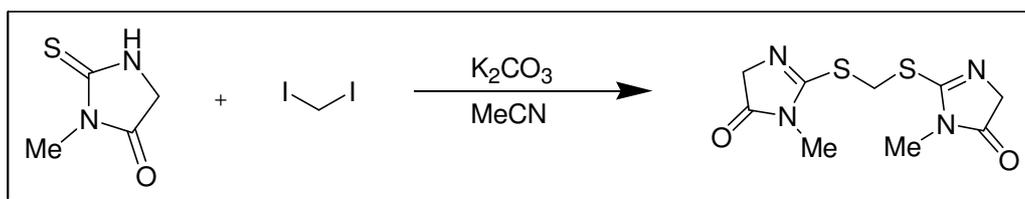
### III.7 Préparation des bis-imidazolin-4-one



III.7.1 Mécanisme réactionnel proposé



III.7.2 Mode opératoire pour la préparation de bis-3-Méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one



0,5g (4mmoles, 1éq) de 3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one ; 0,16 ml de diiodo-méthane (2mmoles, 0,5éq), 20 ml d'acétonirile et 0,6g (4mmoles, 1éq) de carbonate de potassium sont introduits dans un ballon de 100 ml. Le milieu réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 heures sous agitation magnétique.

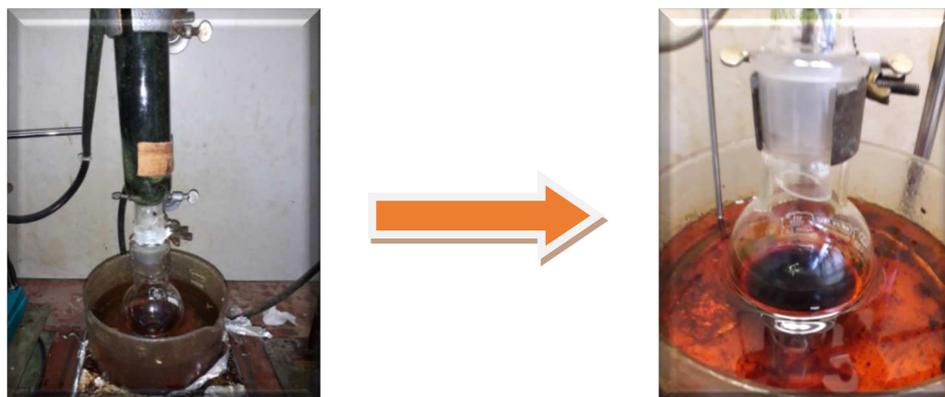


Figure IV. 1: Préparation de bis-3-Méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.

## Chapitre IV : Partie expérimentale

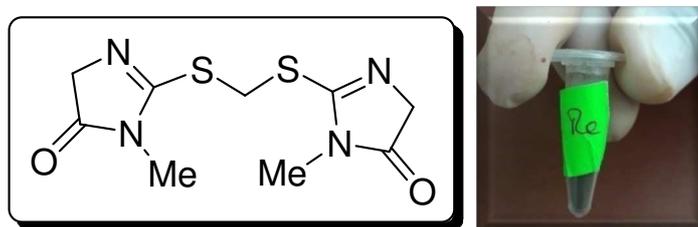
Après retour à la température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel.

Après la filtration du sel, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, puis on ajoute de l'éthanol pour faire précipiter le produit et on filtre pour obtenir le de bis-3-méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one correspondant à l'état solide.



Figure IV. 2: Purification du produit.

### III.7.3 Caractérisation du bis-3-méthyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones

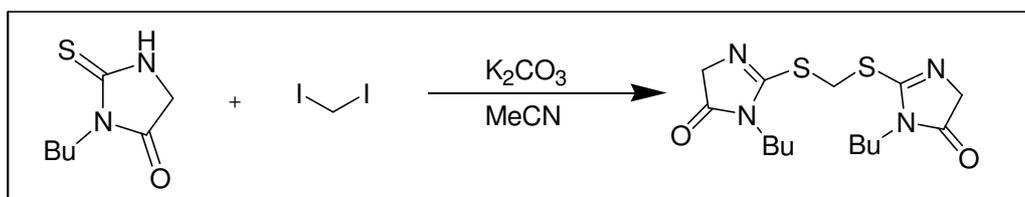


**Rendement :** quantitatif

**Aspect :** poudre vert foncé

**Point de fusion :**  $T_f = 172-174\text{ }^\circ\text{C}$ .

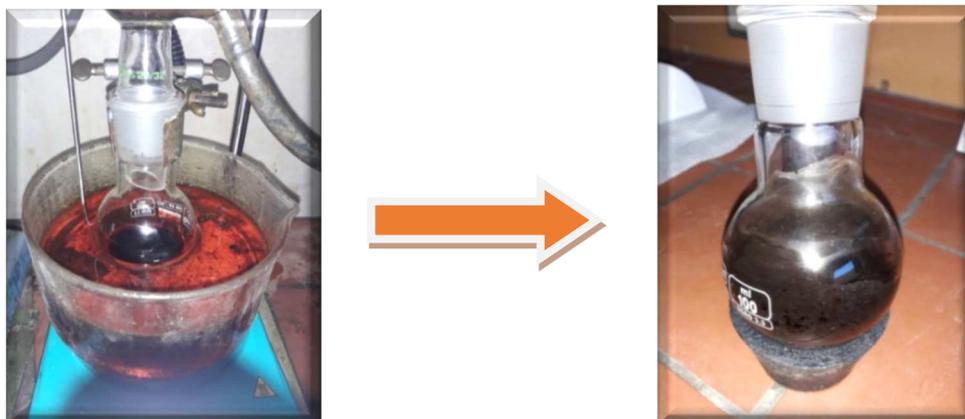
### III.7.4 Mode opératoire pour la préparation de bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones



0,5g (3mmoles, 1éq) de 3-butyl -2-thioxo-imidazolidin-4-one ; 0,12ml de diiodométhane (1,5mmoles, 0,5éq), 20 ml d'acétonirile et 0,41g (3mmoles, 1éq) de carbonate de

## Chapitre IV : Partie expérimentale

potassium sont introduits dans un ballon de 100 ml. Le milieu réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 heures sous agitation magnétique.



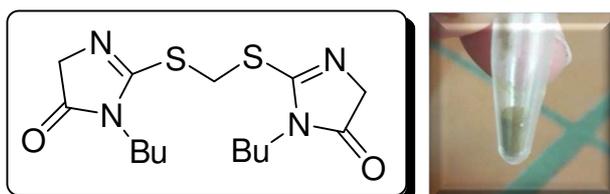
**Figure IV. 3: Préparation de bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.**

Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel. Après la filtration du sel, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, puis on ajoute de l'éthanol pour faire précipiter le produit et on filtre pour obtenir le bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one correspondant à l'état solide.



**Figure IV. 4: Purification du produit.**

### III.7.5 Caractérisation du bis-3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones



**Rendement :** quantitatif

**Aspect :** poudre marron

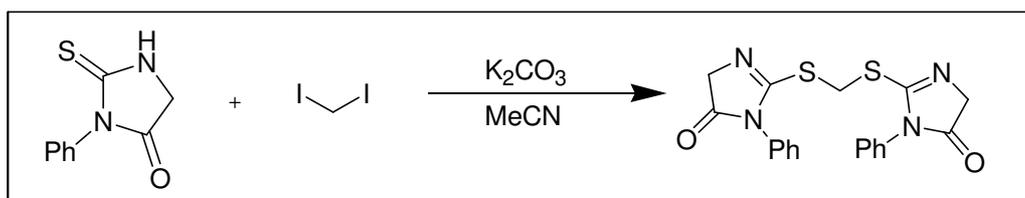
**Point de fusion :**  $T_f > 260^\circ\text{C}$ .

**Infrarouge :**

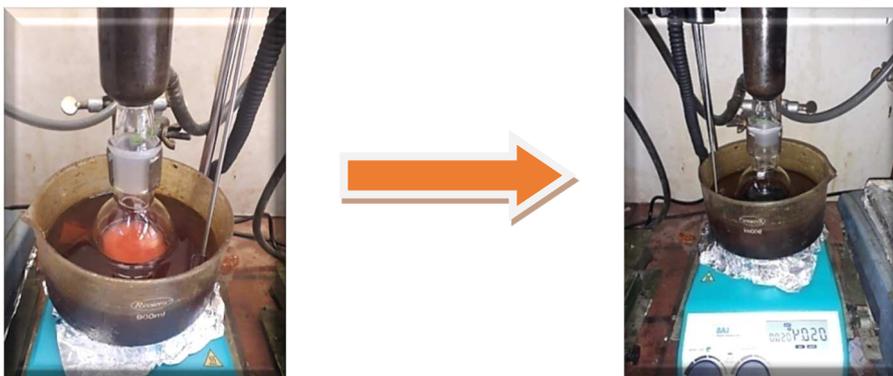
Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde ( $\text{Cm}^{-1}$ )	Intensité
C-N	élongation	1055	moyenne
C-S	élongation	909,50	moyenne
C=O	élongtion	1686,47	moyenne
C=N	élongtion	1540,93	moyenne
CH <sub>3</sub> (de Bu)	élongation	2960,80	faible
CH <sub>2</sub> symétrique	élongation	2895,33	faible

**Mode opératoire pour la préparation de bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one**

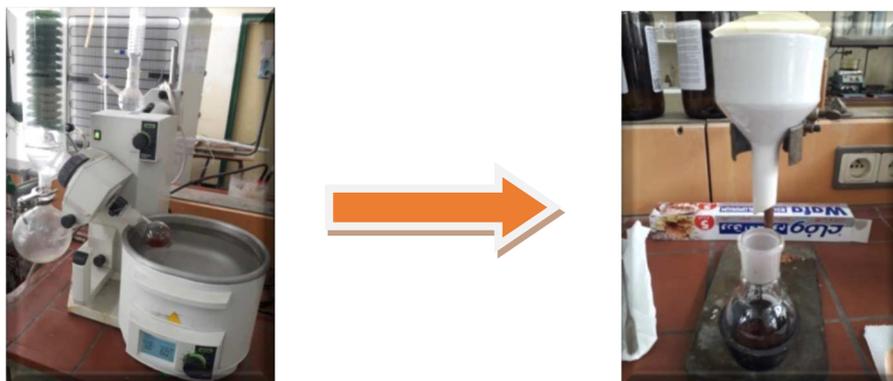


0,5g (2,6mmoles, 1éq) de 3-phenyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one ; 0,1ml de diiodométhane (1,3mmoles, 0,5éq), 20 ml d'acétonirile et 0,36g (2,6mmoles ,1éq) de carbonate de potassium sont introduits dans un ballon de 100 ml. Le milieu réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 heures sous agitation magnétique.



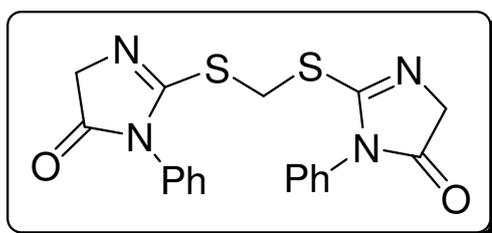
**Figure IV. 5: Préparation de bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one.**

Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel. Après la filtration du sel, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, puis on ajoute de l'éthanol pour faire précipiter le produit et on filtre pour obtenir le bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-one correspondant à l'état solide.



**Figure IV. 6: Purification du produit.**

### III.7.6 Caractérisation du bis-3-phenyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones



**Rendement :** quantitatif.

**Aspect :** poudre marron foncé.

**Point de fusion :**  $T_f > 260^\circ\text{C}$ .

### Infrarouge :

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm <sup>-1</sup> )	Intensité
C-N	élongation	1020	moyenne
C-S	élongation	812,10	moyenne
C=O	élongation	1795,22	Forte (égue)
Ph monosubstitué	élongation	1615	faible
CH <sub>aromatique</sub> (Ph)	élongation	3020	faible
CH <sub>2</sub> symétrique	élongation	2890,33	faible

### IV. Caractérisation des dérivés imidazolidin-4-one par DRX

Les spectres de DRX des produits synthétisés montrent leurs natures cristallines (poudre cristalline).

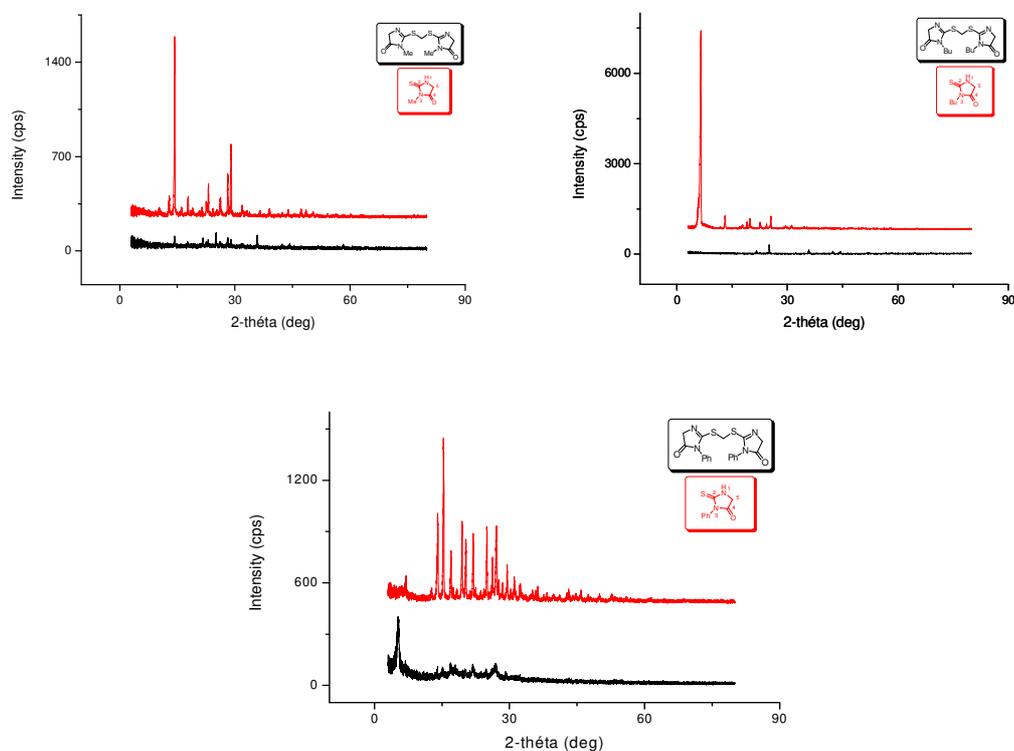


Figure IV. 7: Spectres DRX des thiourées cycliques et ses Bis correspondant.

## Chapitre IV : Partie expérimentale

Après avoir superposé les 2 spectres de chaque thiourée cyclique et son bis correspondant, nous avons obtenu 2 spectres différents. Ce résultat nous donne une idée que les produits de départ sont différents aux produits d'arrivés.

### IV.1 Calcul de la taille moyenne des particules

La caractérisation des produits synthétisés par la diffraction des rayons X (DRX) permet de calculer les tailles moyennes des particules (poudres cristallines) en appliquant l'équation de Debye Scherrer :

$$D = k \cdot \lambda / \beta \cos \theta$$

Tels que :

**D** : la taille des particules.

**K** : constante de Scherrer (0,9).

$\lambda$  : longueur d'onde de la sources des rayons X (0,15406 nm)

$\beta$  : FWHM (rad).

$\theta$  : l'angle du pic (rad).

Le tableau suivant représente le taille moyenne des particules de chaque échantillon :

Echantillon	Thiourée cyclique			Bis-thiourée cyclique		
	Im Me	Im Bu	Im Ph	Bis Me	Bis Bu	Bis Ph
Taille des particules ( $D_{moy}$ )	43,81	32,86	44,49	66,70	60,56	12,80

### IV.2 Interprétation des résultats

D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessus et la comparaison entre chaque thiourée cyclique ainsi que son bis correspondant ; nous avons constaté que :

Le produit de départ (thiourée cyclique) est totalement différent du produit d'arrivé car toutes les tailles des particules des échantillons à tester sont différentes.

Les résultats obtenus sont souhaitables et attendus car la taille moyenne des particules  $D_{moy}$  du Bis-thiourée cyclique est presque le double de la taille de thiourée cyclique sans tenir compte la dernière (la 3ème) comparaison des tailles de particule.

Ces résultats nous permettent de donner un signe d'un point de vue expérimental que la synthèse des produits Bis a été réalisée.

### V. Partie B : Etude biologique des dérivés d'imidazoles

#### V.1 Mode opératoire

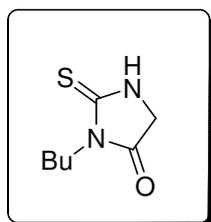
##### V.1.1 Micro-organismes utilisés

Le milieu de culture utilisé pour le suivi de l'activité antibactérienne est le **Mueller Hinton**.

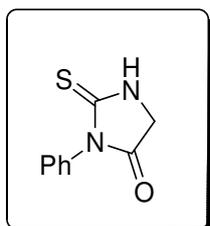
##### V.1.2 Préparation des échantillons

La solution des échantillons contenant 0,03g des 5 composés des dérivés thiohydantoïnes codifiés **Im01** à **Im05** ont été solubilisés dans 3ml de DMSO pour obtenir 5 solutions à une concentration de 0,01g/ml. Les solutions ont été réservées dans des flacons stériles afin d'éviter toute contamination durant la manipulation.

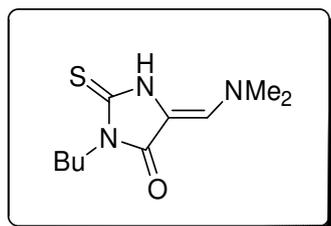
**Im01:** 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



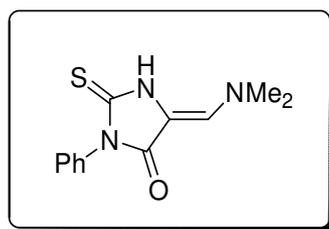
**Im02:** 3-Phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



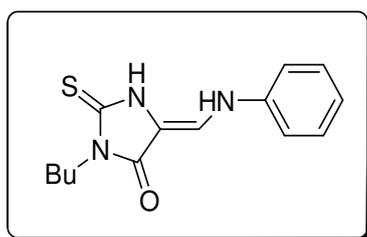
**Im03:** 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



**Im04:** 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



**Im05:** 3-Butyl -5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



### V.1.3 Préparation de la suspension bactérienne

Les souches choisies pour le suivi de l'activité antibactérienne sont mentionnées dans le tableau suivant :

Numéro	Code	Souche
01	E <sub>1</sub>	<i>Escherichia coli</i>
02	B <sub>1</sub>	<i>Bacillus subtilis</i>
03	S <sub>1</sub>	<i>Staphylococcus aureus</i>

#### V.1.3.1 Ensemencement des milieux

##### V.1.3.1.1 L'ensemencement par une suspension bactérienne

Après avoir coulé le milieu Mueller. Hinton préalablement autoclavé dans des boîtes de pétri stériles après séchages, nous avons pris des colonies à partir des souches repiquées fraîches, pour réaliser une suspension bactérienne de chaque souche, ensuite nous avons écoulé à l'aide d'un écouvillon cette suspension ( $10^8$ .microorganismes/ml) de turbidité MACFARLAND dans le milieu gélosé. Toutes les manipulations microbiologiques sont faites sous des conditions d'asepsie.

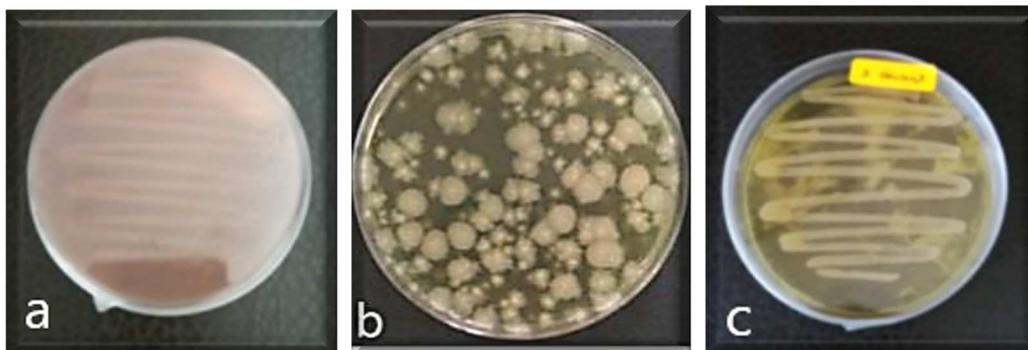


Figure IV. 8: Les trois souches bactériennes ; a : *E. Coli*, b : *Bacillus subtilis* et c : *S. Aureus*.

### V.1.3.1.2 Méthode de diffusion par gélose

La technique de préparation d'un antibiogramme consiste à utiliser la méthode **des disques de papier** imprégnés de différents produits à tester (5 échantillons préparés), le solvant, et un disque chargé en érythromycine 15µg/ml servant de témoin de l'antibiogramme. Les disques sont déposés à la surface de la **gélose de Mueller Hinton** uniformément ensemencés avec une suspension bactérienne, puis les trois boîtes de Pétri ont été placées à 37C° pendant 24 H à l'étuve. Les diamètres des zones d'inhibitions diffusés par chaque disque ont été mesurés en centimètre avec un pied à coulisse.

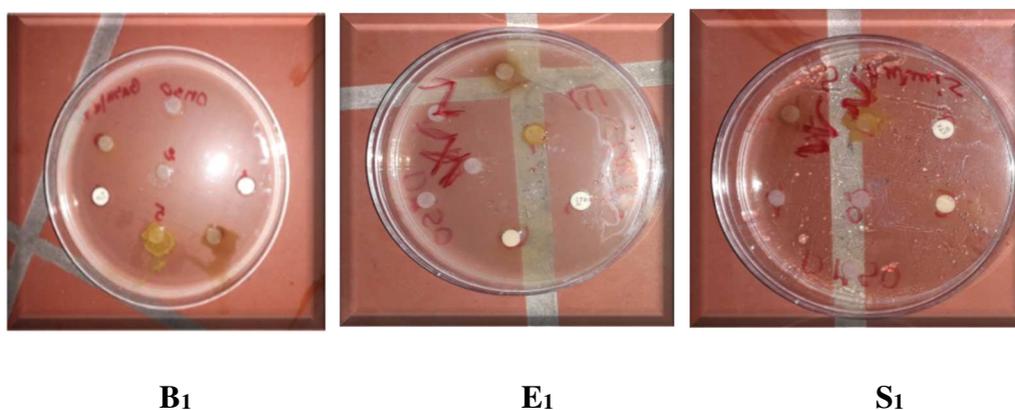


Figure IV. 9: Préparation des antibiogrammes avant l'incubation.

## V.2 Résultats et interprétation

L'activité des échantillons étudiés de dérivés des thiohydantoïnes a été évaluée par la présence ou l'absence d'inhibition de la croissance bactérienne.

## Chapitre IV : Partie expérimentale

La présence de l'activité antibactérienne est traduite par l'apparition des zones claires autour des disques de papiers imprégnés des différents produits à tester (**Im01, Im02, ..., Im05**), l'érythromycine (témoin) et le DMSO (solvant).

L'absence de l'inhibition se traduit par l'absence d'halos autour des disques. Le diamètre d'halos varie en fonction de la souche testée. Les produits sont testés sur trois souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Bacillus Subtilis*).

Echantillon à tester	Diamètre de la zone d'inhibition dans l'antibiogramme (Cm)	
	<i>Escherichia Coli</i> (E <sub>1</sub> )	<i>Staphylococcus Aureus</i> (S <sub>1</sub> )
Erythromycine	1,7	0,0
Im 01	0,0	0,0
Im 02	0,0	0,0
Im 03	0,9	1,4
Im 04	1,0	1,2
Im 05	0,0	0,0

**Tableau IV.1 : Diamètres des zones d'inhibitions en (cm) obtenu avec *E. Coli* et *S. Aureus*.**

Le tableau ci-dessus représente les résultats obtenus des mesures de diamètres des zones d'inhibitions des composés à tester et l'érythromycine dans des antibiogrammes de Mueller Hinton des deux suspensions bactériennes (*Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*).

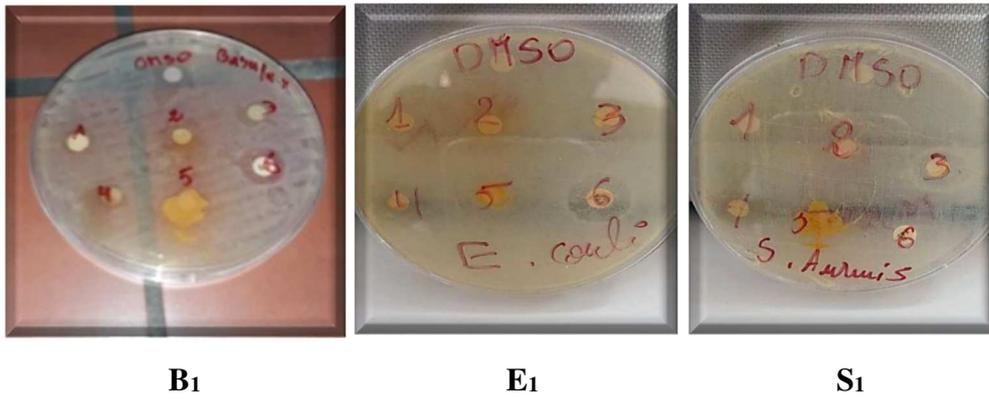


Figure IV. 10: Les antibiogrammes après 24h de l'incubation à 37°C.

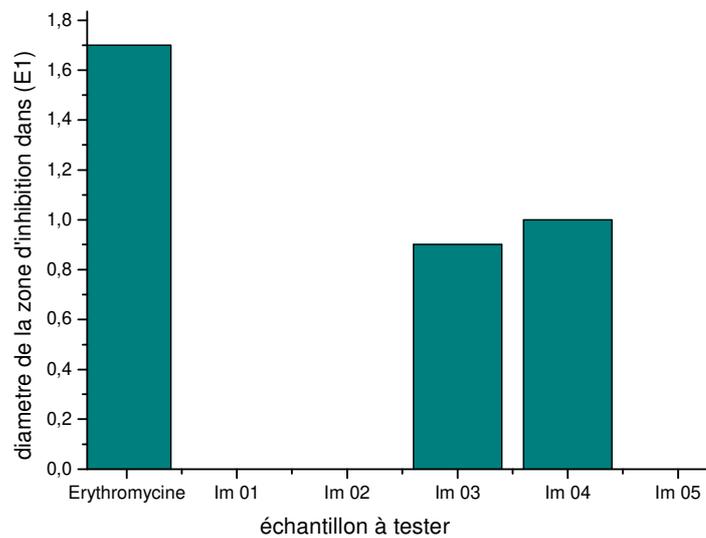
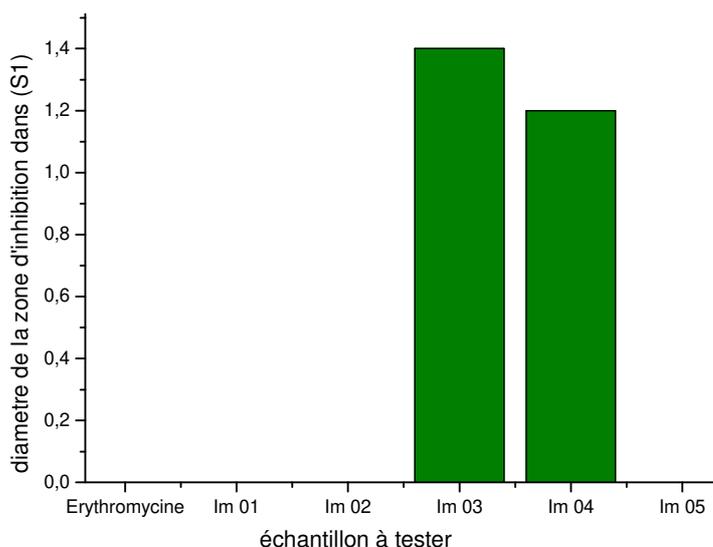


Figure IV. 11: Variation des diamètres en fonction de la souche *E. Coli* (E1).

Deux produits **Im04** et **Im03** ont inhibé la croissance de *E. Coli* avec des zones d'inhibition de 1,0 cm de diamètre pour le produit **Im04** et 0,9 cm de diamètre pour le produit **Im03**. Par contre nous avons notés l'absence de l'activité antibactérienne vis-à-vis de l'échantillon **Im01**, **Im02** et **Im05**.

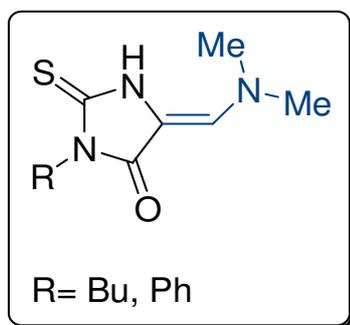
Sachant que l'érythromycine (témoin) présente le diamètre d'inhibition le plus important de 1,7 cm et le DMSO (solvant) n'a montré aucune activité antibactérienne.



**Figure IV. 12: Variation des diamètres en fonction de la souche *S.Aureus* (S1).**

Pour la souche *S.Aureus* (S1), le témoin et les produits **Im01**, **Im02** et **Im05** ne représentent aucune activité antibactérienne vis-à-vis cette de cette souche. En revanche nous remarquons la présence d'une activité antibactérienne des deux produits **Im03** et **Im04** qui ont inhibé la croissance de *S.Aureus*, tels que le produit **Im04** présentant une activité inhibitrice moins intense par rapport à celle de **Im03**. Sachant que le DMSO (solvant) n'a montré aucune activité.

D'après les résultats obtenus et en comparant les structures des produits à tester **Im01**, **Im02**, **Im03**, **Im04** et **Im05** nous pouvons conclure que le groupement **diméthylaminométhylène** en position 5 dans le noyau de 2-thioxoimidazolidin-4-one est le responsable à l'effet inhibiteur des composés **Im03** et **Im04** sur la croissance des bactéries dans les deux souches étudiées (**E1** et **S1**).



### Remarque :

Le DMSO a un effet antibactérien vis-à-vis de la souche *Bacillus Subtilis* (B<sub>1</sub>). Pour cela nous n'avons pas pu interpréter les résultats obtenus des produits étudiés qui ont approximativement le même diamètre de zone d'halos avec le DMSO variant entre 1,0 cm et 1,2 cm, tels que le témoin représentant un diamètre d'inhibition de 1,4 cm vis-à-vis de cette souche.

### **Références bibliographiques**

- [1]. CCE. (2001). Commission des Communautés Européennes : propositions de la commission en matière de lutte contre la résistance antimicrobienne. Bruxelles, vol 885.
- [2]. Biopesticides [archive], par l'EPA.
- [3]. TuftsUniv Boston MA :ASM press, 2001, Bacillus subtilis and its closest relatives : from genes to cells coauteur Sonenshein et al.
- [4]. Shahcheraghi SH, Ayatollahi J, Lotfi M. Applications of Bacillus subtilis as an important bacterium in medical sciences and human life. Trop J Med Res 2015 ;18 :1-4.
- [5]. TADJ Nabila ; BENGOURINA Wahiba, « Synthèse et caractérisation des hétérocycles dérivés de l'imidazolidin-4-ones », **2018**, Université Ibn Khaldoun, 5.

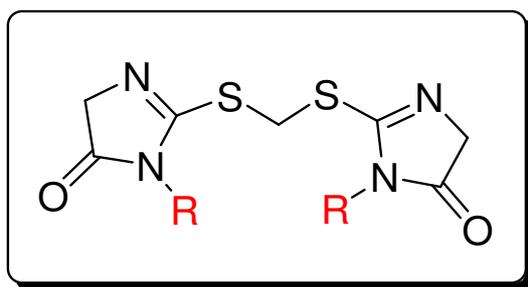
Conclusion  
Générale

### Conclusion générale

Le présent travail effectué au cours de ce mémoire de fin d'étude, a un objectif dans un premier temps de synthétiser et de caractériser des hétérocycles dérivés de l'imidazole.

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux produits Bis en utilisant une méthode de synthèse classique (sous reflux en milieu basique).

Les dérivés de Bis-imidazolin-4-ones peuvent être préparés avec de nombreuses possibilités de variations en position trois du cycle principal d'imidazolin-4-one.

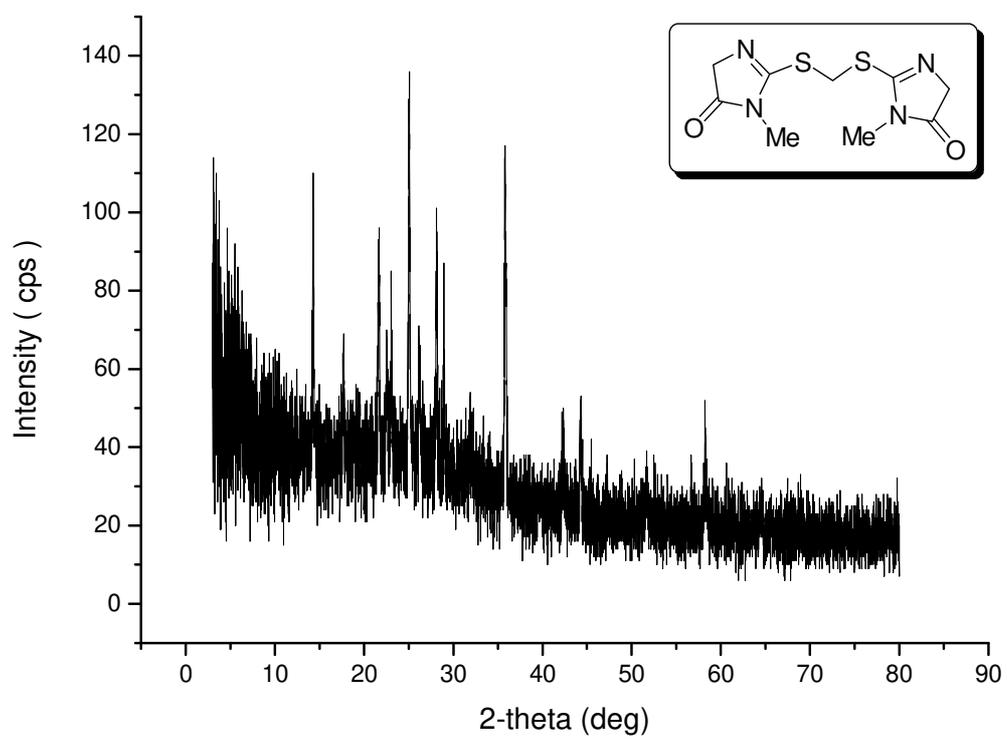
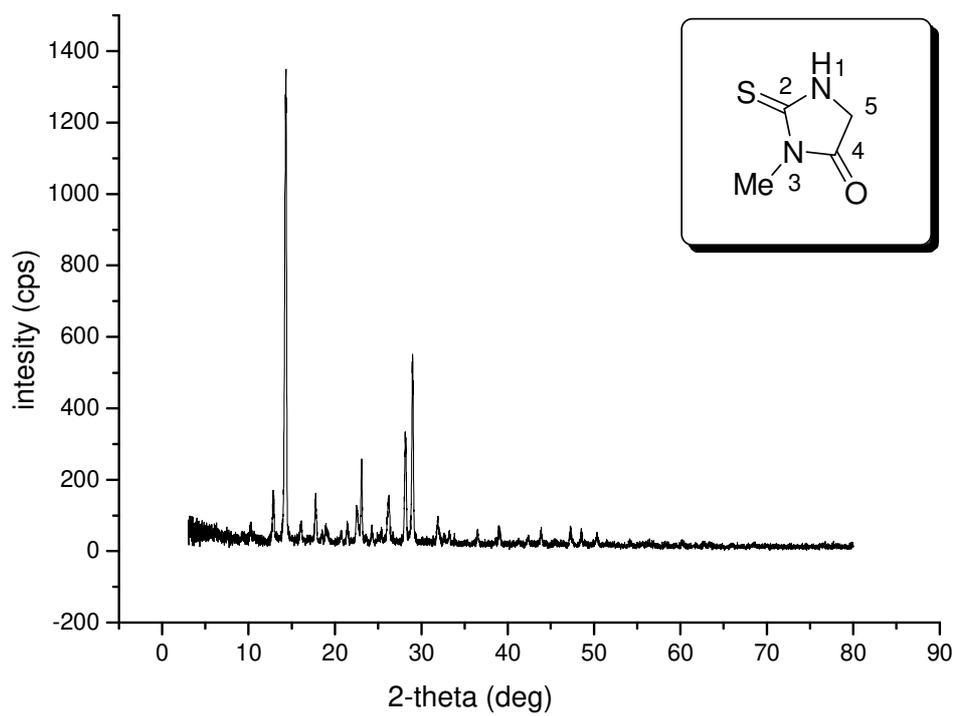


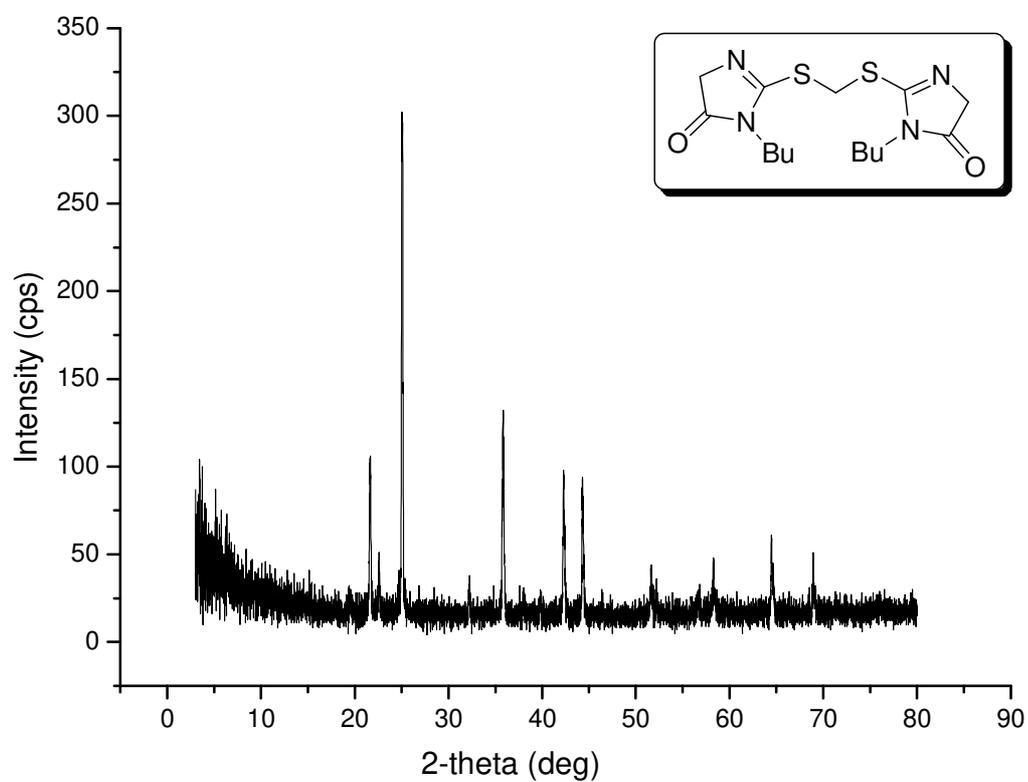
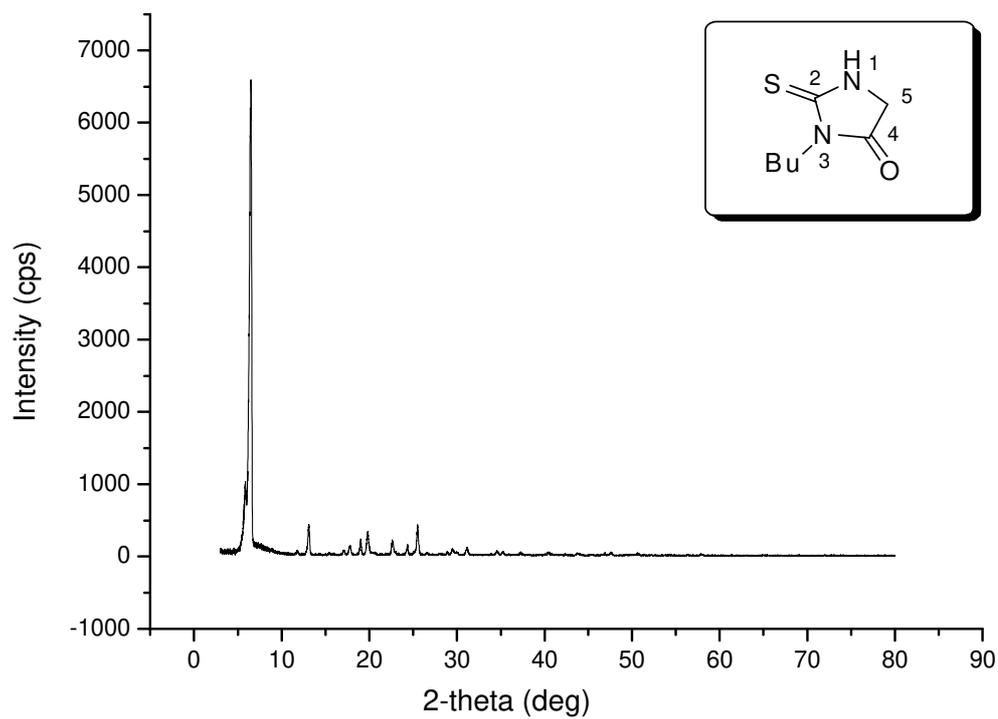
Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antimicrobienne sur trois souches bactériennes de : *S. Aureus*, *E. Coli* et *B. Subtilis* de certains dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-ones préparés.

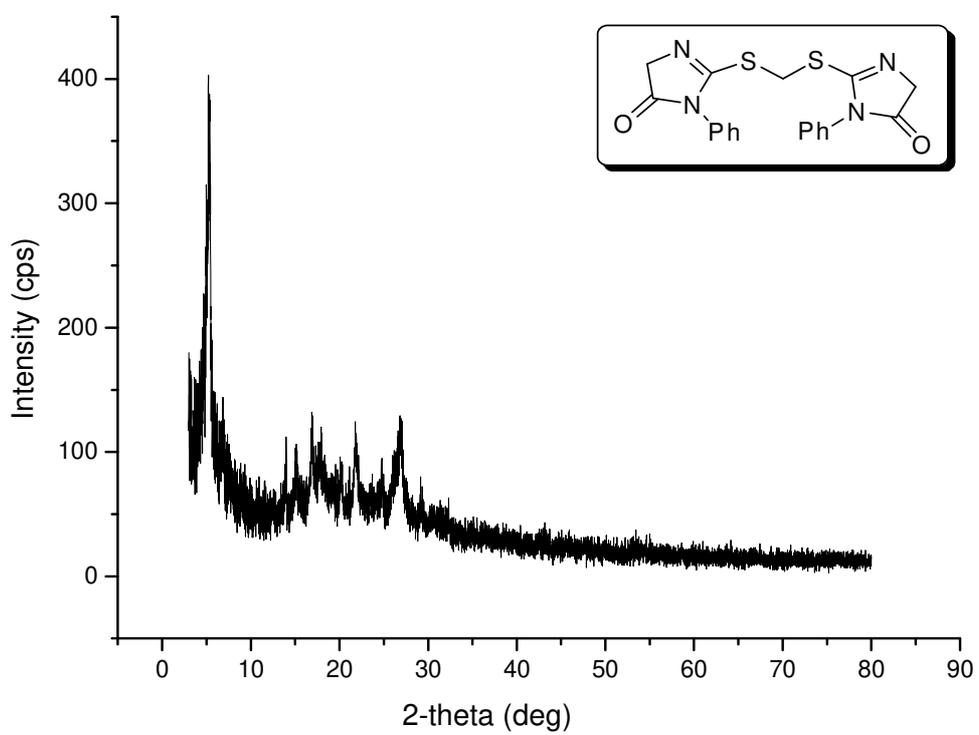
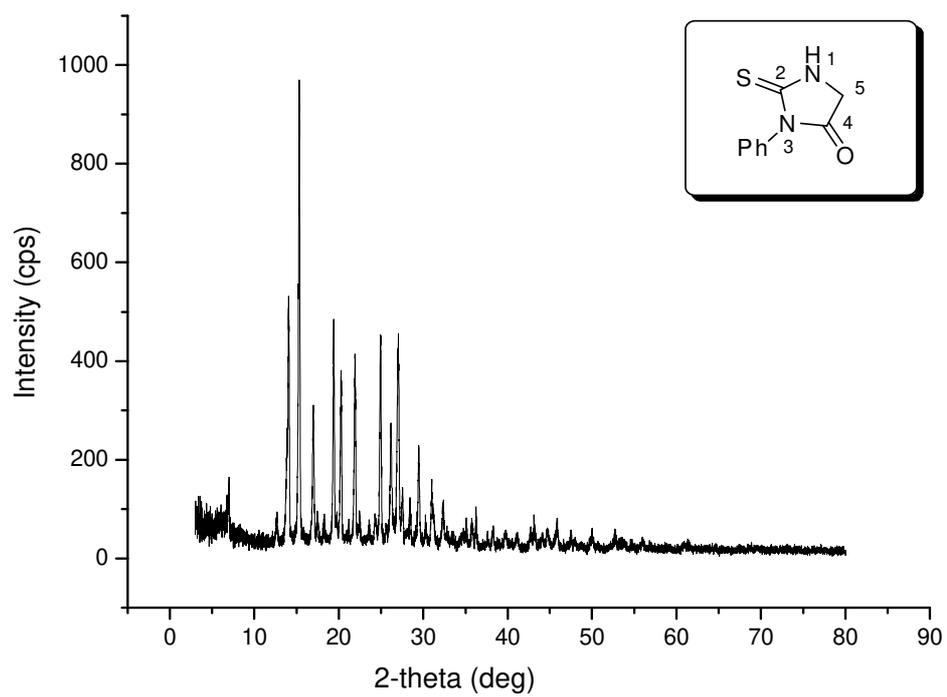
À la lumière de nos résultats nous pouvons dire qu'il y a que deux produits (**5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one** et **5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one**) parmi les cinq hétérocycles préparés qui présentent une activité antibactérienne vis-à-vis des souches *S. Aureus* et *E. Coli*.

Annexe

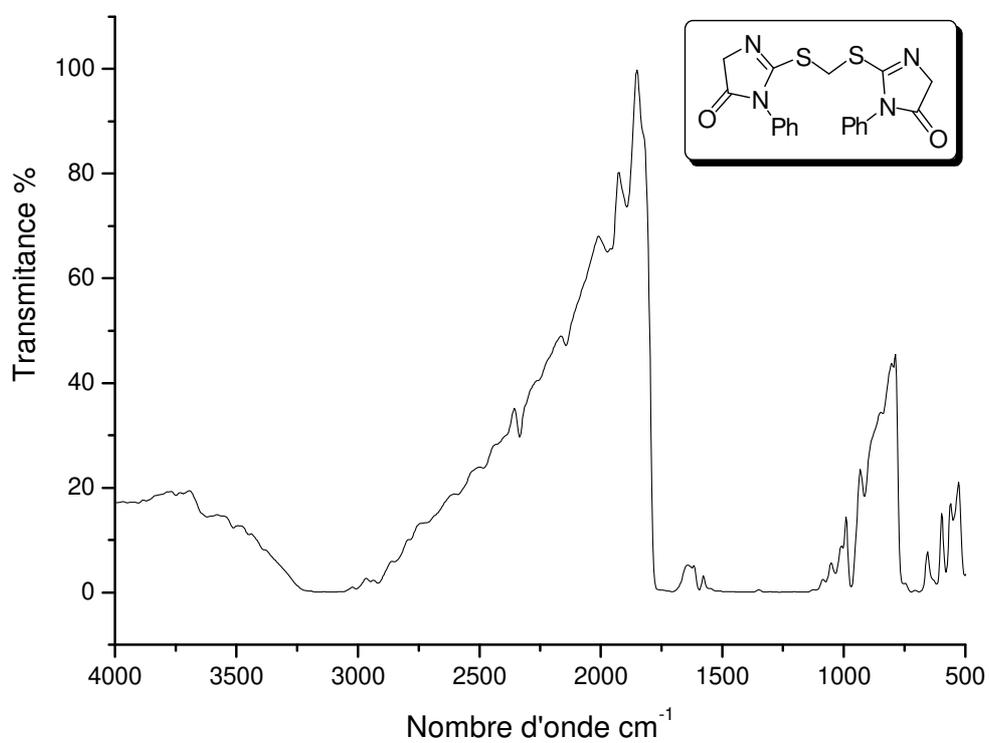
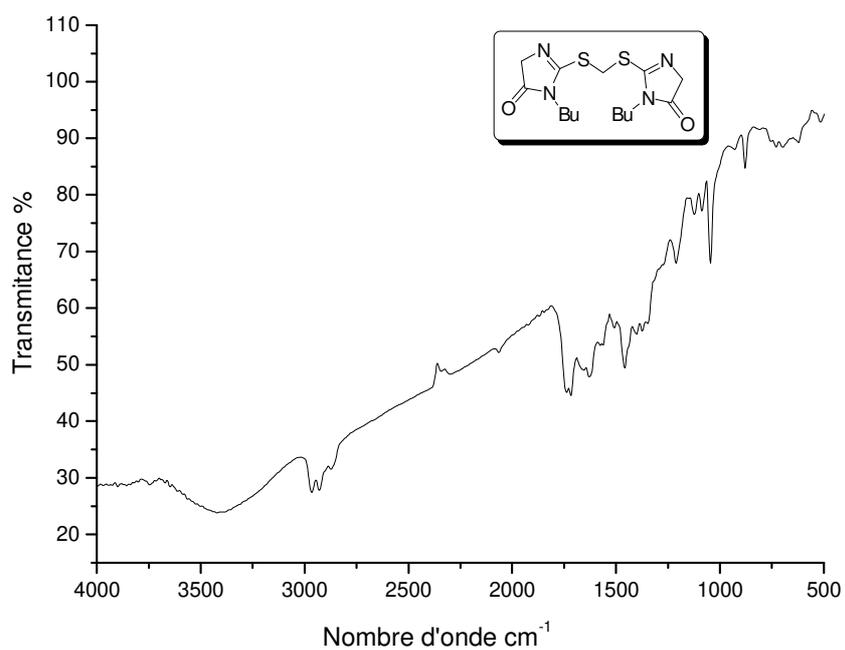
# **Spectre DRX**







# **Spectre Infra-Rouge**



## ملخص:

يتركز هذا العمل على التركيب والكشف والتقييم البيولوجي للحلقات الغير المتجانسة القائمة على مشتقات الإيميدازول . بحيث يعتمد عملنا على تركيب منتجات ثانوية جديدة من بيس إيميدازولين -4-اون المحضرة من مشتقات إيميدازولدين -4-اون التي تم تحديد تركيبها باستخدام التقنيات الطيفية مثل تقنية الرنين المغناطيسي النووي، تقنية الأشعة تحت الحمراء وتقنية حيود الأشعة السينية وقد تم استخدام هذه التقنية الأخيرة بشكل أساسي من خلال تطبيق معادلة شيرر من أجل حساب حجم الجسيمات للمركبات المصنعة .

نظرًا للأنشطة البيولوجية المتعددة والمختلفة لمشتقات الإيميدازول، تم إجراء اختبار للنشاط المضاد للبكتيريا على بعض مشتقات الإيميدازولدين -4-اون، والتي كانت نتائجها ايجابية بالنسبة لمركبين اثنين 5-دايميثيل أمينوميثيلين 3-بوتيل -2-ثيوكسو-إيميدازولدين-4-اون و5-ثنائي ميثيل أمينوميثيلين-3-فينيل -2-ثياكسو إيميدازولدين -4-اون.

الكلمات الدلالية: إيميدازول، إيميدازولدين -4-اون، قلويدات البحرية، الاختبار البيولوجي.

## Résumé :

Le présent travail porte sur la synthèse, caractérisation et évaluation biologique des hétérocycliques à base des dérivés d'imidazole.

Notre travail effectué est basé sur la synthèse de nouveaux dérivés de bis imidazololin-4-one préparés à partir de dérivés d'imidazolidin-4-one caractérisés par l'utilisation des techniques spectroscopiques telles que RMN, IR et DRX. Cette dernière technique est utilisée principalement en appliquant l'équation de Scherrer dans le but de calculer la taille des particules des produits synthétisés.

En raison des diverses activités biologiques des dérivés d'imidazole explorées, un test d'activité antibactérienne a été effectué sur certains dérivés d'imidazolidin-4-one synthétisés, ce qui a été prouvé par les résultats obtenus avec le 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one et 5-diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Mots clés : imidazole ; imidazolidin-4-one ; alcaloïdes marins ; test biologique.

## Abstract :

The present work is done on synthesis, characterization and biological evaluation of heterocyclcs based on imidazole derivatives.

Our effective work is based on synthesising new bis imidazololin-4-one derivatives compound prepared from imidazolidin-4-one derivatives that were characterized after using spectroscopic technics as NMR , IR and XRD. This last technic is used principally by applying Scherrer equation in the aim of calculating particuls size of synthesised products.

Due to the divers biological activities of imidazoles derivative exploreded, an antibacterial activity test was done on some imidazolidin-4-one derivatives that were synthesised previously which was improved by the results obtained of 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one and 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Keywords : imidazole; imidazolidin-4-one; marine alkaloids; biological test.