

Les composés hétérocycliques en série imidazo [1,2-a]pyridine ont été utilisés comme support pharmaco-chimique et de nombreux travaux ont démontré leurs activités pharmacologiques comme : antituberculeux [1], antiépileptiques [2], des antibactériens [3], des antiviraux [4], ou des inhibiteurs de l'acide gastrique [5].

Outre ces propriétés, l'efficacité de quelques dérivés d'imidazo [1,2-a]pyridine comme inhibiteurs de la corrosion acide a été mise en évidence [6]. Ceci nous a encouragés à tester le pouvoir inhibiteur de nos produits de synthèse.

Dans le but d'avoir les dimensions structurales de nos produits, une étude est lancée pour comparer les résultats de calculs théoriques menés avec les différentes méthodes à savoir : PM3, HF, b3lyp d'un dérivé du squelette imidazo [1,2-a] pyridine et les résultats expérimentaux qui ont été obtenus par DRX [6]

Notre travail se divise en quatre grandes parties :

- La première partie consiste à faire des rappels bibliographiques sur : la réaction de tchichibabine, réaction de Mannich, réactions de formylation et les chalcones. Ensuite nous présentons la synthèse de 2-méthyl imidazo [1,2-a]pyridine **1** dans le but de le condenser avec les différentes amines secondaires à savoir : la diéthylamine, le pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine via la réaction de Mannich. Une étude comparative entre la synthèse dans les conditions de stimulation classique et celle par micro-ondes était décrite. Les bases de Mannich obtenues **3** à **6** ont été caractérisées par RMN¹H, et la Chromatographie Gazeuse couplée à la spectrométrie de Masse. Le travail a été complété par une étude chromatographique pour la détermination du pourcentage du produit principal et du produit secondaire **7**.
- Dans la deuxième partie du travail nous avons préparé la 2-formyl imidazo[1,2-a] pyridine **9** et la 2-méthyl-3-formylimidazo[1,2-a] pyridine **10**. Nous avons étudié, dans un premier temps, la réactivité de quelques aldéhydes commerciaux vis-à-vis de l'acétone et de l'acétophénone, dans un second temps l'étude a été généralisée pour nos dérivés **9** et **10** avec l'acétone et l'acétophénone. Les dérivés carbonylés α,β -insaturés

de synthèse ont été caractérisés par RMN¹H et la Chromatographie Gaz couplée à la spectrométrie de Masse.

- La troisième partie consiste à faire une étude théorique de nos produits de synthèse avec les différentes méthodes de calcul : PM3, PM6, B3lyp afin de déterminer leurs dimensions structurales.
- Le travail de thèse a été achevé par des rappels bibliographiques sur l'effet anticorrosif de quelques hétérocycliques ainsi que les tests du pouvoir anticorrosif de nos produits de synthèse.

Références Bibliographiques:

[1] Gilish Jose, T.H. Suresha Kumara, Gopalpur Nagendrappa, H.B.V. Eur. J. Med. Chem. 89, 616-627, **2015**.

[2] Shrikanth U, Airody V.A, Ramakrishna S, Chin. Chem. Letters, 24, 853-856, **2013**.

[3] Gudmundsson, K.S.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. J. Med. Chem., 46, 1449. **2003**.

[4] Chezal.J.M, Paeshuyse .J, Gaumet.V, Canitrot,. D, Maisonial .A Lartigue .C, Eur. J. Med. Chem, 45, 2044-2047, **2010**.

[5] Palmer .A. M, Chrismann. S, Münch .G, Brehm . Ch ,Zimmermann. P. J, Bio & Med. Chem, 17, 368-384, **2009**.

[6] saleh. b. Synthèse et pyrrolisation de nouveaux hétérocycles dérivés de l'imidazo [1,2-a]pyridine. Application dans l'inhibition de la corrosion acide et bactérienne. Thèse de magister de l'IAP **2001**.

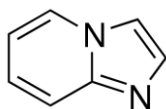
I.1 Synthèse et réactivité de l'imidazo[1,2-a]pyridine :

I.1.1 Introduction :

Récemment divers travaux de la littérature ont montré que les imidazo [1,2-a]pyridines possèdent des activités biologiques très intéressantes. Ils sont décrits comme antibactériens [3], antiviraux [4], inhibiteurs de Kinase [8], voire comme ligands permettant la détection des plaques β - amyloïdes dans le cerveau [9]. Ils constituent également une nouvelle classe d'antagonistes non peptidiques de la Bradykinine B₂ [10].

I.1.2. Nomenclature :

L'imidazo [1,2-a]pyridine est un bicyclic composé d'une pyridine (cycle à 6 chaînons insaturé avec un atome d'azote) et d'un imidazole (cycle à 5 chaînons insaturé avec deux atomes d'azote de positions relatives 1 et 3) ; les indices (nombres ainsi que la lettre a entre crochets) permettent de déterminer comment les deux cycles sont accolés.



[3] Gudmundsson, K.S.;Williams, J. D.;. Drach, J. C.; Townsend, L. B. J. Med. Chem., 46, 1449. **2003**.

[4] Chezal.J.M, Paeshuyse .J, Gaumet.V, Canitrot,. D, Maisonial .A Lartigue .C, Eur.x J. Med. Chem, 45, 2044-2047,**2010**.

[8] Byth .K. F, Culshaw .J. D, Green. S, Oakes .S. E, Thomas. A.P. Bio & Med. Chem. Letters.14, 2245-2248 , **2004**.

[9] Colletti , Samuel, K.; Schmatz, D. M.; Schawartz, C. D.; Shoop, .; W. L.; Thompson, C. M.; oherty, J. B. J. Med. Che, 46, 349. **2003**.

[10] Zhuang, Z. -P.; Kung, M. -P.; Wilson, A.; Lee, C. -W.; Plossl, K.; Hou, C.; Holtzman, D. M.; Kung, H. . F. J. Med. Chem, 46, 237. **2003**.

I.1.3. Méthode de synthèse :

En 1925, Tschichabine [11] a fait réagir l' α -halogénocétone sur la 2-aminopyridine dans le but d'obtenir des bases de Schiff ou des cétones α -aminées (voie 1), mais il a obtenu les dérivés d'imidazo [1, 2-a] pyridine (voie 2) schéma 1.

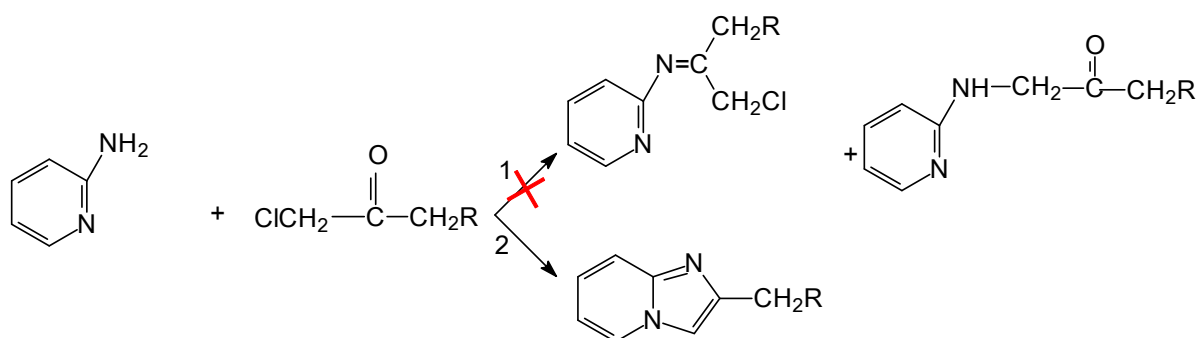
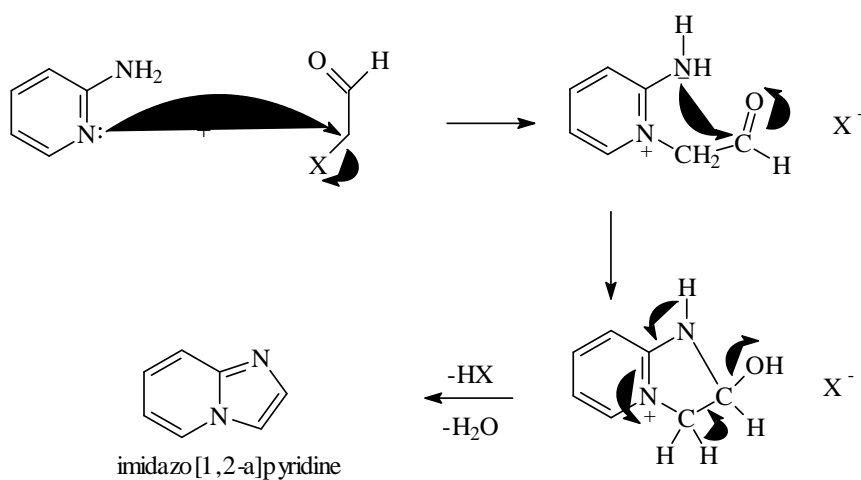


Schéma 1: réaction de Tschichabine

Mécanisme réactionnel:

Deux mécanismes peuvent être proposés pour cette réaction de condensation entre l'aminopyridine et les dérivés carbonylés [12].

Premier mécanisme :



Deuxième mécanisme :

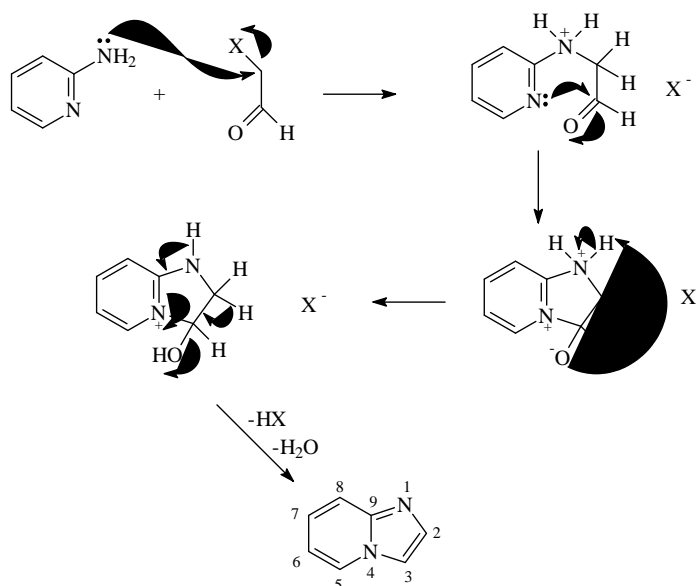


Schéma 2: mécanisme réactionnel de formation de l'imidazo [1, 2-a] pyridine.

En 1955, Krönke, Kichkofen et Thomas ont préparé les dérivés du squelette imidazo [1,2-a]pyridine substitués en position 2 et 3 par action des α -halogénocétones ou α -halogénoaldéhydes sur la 2-aminopyridine (schéma 3) [13].

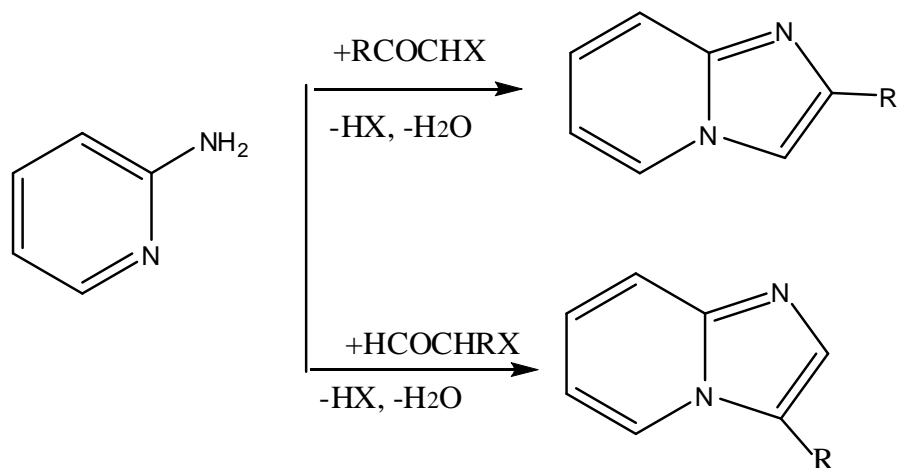


Schéma 3: synthèse de l'imidazo [1, 2-a] pyridine (IP) substitué en position 2 et 3.

En 1958, Reynaud, Manderau et Delaby [14] ont proposé une autre voie de synthèse des dérivés de l'imidazo[1,2-a]pyridine. Ces derniers sont obtenus par cyclisation intramoléculaire des dérivés halogénés d'alkyl de 2-aminopyridine qui conduit au chlorhydrate de dihydro-2,3-imidazo[1,2-a]pyridine, suivie par la suite d'une aromatisation (schéma 4). Pour cette voie de synthèse, le faible rendement par rapport à la méthode préconisée par Tchichibabine rest le seul inconvénient de cette méthode.

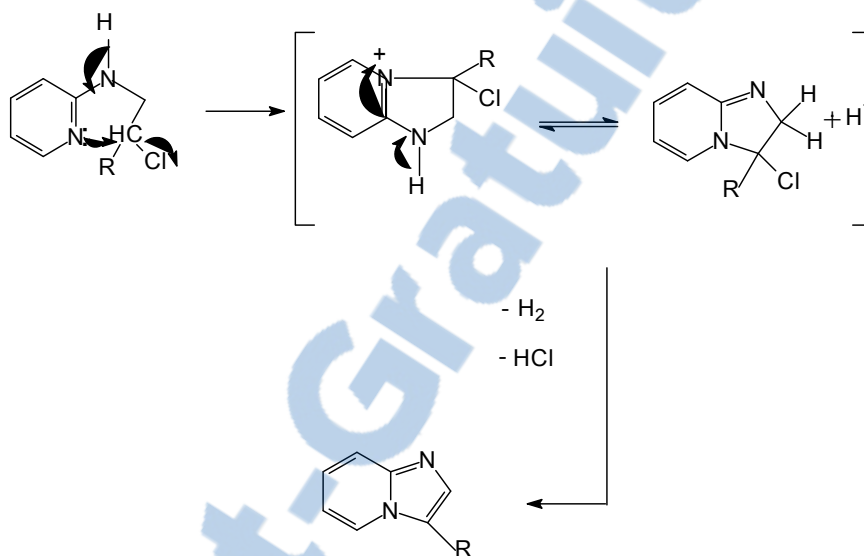


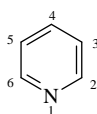
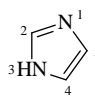
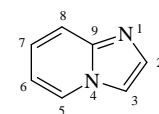
Schéma 4: cyclisation intramoléculaire

- [11] Tchichibabine, A.E. Ber, 58, 1704. **1925.**
- [12] Ghezali .S., thèse de doctorat en chimie organique, Aix Marseille. **1993.**
- [13] Krönke, F ; Kichkofen, B ; Thomas, C. Chem. Ber, 88,1117. **1955.**
- [14] a. Reynaud .P., Manderau .J.et Delaby .R., C.R.Acad.sci, 247,2159. **1958.**
 b. Reynaud .P., Manderau. J.et.Moreau .R.C,C.R. Acad .Sci , 251, 2992. **1960.**
 c. Delaby .R., Manderau .J.et Reynaud .P., Bull.soc.chim, 247 ,2065 . **1961.**
 d. Reynaud. P., Manderau. J.et Morceau. R.C.,C.R.Acad.Sci., 257,3434. **1963.**

I.1.4. Caractéristiques: I.1.4.1 Géométrie : Paolini et Coll. [15] considèrent la structure imidazo [1, 2-a] pyridine comme un système conjugué. Cette structure bicyclique est plane [16].

I.1.4.2 Aromaticité : Cet hétérocycle présente un caractère aromatique net [16] comme le prouve le glissement chimique des protons qui résonnent à des champs comparables à ceux de la pyridine et de l'imidazole comme le montre le tableau suivant:

Tableau 1: Déplacements chimiques relatifs aux protons de la pyridine, de l'imidazole et de l'imidazo [1, 2-a] pyridine dans le CDCl_3 .

					
Proton	Déplacement chimique en (ppm)	proton	Déplacement chimique en (ppm)	proton	Déplacement chimique en (ppm)
H ₂	8.61	H ₂	7.73	H ₂	7.67
H ₃	7.28	H ₃	13.4	H ₃	7.60
H ₄	7.66	H ₄	7.13	H ₅	8.05
H ₅	7.28	H ₅	7.13	H ₈	7.68
H ₆	8.61			H ₇	6.97
				H ₉	6.55

[15] Paolini J.P ; Robins R.K ; j. Heteroc. Chem , 2, 53. **1965.**

[16] Teulade J.C. ; Escale R. ; Rossi j.C. ; Chapat J.P. ; Grassy G. Payard M. Aus. j. Chem. 35, 1767, **1982.**

I.1.4.3 Réarrangement de Dimroth:

L'imidazo [1, 2-a] pyridine possède aussi une caractéristique intéressante comme de nombreuses aza-indolizines, celle susceptible d'avoir un réarrangement de type Dimroth [17]. Ce réarrangement permet d'obtenir une isomérisation de position au niveau imidazolique par une réaction d'ouverture du cycle suivie d'une cyclisation portant sur le sommet N₁, N₄ (schéma 5)

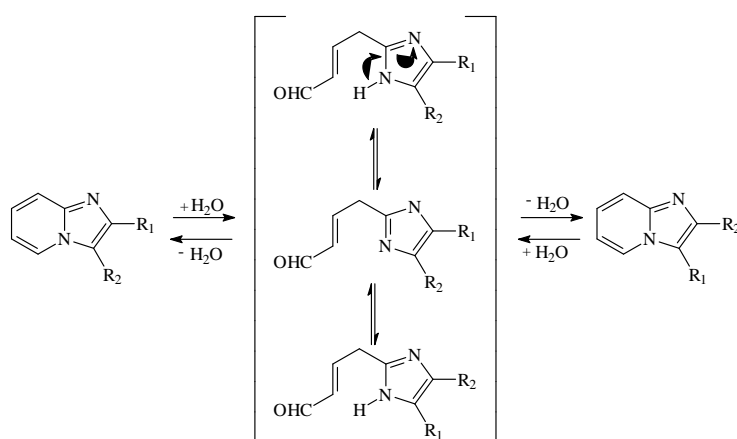


Schéma 5: réarrangement de Dimroth.

I.1.5 Réactivité:

Les structures limites de l'imidazo [1, 2-a] pyridine montrent que les sites d'attaque électrophile se situent en position 2 et 3 [18]. Les calculs des charges totales et frontières réalisés par Paulder [19], Arriau [18] et Blewitt [20] montrent que les substitutions électrophiles se situent de préférence en position 3, la position 2 étant désactivée.

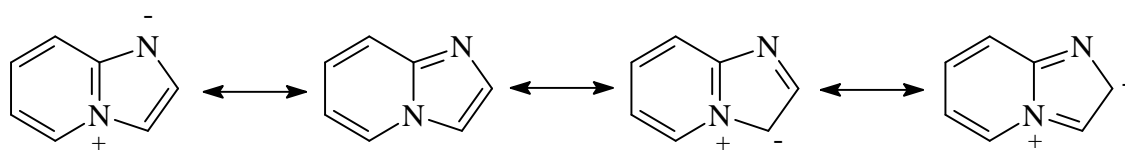
[17] a. Dimroth O., Ann. Chem, 364, 183. **1909**.

b. Dimroth O., Micheils W., Ann.Chem.459.39. **1927**.

[18] Arriau J., Chalvet O., Dargelos A. et Maury G., J. Heteroc. Chem.6, 1013, **1974**.

[19] Paulder w. w. et Blewitt H. L., Tetrahedron, 21, 353. **1965**.

[20] Blewitt H. L., Special Topics in Heterocyclic Chemistry. Eds A. Weissberger et E. C. Taylor **1977**.



Les études de réactivité portant sur la partie pyridinique ont montré que les positions 5, 6 et 8 pouvaient être réactivées vis-à-vis des substitutions électrophiles [21] sans bloquer le sommet 3 imidazolique.

I.1.5.1 Fonctionnalisation en position 2, 3 et 6:

El Kazzouli, et col ont préparé l'imidazo [1, 2-a] pyridine substitué en positions 2, 3 et 6. Tout d'abord, ils ont commencé par la synthèse des dérivés de la 6-chloroimidazo [1,2-a]pyridine substitué en position 3. Pour ce faire, plusieurs conditions ont été testées, Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant 1,5 équivalents du bromoalkyl (R_3Br), 0,05 équivalent de $Pd(OAc)_2$ et 0,1 équivalent de PPh_3 pendant 48 heures à $100^\circ C$ (Schéma 6, Tableau 2).

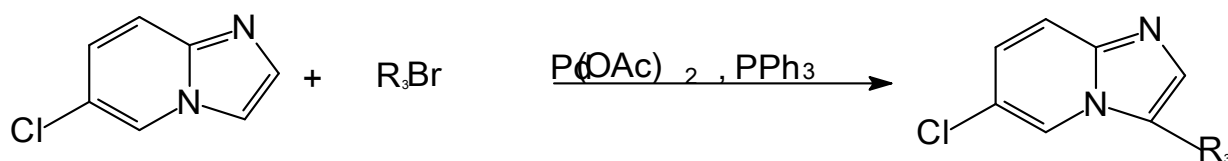
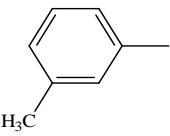
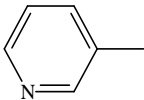
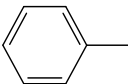
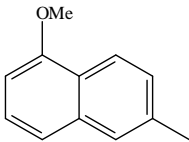


Schéma 6: Fonctionnalisation de la position 3.

[21] Teulade J. C.; Escale R. ;Rossi j.C. ;Chapat J.P et Girrard. Bull. Soc. Chim. Fr. II. 529. 1979.

Tableau 2: optimisation de la synthèse sous irradiation micro-ondes

essai	R ₃	Temps de reaction	Solvant/T°C	conversion	rendement
1		30 min	Dioxane/130	78%	-
2	-	1h	Dioxane/130	86%	-
3	-	1h30 min	Dioxane/130	91%	-
4	-	1h	Dioxane/EtOH/130	100%	93%
5		h	Dioxane/EtOH/130	100%	78%
6		1h	Dioxane/EtOH/130	100%	89%
7		1h	Dioxane/EtOH/130	100%	80%

Les conditions de l'essai 3, tableau 2 sont par la suite appliquées sous irradiation micro-ondes pour l'élaboration d'une série d'imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 3 (Schéma 7, Tableau 3).

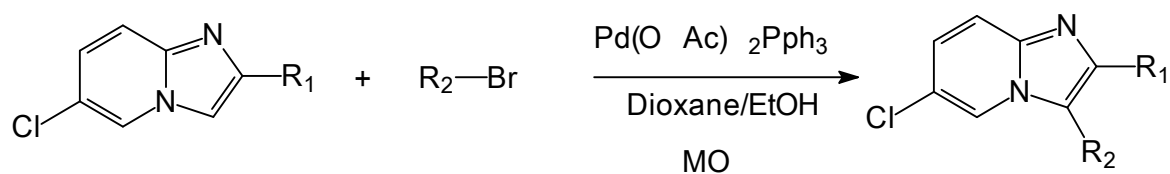

Schéma 7: Fonctionnalisation de la position 3 sous irradiation micro-onde.

Tableau 3: adaptation de l'(hétéro)arylation sous irradiation micro-ondes

essai	R ₁	R ₂	Temps de réaction	Solvant/T°C	conversion	rendement
1 ^a	H		30 min	Dioxane/130	78%	-
2 ^a	-	-	1h	Dioxane/130	86%	-
3 ^a	-	-	1h30	Dioxane/130	91%	-
4 ^b	-	-	2h	Dioxane/EtOH/130	100%	94%
5 ^b	-	-	1h	Dioxane/EtOH/130	100%	93%
6 ^b	Ph		2h	Dioxane/EtOH/150	100%	91%
7 ^b	Ph		2h	Dioxane/EtOH/150	100%	74%
8 ^b	p-F-C ₆ H ₄		2h	Dioxane/EtOH/150	94%	82%

La substitution de la position 6 a été effectuée en présence d'un chlore en position 6 (Schéma 8, tableau 4) [22].

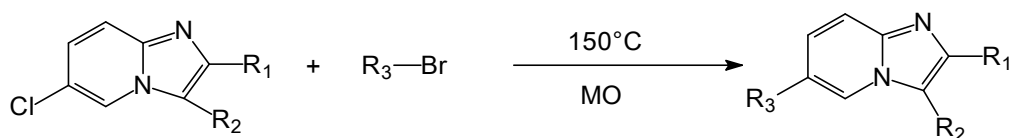


Schéma 8: substitution de la position 6 sous irradiation micro-onde.

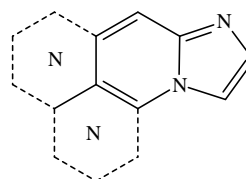
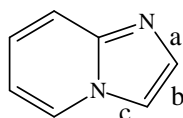
Tableau 4: Résultats de substitution.

Essai	R ₁	R ₂	R ₃	conversion	rendement
1	Ph			100%	81%
2	p-F-C ₆ H ₄			82%	77%
3	p-F-C ₆ H ₄			98%	86%

[22] a) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 44, 6265. b) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 45, 3193. c) El Kazzouli, S.; Berthault, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 184.

I.1.5.2 Hétérocyclisation :

Différentes approches d'hétérocyclisation réalisées sur les dérivés d'imidazo [1,2-a]pyridine ont été rapportées. Ces études portent essentiellement sur la cyclisation au niveau de la face b imidazolique. Le motif pyridinique peu utilisé est apporté à partir de structures hétérocycliques telles que les dérivés naphtryridine, quinoléine ou isoquinoléine.[23]



a) Accès au système indolique :

P. K Adhikari rapporte un procédé de synthèse de pyridoimidazoindole faisant appel à l'action du phosphite de triéthyle sur le dérivé nitrosé. .

[23] Chavignon.O., réaction d'hétérocyclisation en séries imidazoaziniques et naphtryriniques : pyrrolisation, pyrazolisation et imidazolisation. Thèse de doctorat en chimie organique, Clemond Ferrand. **1991**.

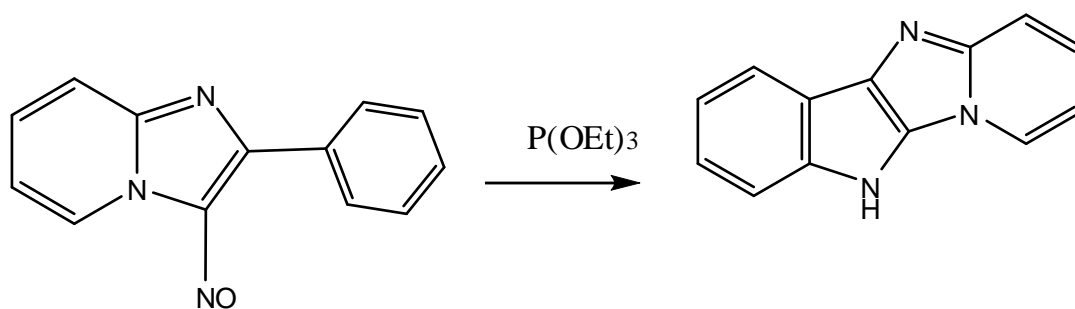


Schéma 9 : synthèse de pyridoimidazoindole

Cette technique d'hétérocyclisation par déoxygénation de structure nitrosée fournit en fait l'iminoitrile pyridine selon une réaction d'ouverture du cycle (C3-C4). Cet iminoitrile peut ensuite être cyclisé en 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine [24].

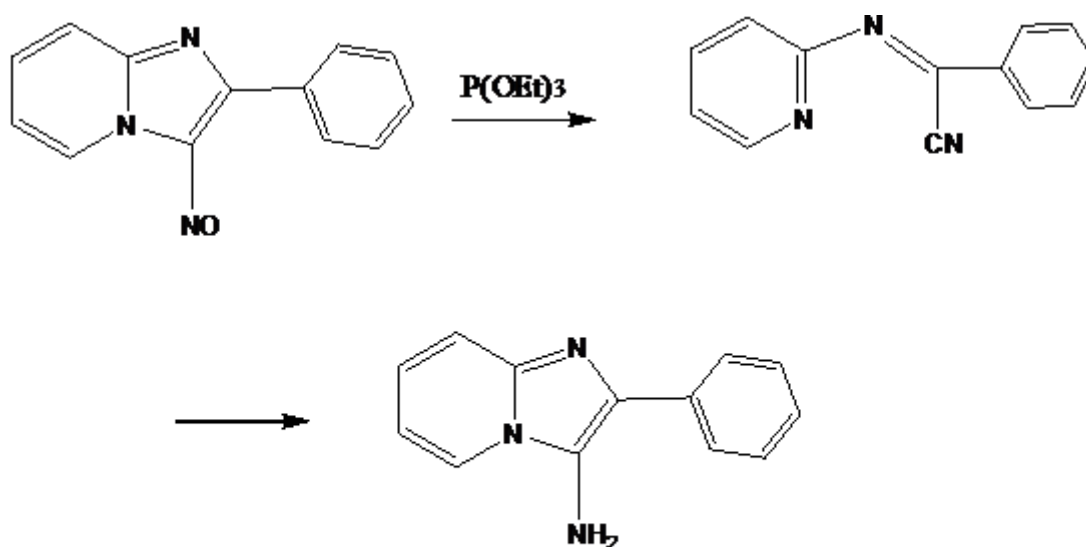


Schéma 10 : synthèse de la 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine

- [24] . Teulade J. C, Gueilford A., Viols H., Chapat J. p, Perly B. et Dauphin G., J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 11. **1989**.

La réaction de Pictet-spangler consiste à faire réagir la base de Mannich sur le formol [12] :

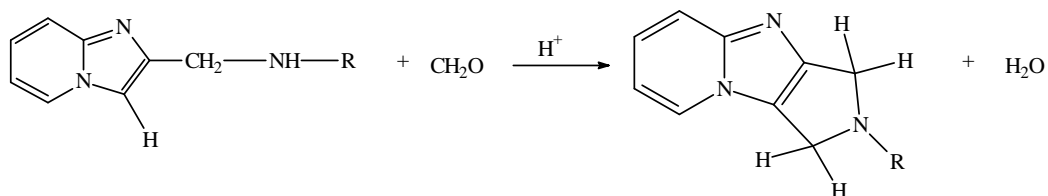


Schéma 11 : l'obtention du système tricyclique via la réaction de Pictet-spangler

[12] Ghezali S., thèse de doctorat en chimie organique, Aix Marseille. 1993.

I.2 La réaction de Mannich :

I.2.1 Introduction

La réaction de Mannich est une méthode classique de préparation de β -aminocétones (bases de Mannich) à partir d'un composé carbonyle énolisable, d'un aldéhyde et d'une amine. Elle est une réaction fondamentale en chimie organique. Néanmoins, sous sa forme originale, cette réaction présente beaucoup d'inconvénients. De nombreuses variantes ont ainsi été développées [25]. Parallèlement, une large gamme de nucléophiles autres que les composés carbonylés (nitroalkanes, alcynes vrais, boranes vinyliques, imididazo[1,2-a]pyridine ..) a été introduite. Parmi ces derniers, nous nous sommes plus particulièrement intéressés, au cours de ce travail de thèse, à l'utilisation de la série imidazopyridinique.

I.2.2 Généralités

C'est Karl Mannich qui, au 19^{ème} siècle, mit en évidence l'importance de la réaction d'aminométhylation de composés à H acide.

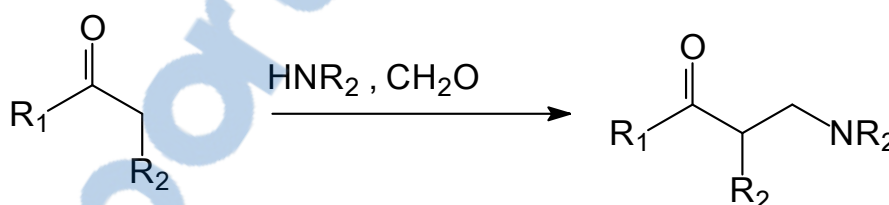


Schéma 12: réaction de Mannich.

Depuis, cette réaction est devenue l'une des plus utilisées pour la création de liaison C-C.

[25] Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 1044-1070, 1998.

En série imidazo[1,2-a]pyridine, la réaction de Mannich a été appliquée pour la première fois par Lambardino en 1965 [26].

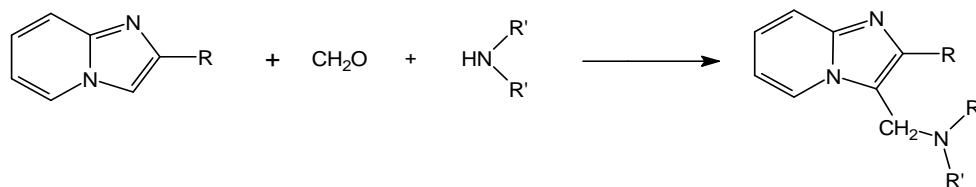


Schéma 13: réaction de Mannich en série imidazo [1,2-a]pyridine

La réaction de Mannich implique plusieurs équilibres acido-catalysés. Comme la condensation aldolique, le succès de la réaction de Mannich dépend du pouvoir de production des carbones nucléophiles et électrophiles dans le mélange réactionnel en même temps. Le schéma montre le mécanisme de la réaction de condensation de la diméthylamine, de formaldéhyde et de l'acétone [27].

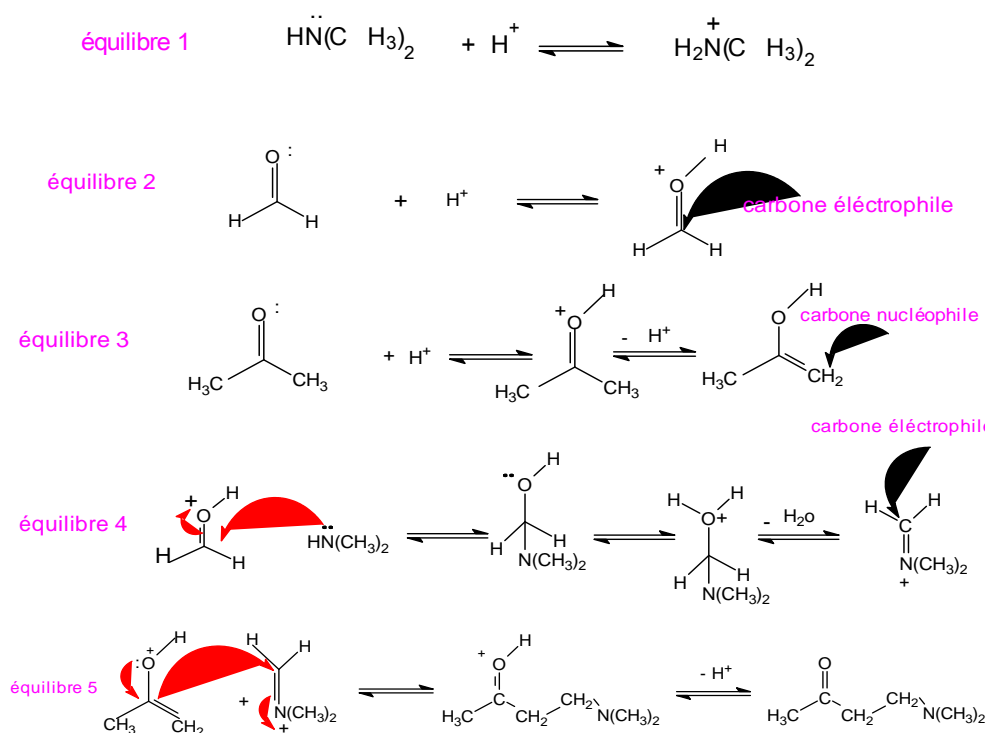


Schéma 14 : les équilibres acide catalysés.

[26] Joseph G. Lambardino; Med. Research laboratories, Chas P. Fizer et ca, Inc, Groton, Connecticut. **1965**.

[27] Stankovicova H, Fabian W.M.F, Lacova M. Molecules, 1, 223-235, **1996**.

I.2.3 les nouvelles méthodes de synthèse des bases de Mannich :

De nombreuses variantes de la réaction de Mannich ont été développées. Elles sont essentiellement fondées sur l'utilisation d'électrophiles (sels d'iminiums ou imines) ou de nucléophiles (énolates, éthers d'énols, énamines) plus réactifs, souvent préformés. Ces méthodes permettent, en principe, d'éviter la plupart des inconvénients de la réaction "one-pot" classique [25].

Leur intérêt est de permettre l'obtention des bases de Mannich, dans le milieu d'une plus grande concentration en électrophile, et donc de diminuer à la fois la température et le temps de réaction. On s'affranchit ainsi d'une partie des inconvénients cités ci-dessus.

I.2.3 .1 Electrophiles préformés

a) Imines

La meilleure méthode pour la synthèse des bases de Mannich, lors de l'utilisation des amines primaires, est la préparation in situ des imines différemment substituées. Les imines sont généralement plus réactives que les dérivés carbonylés [28].

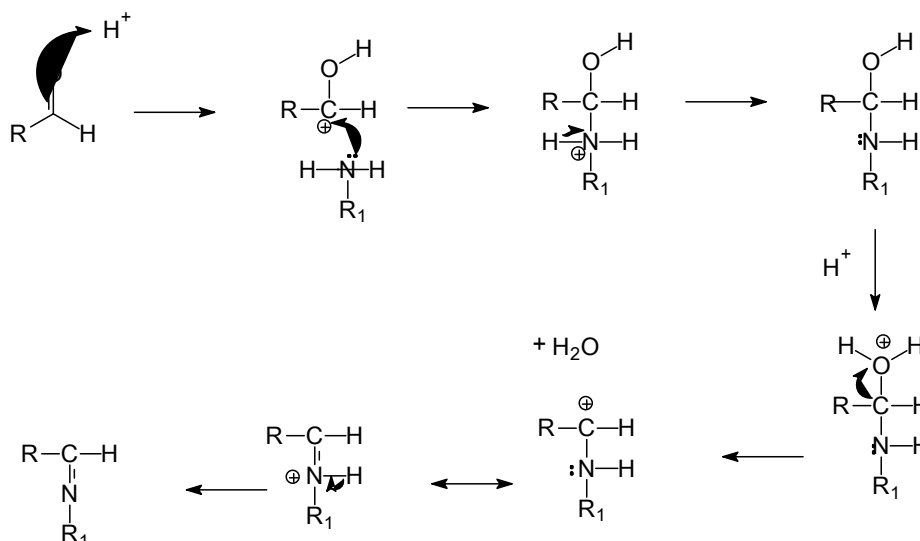


Schéma 15: la conversion de l'aldéhyde en imine.

[25] Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 1044-1070, **1998**.

[28] Katritzky A.R; Rachwal S; Hitchings G. *Tetrahedron.* 47,2684-2687. **1991**.

L'imine peut être utilisée avec un grand degré de succès dans l'aminoalkylation stéréosélective des dérivés carboxyliques [29-30].

b) Sels d'iminiums

Les sels d'iminiums sont facilement accessibles. On peut les obtenir soit par alkylation d'imine, soit par action d'un dérivé du silicium (MeSiCl_3 ou Me_3SiNR_2) sur l'aminal ou les N,O-acétals. Les aldéhydes peuvent être convertis en sel d'iminium par réaction directe avec HNR_2 [31].

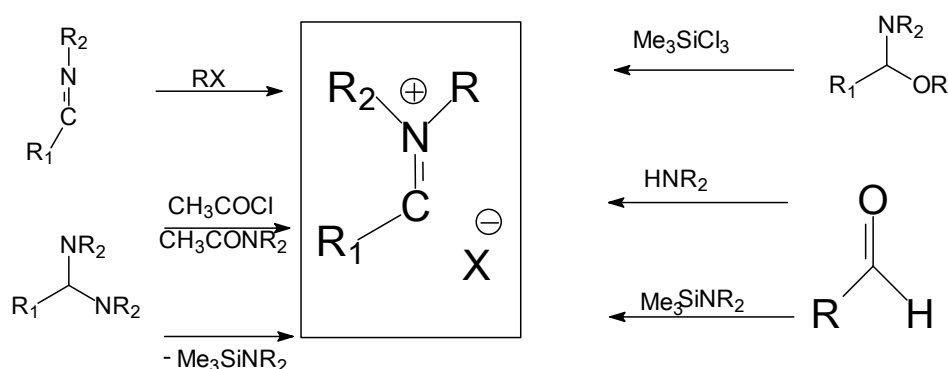


Schéma 16: synthèse des sels d'iminiums.

[29] Enantiosélective synthesis of β -amino Acids, Ed:E.Juarist, **1997**.

[30] Cole D. C, Tetrahedron, 50, 9517; **1994**.

[31] Cozzi P. G., Simone B. Di, A. Umani-Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1044 \pm 1070 1067.**1998**.

Les plus célèbres d'entre eux (pour l'aminométhylation) sont :

- ✓ Le Sel d'Eschenmoser ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+, \text{I}^-$) [32],
- ✓ Le sel de Kinast et Tietze ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+, \text{Cl}^-$) [33],
- ✓ Le trifluoroacétate $\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+, \text{CF}_3\text{COO}^-$ [34].

Ce dernier a été utilisé récemment sur l'éther d'énol silylé dans la synthèse totale des (\pm)-stemonamide et (\pm)-isostemonamide [35] :

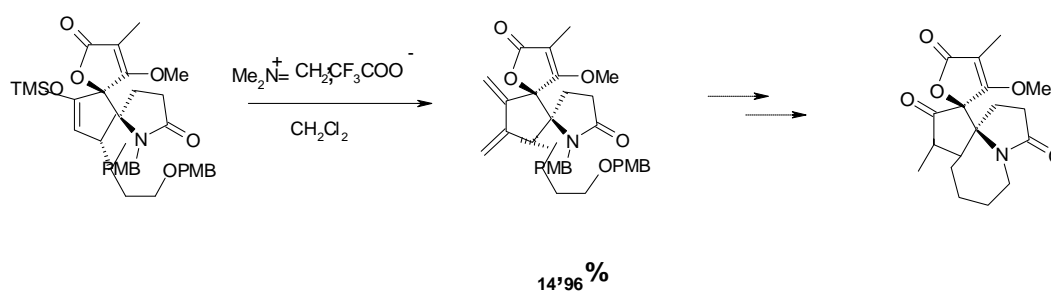


Schéma 17 : la synthèse des (\pm)-stemonamide et (\pm)-isostemonamide.

Il peut être utilisé dans des réactions avec des énamines de type :

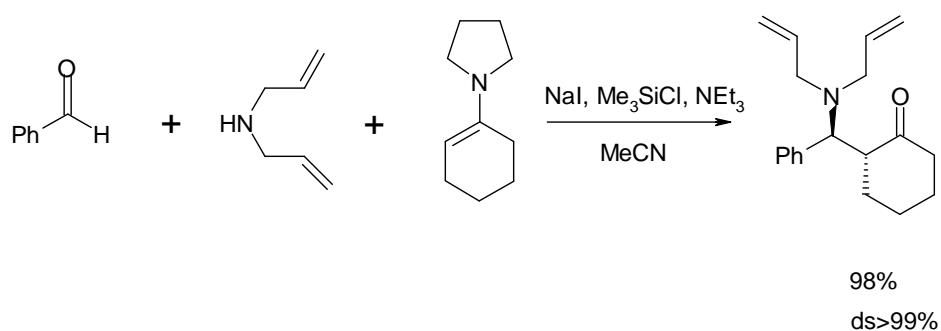


Schéma 18 : l'utilisation des sels d'iminium comme électrophiles.

c) Réaction de Mannich silylogue

Elle constitue en fait une version améliorée de la formation des sels d'iminium en présence de LiClO_4 et permet de réaliser des additions avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités [36] :

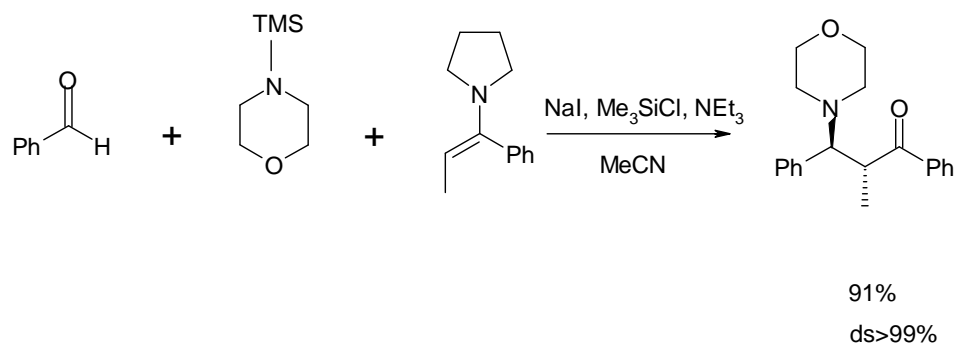


Schéma 19 : réaction de Mannich silylogue.

[32] Schreiber, J. ; Maag, H. ; Hashimoto, N. ; Eschenmoser, A. E. *Angew. Chem.* 83, 355 ; **1971**.

[33] Kinast, G. ; Tietze, L. F. *Angew. Chem.* 88, 261, **1976**.

[34] Ahond, A. ; Cave, A. ; Kan-Fan, C. ; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2707-2711, **1970**.

[35] Kende, A. S. ; Martin Hernando, J. I. ; Milbank, J. B. J. *Tetrahedron*, 58, 61-74, **2002**.

[36] Arend, M. ; Risch, N. *Synlett*, 974-976, **1997**.

I.2.3.2 Nucléophiles : composés carbonylés et leurs dérivés

a) Enols

Les aldéhydes et les cétones conduisent à des réactions d'aminométhylation très performantes avec des sels d'iminiums (notamment le sel de Kinast et Tietze, $\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+ \text{Cl}^-$). Ces conditions permettent par exemple des additions de composés stériquement encombrés de type :

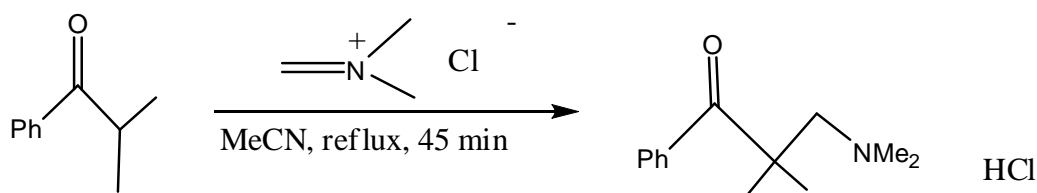


Schéma 20: l'énol comme nucléophile dans la réaction de Mannich.

b) Enolates

Les énolates sont plus nucléophiles que les énols et peuvent réagir avec des iminiums substitués. Ils sont également utilisés pour des aminoalkylations dont on désire contrôler la régiosélectivité *via* le contrôle dans la formation de l'énolate.

Enfin, l'utilisation d'un énolate chiral (grâce à la présence d'un sulfoxyde chiral par exemple) sur un aminal permet d'induire une diastéréosélectivité dans le couplage [37]:

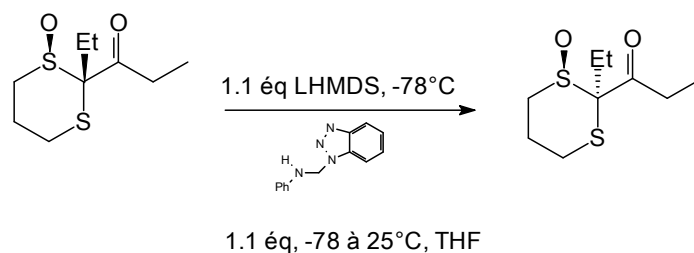


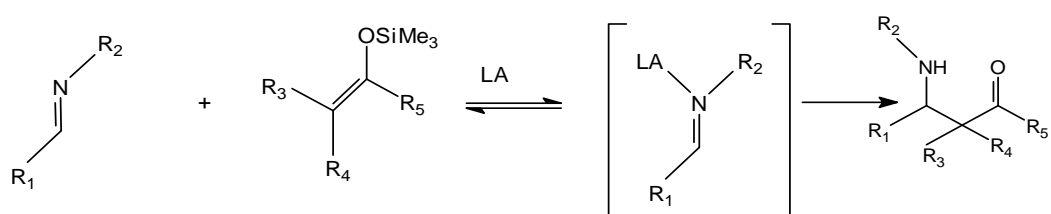
Schéma 21: l'emploi des énolates au lieu des énols donne une bonne diastéréosélectivité.

[37] Bulman Page, P. C. ; Allin, S. M. ; Collington, E. W. ; Carr, R. A. E. *J. Org.*

Chem. 58, 6902-6904, **1993**.

b.1) Les silyles énoles

Il a été démontré que les silyles énoles sont plus nucléophiles que leurs correspondants carbonylés pour la préparation des dérivés β -aminocarbonylés qui sont difficilement accessibles [38].



LA=acide de Lewis

Schéma 22: synthèse des silyles énoles.

Une autre méthode de synthèse des bases de Mannich via les dérivés silylés a été appliquée avec l'utilisation des sels d'iminium par conversion des cétones en silyles énoles [39].

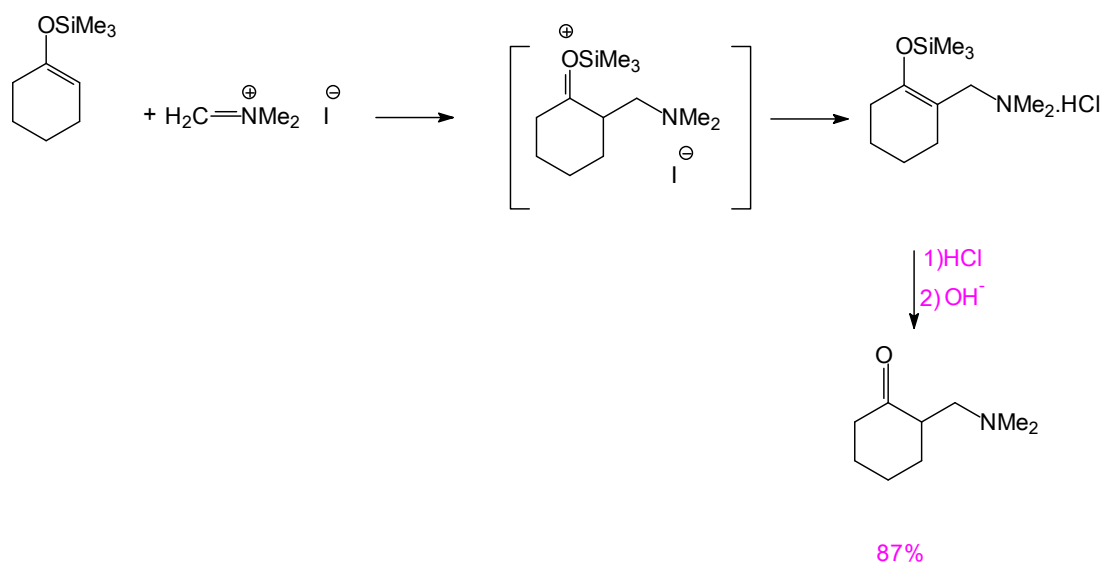


Schéma 23 : synthèse des bases de Mannich via les dérivés silylés.

[38] Tennant. G.in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2 Eds.: D. H. R. Barton, W. D. Ollis,p. 385, **1979**.

[39] Ahn. J, Ha H.-Y.-G., Synth. Commun., 25, 969, **1995**.

c) Ethers d'énols

c.1) Ethers d'énols silylés

Avec des iminiums préformés comme partenaires électrophiles, les éthers d'énols silylés permettent de réaliser des aminométhylations et alkylations avec de bons résultats et de bons contrôles de régio- et stéréo sélectivité.

c.2) Ethers d'énols boroniques

Grâce aux propriétés d'acide de Lewis du bore, l'utilisation d'éthers d'énols boroniques permet de réaliser la réaction directement sur des amins ou des *N*, *O*-acétals, même substitués.

Ainsi, il est possible de réaliser l'aminométhylation de cétones encombrées *via* leurs dérivés borés [40]:

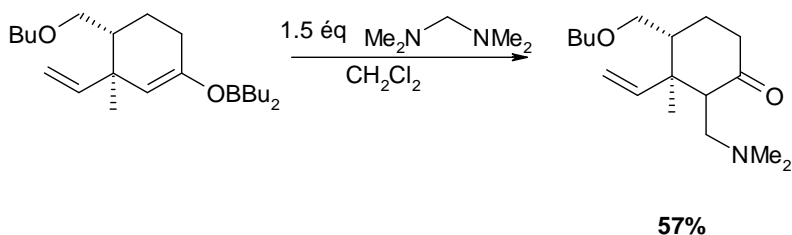


Schéma 24: aminoalkylations de cétones encombrées *via* leurs dérivés borés.

Et de réaliser des aminoalkylations diastéréosélectives :

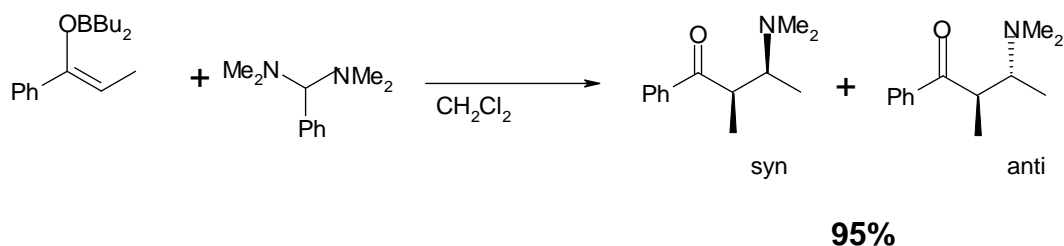


Schéma 25: aminoalkylations diastéréosélectives

[40] Nolen, E. G. ; Allocco, A. ; Vitarius, J. ; McSorley, K. *J. Chem. Soc. Chem.*

Comm. 1532-1533, **1990**.

d.Ethers vinyliques

Ils sont utilisés dans de nombreuses réactions avec le sel d'Eschenmoser et des benzotriazoles. Kobayashi utilise une version améliorée de cette méthode dans la synthèse totale de la fébrugine, un alcaloïde présentant une activité antimalariale (schéma 26). Les substrats réagissent dans l'eau avec de très bons rendements en présence d'un catalyseur combinant à la fois des propriétés d'acide de Lewis et de surfactant [41] :

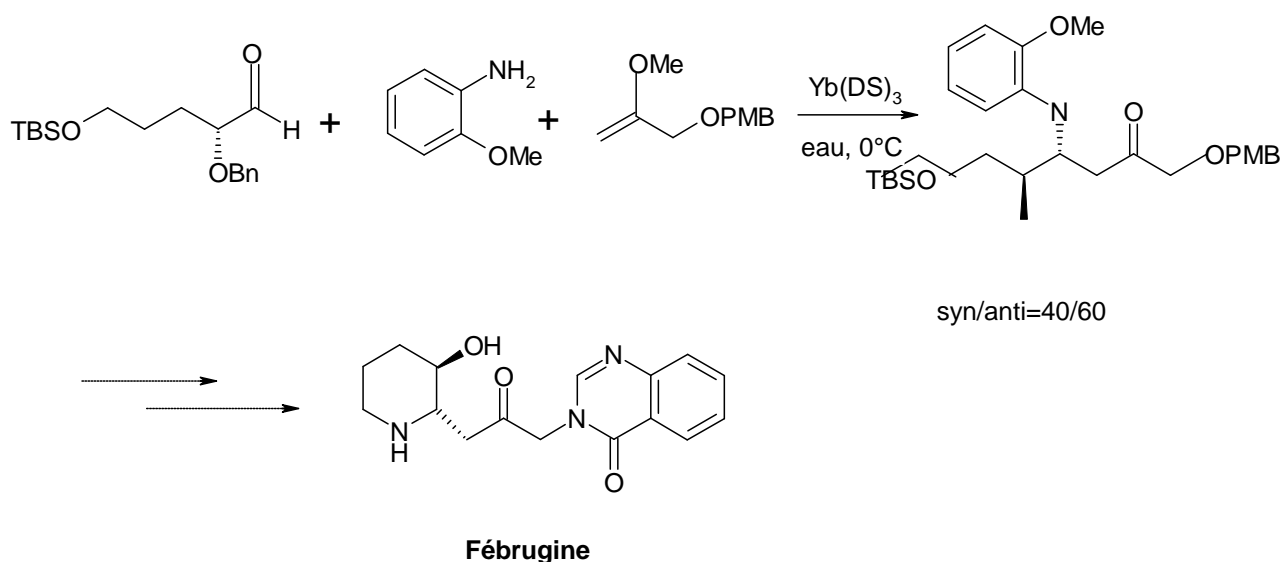


Schéma 26 : la synthèse de la fébrugine.

e) Enamines

Par manque de réactivité, les électrophiles tels qu'aminals, acétals et imines sont peu utilisés. En revanche, l'addition de sels d'iminium, même substitués, sur des énamines est particulièrement performante. Une très bonne diastéréosélectivité est observée dans certains cas [42]

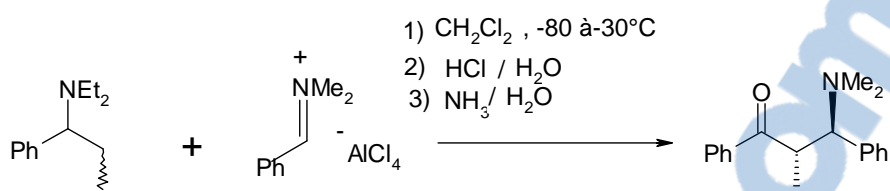


Schéma 27 : l'amélioration la diastéréosélectivité en utilisant l'énamine comme nucléophile.

L'emploi d'une énamine chirale permet alors de rendre la réaction énantiosélective :

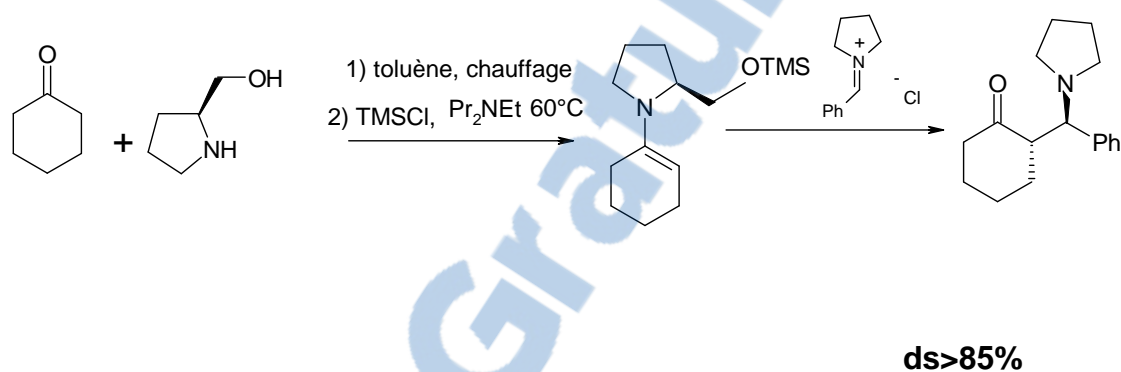


Schéma 28: l'emploi d'énamine chirale afin d'obtenir un produit énantiosélectif.

[41] Kobayashi. S ; Hueno. M , Suzuki. R , Ishitani. H, Kim. H. S, Wataya. Y. J.

Org. Chem. **64**, 6833-6841, **1999**.

[42] Fuks. R, King. S. D ,Viehe. H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 675, **1969**.

I.2.3.3 Nucléophiles: composés non carbonylés

Comme nous l'avons évoqué en introduction, l'amination des composés carbonylés a été étendue à d'autres nucléophiles. Le terme réaction de Mannich est ainsi utilisé aujourd'hui de manière générale pour toute amination de nucléophiles variés.

Le plus ancien est sans doute l'ion cyanure, utilisé dans la synthèse de Strecker des acides aminés [43]. Cette dernière met en jeu un aldéhyde, une amine (l'ammoniac dans la version originale) et le cyanure d'hydrogène (ou un équivalent). Les α -aminonitriles obtenus sont ensuite hydrolysés pour conduire aux acides aminés correspondants.

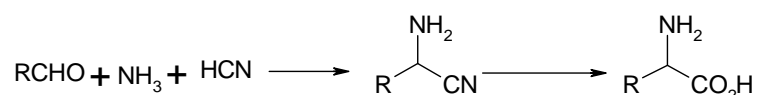


Schéma 29: synthèse de Strecker des acides aminés.

Cette réaction est utilisée à l'échelle industrielle et diverses versions asymétriques catalytiques ont été développées récemment [44]. Elles font de cette réaction une des méthodes actuelles les plus performantes pour la préparation asymétrique de dérivés d'acides aminés.

- Les nitroalcanes, après déprotonation, s'additionnent sur des imines pour conduire à des 1, 2-diamines, après réduction du nitro au SmI_2 [45].

[43] a) Kobayashi, S. ; Nakamura, Y. ; Matsubara, R. ; Kiyohara, H. *Org. Lett.*, **5**, 2481-2484, **2003**.

b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.*, **75**, 27, **1850**.

[44] revue récente de Yet : Recent developments in catalytic asymmetric Strecker-type reactions. Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed*, **40**, 875-877. **2001**.

[45] Adam, H. ; Anderson, J. C. ; Peace, S. ; Penell, A. M. K. *J. Org. Chem.*,

63, 9932-9934, **1998**.

- Les aromatiques riches tels que les dérivés de phénol, naphthol et aniline permettent de réaliser la réaction de Mannich aromatique. De nombreuses méthodes existent à l'heure actuelle. Citons néanmoins les travaux de Katritzky et Risch sur l'aminoarylméthylation de dérivés de β -naphthol et de phénol en présence d'iminiums préformés [46].

Plus récemment, une version sans solvant a été développée [47] :

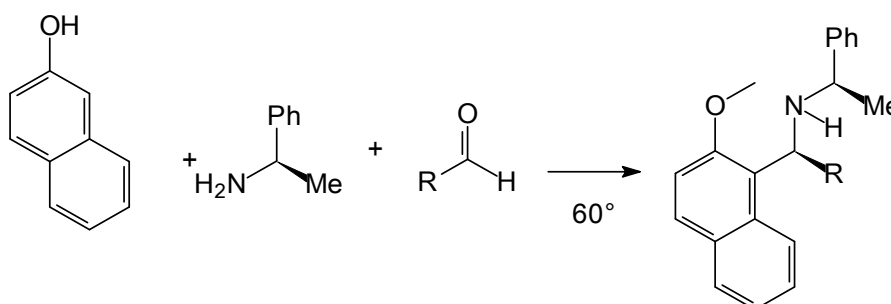


Schéma 30: réaction de Mannich sans solvant.

Les acides boroniques peuvent également subir des réactions d'aminoalkylation pour conduire à des α -aminoacides- β,γ -insaturés [48]:

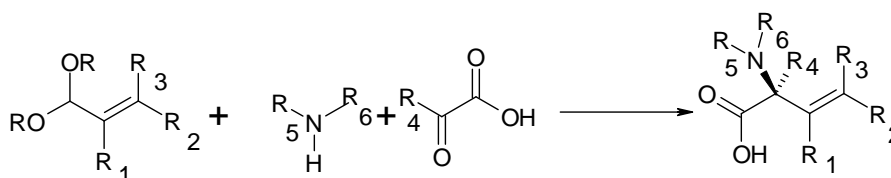


Schéma 31: synthèse des α -aminoacides- β,γ -insaturés via la réaction de Mannich.

- [46] a) Grumbach. H.J. , Arend. M, Risch. N. *Synthesis*, 883-887, **1996**.
 b) Katritzky. A. R , Abdel-Fattah. A, Tymoshenko. D. O. , Melyakov. S. A, Ghviriga. I, Steel. P. J. *J. Org. Chem.* 64, 6071-6075, **1999**.
- [47] Cimarelli. C, Mazzanti. G, Palmieri. G, Volpimi. E. *J. Org. Chem.* 66, 4759-4765, **2001**.
- [48] Petasis. N. A, Zavialov. I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 445-446, **1997**.

Cette réaction, baptisée borono-Mannich, a été mise au point par Petasis [49]. Dans sa version initiale, elle met en jeu un aldéhyde, une amine secondaire et un acide

boronique vinylique ou aromatique. Elle a ensuite été étendue à divers aldéhydes hétéroaromatiques [50] et mise au point en version diastéréosélective par le groupe d'Harwood [51] grâce à l'utilisation d'une morpholin-2-one chirale :

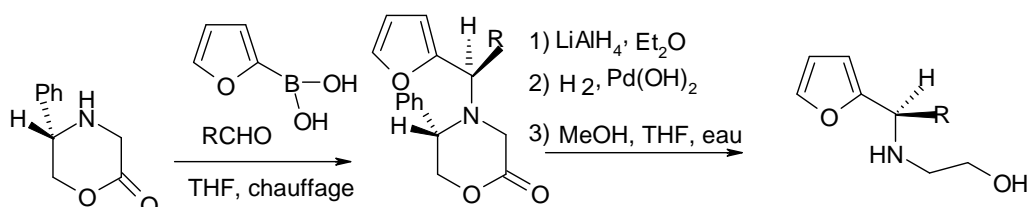


Schéma 32 : réaction borono-Mannich

La morpholinone est ensuite réduite, et la benzylamine obtenue est déprotégée en présence d'hydrogène et de palladium pour conduire à l'aminoalcool chiral désiré avec de très bons rendements. A noter enfin que des acides boroniques immobilisés sur résine (afin de permettre une préparation des acides boroniques plus aisée) et des amines elles aussi immobilisées sont utilisés dans une réaction de borono-Mannich de résine à résine [52].

[49] Petasis, N. A. ; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 583. Petasis, N. A ; Zaviyalov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 445-446, **1997**.

[50] Schlienger, N. ; Bryce, M. R. ; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* 41, 1303-1305, **2000**.

[51] Currie, G. S. ; Drew, M. G. B. ; Harwood, L. M. ; Hugues, D. J. ; Luke, R. W. A ; Vickers, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2982-2990, **2000**.

[52] Gravel, M ; Thompson, K. A. ; Zak, M. ; Bérubé, C. ; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* 67, 3-15, **2002**.

Les alcynes vrais subissent des aminoalkylations en présence de sels de cuivre (I) pour donner les amines propargyliques [53] :

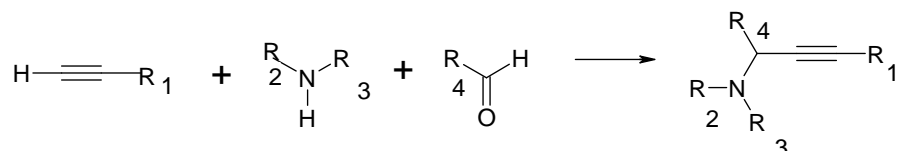


Schéma 33 : l'emploi du sel de cuivre pour avoir les amines propargyliques

I.2.3.4 γ -aminoalkylation de composés carbonylés

Cette réaction consiste à utiliser des nucléophiles qui sont les analogues α,β -insaturés des nucléophiles que nous venons de citer. Cette variante est aussi appelée réaction de Mannich vinylogue.

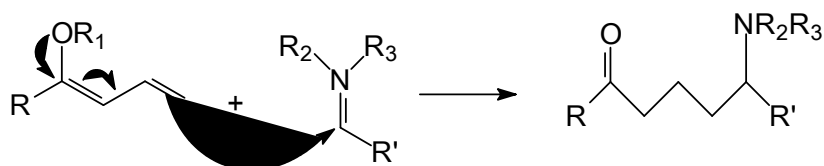


Schéma 34 : réaction de Mannich vinylogue.

[53] Cook. S. C, Dax. S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 797-802, 1996.

Une application intéressante est l'emploi de 2-alkoxyfuranes comme nucléophiles α,β -insaturés [54]. Il permet d'obtenir des adduits, dont la structure est présente dans divers produits naturels comme la (+)-croomine et les rugulovasines A et B :

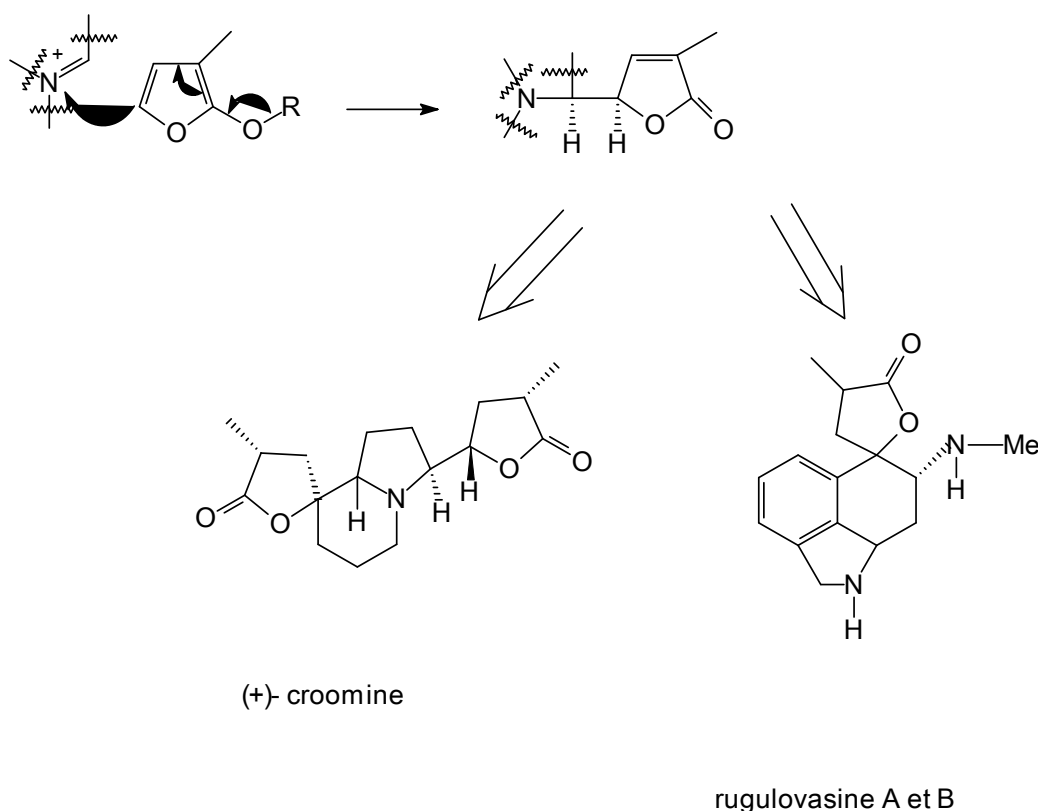


Schéma 35 : l'utilisation de 2-alkoxyfuranes comme nucléophile dans la réaction de Mannich.

I.2.3.5 Catalyses acides supportés:

L'emploi de catalyseurs acides supportés au lieu de l'acide acétique a beaucoup amélioré le rendement et les conditions opératoires. La synthèse de la β -amino carbonyle, en faisant réagir l'aniline avec le benzaldéhyde et la cétone en présence du sel de la polyaniline (PANI) a donné de bon rendement [55].

[54] a) Martin. S. F, Barr. K. J. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 3299, **1996**.

b) Martin. S. F, Liras. S. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 5426, **1993**.

[55] Srinivasan .P ,Amalraj. J, Chellachamy. A.A ,Viadya Jayathirtha. R,
J.Molec.catalysis A: Chemical 218, 47-53, **2004**.

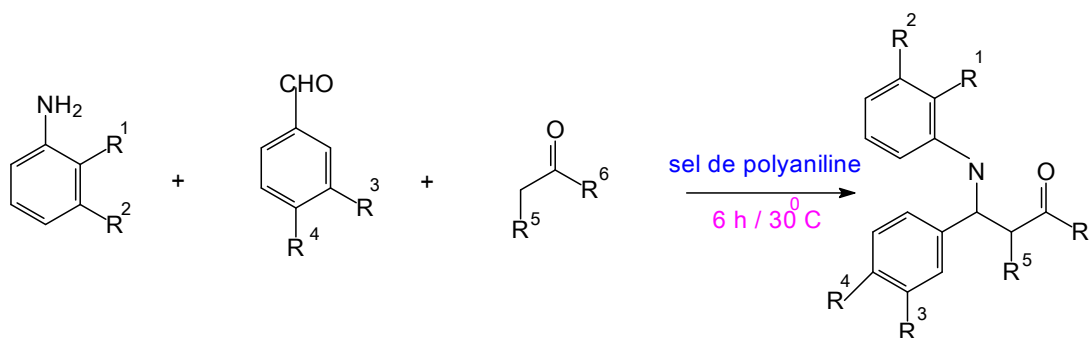


Schéma 36: l'emploi du sel de PANI comme catalyseur pour synthétiser les bases de Mannich.

On trouve aussi la préparation des dérivés de l'imidazopyridine par action de la 2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine sur le formol et des amines secondaires en présence du PANI-HCl [56].

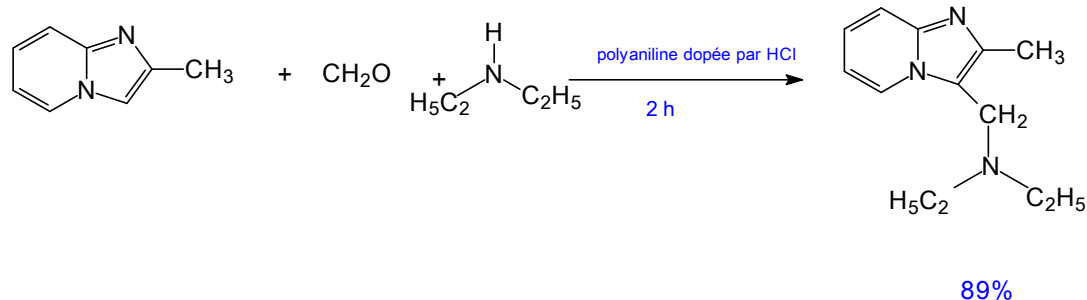


Schéma 37 : réaction de Mannich en présence du sel de pani dopé avec la 2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine comme nucléophile.

I.2.3.6 Réaction aux micro-ondes

L'étude de Torenus et ses collaborateurs confirme les avantages d'irradiation micro-onde (réduction du temps de réaction, augmentation du rendement) [57]

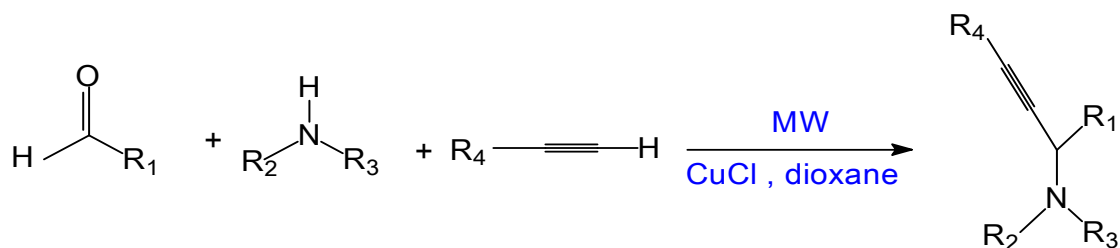


Schéma 38: réaction de Mannich avec l'alcyne comme nucléophile.

Sharifi et coll ont réalisé une étude comparative entre l'irradiation micro-onde et le chauffage classique [58] :

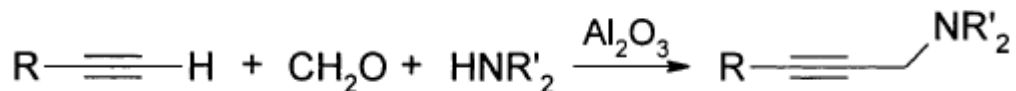


Schéma 39: la même réaction avec l'Al₂O₃ au lieu du chlorure de cuivre.

Tableau 5 : résultat du groupe iranien.

Alcyne (R)	Amine secondaire	Rendement %	
		Chauffage classique	Activation micro-onde
Ph	HNEt ₂	83	87
Ph	HNBu ₂	86	81
Ph	Pipéridine	95	92
Ph	Morpholine	86	91
Ph	HN(CH ₂ ph) ₂	86	88
Ph	HN(i-pr) ₂	73	70
Ph	HNMeph	83	80

[56] Benkhettaf. N, mémoire de magister **2007** université de Béchar

[57] Nicholas .E.L, Hanna. M.T –Microwave assisted Mannich type three component reactions. Molecular. Diversity., 7, 135-144, **2003**.

[58] Sharifi .A, Farhagien .H, Naimi. J-Microwave assisted Mannich reaction of terminal Alkynes on alumina-Monatshefte Fur Chemie. 133, 199-204 , **2002**.

I.3 La réaction de formylation :

I.3 .1 Introduction :

la formylation est une réaction dans laquelle un composé organique est fonctionnalisé par un groupe formyle (-CH = O), menant à la synthèse d'un aldéhyde.

I.3.2 méthodes de formylation :

I.3.2. 1 réaction de Vilsmeier-Haack

Cette réaction est une méthode classique de formylation de cycles aromatiques en présence de POCl_3 et d'un formamide disubstitué (souvent le DMF) (Schéma 40). Elle peut être appliquée à des cycles aromatiques variés : phénols, anilines, indoles...

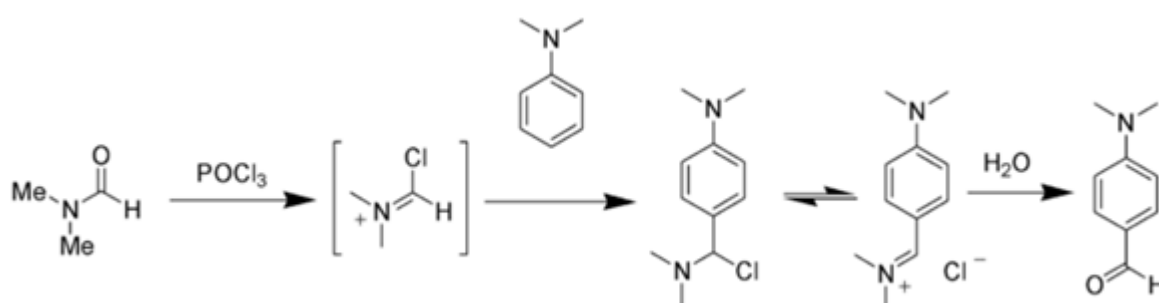


Schéma 40 : réaction de Vilsmeier-Haack

L'antracène peut être formylé exclusivement en position 9 (schéma 41). [59]

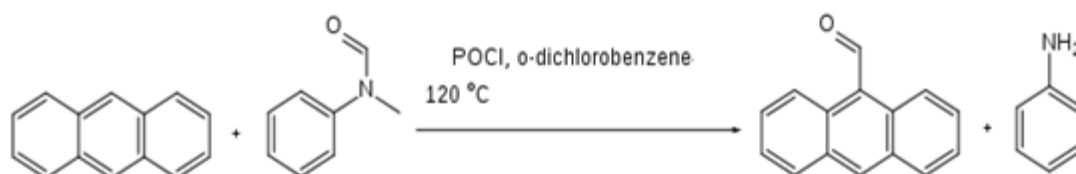


Schéma 41 : formylation de l'antracène.

[59] Fieser. F.L, Hartwell. J. L, Jones. J. E, bois. J. H; formylation d' anthracène Org. Syn. 3. 98 .1955.

a) Mécanisme réactionnel :

La réaction de l'amide avec l'oxychlorure de phosphore produit un électrophile iminium. La suite de substitution électrophile aromatique produit un ion iminium intermédiaire, qui est hydrolysé pour donner la cétone ou aldéhyde aryle désiré . [60]

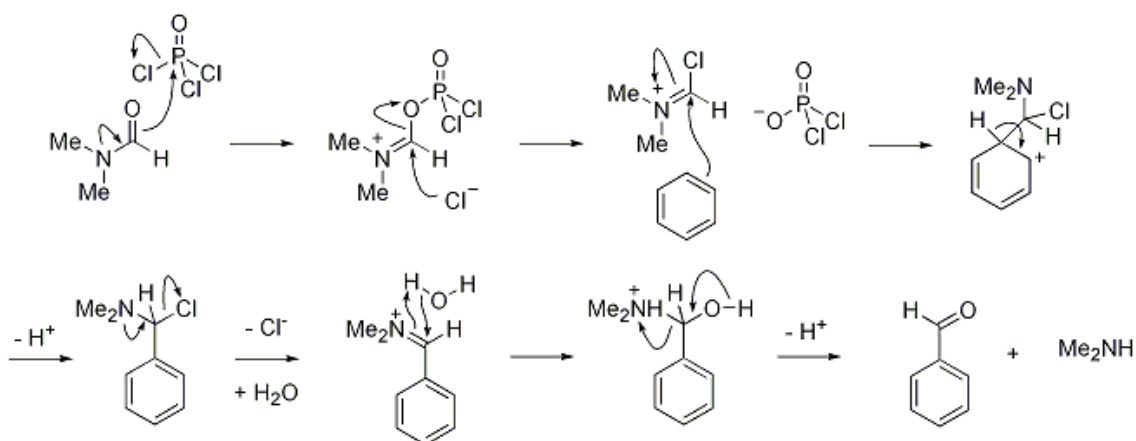


Schéma 42 : mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Hack.

b) Applications

Une application récente de cette réaction est une nouvelle voie de synthèse de tris (4-formyl) amine [61] à partir de la triphénylamine (un rendement médiocre 16% par des procédés connus). Ces auteurs ont constaté que ce faible rendement est causé par la désactivation de l'anneau benzénique qui n'a pas réagi par les groupes imines sur les deux autres groupes phényles dans la troisième étape de formylation. Cette équipe a modifié le procédé, ils ont commencé par la synthèse du composé di-imine suivie d'une hydrolyse qui conduit à un composé di-formylé puis une formylation distincte pour donner le composé tri substitué (tri-formylé) avec un rendement de 95%.

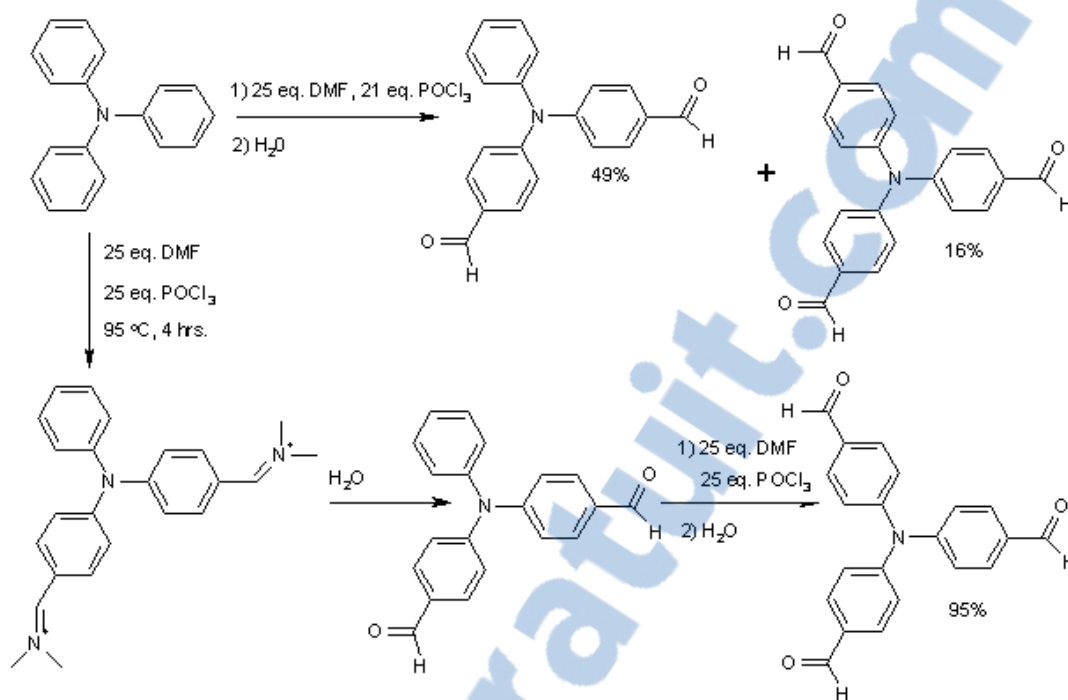


Schéma 43: application de la réaction de vilsmer-hack.

I.3.2.2 La réaction de Koch-Gattermann dans cette réaction le monoxyde de carbone et l'acide chlorhydrique sont utilisés in situ avec un catalyseur de Friedel-Crafts (AlCl₃) pour produire un benzaldéhyde synthétisé à partir d'un dérivé du benzène en une seule étape[62]. Le benzaldéhyde et nombreux aldéhydes aromatiques sont facilement synthétisés en faisant recours à cette réaction. La présence de traces de chlorure de cuivre (I) est nécessaire.

[60] Vilsmeier. A ; Haack. A. Ber, 60, 119.1927.

[61] Mallegol. T, Gmouh. S, Meziane. M. A. pratique et efficace de synthèse de Tris (4-formyl) amine .éd Olivier Mongin Synthèse. **2005**.

[62] Jack. L. J. Réactions Nom: Une collection de mécanismes réactionnels détaillés 2e éd.Springer . **2003**.

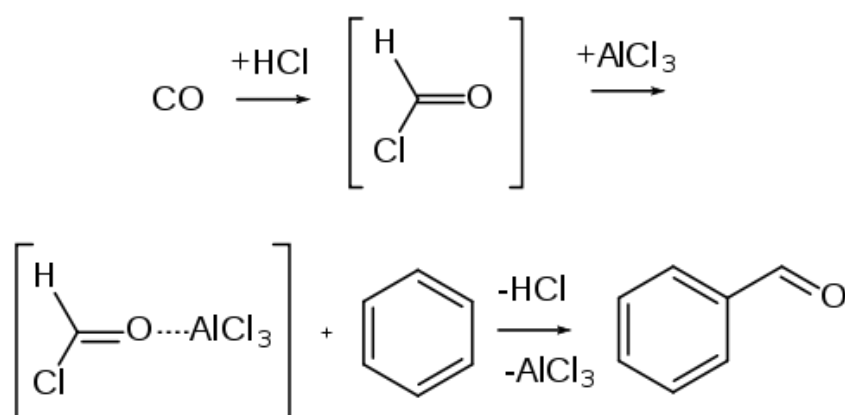


Schéma 44 : mécanisme de la réaction de Koch gattermann

l'exemple est la conversion du toluène en *p*-tolualdéhyde . [63]

I.3.2.3 La réaction Sommelet est une réaction organique dans laquelle un halogénure de benzyle est converti en aldéhyde [64-65] . La réaction de Sommelet implique l'oxydation du groupe chlorométhyle (-CH₂Cl) en un groupe aldéhyde par l'utilisation d'hexaméthylènetétramine (C₆H₁₂N₄), puis hydrolyse en milieu acide (pH 3 à 6,5).

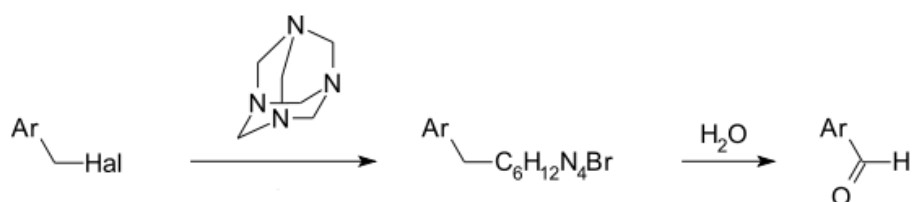


Schéma 45: réaction de Sommelet.

[63] Coleman. H. Org. Synth. 2. 583. **1943**.

[64] Ernest .E, Campaigne. R., *Organic Syntheses*, vol. 33, p 93, **1953**.

[65] Michael. B. Smith et Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry* :
Reactions Mechanisms and Structure.éd Wiley & Sons. **2007**.

a) Applications

La réaction s'est révélée utile pour la préparation des aldéhydes à partir d'amines et des halogénures. Différents types d'hétérocycliques, des aldéhydes et des amines ont été préparés

Bakhta et ses collaborateurs ont fait réagir l'hexaméthylène tétramine sur le 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine au reflux du chloroforme suivi d'une hydrolyse du sel intermédiaire, pour obtenir la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine **9** avec un rendement de 25% (schéma 46) [6].

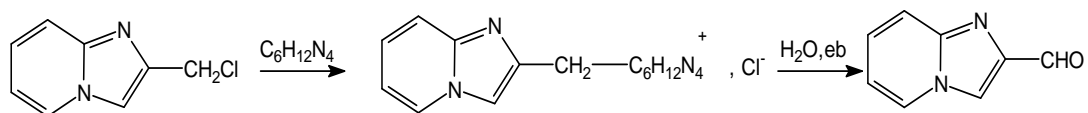


Schéma 46 : synthèse de la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine.

Bakhta et ses collaborateurs ont fait réagir l'hexaméthylène tétramine sur le 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine au reflux du chloroforme suivi d'une hydrolyse du sel intermédiaire, pour obtenir la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine **9** avec un rendement de 25% (schéma 47) [6].

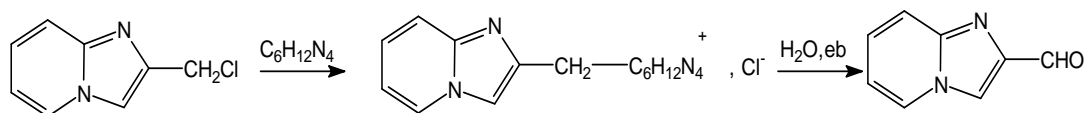


Schéma 47 : synthèse de la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine.

I.3.2.4 La réaction de Reimer-Tiemann C'est une méthode de formylation des phénols (Schéma 48). Elle met en jeu du chloroforme en présence d'une base forte (soude ou potasse) conduisant à des rendements moyens (50 à 70%) [66].

[66] Wynberg. H. . *Org. Syn*, 2, 769-775. **1991**.

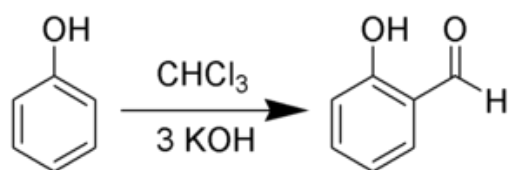


Schéma 48 : la réaction de Reimer-Tiemann.

a) Mécanisme réactionnel :

Le chloroforme réagit avec une base forte pour former le carbanion chloroforme, qui sera rapidement alpha-éliminé pour donner le dichlorocarbène qui réagit dans la position ortho du phénate à fin d'obtenir le phénol substitué dichlorométhyle. Après hydrolyse basique, le produit désiré est formé.

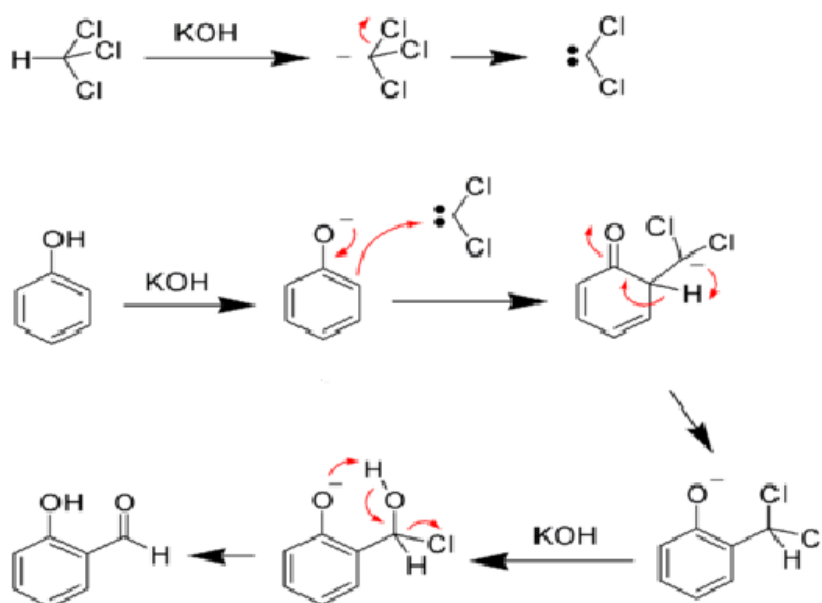


Schéma 49 : mécanisme réactionnel de la réaction de Reimer-Tiemann .

[6] saleh. b.Synthèse et pyrrolisation de nouveaux hétérocycles dérivés de l'imidazo [1,2-a]pyridine. Application dans l'inhibition de la corrosion acide et bactérienne. Thèse de magister de l'IAP.2001.

b) Application :

Vuong et coll ont appliqué cette réaction en vue de l'obtention de l'aldéhyde (schéma 50) avec un rendement moyen (46%) [67].

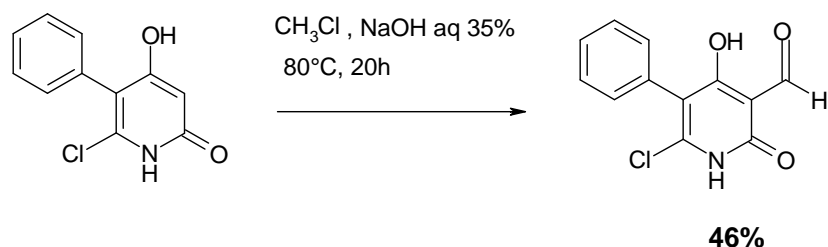


Schéma 50: application la réaction de Reimer-Tiemann.

I.3.2.5 formylation Rieche : dans cette réaction les substrats sont encombrés stériquement, par exemple mésitylène. Elle est catalysée par le tétrachlorure d'étain [68] .

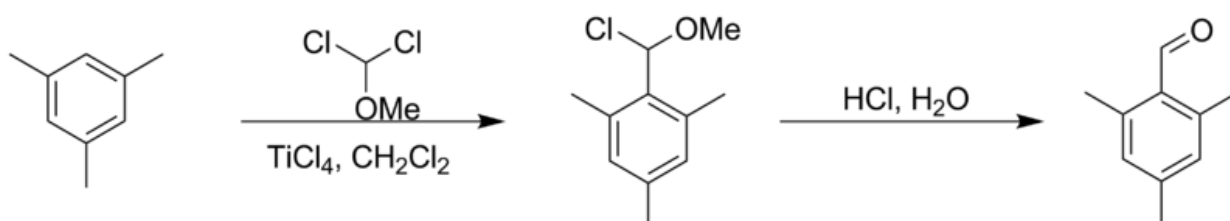


Schéma 51 : formylation de mésitylène

[67] Vuong .S, synthèse totale d'inhibiteur de phosphatases, thèse de doctorat, **2008**.

[68] Rieche. A, Gross. H, Höft. E. chem. Ber. 93, 88-94, **1960**.

I.3.2.6 La réaction Duff ou hexamine formylation aromatique Cette synthèse a été utilisée pour la première fois afin de synthétiser le benzaldéhyde par action de l'hexamine [69]. Le produit de la réaction initiale est l'iminium $\text{CH}_2^+ \text{NR}_2$ qui est ensuite hydrolysé pour donner l'aldéhyde.

a) Application : Parmi les exemples on trouve la synthèse de 3,5-Di-tert-butylsalicylaldéhyde

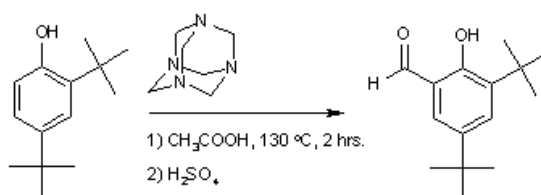


Schéma 52 : synthèse de la 3,5-Di-tert-butylsalicylaldéhyde.

et la synthèse de syringaldéhyde :

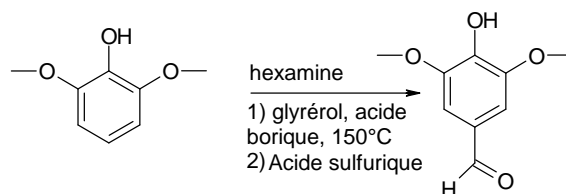


Schéma 53: la synthèse de syringaldéhyde.

b) Mécanisme réactionnel : Le mécanisme de la réaction affichée ci-dessous [65] montre étape par étape comment l'hexamine réagit avec le substrat aromatique par une série d'équilibres. Au départ, l'intermédiaire ionique iminium plus le cycle aromatique conduit à un intermédiaire à l'état d'oxydation d'un benzylamine. Une réaction d'oxydoréduction intramoléculaire s'ensuit alors. Dans l'étape finale, l'atome d'oxygène est fourni par l'eau selon l'hydrolyse acide.

[69] Duff. J. Bills. C. *J. Chem. Soc.* 276. **1945.**

[65] Michael. B. Smith et Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry :*

Reactions Mechanisms and Structure. éd Wiley & Sons. **2007.**

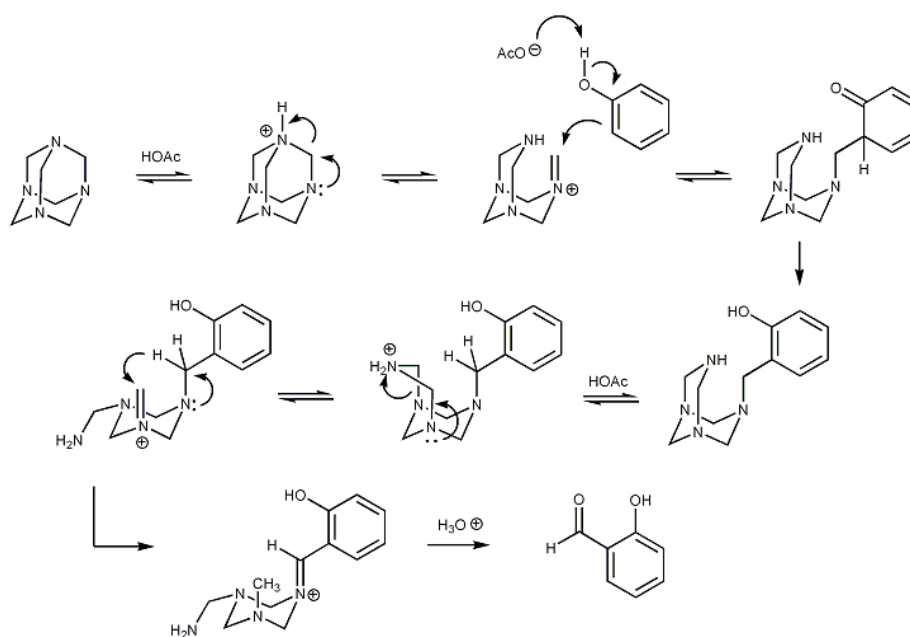


Schéma 54 : mécanisme réactionnel de la réaction de Duff..

I.3.2. 7 Réaction de Bodroux-Chichibabin :

La synthèse d'aldéhyde de Bodroux-Chichibabin est une réaction chimique permettant de convertir un organomagnésien mixte en aldéhyde de chaîne carbonée plus longue. Dans cette réaction, l'organomagnésien réagit avec l'orthoformiate d'éthyle pour donner un acétal qui est ensuite hydrolysé en aldéhyde [70] :

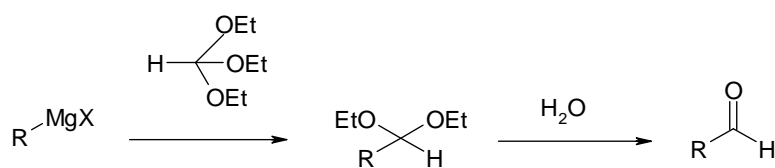


Schéma 55 : réaction de Bodroux-Chichibabin

[70] Smith. L. I, Bayliss. M., *J. Org. Chem.* 6. 437. 1941.

Un exemple de cette réaction est la synthèse du n-hexanal [71] :

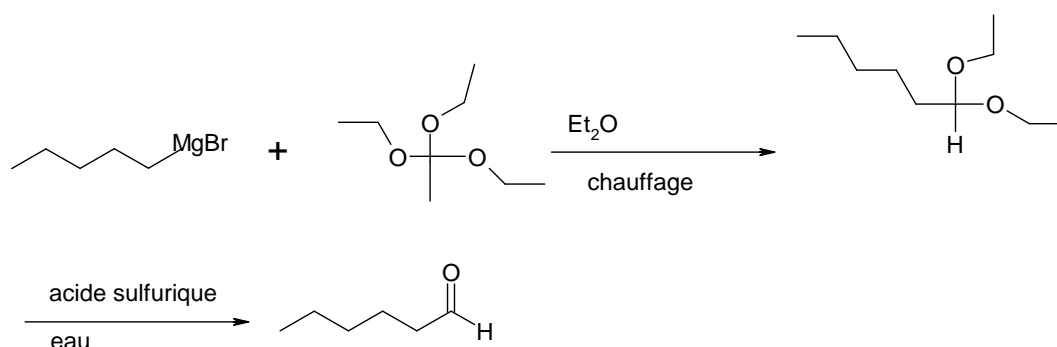


Schéma 56: application de la réaction de Bodroux-Chichibabin

I.4 Synthèse des chalcones

I.4.1 Introduction

L'addition du carbone en alpha de la fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) énonolisable sur un dérivé carbonylé est appelée la réaction d'aldolisation. Cette réaction permet de former des liaisons carbone-carbone. A l'issue de cette réaction d'aldolisation/de cétoalisation, on obtient un aldol/cétoal. Les chalcones sont des précurseurs d'une large gamme des substances bioactives : anti-inflammatoires [72], anti-pyritiques [73], antifongiques [74], antibactériens [75], anti-cancéreux, analgésiques [73].

[71] Bryant . B .G. *Org. Synth.* 2, 323. **1943**.

[72] Fedele. M, Chimenti. F, Bolasco .A, Bruna. Eur. J. Med. Chem, 34, 245-254. **1999**.

[73] Leon. D. E, Alcaraz.J, Dominguez. M, ;,Charris J.N , Terencio .J. J . C. Res , 52, 246. **2003**.

[74] Boeck . P, Alves .B.F, Leal. C. P, Rosendo. A.Y, Valdir Cechinel .F, Eduardo. c ,TorresS, Bioorg. Med. Chem, 14. 1538-1545. **2006**.

[75] Modzelewska .A, Catherine .P, Geetha. A, Davidson. N.E., Peng. H , Khan. R, Bioorg. Med. Chem, 14, 3491-3495. **2006**.

I.4.2 mécanisme

Cette réaction peut être catalysée soit par une base soit par un acide [76].

I.4.2.1 Catalyse basique

Lors d'une catalyse basique, en premier lieu il se forme un anion énolate. Suite à cette étape il y aura une addition nucléophile de l'anion sur un autre dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde).

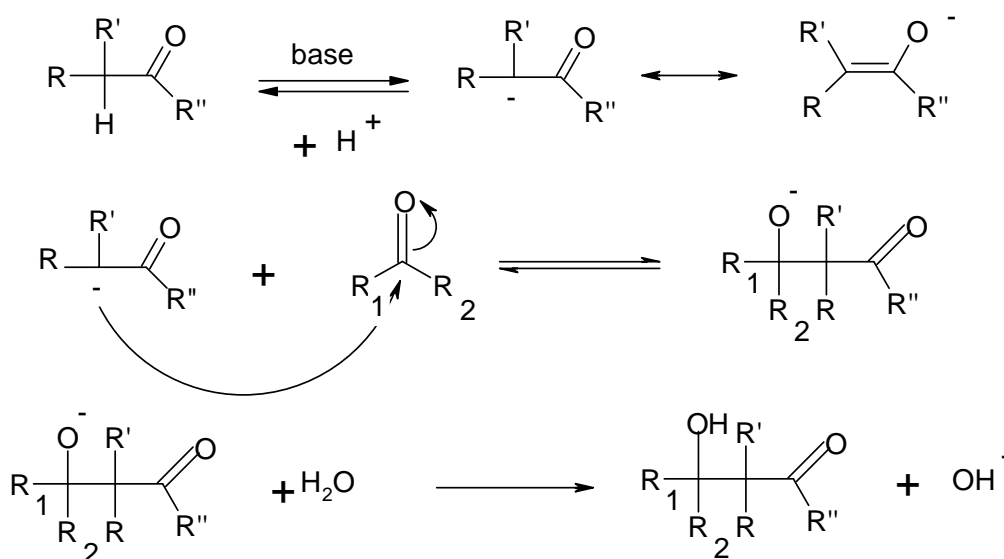


Schéma 57 : mécanisme réactionnel en milieu basique.

I.4.2.2 catalyse acide

l'un des dérivés carbonylés est sous forme énolique et joue le rôle de nucléophile. l'autre intervient comme électrophile, l'électrophilie du carbonyle est renforcée par protonation. En milieu acide, la condensation est en général suivie d'une déshydratation, appelée crotonisation.

[76] Franklin. S, Paterson .I, *Contemp. Org. Syn.*, 1, 317-338. **1994**.

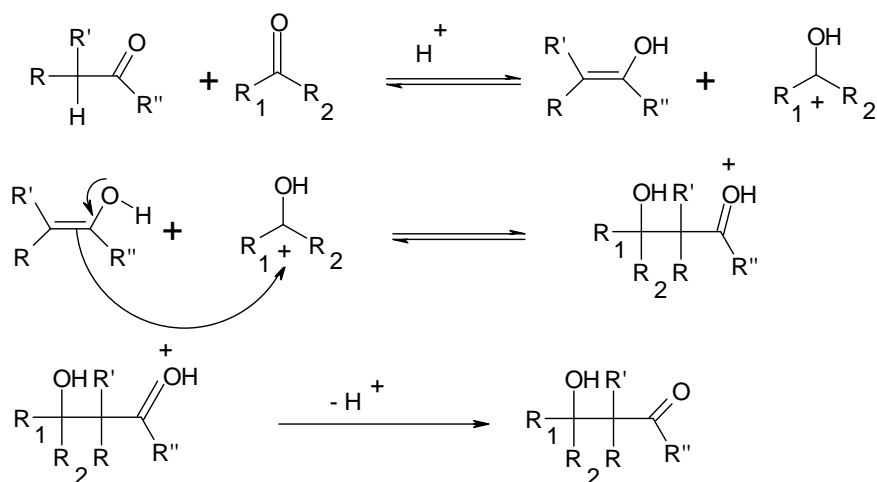


Schéma 58 : mécanisme réactionnel en milieu acide.

I.4.3 Applications et intérêt:

I.4.3.1 Condensation aldolique du furfural avec l'acétone

Cette condensation permet d'obtenir un produit à haute valeur. Le 4-(2-furyl)-3-butén-2-one est utilisé comme arôme dans plusieurs industries [77].

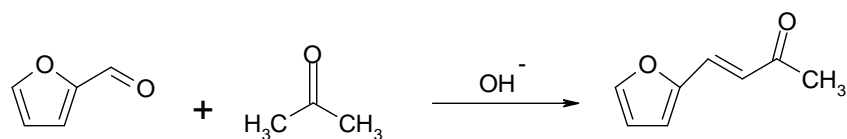


Schéma 59 : la synthèse du 4 -(2-furyl)-3-butén-2-one.

[77] Fakhfakh .N, Cognet. P, Cabassud .M..J .Soc. Chim .Tuni, 8, 203-218, **2006**.

I.4.3.2 l'activité sédative du chalcone :

La chalcone xanthohumol est l'un des constituants du houblon *Humulus lupulus* L. Il appartient à la famille des Cannabinaceae et pousse dans les zones de climat tempéré du monde. L'utilisation thérapeutique du houblon date du XIXème siècle. Le houblon est reconnu pour ses activités sédatives, bactériostatiques et bactéricides, diurétiques ainsi que oestrogéniques [78].

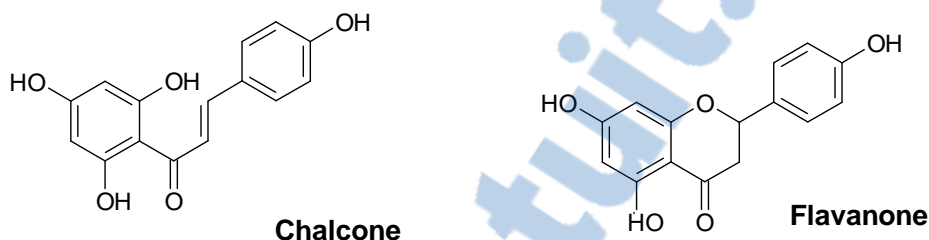


Schéma 60 : les deux constituants principaux du houblon.

I.4.3.3 Synthèse des α, α' - bis(benzylidène substitués) cycloalcanones sous irradiation micro-onde et sans solvant :

La réduction du temps de la réaction de quelques heures à quelques minutes, la simple manipulation, l'augmentation des rendements, la possibilité de travailler sans solvant et la régiosélectivité ont amené Abbas et ses collaborateurs à préparer une série de chalcones suivant cette technique [79]. La condensation des cétones cycliques avec des aldéhydes aromatiques sous irradiation micro-onde, sans solvant abouti aux α, α' - bis (benzylidène substitué) cycloalcanones (schéma 61):

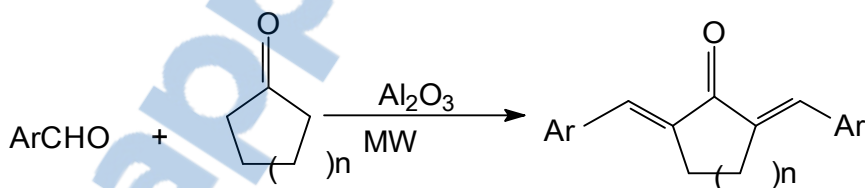


Schéma 61: synthèse des α, α' - bis (benzylidène substitué) cycloalcanones sous activation micro-onde .

[78] BARBEAU. N, NIO .C, EFSTATHIOU .T. Identification et quantification des prenylflavonoides du Honblon par HPLC. Hi Europe, **2002**.

[79] Esmaeili .A. A, Mehri .S, Kazemi .F. Monatshefte Fur Chemie, 136, 571-576. **2005**.

Les différents produits de synthèse sont répertoriés dans le tableau 6.

Tableau 6: conditions opératoires.

composé n°	N	Ar	Temps de réaction (min)	Puissance	Rendement (%)
1	1	C ₆ H ₅	1	80	98
2	1	2-furyl	0.5	100	92
3	1	p-CH ₃ OC ₆ H ₅	2.5	100	95
4	1	m-CH ₃ OC ₆ H ₅	3	100	99
5	1	p-CH ₃ C ₆ H ₅	2	60	98
6	1	o-ClC ₆ H ₅	2	80	98
7	2	C ₆ H ₅	3	100	97

I.4.3 .4Synthèse de 1-(2,5-dihydroxy phényle)-3-(3,5-diisopropyl 4-hydroxy phényle) 1-one-2-ene propane sous stimulation sonochimique :

La condensation aldolique de la 2,5-dihydroxyacétophénone avec la 3,5-diisopropyle 4-hydroxybenzaldéhyde par stimulation sonochimique dans l'alumine donne le 1-(2,5-dihydroxy phényle)-3-(3,5-diisopropyl 4-hydroxy phényl) 1-one-2-éné propane (schéma 62) [80] :

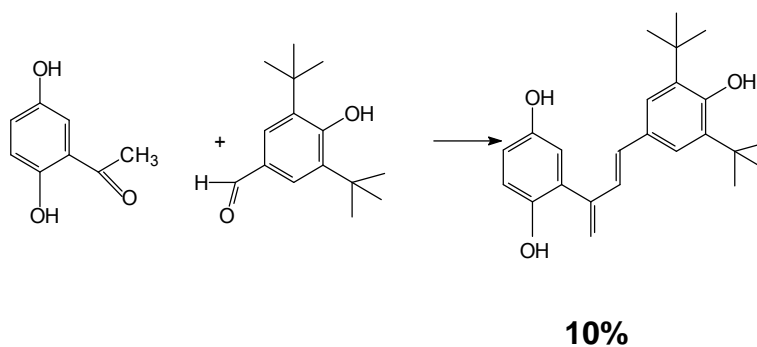


Schéma 62 : synthèse 1-(2,5-dihydroxy phényle)-3-(3,5-diisopropyl 4-hydroxy phényl) 1-one-2-éné propane par activation sonique

[80] Shen.J .W, Cheng. T.L, Tsao. L. Ti, Weng .J.R, Lin. C. N. Eur.J.Med.Chem. 40, 103-112. **2005**.

Conclusion:

Les imidazo[1,2-a]pyridines possèdent des activités biologiques très intéressantes puisque décrits comme antiviraux, antibactériens, inhibiteurs de Kinase, voire comme ligands permettant la détection des plaques β - amyloïdes dans le cerveau. Ils constituent également une nouvelle classe d'antagonistes non peptidiques de la Bradykinine B₂.

La réaction de Mannich souffre de nombreuses limitations :

- Des temps de réaction prolongés conduisent souvent à la formation de produits secondaires indésirables (par élimination d'amine suivie d'une attaque d'un second énol).
- En cas d'utilisation d'une amine primaire, il y a risque de polyaminométhylation.
- Sur les carbonyles possédant plusieurs H acides en α , des polyadditions peuvent survenir.

L'utilisation d'électrophiles (sels d'iminiums ou imines) ou de nucléophiles (énolates, éthers d'énols, énamines) plus réactifs, souvent préformés. Ces méthodes permettent, d'éviter la plupart ses inconvénients

La fonctionnalisation d'un composé organique par un groupe formyle peut être

effectuée par plusieurs types de réaction à savoir : réaction de Koch-Gattermann , Vilsmeier-Haack, Reimer-Tiemann, Bodroux-Chichibabin et Sommelet.

L'aldolisation est une réaction à la fois simple, facile à manipulée et elle donne des bons rendements. Les chalcones sont des synthons de synthèse de plusieurs substances bioactives (anti-inflammatoires, anti-pyritiques, antifongiques, antibactériens, anti-cancéreux, analgésiques).

Références Bibliographiques:

- [9] Colletti , Samuel, K.; Schmatz, D. M.; Schawartz, C. D.; Shoop, .; W. L.; Thompson, C. M.; oherty, J. B. J. Med. Che, 46, 349. **2003**.
- [10] Zhuang, Z. -P.; Kung, M. -P.; Wilson, A.; Lee, C. -W.; Plossl, K.; Hou, C.; Holtzman, D. M.; Kung, H. . F. J. Med. Chem, 46, 237. **2003**.
- [11] Tschichibabin, A.E. Ber, 58, 1704. **1925**.
- [12] Ghezali .S., thèse de doctorat en chimie organique, Aix Marseille. **1993**.
- [13] Krönke, F ; Kichkofen, B ; Thomas, C. Chem. Ber, 88,1117. **1955**.
- [14] a. Reynaud .P., Manderau .J.et Delaby .R., C.R.Acad.sci, 247,2159. **1958**.
b. Reynaud .P., Manderau. J.et.Moreau .R.C,C.R. Acad .Sci , 251, 2992. **1960**.
c. Delaby .R., Manderau .J.et Reynaud .P., Bull.soc.chim, 247 ,2065 . **1961**.
d. Reynaud. P., Manderau. J.et Morceau. R.C.,C.R.Acad.Sci., 257,3434. **1963**.
- [15] Paolini J.P ; Robins R.K ; j. Heteroc. Chem , 2, 53. **1965**.
- [16] Teulade J.C. ; Escale R. ;Rossi j.C. ;Chapat J.P. ;Grassy G. Payard M. Aus. j. Chem. 35, 1767,**1982**.
- [17] a. Dimorth O., Ann. Chem, 364, 183.**1909**.
b. Dimorth O., Micheils W., Ann.Chem.459.39. **1927**.
- [18] Arriau J., Chalvet O., Dargelos A. et Maury G., J. Heteroc. Chem.6, 1013, **1974**.
- [19] Paudler w. w. et Blewitt H. L., Tetrahedron, 21, 353. **1965**.
- [20] Blewitt H. L. ,Special Topics in Heterocyclic Chemistry. Eds A. Weiss-berger et E. C. Taylor **1977**.
- [21] Teulade J. C.; Escale R. ;Rossi j.C. ;Chapat J.P et Girrard. Bull. Soc. Chim. Fr. II. 529. **1979**.
- [22] a) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Tetrahedron Lett. **2002**, 44, 6265. b) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Tetrahedron Lett.**2003**, 45, 3193. c) El Kazzouli, S.; Berthault, A.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Lett. Org. Chem. **2005**, 2, 184.

- [23] Chavignon.O., réaction d'hétérocyclisation en séries imidazoaziniques et naphtyriniques : pyrrolisation, pyrazolisation et imidazolisation. Thèse de doctorat en chimie organique, Clemond Ferrand. **1991**.
- [24] . Teulade J. C, Gueilford A., Viols H., Chapat J. p, Perly B.et Dauphin G., J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 11. **1989**.
- [25] Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 1044-1070 ,**1998**.
- [26] Joseph G. Lambardino; Med. Research laboratories, Chas P. Fizer et ca, Inc, Groton, Connecticut.**1965**.
- [27] Stankovicova H, Fabian W.M.F,Lacova M. *Molecules*, 1, 223-235, **1996**.
- [28] Katritzky A.R; Rachwal S;Hitchings G.*Tetrahedron.* 47,2684-2687. **1991**.
- [29] Enantiosélective synthesis of β -amino Acids, Ed:E.Juarist, **1997**.
- [30] Cole D. C, *Tetrahedron*, 50, 9517; **1994**.
- [31] Cozzi P. G., Simone B. Di, A. Umani-*Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1044 \pm 1070 1067.**1998**.
- [32] Schreiber, J. ; Maag, H. ; Hashimoto, N. ; Eschenmoser, A. E. *Angew. Chem.* 83, 355 ; **1971**.
- [33] Kinast. G. ; Tietze, L. F. *Angew. Chem.* 88, 261, **1976**.
- [34]Ahond, A. ; Cave, A. ; Kan-Fan, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2707- 2711, **1970**.
- [35] Kende. A. S. ; Martin Hernando. J. I. ; Milbank, J. B. J. *Tetrahedron*, 58, 61-74, **2002**.
- [36] Arend. M. ; Risch. N. *Synlett*, 974-976, **1997**.
- [37] Bulman Page, P. C. ; Allin, S. M. ; Collington, E. W. ; Carr, R. A. E. *J. Org. Chem.* 58, 6902-6904, **1993**.
- [38] Tennant. G.in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2 Eds.: D. H. R. Barton,

- W. D. Ollis, p. 385, **1979**.
- [39] Ahn. J, Ha H.-Y.-G., *Synth. Commun.*, 25, 969, **1995**.
- [40] Nolen, E. G. ; Allocco, A. ; Vitarius, J. ; McSorley, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1532-1533, **1990**.
- [41] Kobayashi. S ; Hueno. M , Suzuki. R , Ishitani. H, Kim. H. S, Wataya. Y. *J. Org. Chem.* 64, 6833-6841, **1999**.
- [42] Fuks. R, King. S. D , Viehe. H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 675, **1969**.
- [43] a) Kobayaschi, S. ; Nakamura, Y. ; Matsubara, R. ; Kiyohara, H. *Org. Lett.*, 5, 2481-2484, **2003**.
b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.*, 75, 27, **1850**.
- [44] revue récente de Yet : Recent developments in catalytic asymmetric Strecker-type reactions. Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed*, 40, 875-877. **2001**.
- [45] Adam. H , Anderson. J. C, Peace, S. ; Penell. A. M. K. *J. Org. Chem.*, 63, 9932-9934, **1998**.
- [46] a) Grumbach. H.J. , Arend. M, Risch. N. *Synthesis*, 883-887, **1996**.
b) Katritzky. A. R , Abdel-Fattah. A, Tymoshenko. D. O. , Melyakov. S. A, Ghviriga. I, Steel. P. J. *J. Org. Chem.* 64, 6071-6075, **1999**.
- [47] Cimarelli. C, Mazzanti. G, Palmieri. G, Volpimi. E. *J. Org. Chem.* 66, 4759-4765, **2001**.
- [48] Petasis. N. A, Zavialov. I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 445-446, **1997**.
- [49] Petasis, N. A. ; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 583. Petasis, N. A ; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 445-446, **1997**.
- [50] Schlienger, N. ; Bryce, M. R. ; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* 41, 1303-1305, **2000**.

- [51] Currie, G. S. ; Drew, M. G. B. ; Harwood, L. M. ; Hugues, D. J. ; Luke, R. W. A ;
Vickers, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2982-2990, **2000**.
- [52] Gravel, M ; Thompson, K. A. ; Zak, M. ; Bérubé, C. ; Hall, D. G. *J. Org. Chem.*
67, 3-15, **2002**.
- [53] Cook. S. C, Dax. S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 797-802, **1996**.
- [54] a) Martin. S. F, Barr. K. J. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 3299, **1996**.
b) Martin. S. F, Liras. S. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 5426, **1993**.
- [55] Srinivasan .P ,Amalraj. J, Chellachamy. A.A ,Viadya Jayathirtha. R,
J.Molec.catalysis A: Chemical 218, 47-53, **2004**.
- [56] Benkhettaf. N, mémoire de magister **2007** université de Béchar
- [57] Nicholas .E.L, Hanna. M.T –Microwave assisted Mannich type
three component reactions. *Molecular. Diversity.*, 7, 135-144, **2003**.
- [58] Sharifi .A, Farhagien .H, Naimi. J-Microwave assisted Mannich
reaction of terminal Alkynes on alumina-Monatshefte Fur Chemie. 133,
199-204 , **2002**.
- [59] Fieser. F.L, Hartwell. J. L, Jones. J. E, bois. J. H; formylation d' anthracène *Org.*
Syn. 3. 98 .**1955**.
- [60] Vilsmeier. A ; Haack. A. *Ber*, 60, 119.**1927**.
- [61] Mallegol. T, Gmouh. S, Meziane. M. A. pratique et efficace de synthèse de
Tris (4-formyl) amine .éd Olivier Mongin Synthèse. **2005**.
- [62] Jack. L. J. Réactions Nom: Une collection de mécanismes réactionnels détaillés
2e éd.Springer . **2003**.
- [63] Coleman. H. *Org. Synth.* 2. 583. **1943**.
- [64] Ernest .E, Campaigne. R., *Organic Syntheses*, vol. 33, p 93, **1953**.
- [65] Michael. B. Smith et Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry* :

- Reactions Mechanisms and Structure.éd Wiley & Sons. **2007**.
- [66] Wynberg. H. . *Org. Syn*, 2, 769-775. **1991**.
- [67] Vuong .S, synthèse totale d'inhibiteur de phosphatases, thèse de doctorat, **2008**.
- [68] Rieche. A, Gross. H, Höft. E. *chem. Ber.* 93, 88-94, **1960**.
- [69] Duff. J. Bills. C. *J. Chem. Soc.* 276. **1945**.
- [70] Smith. L. I, Bayliss. M., *J. Org. Chem.* 6. 437. **1941**.
- [71] Bryant . B .G. *Org. Synth.* 2, 323. **1943**.
- [72] Fedele. M, Chimenti. F, Bolasco .A, Bruna. *Eur. J. Med. Chem*, 34, 245-254. **1999**.
- [73] Leon. D. E, Alcaraz.J, Dominguez. M, ;,Charris J.N , Terencio .J. J . *C. Res* , 52, 246. **2003**.
- [74] Boeck . P, Alves .B.F, Leal. C. P, Rosendo. A.Y, Valdir Cechinel .F, Eduardo. c ,TorresS, *Bioorg. Med. Chem*, 14. 1538-1545. **2006**.
- [75] Modzelewska .A, Catherine .P, Geetha. A, Davidson. N.E., Peng. H , Khan. R, *Bioorg. Med. Chem*, 14, 3491-3495. **2006**.
- [76] Franklin. S, Paterson .I, *Contemp. Org. Syn.*, 1, 317-338. **1994**.
- [77] Fakhfakh .N, Cognet. P, Cabassud .M..J .*Soc. Chim .Tuni*, 8, 203-218, **2006**.
- [78] BARBEAU. N, NIO .C, EFSTATHIOU .T. Identification et quantification des prenylflavonoïdes du Honblon par HPLC. *Hi Europe*, **2002**.
- [79] Esmaeili .A. A, Mehri .S, Kazemi .F. *Monatshefte Fur Chemie*, 136, 571-576. **2005**.
- [80] Shen.J .W, Cheng. T.L, Tsao. L. Ti, Weng .J.R, Lin. C. N. *Eur.J.Med.Chem.* 40, 103-112. **2005**.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

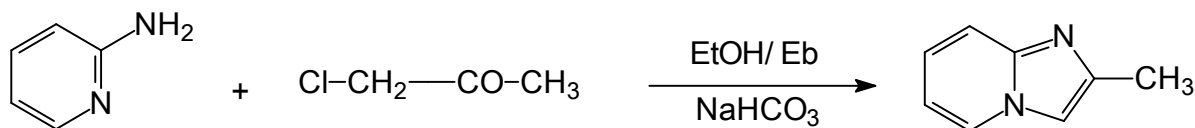
Introduction :

Dans ce chapitre nous avons synthétisé la 2-méthyl imidazo [1,2-a]pyridine **1** dans le but de la condenser avec les différentes amines secondaires à savoir : la diéthylamine, le pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine via la réaction de Mannich. Une étude comparative entre la synthèse dans les conditions de stimulation classique et celle par micro-ondes était décrite. ensuite nous avons préparé la 2-formyl imidazo[1,2-a] pyridine **9** et la 2-méthyl-3-formylimidazo[1,2-a] pyridine **10**. Nous avons étudié, dans un premier temps, la réactivité de quelques aldéhydes commerciaux vis-à-vis de l'acétone et de l'acétophénone, dans un second temps l'étude a été généralisée pour nos dérivés **9** et **10** avec l'acétone et l'acétophénone.

II.1 synthèse de la 2-méthyl imidazo [1,2-a]pyridine **1**:

II.1.1 synthèse par voie classique :

La préparation de l'imidazo [1,2-a]pyridine substituée en position 2 par un groupement méthyle se faisant suivant la méthode décrite par Lombardino, est résumée dans le schéma suivant (schéma 63) [81] :

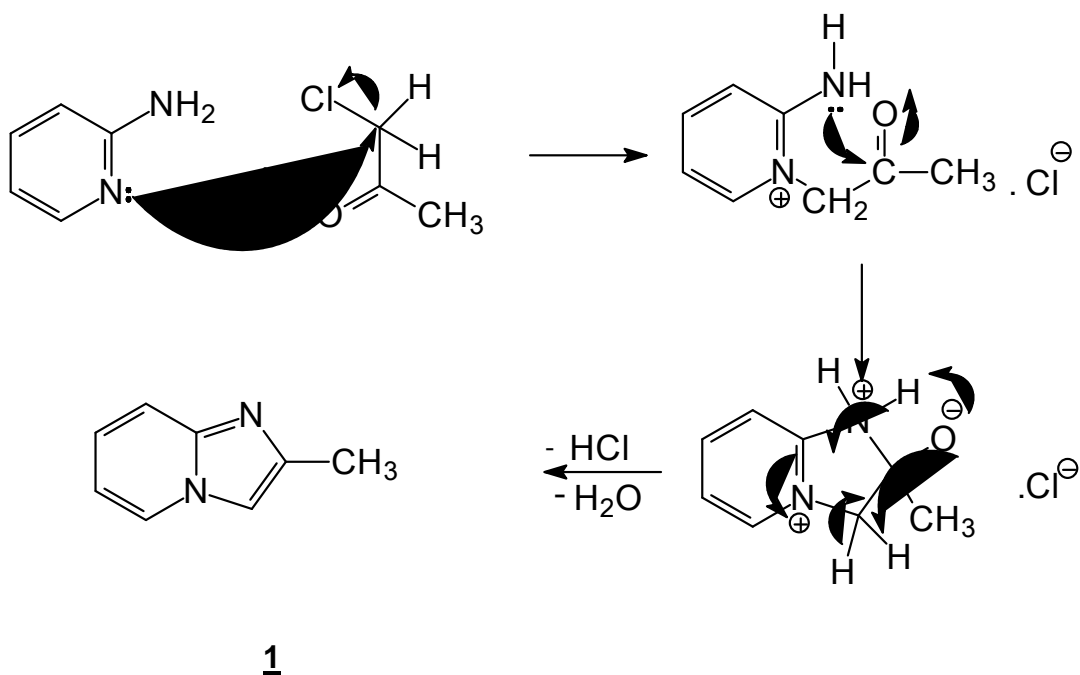


2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine **1**

Schéma 63 : synthèse de la 2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine **1**.

La 2- méthylimidazo [1,2-a]pyridine **1** est obtenue par action du chloroacétone sur la 2-aminopyridine, puis par cyclisation de l' imine intermédiaire à chaud en milieu alcoolique (éthanol ou méthanol) sous forme d'un produit huileux avec un rendement de 91% dans l'éthanol et de 73% dans le méthanol , selon le mécanisme suivant :

[81] Lombardino, G.J. Preparation and New Reactions Imidazo[1,2-a]pyridines. J. Org. Chem, 30, 2403-2407. **1965**.



2-methylimidazo [1,2-a]pyridine **1**

Schéma 64: mécanisme réactionnel

II.1.2. Synthèse sous irradiation micro-onde :

Elle peut être aussi obtenue par la même réaction en remplaçant le chauffage conventionnel par le chauffage par micro_ondes (schéma 65).

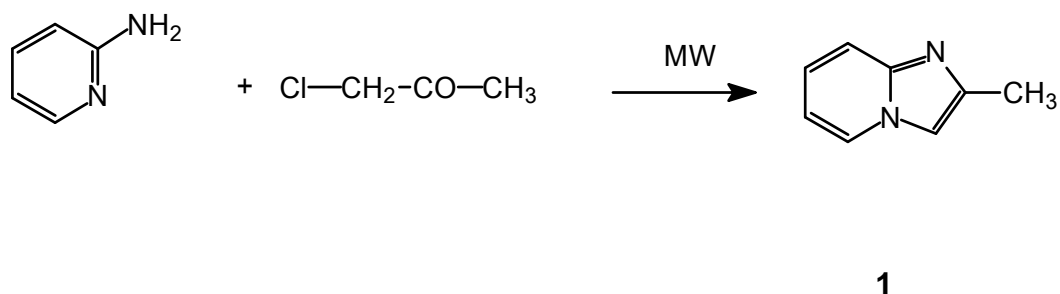


Schéma 65 : synthèse du produit 1 par chauffage micro-onde.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

L'injection des produits dans la chromatographie phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (GC/SM) a donné lieu aux résultats suivants (tableau 7):

Tableau 7: les rendements obtenus par GC/SM

Puissance (W)	Temps de réaction (min)	Taux de conversion(%)
120	5	57
	10	74
	15	87
180	5	72
	10	76
	15	79
240	5	74
	10	76
	15	80
320	2	66
	4	77

D'après les résultats sous irradiation micro-ondes obtenues, on remarque que :

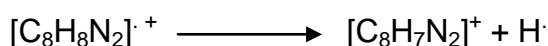
- les rendements augmentent avec l'augmentation des temps de réaction.
- Le temps des réactions diminue aussi l'augmentation de la puissance passant de 15mn (120 W) à 4 mn (320W).

II.1.3. Identification du composé 1 :

La structure du composé synthétisé **1** a été confirmée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse et par résonance magnétique nucléaire du proton (^1H RMN).

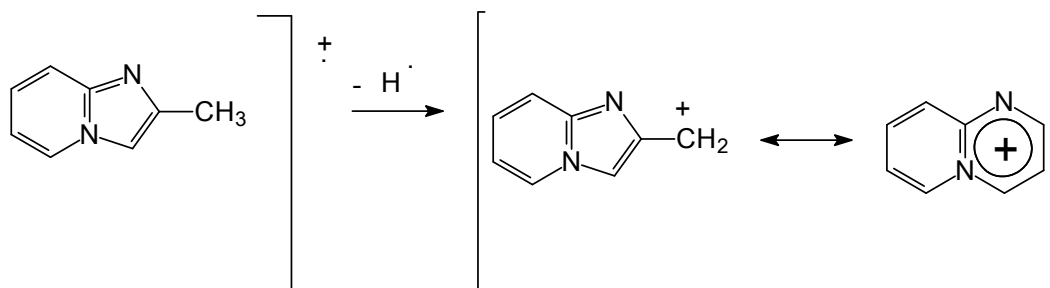
Le spectre de masse de ce composé montre le pic moléculaire $[\text{M}]^+$ à $m/z=132$ et qui correspond aussi au pic de base .

Le pic à $m/z=131$ correspond a une perte d'hydrogène $[\text{M}-\text{H}]^+$.

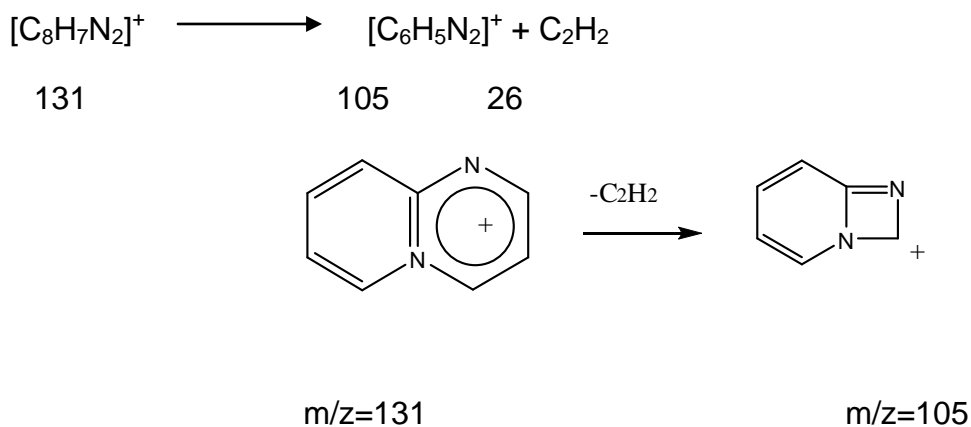


131 1

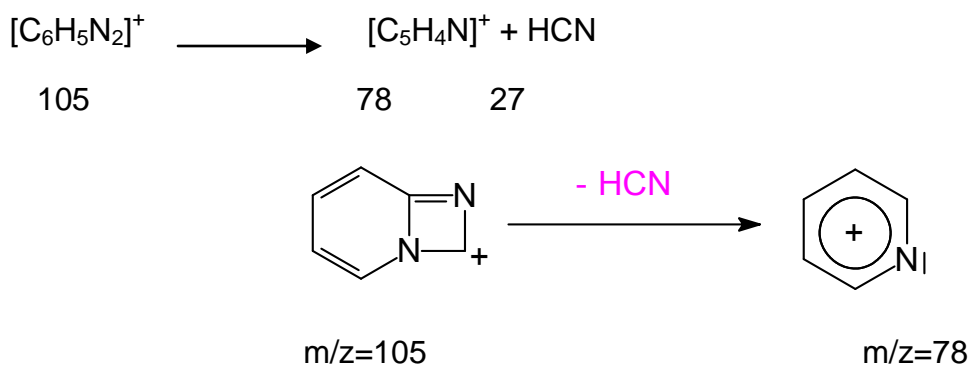
Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique



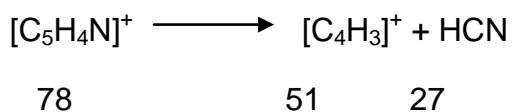
Le pic à $m/z=105$ s'explique par une perte d'une molécule de C_2H_2 :



Le fragment caractéristique du noyau pyridinique $[C_5H_4N]^+=78$ apparaît sur le spectre avec une abondance de 25%.



Le pic à $m/z=51$ s'explique par une perte d'une molécule de HCN :



Le spectre RMN 1H de ce composé montre un signal des trois protons du radical CH_3 qui sort sous forme d'un singulet au voisinage de 2.43ppm par rapport au TMS , ainsi

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

que le signal du proton H-3 qui sort sous forme d'une singulet au voisinage de 7.30 ppm.

Les signaux correspondants aux protons H-5, H-8, H-7, et H-6 sortent respectivement aux valeurs suivantes : 8.00 ,7.48, 7.09 et 6.69 ppm.

II.2 réactivité de la 2-méthyl imidazo [1,2-a]pyridine 1:

II.2 1. Chauffage classique: Par condensation de la 2-méthylimidazo[1,2-a] pyridine avec différentes amines secondaires ou cycliques et le formol en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique et sous un chauffage modéré, nous obtenons les bases de Mannich (amines tertiaires) avec des rendements acceptables (schéma 66). Les composés préparés sont répertoriés dans le tableau **8** :

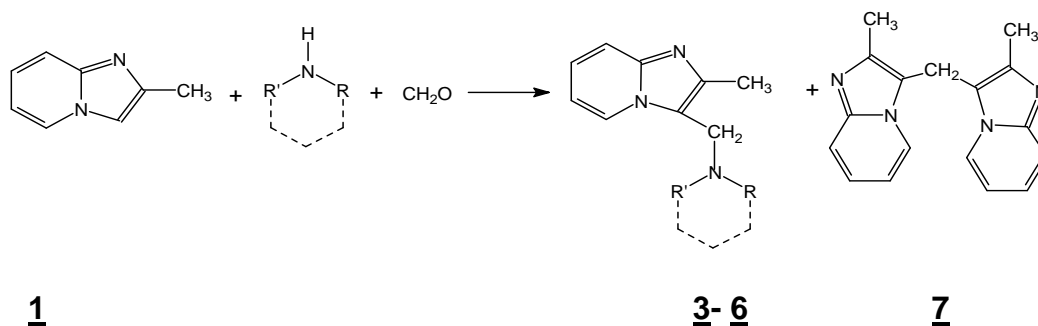


Schéma 66 : réaction de Mannich

On remarque que la réaction a lieu avec les 4 amines et les rendements varient avec le temps et suivant les amines secondaires utilisées. Les analyses par GC/MS montrent la formation à côté de la base de Mannich d'un produit secondaire **7** par condensation de deux moles du dérivé méthylé **1** avec le formol. La même réaction a été faite en absence d'amine avec 2 moles de dérivés méthylés **1** et une mole de formol et le rendement dépasse 90% (schéma 67).

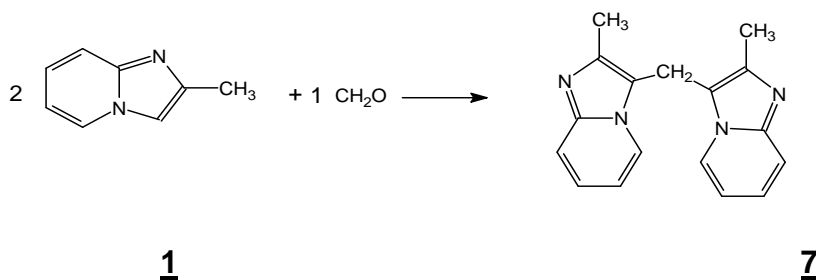


Schéma 67 : synthèse du dimère.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Tableau 8 : rendements par voie classique taux et de conversion des bases de Mannich par rapport au dimère.

Composé No	amines secondaires	Rdt% (*)	Taux de Conversion % (**)	
			bases de Mannich	dimère
<u>3</u>	Diethylamine	76.0	98.65	01.35
<u>4</u>	Pyrrolidine	13.0	79.77	20.23
<u>5</u>	Piperidine	82.0	97.52	02.48
<u>6</u>	Morpholine	81.0	98.15	01.85

les analyses par Chromatographie en phase gazeuse des composés obtenus après deux heures de réaction montrent la présence à côté de la base de Mannich le dimère 7 pour les 4 amines utilisées avec des rendements faibles variant de 1 à 3 % sauf pour la pyrrolidine qui donne plus de 20% du dimère.

II.2. 2. Sous irradiation micro-onde : On utilise la même méthode de synthèse citée précédemment [20] tout en remplaçant le chauffage classique par l'irradiation micro-onde avec différentes puissances et les manipulations sont suivies par **ccm** jusqu'à épuisement du réactif. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 9) :

[82] Mohit L. D, Pulak J. B, Tetrahedron Letters, 47, 1441–1443, 2006.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Tableau 9 : rendements obtenues sous irradiation micro-onde.

Composé No	Temps de Réaction (min)	puissance	Taux de Conversion %
<u>3</u>	5	320	80.0
<u>4</u>	7	120	61.5
	5	240	70.0
	2	400	75.3
<u>5</u>	5	120	84.5
	3	240	88.0
	1	400	89.2
<u>6</u>	6	120	85.7
	5	240	91.0
	2	400	94.0

D'après les résultats sous irradiation micro-ondes obtenues, on constate que :

- les rendements du même produit augmentent faiblement avec l'augmentation de la puissance.
- Le temps des réactions diminue aussi avec l'augmentation de la puissance passant pour le composé 4 de 7 mn (120 W) à 2 mn (400 W).

Les analyses par Chromatographie en phase gazeuse montrent la présence à côté de la base de Mannich, le dimère correspondant pour les 3 amines utilisées, avec des rendements importantes par augmentation de la puissance de 120 W à 400 W par rapport à la voie classique.

- Composé 3: t_R (Base de Mannich) = 19.767 mn et M (g) = 217
 t_R (Produit dimère) = 30.367 mn et M (g) = 276

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

	Base De Mannich		Produit dimère	
puissance(W)	temps(mn)	Rdt (%)	temps(mn)	Rdt (%)
320	5	traces	5	99

On constate lors de la préparation du composé **3** que le chauffage MW (**320 w**) favorise la dimérisation, par contre, le chauffage classique favorise la formation de la base de Mannich (**3**).

- Composé **4** : t_R (Base de Mannich) = 21.633 mn et M (g) = 215

t_R (Produit dimère) = 30.283 mn et M (g) = 276.

	Base De Mannich		Produit dimère	
puissance(W)	temps(mn)	Rdt (%)	temps(mn)	Rdt (%)
120	7	86.42	7	13.58
240	5	61.15	5	38.85
400	2	75.32	2	24.68

Pour la condensation du dérivé 1 avec la Pyrrolidine, on constate que les rendements du composé **4** restent variables dans les deux conditions (chauffage classique ou MW).

- Composé **5** : t_R (Base de Mannich) = 22.817 mn et M (g) = 229

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

t_R (Produit dimère) = 30.250 mn et M (g) = 276.

puissance(W)	Base De Mannich		Produit dimère	
	temps(mn)	Rdt (%)	temps(mn)	Rdt (%)
120	5	99	5	traces
240	3	99	3	traces
400	1	98.5	1	01.5

Pour la réaction avec la pipéridine, on constate que le produit majoritaire est la base de Mannich **5**.

- Composé **6** : t_R (Base de Mannich) = 23.067 mn et M (g) = 231

t_R (Produit dimère) = 30.250 mn et M (g) = 276.

puissance(W)	Base De Mannich		Produit dimère	
	temps(mn)	Rdt (%)	temps(mn)	Rdt (%)
120	6	99	6	< 1
240	5	99	5	<1
400	2	99	2	<1

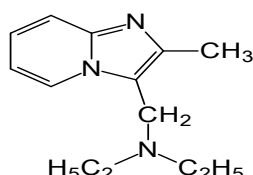
Avec la morpholine, le produit majoritaire est la base de Mannich dans les différentes conditions.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

II.2. 3. Identification des bases de Mannich obtenues :

Les composés obtenus sont analysés par la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/SM).

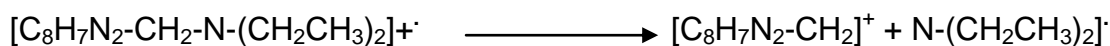
- Composé **3** :



3-diéthylaminométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **3**

Le spectre de masse du composé **3** montre un pic à $m/z=217$ qui est le pic moléculaire $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3]$ avec une abondance de 3,2 % .

Le pic fragment à $m/z=145$ est le pic de base qui correspond à une élimination de la partie amine $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.



217

145

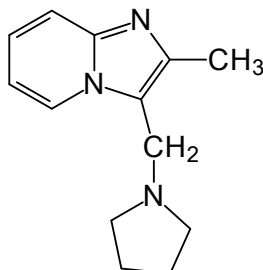
Le fragment caractéristique du noyau pyridinique $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+ = 78$ apparaît sur le spectre avec une abondance de 25%.

Le spectre RMN ^1H du 3-diéthylaminométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **3** montre qu'il y a disparition du pic caractéristique de l'hydrogène H-3 à 7.30 ppm et l'apparition d'un signal correspondant aux deux hydrogènes du $\text{CH}_2\text{-N}$ en position 3 est sous forme d'un singulet avec un déplacement chimique au voisinage de 3,80 ppm, d'un signal correspond aux quatre hydrogènes du $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ qui sort sous forme d'un quadruplet avec un déplacement chimique au voisinage de 2,51 ppm. Les deux autres CH_3 sont sous forme d'un triplet au voisinage de 1.04 ppm. Le CH_3 du

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

squelette imidazopyridine sort sous forme d'un singulet au voisinage de 2.44 ppm. Les protons H-5, H-6, H-7 et H-8 sortent entre 6,7 et 8,4 ppm.

- Composé **4** :



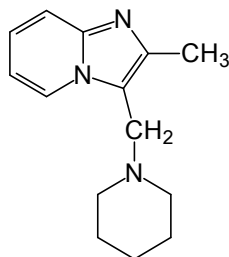
3-pyrrolidinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **4**

Le spectre de masse du composé **4** montre un pic à $m/z=215$ avec une abondance de 4,8 % qui est le pic moléculaire [$C_{13}H_{17}N_3$].

Le pic de base est toujours à $m/z=145$ comme pour le composé **3** et le pic caractéristique du noyau pyridinique apparaît à $m/z=78$ avec le même pourcentage.

Le spectre RMN¹H du 3-pyrrolidinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **4** montre un signal qui correspond aux deux hydrogènes du CH₂-N en position 3 qui est sous forme d'un singulet avec un déplacement chimique au voisinage de 3.80 ppm, le CH₃ du squelette imidazopyridine sort sous forme d'un singulet au voisinage de 2.44 ppm, les deux CH₂ qui sont liés directement avec l'azote sont sous forme d'un triplet au voisinage de 2.51 ppm, tandis que les autres CH₂ du noyau pyrrolidinique sort sous forme d'un quadruplet au voisinage de 1,02 ppm. Les protons H-5, H-6, H-7 et H-8 sortent entre 6,73 et 8,3 ppm.

- Composé **5** :



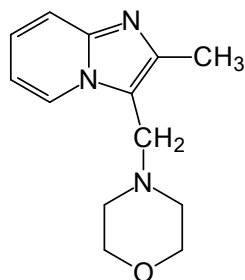
3-péridinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **5**

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Comme pour les composés **3** et **4**, le composé **5** présente un pic moléculaire à $m/z=229$ (2,7%) et le pic de base à $m/z=145$.

Le spectre RMN¹H du 3-pépiridinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **5** montre un signal qui correspond aux deux hydrogènes du CH₂-N en position 3 qui est sous forme d'un singulet avec un déplacement chimique au voisinage de 3,66 ppm, le CH₃ du squelette imidazopyridine sort sous forme d'un singulet au voisinage de 2.41 ppm, les deux CH₂ qui sont liés directement avec l'azote sont sous forme d'un triplet au voisinage de 2.4 ppm, tandis que les autres CH₂ du noyau pipéridinique sort sous forme d'un multiplet au voisinage de 1,46 ppm. Les protons H-5, H-6, H-7 et H-8 sortent entre 6,7 et 8,4 ppm.

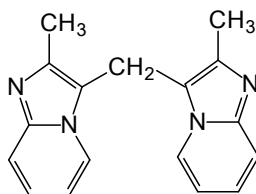
- Composé **6** :



3-morpholinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **6**

Le spectre de masse du 3-morpholinométhyl-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **6** présente un pic moléculaire à $m/z=231$ avec une abondance de 3,6% et le pic de base à $m/z=145$. Le pic caractéristique du noyau pyridine à $m/z=78$ apparaît sur le spectre avec une abondance de 36%. Le spectre RMN¹H de ce composé **6** présente les mêmes caractéristiques que les bases de Mannich **3** à **5**.

- Composé **7** :



Dimère **7**

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Ce composé est analysé seulement avec le GC/MS. Son temps de rétention est 30,250 minutes et son spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/z=276$ avec une abondance plus importante par rapport aux bases de Mannich qui est égal à 22%. Par contre, le pic de base est à $m/z=144$ et non pas à 145 comme les bases de Mannich. La même chose, le pic caractéristique du noyau pyridinique est à $m/z=78$ avec une abondance très élevée par rapport aux bases de Mannich et qui est égal à 87%.

II.3 réaction de formylation :

II.3 1. Synthèse de la 2-formylimidazo [1,2-a] pyridine **9**:

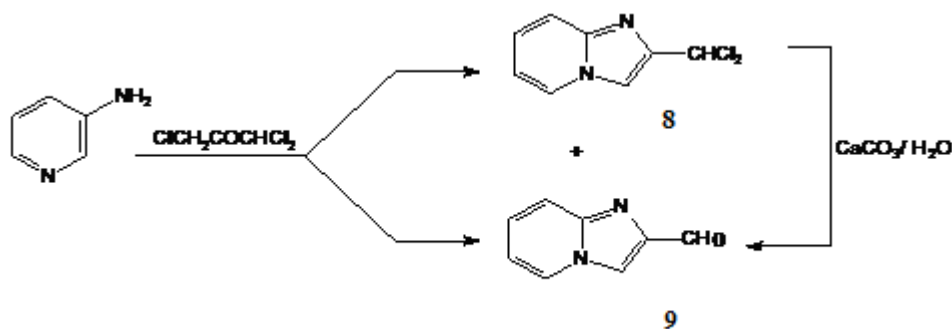
II.3 1.1. Préparation :

La 2-formylimidazo [1,2-a]pyridine **9** peut être obtenue par différentes méthodes, soit par :

- Oxydation du 2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine par l'oxyde de sélénium.
- Transformation du composé de condensation du 2-chlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine avec l'hexaméthylénetétramine.
- Traitement par le carbonate de calcium en phase aqueuse de la 2-dichlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine **8** avec un rendement de 87%. Cette dernière méthode, donne un produit pur et simple à préparer, elle a été retenue lors de nos travaux.

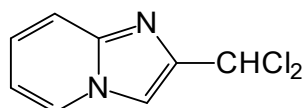
En faisant réagir la 1,1,3-trichloroacétone sur la 2-aminopyridine, nous avons obtenu la 2-dichlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine **8** avec un rendement de 50% et la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine) **9** avec un rendement de 38% suivant la méthode décrite dans la référence [75].L'hydrolyse du dérivé dichlorée **8** en milieu basique donne l'aldéhyde correspondant avec un rendement de 87%.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique



II.3 1.2 Identification des composés 8 et 9 :

a) Dérivé dichloré 8:



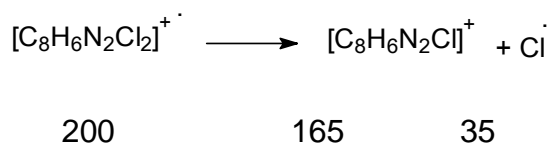
2-dichlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine 8

Le spectre infrarouge du dérivé dichloré fait apparaître la bande caractéristique de la liaison C-Cl à 830cm^{-1} .

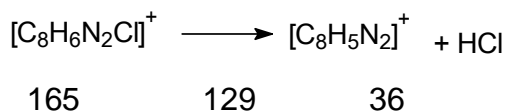
Le spectre RMN¹H de ce composé montre le signal du proton $-\text{CHCl}_2$ qui apparaît sous forme d'un singlet à 6.80 ppm par rapport au TMS, ainsi que le signal du proton H-3 qui sort sous forme d'un singlet à 7.63 ppm. Les signaux correspondants aux protons H-5, H-8, H-7 et H-6 sortent respectivement aux valeurs suivantes : 8.06 ,7.57 ,7.22 et 6.89 ppm.

Le spectre de masse montre un pic de $[\text{M}]^+$ à m/z 200 $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}_2]^+$ qui est le pic moléculaire. Les pics isotopiques à 201 (2%) et 202 (11%) 203 (0.5%) et 204 (1%) s'expliquent par l'existence de deux atomes de chlore.

Le fragment le plus abondant ou pic de base (100%) à $m/z=165$ correspond au départ d'un chlore, suivi de l'élimination d'une molécule de HCl $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2]^+129(6\%)$.

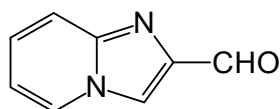


Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique



Le fragment caractéristique du noyau pyridinique $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ 78 est très abondant (81%) voir spectre de Masse .

b) La 2-fomyl imidazo[1,2-a]pyridine 9 :



2-formylimidazo[1,2-a] pyridine 9

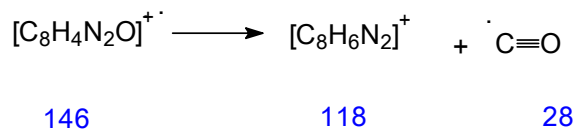
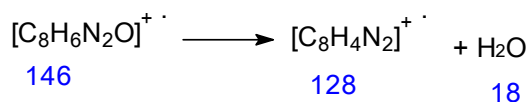
L'aldéhyde fait apparaître sur le spectre IR, la bande caractéristique du groupe CHO vers 1693 cm^{-1} . Pour la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H), le proton du groupe carboxylaldéhyde -CHO absorbe à champ très bas, son déplacement chimique est de 10.10 ppm par rapport au TMS. Le proton H-3 sort sous forme d'un singulet au voisinage de 8.10 ppm. Les autres protons H-5 à H-8 sortent, sans changement, comme dans le cas du dérivé dichloré.

la résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN¹³C) montre que le nombre de pics est égal au nombres de carbone (8C). On note que le carbone du groupe -CHO lié au squelette aromatique sort avec un déplacement chimique de 187.73 ppm par rapport au TMS. Pour les carbones C-5 et C-7 sortent l'un à côté de l'autre à 126.47 et 126.57 ppm. La même chose pour les carbones C-2 et C-8 qui sortent respectivement à 143.54 et 145.65 ppm.

La spectroscopie de masse (EI) de l'aldéhyde indique que l'ion moléculaire $[\text{M}]^+$ =146 est de 94%. Le spectre montre à m/z $[\text{M}-\text{CO}]^+$ =118 (30%) qui est du à une décarbonylation. On remarque aussi la présence du fragment caractéristique du noyau pyridinique $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ 78 qui est le pic de base.

[83] Chavignon. O, Teulade. J.C ,Madesclaire. M.,Gueiffier, A. ;Blache, Y.,viols, H.,Chapat,.j. Heterocyclic Chem. 29. 651.1992.

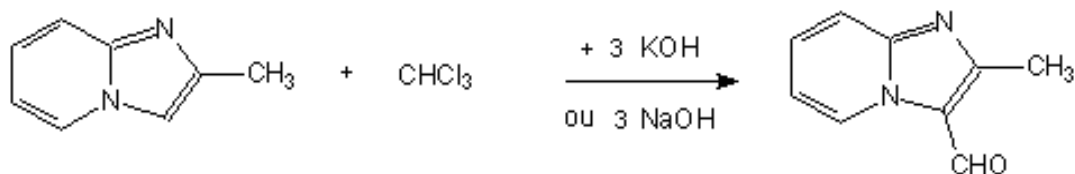
Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique



II.3 2. Synthèse de la 3-formyl-2-méthyl imidazo [1,2-a] pyridine 10:

II.3 2.1 Préparation :

La réaction de la 2-méthylimidazo [1,2-a] pyridine avec le chloroforme en présence de la soude selon les conditions de Reimer et Tiemann [5] donne la 3-formyl-2-méthylimidazo [1,2-a] pyridine avec un rendement qui ne dépasse pas les 38%.

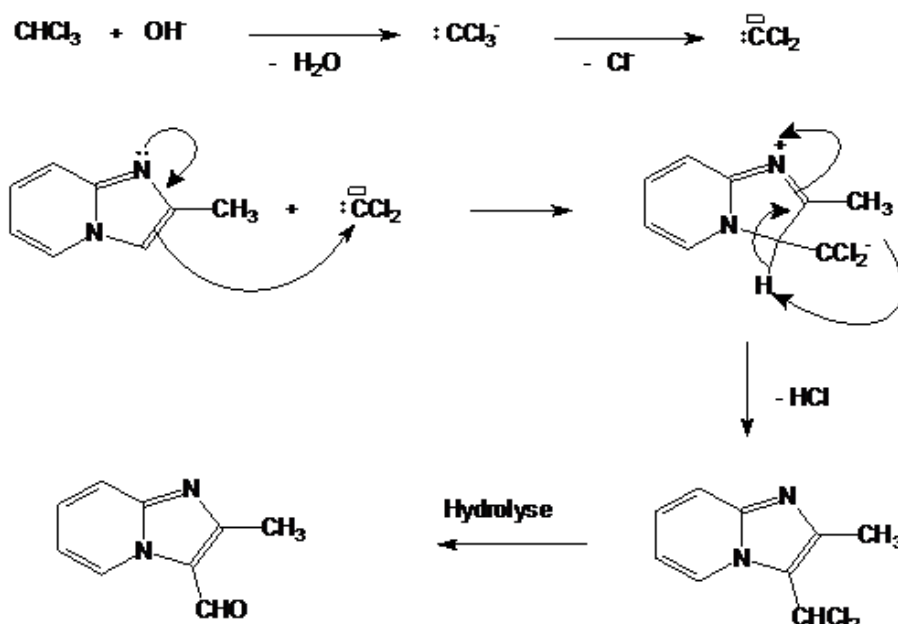


38%

10

II.3 3.2 Mécanisme de la réaction :

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique



10

II.3 4. Identification de l'aldéhyde **10** :

La spectroscopie de masse (EI) de l'aldéhyde **10** montre que $m/z = 160$ est le pic de base et le pic moléculaire (100%). Le spectre montre aussi à $m/z [\text{M}-\text{CO}]^+ = 132$ qui est dû à une décarbonylation. On remarque la présence du fragment caractéristique du noyau pyridinique $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ à 78.

Le spectre RMN¹H, présente un pic caractéristique d'un aldéhyde à 10.00 ppm et la disparition du pic H-3 qui sort au voisinage de 7.30 ppm. On remarque le déplacement du H-5 de 8.00 ppm à 9.53 ppm qui est dû à la présence du groupe carbonyle sur le C-3. Le pic du CH₃ sort au voisinage de 2.50 ppm au lieu 2.43 sur le composé méthylé **1** de départ.

II.4 synthèse des chalcones :

II.4 .1. Synthèse des cétones α , β -insaturées ou chalcones :

Dans notre travail, on a essayé de réaliser la condensation de différents aldéhydes avec l'acétone et l'acétophénone.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

II.4 .1.1. Condensation avec l'acétone :

La condensation le 2-formylimidazo[1,2-a] pyridine **9** avec l'acétone se fait en présence d'une solution de soude (10%), au reflux de l'éthanol ou à température ambiante.

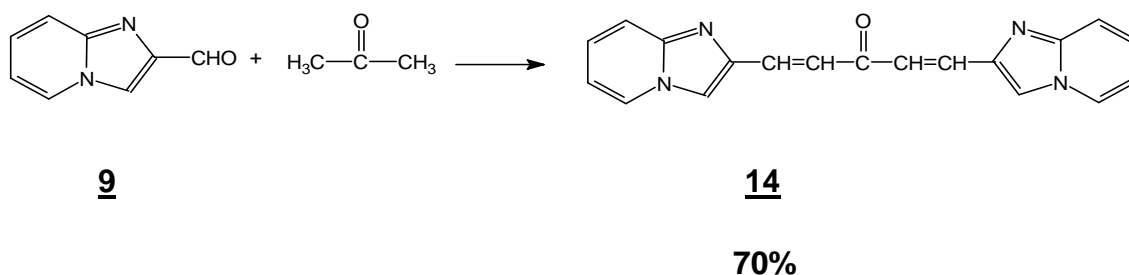


Schéma 68 : réaction aldolique de la 2-formylimidazo [1,2-a]pyridine avec l'acétone.

Pour le composé **12**, la condensation se fait uniquement sur un seul côté de l'acétone (réaction mole à mole).

II.4. 1.2. Condensation avec l'acétophénone :

L'acétophénone a été condensée avec le la 2-formylimidazo [1,2-a]pyridine **9** et la 3-formyl-2-méthylimidazo [1,2-a]pyridine **10**.

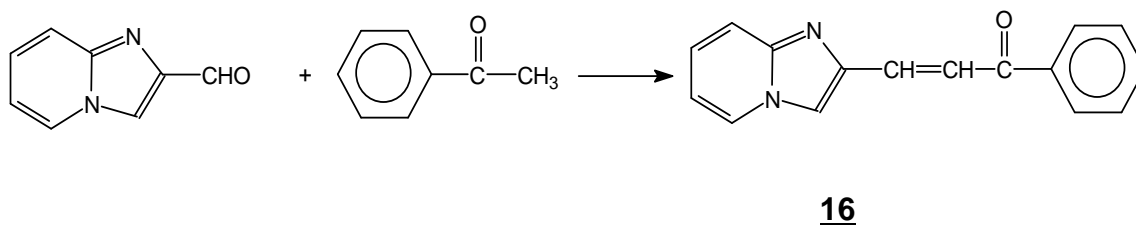


Schéma 69: réactivité de la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine vis-à-vis l'acétophénone.

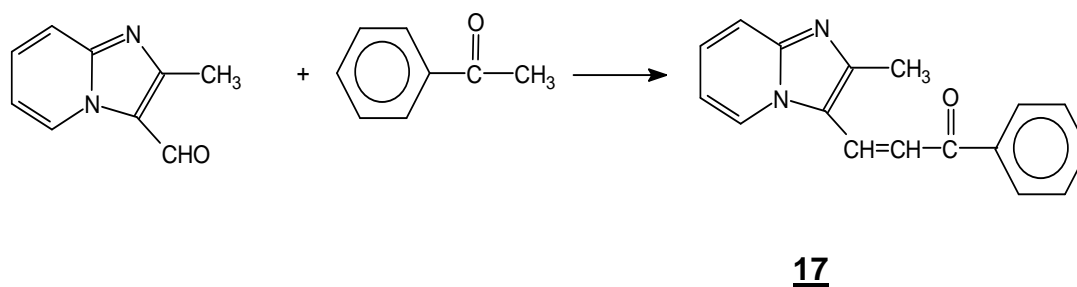


Schéma 70 : condensation de la 2-méthyl-3-formylimidazo[1,2-a]pyridine avec l'acétophénone.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le **tableau 10** :

Tableau 10 : rendement des produits **16** et **17**.

Composé n°	L'aldéhyde	Rendement (%)
16	9	76
17	10	70

II.4 .2. Identification des composés:

- Composé **14**:

Le spectre RMN¹H du composé montre que le proton H₃ sort sous forme en singulet à 8.55 ppm , les deux protons de la chaîne latérale , H-α , sort en doublet à 7.82 ppm , et le H-β en doublet à 7.42 ppm , les protons 5,8,7 et 6 sortent respectivement à : 8.55 , 7.56 , 7.30 , et 6.90 ppm.

Comme dans le cas précédent, on calcule la constante de couplage entre les deux protons H-α et H-β pour déterminer si le composé est un isomère cis ou trans. La constante de couplage $J_{\alpha\beta}$ est de 15.6 Hz, donc le produit est un composé **trans**.

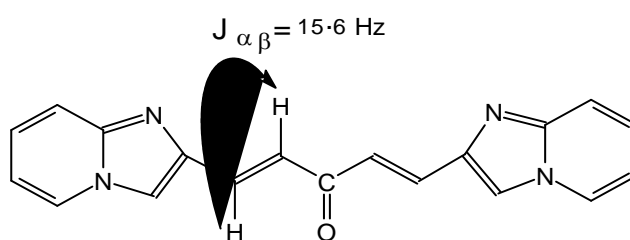


Schéma 71: constante du couplage du composé 14

Pour ce dernier, le spectre de masse n'a pas été réalisé vu son point de fusion très élevé (F. > 300 °C).

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

- Composé **16**: 1-phényl-3[imidazo [1, 2-a] pyridin-2-yl] prop-2-èn-1-one

Le spectre de masse du produit montre que l'ion moléculaire est représenté par le pic [M, C₁₆H₁₂N₂O] = 248(18%); l'ion 171 correspond au départ d'un phényle, l'élimination d'une molécule CO-Ph conduit au fragment 143(18%).

Le réarrangement proposé pour avoir le pic de base 219 est le suivant :

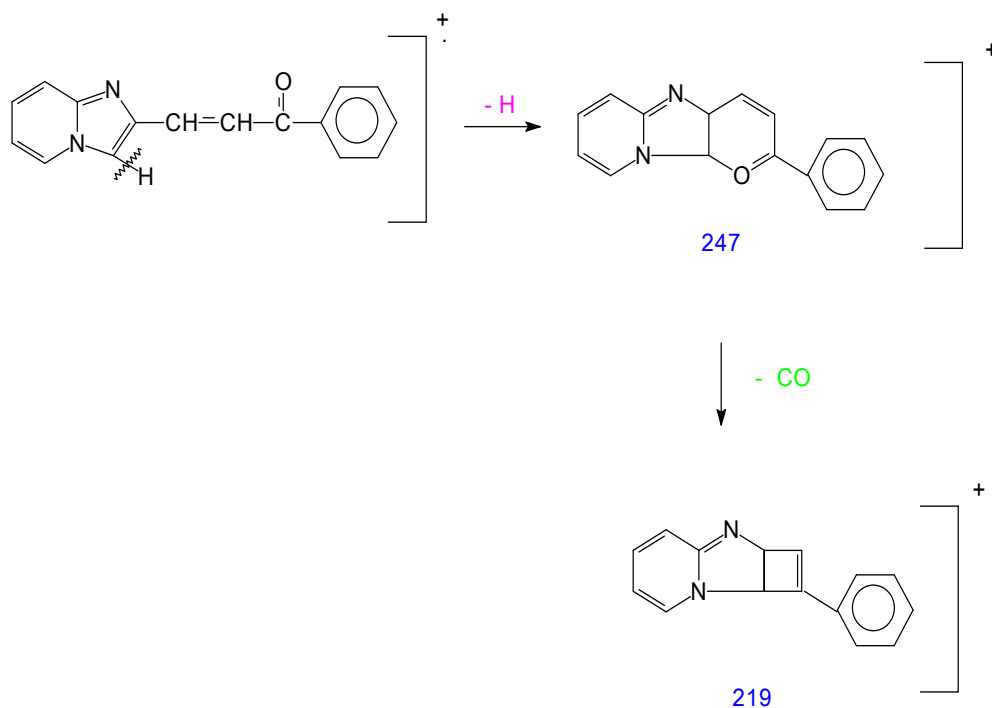
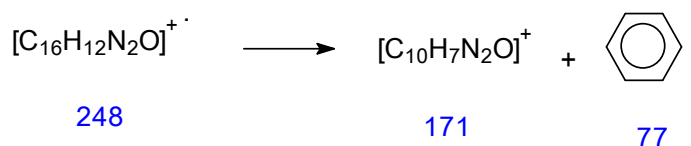


Schéma 72: fragmentation du composé 16



Le pic caractéristique du noyau pyridinique $[C_5H_4N]^+ = 78$ est présent à 19%.

- Composé **17** : 1-phényl-3-[2-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl] prop-2-èn-1-one :

Son spectre RMN¹H présente un pic caractéristique du proton H-5 à 8.40 ppm avec une constante de couplage de 6.9 Hz. Le H-α éthylénique sort au voisinage de 8.17

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

ppm avec une constante de couplage de 15.3 Hz par contre le H- β sort à 7.37 ppm avec le même constante de couplage. Les autres protons aromatiques sortent sous forme d'un multiplet, par contre le groupement méthyle CH₃ sort sous forme d'un singulet à 2.72 ppm.

Le spectre de masse du composé **17** présente un pic à $m/z=262$ qui est le pic moléculaire et le pic de base avec une abondance de 100% (voir spectre). Les autres fragments sont expliqués sur le schéma de fragmentation suivant :

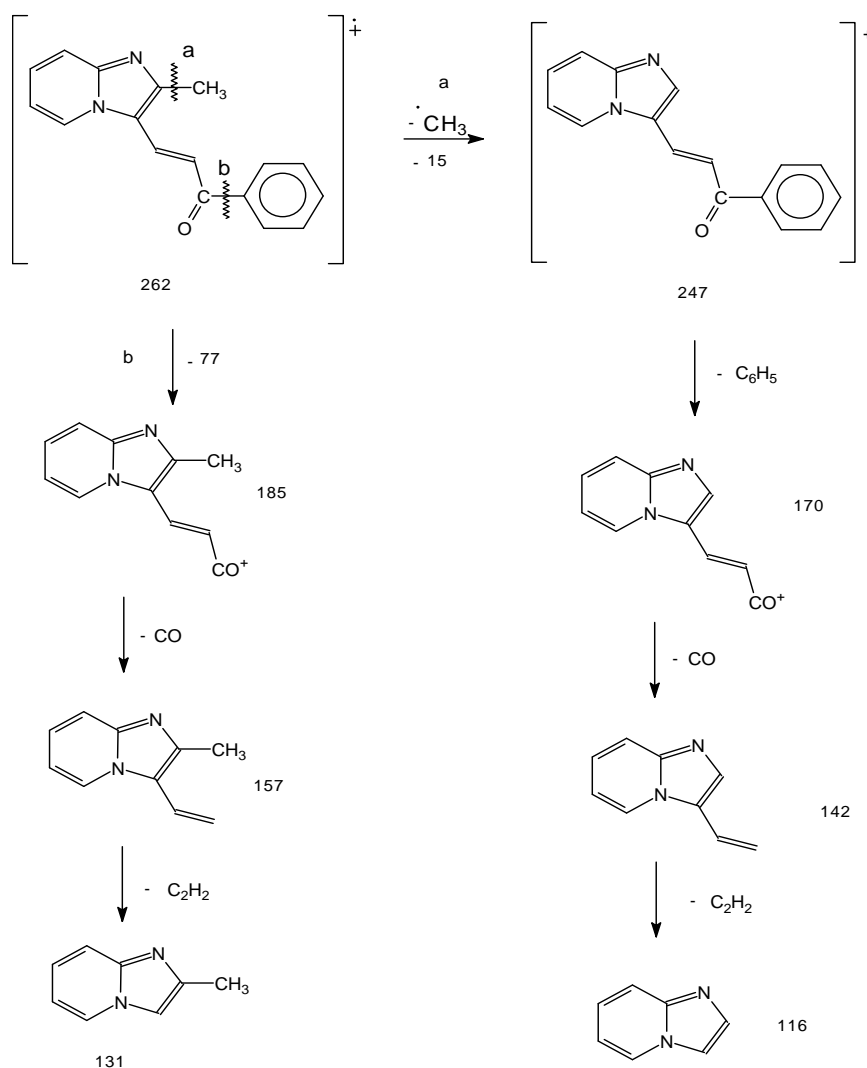


Schéma 73 : fragmentation du composé **17**

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Conclusion :

Notre étude comparative entre la réaction de tshibabin par chauffage classique et micro-onde a montré que l'irradiation micro-onde est la plus rentable.

L'application de la réaction de Sommelet nous ont donnée la 2-dichlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine **8** avec un rendement de 50% et la 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine) **9** avec un rendement de 38%.

La 3-formyl-2-méthylimidazo [1,2-a] pyridine **10** est synthétisé avec un rendement qui ne dépasse pas les 38%en faisant recours à la réaction de Reimer-Tiemann.

Les rendements de nos chalcones de synthèse sont bons , ils varient entre 70 et 98%.

Chapitre II : synthèse des hétérocycliques en série imidazopyridinique

Références Bibliographiques:

- [81] Lombardino, G.J. Preparation and New Reactions Imidazo[1,2-a]pyridines. *J. Org. Chem.*, 30, 2403-2407. **1965**.
- [82] Mohit L. D, Pulak J. B, *Tetrahedron Letters*, 47, 1441–1443, **2006**.
- [83] Chavignon. O, Teulade. J.C ,Madesclaire. M.,Gueiffier, A. ;Blache, Y.,viols, H.,Chapat,.j. *Heterocyclic Chem.* 29. 651.**1992**.

Rapport-Gratuit.com

Introduction

La chimie théorique est devenue un partenaire indispensable de l'expérimentateur grâce au développement des moyens informatiques et la puissance des ordinateurs de plus en plus grande. Au cours de ces dernière année, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée. Ces circonstances favorisent une utilisation plus courante de ces outils dans différents domaines de la chimie pour la comparaison de résultats expérimentaux et calculés, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécaniques réactionnels.

Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement l'ensemble des principes de base de la chimie quantique, ensuite nous allons essayer de faire une étude de la structure de N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

III.1 Equation de Schrödinger

En mécanique quantique, il faut se rappeler que l'électron n'est pas considéré comme une particule ponctuelle suivant une trajectoire nette, mais est décrit par une fonction d'onde Ψ qui est solution de l'équation de Schrödinger :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Avec :

- $\Psi = \Psi(x, y, z)$ la fonction d'onde qui est en fonction des coordonnées de l'électron
- E l'énergie totale du système
- H le *hamiltonien*

l'hamiltonien global du système s'écrit comme suit :

$$H = \sum_{K=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_K} \nabla_K^2 - \sum_c \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_e^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^n \frac{Z_k e^2}{R_{ik}} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{k=1}^n \sum_{L>K}^n \frac{Z_k Z_L e^2}{R_{KL}} \quad (2)$$

Chapitre III : étude théorique de (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

Avec :

R_{iK} : la distance entre l'électron i et le noyau K

R_{ij} : la distance entre l'électron i et l'électron j

R_{KL} : la distance entre le noyau K et le noyau L

III.2) Approximations :

III.2.1) Approximation de Born-Oppenheimer

En chimie quantique, le calcul des niveaux d'énergie et des fonctions d'onde d'une molécule (même de taille modeste) est une tâche extrêmement lourde. L'approximation de Born-Oppenheimer (BO) permet de la soulager grandement. Cette méthode a été publiée en 1927 par Born et Oppenheimer [84].

H sera donc décomposé en 2 termes :

- Un opérateur énergie cinétique des noyaux T_N
- Un opérateur H^{el} correspondant à considérer les noyaux fixes

$$H = T_N + H^{el} \quad (3)$$

On peut donc écrire que la fonction propre d'un Hamiltonien séparable est :

$$\Psi_g(r_i, R_K) = \phi_N(R_K) \cdot \Psi(r_i) \quad (4)$$

Avec :

- $\phi_N(R_K)$: la fonction d'onde du noyau
- $\Psi(r_i)$: la fonction d'onde représentant les électrons

On peut donc séparer le calcul de $\phi_N(R_K)$ et de $\Psi(r_i)$, cette dernière étant la fonction propre de H^{el} .

[84] Ferré. N méthode de chimie quantique. Cours de Master de Chimie. 2007.

L'énergie totale du système étant alors égale à la somme de l'énergie électronique H^{el} et à la répulsion entre les noyaux [85-86].

$$H^{el} \Psi(r_i) = E^{el} \Psi(r_i) \quad (5)$$

On peut donc écrire H^{el} de la façon suivante :

$$H^{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K}{r_{iK}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

III.2.2) Fonction d'onde électronique

La fonction d'onde électronique doit satisfaire au *principe de Pauli* ; elle doit inclure le spin de l'électron, sous la forme de *spin-orbitale*.

III.2.2.1) Principe de Pauli ou principe d'antisymétrisation

On connaît sous le nom de principe de Pauli une condition à laquelle est soumise une fonction d'onde multiélectronique afin de satisfaire à l'indiscernabilité des électrons. Dans un système formé de n particules identiques, il n'existe pas de moyen physique de distinguer et de « suivre » l'une d'entre elle. La fonction d'onde du système $\Psi(1, 2 \dots i \dots j \dots n)$ doit donc être telle que ses propriétés observables sont inchangées lors de la permutation des coordonnées de deux particules. En particulier, la densité de Ψ^2 probabilité doit être inchangée en tout point : [87]

$$\Psi^2 (1,2 \dots i \dots j \dots n) = \Psi^2 (1,2 \dots j \dots i \dots n) \quad (7)$$

Soit:

$$\Psi(\dots i \dots j \dots) = \pm \Psi(\dots j \dots i \dots) \quad (8)$$

La nature du signe dépend de type de corpuscule.

[85] Born, M , Oppenheimer J. R., Ann. Physik. 84, 457. **1927**.

[86] Szabo A., Ostlund N. S., "Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory". McGraw-Hill, New York. **1982**.

[87] Chaquin .P, Manuel de Chimie théorique; application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, Ed, Ellipses. **2000**

III.2.2.2) déterminant de Slater

Avant d'entamer ce déterminant, on doit rappeler les approximations qui ont été proposées :

- ✓ les interactions entre électrons sont supposées nulles (hypothèse des particules indépendantes).
- ✓ l'opérateur H peut alors se décomposer en une somme d'opérateurs monoélectroniques :

$$h(i) = -\frac{1}{2}\Delta(i) - \sum_{a=1}^{N_a} \frac{Z_a}{r_{ia}} \quad (9)$$

Ce qui implique :

$$h(i) \varphi_i(\mathbf{r}_i) = \varepsilon_i \varphi_i(\mathbf{r}_i) \quad (10)$$

Et la fonction d'onde multiélectronique s'écrit alors :

$$\Psi = \varphi_1(\mathbf{r}_1) \varphi_2(\mathbf{r}_2) \dots \varphi_n(\mathbf{r}_n) \quad (11)$$

L'énergie électronique du système est alors égale à la somme des « énergies orbitales » :

$$E_K = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \quad (12)$$

Si les interactions entre les électrons sont prises en compte. On parle alors d'approximation orbitale. La forme de la fonction d'onde multiélectronique peut être déterminée à partir de considérations qui prennent en compte la

« Physique » de l'électron :

- les électrons sont des particules indiscernables.
- un électron n'est pas caractérisé uniquement par ses coordonnées, il possède aussi un moment angulaire intrinsèque : le spin.

Dans le cas de l'approximation orbitale, un électron sera représenté par une fonction spin-orbitale produit d'une fonction orbitale et d'une fonction de spin :

$$\Psi_i(\mathbf{X}_i) = \Psi_i(\mathbf{r}_i, s_i) = \varphi_i(\mathbf{r}_i) \eta(s_i) \quad (13)$$

Avant de présenter la forme retenue pour la fonction d'onde multiélectronique Ψ_k , on doit introduire un outil mathématique utilisé dans de nombreux domaines scientifiques. Il consiste à représenter une fonction mathématique dont la forme analytique est inconnue comme un « mélange » linéaire de fonctions connues :

$$f(x) \simeq g_n(x) = c_1 g_1(x) + c_2 g_2(x) + c_3 g_3(x) + c_4 g_4(x) + \dots + c_n g_n(x) \quad (14)$$

Les coefficients sont déterminés afin de minimiser la différence

$$\int_a^b |f(x) - g_n(x)|^2 dx \rightarrow 0$$

Le modèle est amélioré en ajoutant une nouvelle fonction g_{n+1} en la choisissant normée et orthogonale aux autres fonctions g_i . Dans la notation de Dirac :

$$\langle g_i | g_j \rangle = \int_a^b g_i^*(x) g_j(x) dx = \delta_{ij} \quad (15)$$

Et les coefficients s'obtiennent en

$$c_i = \langle g_i | f \rangle = \int_a^b g_i^*(x) f(x) dx \quad (16)$$

Plus on ajoute de fonctions g_i au modèle, plus la fonction g_n ressemblera à la fonction f . Dans le cas d'un nombre infini de g_i , on dit alors que les fonctions g_i forment un jeu complet et la fonction inconnue se décompose exactement :

$$f = \sum_{i=1}^{\infty} c_i g_i \quad (17)$$

On peut maintenant appliquer le même raisonnement à la détermination d'une fonction d'onde multiélectronique approchée. En se plaçant dans le cadre de l'approximation orbitale, si on suppose que les Ψ_i forment un jeu complet des fonctions spin-orbitales, une fonction d'onde multiélectronique Ψ_K peut s'écrire :

$$\Psi_K(\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\dots\mathbf{x}_n) = \sum_K c_K \Phi_K(\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\dots\mathbf{x}_n) = \sum_{abc\dots x} c_{abc\dots x} \psi_a(\mathbf{x}_1) \psi_b(\mathbf{x}_2) \psi_c(\mathbf{x}_3) \dots \psi_x(\mathbf{x}_n) \quad (18)$$

On appelle la fonction multiélectronique Φ_k une configuration électronique. Chaque configuration électronique s'écrit à partir d'une sélection de n spin-orbitales prises parmi le jeu complet.

De manière générale en chimie quantique, la fonction d'onde multiélectronique exacte Ψ_K est modélisée par un mélange de configurations électroniques Φ_k . Afin de respecter l'antisymétrie de la fonction d'onde par rapport à l'échange de 2 électrons, chaque configuration électronique doit être écrite comme un produit antisymétrisé de fonctions spin-orbitales, appelé déterminant de Slater :

$$\Phi_K(\mathbf{x}_1\mathbf{x}_2\dots\mathbf{x}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \dots & \psi_n(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \dots & \psi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(n) & \psi_2(n) & \dots & \psi_n(n) \end{vmatrix} \quad (19)$$

III.3) La méthode Hartree-Fock

III.3.1) les équations de Hartree-Fock

Les équations de Hartree-Fock sont utilisées à fin de déterminer n spin-orbitales moléculaires ϕ_i (approche des particules indépendantes) tout en incluant l'interaction de l'électron avec les noyaux et les autres électrons : ce qu'on appelle méthode du champ moyen ou effectif dans laquelle chaque orbitale moléculaire est fonction propre d'un opérateur effectif, l'opérateur de Fock \mathcal{F} .

$$\mathcal{F} \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (20)$$

$$\langle \Phi_1 | \mathcal{H} | \Phi_0 \rangle = 0 \quad (21)$$

$$\langle \psi_a | \mathbf{h} | \psi_i \rangle + \sum_{j \neq i} \left[\left\langle \psi_a \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_i \psi_j \right\rangle - \left\langle \psi_a \psi_j \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \psi_j \psi_i \right\rangle \right] = 0 \quad (22)$$

L'intégrale s'écrit :

$$\int dx_1 \psi_a^*(1) \left\{ \mathbf{h} \psi_i(1) + \sum_{j \neq i} \left[\int dx_2 \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) \cdot \psi_i(1) - \int dx_2 \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) \cdot \psi_j(1) \right] \right\} = 0 \quad (23)$$

On peut définir un opérateur de Coulomb, \mathcal{J}_j et un opérateur d'échange, \mathcal{K}_j tels que :

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_j \varphi_i(1) &= \varphi_i(1) \int d\mathbf{r}_2 \frac{\varphi_j^*(2) \varphi_j(2)}{r_{12}} \\ \mathcal{K}_j \varphi_i(1) &= \varphi_j(1) \int d\mathbf{r}_2 \frac{\varphi_j^*(2) \varphi_i(2)}{r_{12}} \end{aligned} \quad (24)$$

On peut aussi écrire :

$$\begin{aligned} \int d\mathbf{r}_1 \varphi_a^*(1) \left\{ \mathbf{h} + \sum_{j \neq i} [\mathcal{J}_j - \mathcal{K}_j \cdot \delta_{ij}] \right\} \varphi_i(1) &= 0 \\ \int d\mathbf{r}_1 \varphi_a^*(1) \mathcal{F} \varphi_i(1) &= 0 \\ \langle \varphi_a | \mathcal{F} | \varphi_i \rangle &= 0 \end{aligned} \quad (25)$$

Après avoir défini l'opérateur $\mathcal{F} = \mathbf{h} + \sum [\mathcal{J}_j - \mathcal{K}_j \cdot \delta_{ij}]$ Cet opérateur, ainsi que l'opérateur de Coulomb et l'opérateur d'échange, n'agit que sur une seule orbitale ; on les qualifie donc d'opérateurs mono-électroniques. On s'aperçoit que l'opérateur de Fock agit différemment sur les spinorbitales de partie de spin α des spinorbitales de partie de spin β . Il est donc possible de définir deux opérateurs de Fock :

$$\begin{aligned} \mathcal{F}^\alpha &= \mathbf{h} + \sum_{j=1}^{n_\alpha} (\mathcal{J}_j^\alpha - \mathcal{K}_j^\alpha) + \sum_{j=1}^{n_\beta} \mathcal{J}_j^\beta \\ \mathcal{F}^\beta &= \mathbf{h} + \sum_{j=1}^{n_\beta} (\mathcal{J}_j^\beta - \mathcal{K}_j^\beta) + \sum_{j=1}^{n_\alpha} \mathcal{J}_j^\alpha \end{aligned} \quad (26)$$

Qui n'agissent que sur des spinorbitales de partie de spin α et β respectivement.

L'orbitale φ_a doit être orthogonale à toutes les orbitales φ_j qui composent le déterminant de Slater Φ_0 alors nécessairement :

$$\begin{aligned}\mathcal{F}^\alpha \varphi_i^\alpha &= \sum_j \varepsilon_{ji}^\alpha \varphi_j^\alpha \\ \mathcal{F}^\beta \varphi_i^\beta &= \sum_j \varepsilon_{ji}^\beta \varphi_j^\beta\end{aligned}\tag{27}$$

les solutions des équations de Hartree-Fock sont les orbitales φ^α et φ^β , appelées orbitales canoniques :

$$\begin{aligned}\mathcal{F}^\alpha \varphi_i^\alpha &= \varepsilon_i^\alpha \varphi_i^\alpha & (i = 1, 2, \dots, n_\alpha) \\ \mathcal{F}^\beta \varphi_i^\beta &= \varepsilon_i^\beta \varphi_i^\beta & (i = 1, 2, \dots, n_\beta)\end{aligned}\tag{28}$$

III. 3.2) Post Hartree-Fock

Dans la méthode d' Hartree-Fock La corrélation des mouvements électroniques n'est pas prise en compte par un déterminant de Slater construit dans l'approximation orbitalaire. En théorie, on peut prendre en compte cette corrélation si la fonction d'onde multiélectronique tient compte des variables de position des électrons ET des variables de distance entre électrons. En pratique, cette approche ne peut être appliquée qu'à des systèmes très petits.

Toutes les méthodes appelées post-Hartree-Fock sont basées sur une fonction d'onde HF, c'est-à-dire un déterminant de Slater. Celui-ci constitue alors une fonction d'onde qualitative qui peut ensuite être améliorée.

III.3.3) La méthode des perturbations (MPn)

L'utilisation de la méthode des perturbations semble donc particulièrement adaptée. Celle-ci repose sur la partition de l'Hamiltonien exact comme la somme de deux termes : un Hamiltonien d'ordre 0 et un opérateur de perturbation(s). Parmi tous les schémas possibles, celui proposé par Møller et Plesset est le plus répandu. L'acronyme retenu est MPn avec n précisant l'ordre du développement perturbatif.

L'Hamiltonien non perturbé est défini comme la somme des opérateurs de Fock décrivant tous les électrons :

$$\mathcal{H}^0 = \sum_{i=1}^n \mathcal{F}(i)\tag{29}$$

L'opérateur de perturbations s'écrit donc comme la différence $\mathcal{H} - \mathcal{H}^0$. Au premier ordre, l'énergie s'exprime comme :

$$E^1 = \langle \Phi_0 | \mathcal{H} - \mathcal{H}^0 | \Phi_0 \rangle = E_{HF} - E^0 \quad (30)$$

Tandis qu'au second ordre :

$$E^2 = \sum_{\kappa \neq 0} - \frac{|\langle \Phi_\kappa | \mathcal{H} - \mathcal{H}^0 | \Phi_0 \rangle|^2}{E_\kappa^0 - E_0^0} = \sum_{i,j>a}^{\text{occ}} \sum_{b>a}^{\text{virt}} - \frac{|\langle \psi_a \psi_b | \frac{1}{r_{12}} | \psi_i \psi_j \rangle - \langle \psi_a \psi_b | \frac{1}{r_{12}} | \psi_j \psi_i \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (31)$$

Donc on peut déterminer la fonction d'onde perturbée au premier ordre, qui s'exprime comme une combinaison linéaire de configurations bi-excitées [84,88-91].

III.4) Théorie de la Fonctionnelle de Densité

La méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) calcule l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires [92]. Elle a été développée par Hohenberg, Kohn et Sham, la DFT constitue l'une des méthodes les plus utilisées pour les calculs quantique de structure électronique en chimie et en physique de la matière condensée.

Elle utilise une expression de l'énergie électronique E en fonction de la densité électronique ρ , elle-même fonction de la position \vec{r} de l'électron :

$$E = G[\rho(\vec{r})] \quad (32)$$

L'énergie peut être décomposée en quatre termes : le terme d'énergie cinétique des électrons, un terme d'énergie potentielle d'attraction noyau-électron, un terme de répulsion coulombienne entre électrons et un terme d'énergie de corrélation et d'échange. Kohn et Sham ont résolu la fonctionnelle d'énergie cinétique en introduisant des fonctions mono-électroniques [93].

[84] Ferré. N méthode de chimie quantique. Cours de Master de Chimie. **2007**.

[88] Delyon .B. modélisation et simulation. Cours de deuxième année de master. Université Rennes I, **2012**.

[89] Atkins .P. W, Chimie physique, De Boeck Université, **2000**

[90] Szabo. A, Ostlund .N. S. Modern quantum chemistry, Dover, **1996**

[91] Mayer .I, Simple theorems, proofs, and derivations in quantum chemistry, Kluwer Academics /Plenum Publishers, **2003**.

[92] Rivail. J. L., Eléments de chimie quantique, InterEditions / CNRS Editions, **1994**.

[93] PAUGAM. R initiation à la modélisation moléculaire. Cours de Master de Chimie – 1ère année, ORSAY, **2008**

Notre travail :

Le développement de la cristallographie au cours des dernières années l'a rendue une discipline importante en science physico-chimique. Elle est destinée à la description complète de la structure, autrement dit, l'empilement des atomes et des molécules qui constitue le cristal. Elle décrit aussi la forme extérieure des monocristaux au moyen de la mesure et du repérage des angles dièdres et décrit les dimensions et l'orientation mutuelle des monocristaux

dans un matériau polycristallin tel qu'un métal, une poudre ..etc.

Parmi les difficultés que rencontre la cristallographie, la détection de la position des atomes d'hydrogène, ce qui la rend parfois incapable de décrire parfaitement la structure des composés organiques . De plus, le cristallographe a tendance, parfois, à mal décrire la densité des composés ce qui se répercute sur la détermination du nombre de molécules par maille. Au cours des vingt dernières années, l'évolution dans le domaine informatique et l'apparition de puissants ordinateurs ont contribué à faire des méthodes de la chimie quantique un outil capable de donner une bonne prédiction et une meilleure description des structures géométriques et des propriétés électroniques des systèmes moléculaires.

Bien que la précision des calculs théoriques reste encore à améliorer, la chimie quantique est

capable d'apporter des informations précieuses sur les structures géométriques, elle compense

ainsi les différentes lacunes rencontrées par l'expérimentateur. Cependant la seule démarche fructueuse pour une meilleure description d'une structure moléculaire réside dans le dialogue

constant entre le théoricien et l'expérimentateur.

Afin, de compléter l'étude structurale réalisée par Diffraction aux rayons X sur (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine **[6]**, nous allons tenter, dans ce travail de nous initier aux méthodes de la chimie quantique en faisant l'étude de la structure de ce composé. Les résultats par diffraction aux rayons X sur ce composé sont représentés sur la **Figure 1**.

Chapitre III : étude théorique de (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

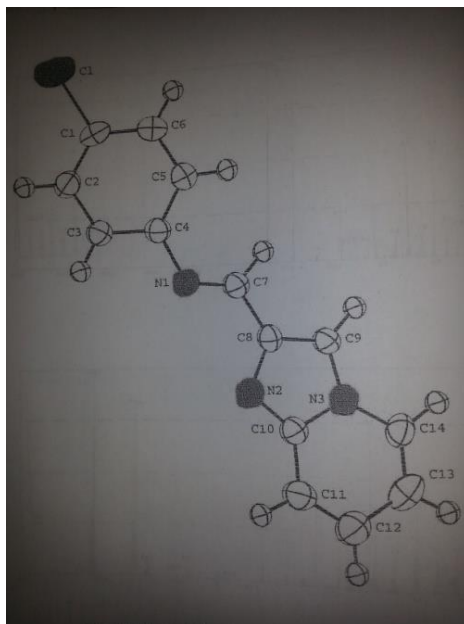


Figure 1 : DRX de N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

A/- Etude théorique de la structure du (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

La numérotation des différents atomes du (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine adoptée dans cette étude est représentée sur la **Figure 2**.

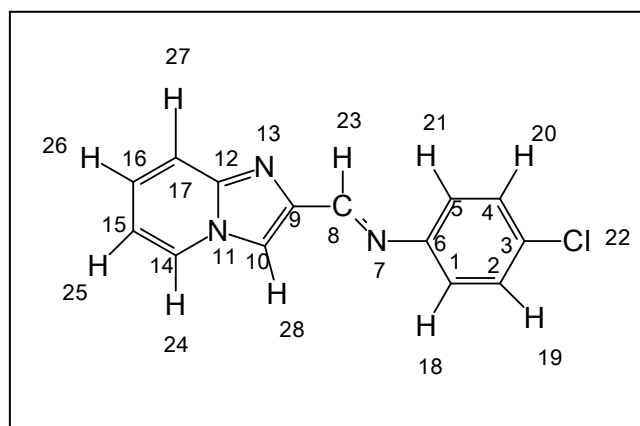


Figure 2 : Numérotation des différents atomes du (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

Dans notre travail nous avons utilisé la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT, sigle pour *Density Functional Theory*) qui est une méthode de calcul

quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte. c'est l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique en raison de son application possible à des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines.

L'optimisation complète des coordonnées internes a été faite au moyen de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d,p).

Afin de rechercher toutes les conformations possibles, nous étudions la rotation des deux fragments du N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine autour de la liaison C6-N7 en faisant tourner l'angle dièdre C1=C6-N7=C8 de 0° à 360° (**Scan1**). En démarrant de la structure la plus stable du scan 1 on va faire un deuxième scan 2 qui correspond à la rotation autour de la liaison C8-C9 en faisant tourner l'angle dièdre N7=C8-C9=C10 de 0° à 360° (**Scan 2**). Les différentes représentations sont illustrées sur la Figure 3.

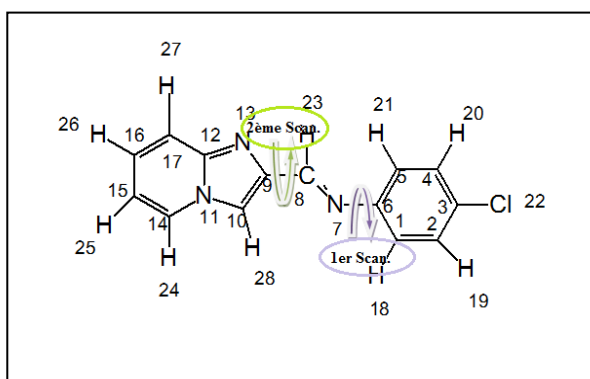


Figure 3 : les différentes rotations effectuées pour l'obtention du minimum globale.

Le résultat du Scan 1 autour de la liaison C6-N7 en faisant tourner l'angle dièdre C1=C6-N7=C8 de 0° à 360° est représenté sur la Figure 4 avec la géométrie correspondant.

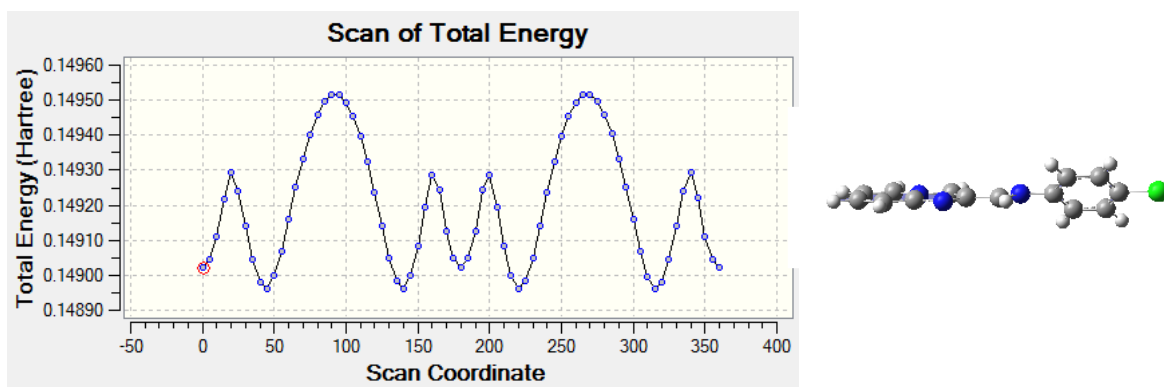


Figure 4 : le résultat du premier scan.

Le résultat du scan 2 qui s'effectue autour de la liaison C8-C9 en faisant tourner l'angle dièdre N7=C8-C9=C10 de 0° à 360° est donné sur la Figure 5 avec la géométrie la plus stable.

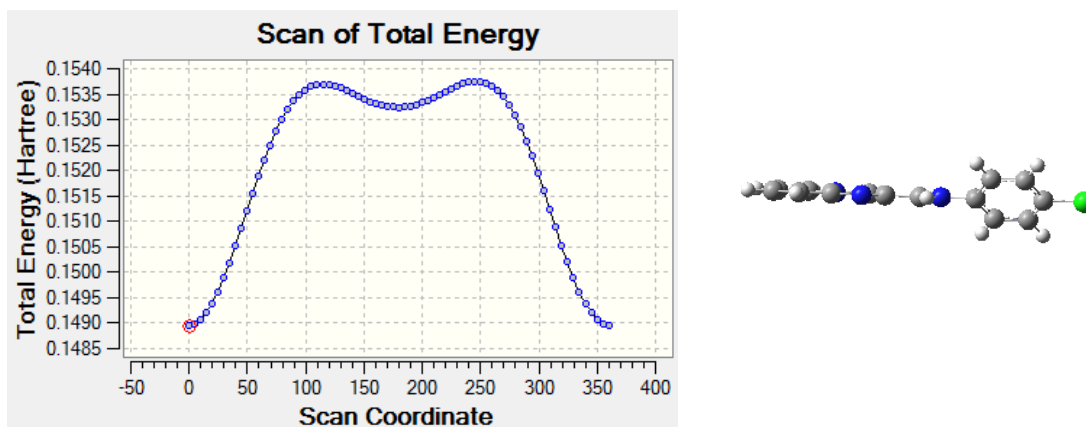


Figure 5: le résultat du deuxième scan.

L'optimisation complète de la structure est suivit par un calcul de fréquence qui montre l'absence de fréquence imaginaire ce qui explique que la géométrie obtenue correspond bien à un minimum globale sur la surface d'énergie.

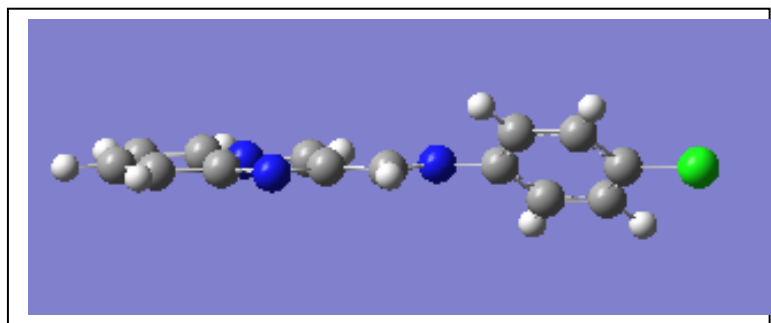


Figure 6 : la géométrie la plus stable obtenue au moyen de la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d,p)

Les résultats des différents paramètres géométriques obtenus sont donnés sur la **Tableau 11** comparés aux résultats de la diffraction aux rayons X.

Tableau 11 : Les résultats des longueurs des liaisons en (Å) et Angle en degrés trouvés par la méthode DFT/B3LYP/6-31G** et comparés aux résultats expérimentaux par DRX.

Longueur en (Å)	B3/LYP/6-31G**	DRX	Angle en (degees)	B3/LYP/6-31G**	DRX
R(12,17)	1.42438		A (1,2,3)	119.67299	119.1
R(16,17)	1.36435	-	A (3,4,5)	119.59003	120.2
R(16,15)	1.42753	-	A (14,11,12)	120.59582	122.5
R(15,14)	1.36494	-	A(7,8,23)	123.67813	
R(11,14)	1.39966	-	A(8,9,13)	120.77136	
R(12,11)	1.42013	1.373	A (12,13,9)	107.75353	105.2
R(13,12)	1.36179	1.373	A(9,8,23)	117.11083	123.4
R(13,9)	1.39247	1.327	A(23,8,7)	123.67813	130.4
R(7,6)	1.43061	1.365	A(11,14,15)	118.47274	124.8
R(10,11)	1.39451	-	A(25,15,16)	118.76094	
R(14,24)	1.09672	1.361	A(26,16,17)	120.53491	
R(15,25)	1.09514	-	A(27,17,12)	119.20036	117.8
R(16,26)	1.09506	-	A (28,10,9)	129.46392	130.2
R(17,27)	1.09502	-	A(7,6,5)	122.29224	116.4
R (10,28)	1.09076	-	A(6,5,21)	120.69259	118.3
R (9,8)	1.45607	-	A(5,4,20)	120.49212	120.1
R (8,23)	1.10343	1.452	A(4,3,22)	119.49690	119.5
R (8,7)	1.29538	1.043	A(3,2,19)	119.82289	119.0
R (7,6)	1.43061	1.272	A(2,1,18)	119.85829	119.0
R (6,5)	1.40069	1.415			
R (21,5)	1.09679	1.392			
R (5,4)	1.38900	1.000			
R (4,20)	1.09549	1.385			
R (3,4)	1.39237	1.041			
R (3,22)	1.68585	1.368			
R (3,2)	1.39326	1.764			
R (19,2)	1.09552	1.375			
R (2,1)	1.38860	1.021			
R (1,18)	1.09639	1.393			
R (1,6)	1.40162	1.012			
		1.393			

Chapitre III : etude théorique de (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine.

L'analyse de tableau montre que les résultats trouvés par la méthode B3LYP/6-31G** sont très proches de ceux trouvés par DRX et montrent bien que la structure géométrique présente un léger écart à la planéité.

Dans le but de donner plus de données sur ce composé nous avons rapporté le résultat du spectre Infra Rouge théorique de cette molécule.

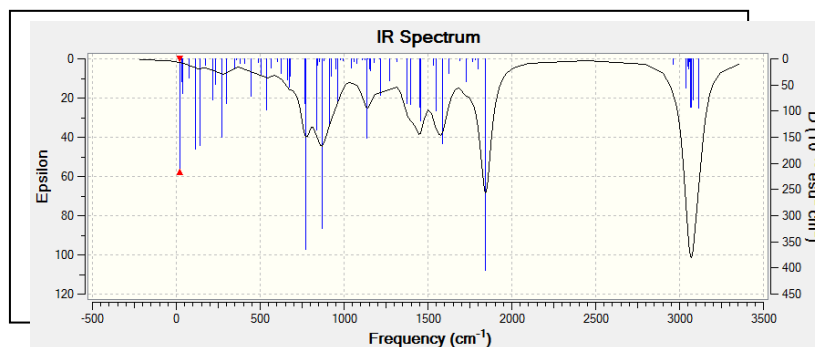


Figure 7 : spectre IR trouvé par la méthode B3LYP/6-31G**.

Conclusion:

Notre investigation théorique sur le (N-(p-chlorophényl)-(imidazo [1,2-a] pyridin-2-ylméthyl) amine a confirmé les résultats expérimentaux donnés par la DRX et montre bien que la structure géométrique présente un léger écart à la planéité.

Références bibliographiques:

- [84] Ferré. N méthode de chimie quantique. Cours de Master de Chimie. **2007**.
- [85] Born, M , Oppenheimer J. R., Ann. Physik. 84, 457. **1927**.
- [86] Szabo A., Ostlund N. S., “Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory”. McGraw-Hill, New York. **1982**.
- [87] Chaquin .P, Manuel de Chimie théorique; application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, Ed, Ellipses. **2000**
- [88] Delyon .B. modélisation et simulation. Cours de deuxième année de master. Université Rennes I, **2012**.
- [89] Atkins .P. W, Chimie physique, De Boeck Université, **2000**
- [90] Szabo. A, Ostlund .N. S. Modern quantum chemistry, Dover, **1996**
- [91] Mayer .I, Simple theorems, proofs, and derivations in quantum chemistry, Kluwer Academics /Plenum Publishers, **2003**.
- [92] Rivail. J. L., Eléments de chimie quantique, InterEditions / CNRS Editions, **1994**.
- [93] PAUGAM. R initiation à la modélisation moléculaire. Cours de Master de Chimie – 1ère année, ORSAY, **2008**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Introduction :

Le problème de la corrosion des matières poursuit l'homme depuis des siècles et cela dans un grand nombre de domaines : la navigation, les moyens de transports (vélo, automobile, bus...etc.), les grandes installations industrielles, les canalisations souterraines. Les conséquences qui en résultent sont universellement connues [94]. Les hétérocycles sont largement appliqués comme inhibiteurs de la corrosion. Le squelette imidazo [1,2-a]pyridine a été introduit pour la première fois par Saleh [6]

Suite aux résultats encourageants de cette dernière nous avons décidé de tester l'efficacité de nos produits de synthèse.

IV.1. Corrosion

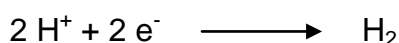
IV.1.1 Corrosion acide

Le phénomène de corrosion est expliqué par une théorie électrochimique affirmant que la corrosion est due à la création de piles entre des zones anodiques et cathodiques avec passage d'un courant électrique. On peut dire qu'un métal est susceptible de se corroder dans un milieu s'il existe un système capable de capter les électrons émis lors de la réaction de dissolution du métal. [6]

A l'anode :



A la cathode : en milieu acide



IV.1.2 inhibiteur de la corrosion:

Un inhibiteur de corrosion doit abaisser la vitesse de corrosion du métal tout en conservant les caractéristiques physico-chimiques de ce dernier. Il doit être non seulement stable en présence des autres constituants du milieu, mais également ne pas influencer sur la stabilité des espèces contenues dans ce milieu.

[6] Saleh .b. Synthèse et pyrrolisation de nouveaux hétérocycles dérivés de l'imidazo [1,2-a]pyridine. Application dans l'inhibition de la corrosion acide et bactérienne. Thèse de magister de l'IAP. **2001**.

[94] Normand .B, Pébère. N, Richard .C, Wery. M, *Prévention et lutte contre la corrosion : une approche scientifique et technique*, PPUR, p 798, **2004**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Un inhibiteur est définitivement reconnu comme tel s'il est stable à la température d'utilisation, efficace à faible concentration, compatible avec les normes de non-toxicité et peu onéreux.

Un inhibiteur (ou un mélange d'inhibiteurs) peut être utilisé comme unique moyen de protection :

- soit comme protection permanente; l'inhibiteur permet alors l'utilisation de matériaux métalliques (ferreux non alliés, par exemple) dans des conditions satisfaisantes de résistance à la corrosion ; une surveillance de l'installation s'impose [95-96].
- soit comme protection temporaire pendant une période où la pièce ou l'installation est particulièrement sensible à la corrosion (stockage, décapage, nettoyage); dans ce cas, le contrôle du système est *a priori* plus simple, la prévision du comportement de l'inhibiteur dans le temps étant plus facile à faire.

Un inhibiteur (ou un mélange d'inhibiteurs) peut être combiné à un autre moyen de protection : protection supplémentaire d'un alliage à haute résistance à la corrosion, addition à un revêtement de surface tel que peinture, graisse, huile, etc.

IV.2.1.1. Les classes d'inhibiteurs

Il existe plusieurs possibilités de classer les inhibiteurs, celles-ci se distinguant les unes des autres de diverses manières (figure 23). Des classements simples peuvent être proposés [96]:

[95] Heitz, E. Proc. 4th European Symposium on Corrosion Inhibitors, p. 432, **1975.**

[96] Bentiss. F. Hétérocycles pentaatomiques : synthèse organique, études des propriétés inhibitrices de la corrosion et des propriétés complexantes, habilitation à diriger de recherche. Université de lille **.2006.**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

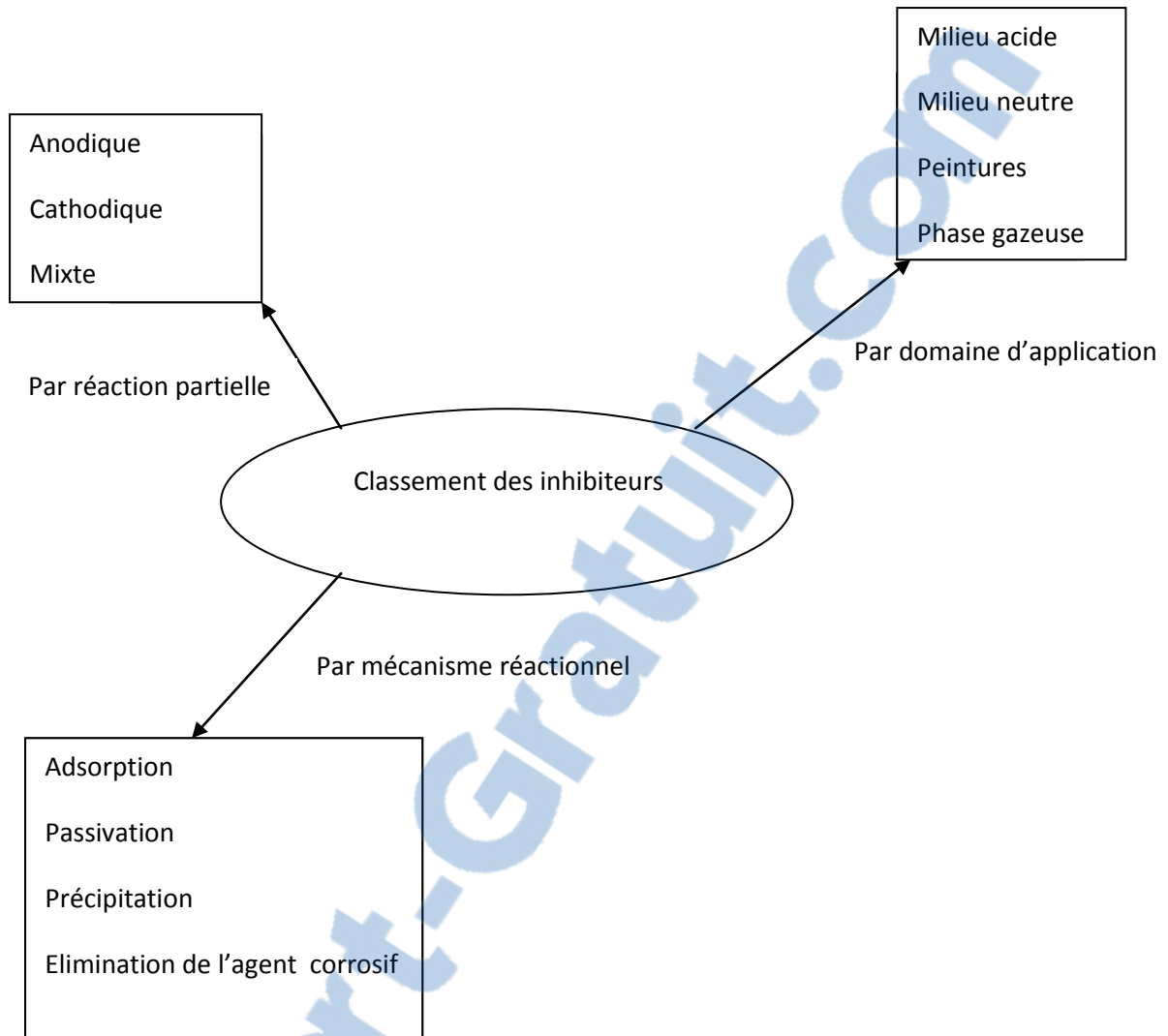
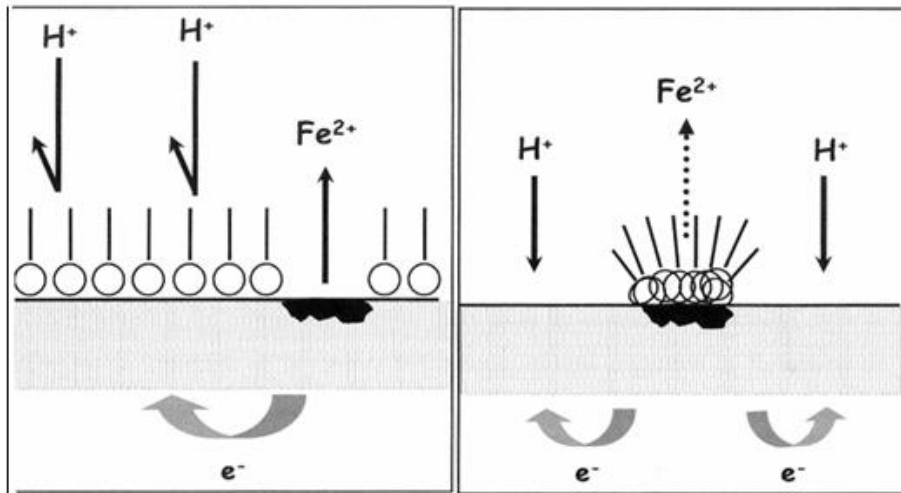


Figure 8: Classement des inhibiteurs de corrosion.

IV.1.2.2) Mécanisme d'action électrochimique Il n'existe pas de mode d'action unique des inhibiteurs de corrosion. Un même composé aura d'ailleurs souvent un mécanisme d'action qui sera fonction du système de corrosion (étal + solution) en présence duquel il se trouvera. Dans la classification relative au mécanisme d'action électrochimique, on peut distinguer les inhibiteurs anodiques, cathodiques ou mixtes (figure 9).

L'inhibiteur de corrosion forme une couche barrière sur la surface métallique, qui modifie les réactions électrochimiques en bloquant soit les sites anodiques (siège de l'oxydation du métal) soit les sites cathodiques (siège de la réduction de l'oxygène en milieu neutre aéré ou siège de la réduction du proton H^+ en milieu acide), voire les deux (figure 9) [96].



a) blocage des sites cathodiques b) blocages des sites anodiques

Figure 9 : Formation des couches barrières a) cathodiques et b) anodiques interférant avec les réactions électrochimiques, dans le cas d'une étude en milieu acide.

Les inhibiteurs anodiques doivent être utilisés avec précaution. En effet, si le film protecteur est altéré par une rayure ou par une dissolution, ou si la quantité d'inhibiteur est insuffisante pour restaurer le film, la partie exposée se corrode en piqûre profonde.

En matière de corrosion localisée, la corrosion par piqûre est une forme particulièrement insidieuse : l'attaque se limite à des trous, très localisés et pouvant progresser très rapidement en profondeur tout en conservant le reste de la surface indemne.

IV.1.2.3) Mécanismes d'action interfaciale C'est le troisième mode de classement des inhibiteurs, qui différencie ceux-ci à partir de leur mode de fixation sur la surface métallique. Les inhibiteurs d'adsorption, c'est-à-dire ceux qui agissent en formant des films de molécules adsorbées à la surface du métal, sont plutôt utilisés en milieu acide, alors que les inhibiteurs formant des films tridimensionnels de produits de réaction sont spécifiques des milieux neutres ou alcalins.

[96] Bentiss. F. Hétérocycles pentaatomiques : synthèse organique, études des propriétés inhibitrices de la corrosion et des propriétés complexantes, habilitation à diriger de recherche. Université de lille .2006.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

IV.1.2.4) Adsorption des molécules inhibitrices à la surface métallique

L'adsorption est un phénomène de surface universel car toute surface est constituée d'atomes n'ayant pas toutes leurs liaisons chimiques satisfaites. Cette surface a donc tendance à combler ce manque en captant atomes et molécules se trouvant à proximité. Deux types d'adsorption peuvent être distingués : la physisorption et la chimisorption. Il faut naturellement que l'inhibiteur porte lui-même une charge globale : ion positif, ion négatif, ou molécule dipolaire. La force de l'adsorption électrostatique sera fonction de la différence entre les charges portées par l'inhibiteur d'une part et par la surface métallique d'autre part (q_{Me}). Cette dernière est elle-même fonction de la différence entre le potentiel de corrosion du métal (E_{corr}) et son potentiel de charge nulle dans le milieu corrosif considéré (E_{zC}). La chimisorption est un mécanisme plus fréquent que le mécanisme de physisorption et conduit à une efficacité de l'inhibiteur plus importante. Elle, au contraire, consiste en la mise en commun d'électrons entre la partie polaire de la molécule et la surface métallique, ce qui engendre la formation de liaisons chimiques plus stables puisque elle est basée sur des énergies de liaison plus importantes. Les électrons proviennent en grande majorité des doublés non liants des molécules inhibitrices possédant des hétéroatomes tels que O, N, S, P. L'adsorption chimique s'accompagne d'une profonde modification de la répartition des charges électroniques des molécules adsorbées ; la chimisorption est souvent un mécanisme irréversible [97]. Le tableau 16 met en évidence les différences essentielles des deux types d'adsorption [98]. La meilleure efficacité généralement constatée pour les inhibiteurs chimisorbés provient essentiellement de l'énergie d'adsorption plus élevée, donc d'une molécule plus fortement fixée sur la surface métallique. Un inconvénient de cette fixation plus solide de la molécule doit être mentionné au plan de l'utilisation pratique de ce moyen de protection : il est plus difficile d'éliminer le film adsorbé que dans le cas d'un inhibiteur physisorbé, ce qui peut être un inconvénient si la surface ainsi protégée doit être ultérieurement soumise à un traitement superficiel (dépôt *métallique en particulier*).

[97] Tsuji .N., K. Nozawa, *Corros. Sci.*, 42, 1523, **2000**.

[98] Fiaud .C., Lemaître .C., Pebère .N.. *Inhibiteurs de corrosion*. In : G. Beranger, H. Mazille, Corrosion et Anticorrosion (pratique industrielle), Hermès Science Publications, Paris, 255, **2002**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Tableau 12 : la différence entre l'adsorption physique et chimique.

Adsorption physique	Adsorption chimique
Force électrostatique	Liaison de coordination (recouvrement des charges ou transfert des charges entre métal et molécule).
Il n'y a pas contact direct inhibiteur-métal : une couche intermédiaire de molécules d'eau reste présente.	Il y a contact direct inhibiteur-surface métallique.
L'énergie d'activation du processus est faible. Le processus est pratiquement indépendant de la température.	L'énergie d'activation du processus est élevée est en principe favorisée par une élévation de température.
L'adsorption ne dépend pas de la nature du métal, seulement de la charge portée par le métal.	L'adsorption dépend de la nature du métal. Elle est favorisée par un métal ayant des orbitales électroniques vacantes et de faible Energie (métaux de transition).

IV.1.2.5) Formation d'un film intégrant les produits de dissolution du substrat

Cette forme d'inhibition, appelée également inhibition « d'interphase » traduit la formation d'un film tridimensionnel entre le substrat corrodé et les molécules inhibitrices [99-101]. Les inhibiteurs d'interphase sont incorporés dans les couches barrières. Elles conduisent à des réseaux homogènes et denses présentant de fait une faible porosité et une bonne stabilité.

[99] D. Landolt, Corrosion et chimie de Surface des Métaux, 1st Edition, Alden Press, Oxford, p. 489 , **1993**.

[100] P. Lorbeer, W.J. Lorenz, *Electrochim. Acta*, 25, 375 ,**1980**.

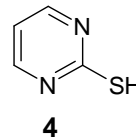
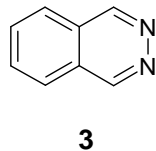
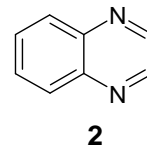
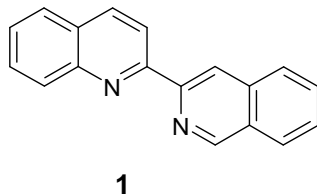
[101] F. Mansfeld, M.W. Kendig, W.J. Lorenz, *J. Electrochem. Soc.*, 32, 290 ; **1985**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

IV.2) L'utilisation des hétérocycles en tant que inhibiteur :

IV.2.1) Des hétérocycles utilisés comme inhibiteurs de corrosion en milieu acide

Fila dans sa thèse de doctorat a décrit d'une façon succincte des travaux récents, traitant particulièrement, le domaine de la protection du fer et de l'acier contre la corrosion acide en utilisant des composés hétérocycliques [102]. L'influence de quelques composés hétérocycliques, contenant plusieurs atomes d'azote, sur la corrosion de l'acier en milieu acide chlorhydrique a été étudiée par Zucchi et coll. dans le but d'établir une corrélation entre la structure moléculaire et l'efficacité inhibitrice [103]. Parmi les substances étudiées, nous citons la 2-bis-quinoline (1), la quinoxaline (2), la phtalazine (3) et la 2-mercaptopyrimidine (4). Ces substances ont montré de bonnes efficacités inhibitrices (80-90 %) dans un domaine de température de 25 à 60 °C.

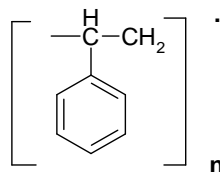


[102] Fila .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, étude de leur effet inhibiteur sur la corrosion en milieu acide. Université de Constantine **2007**.

[103] Zucchi .F., Trabanelli .G., Proc. 7th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Italy,p. 330, **1990**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

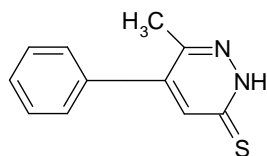
Hackerman a montré que l'augmentation de la densité électronique sur les atomes d'azote conduit à une meilleure efficacité inhibitrice [104]. Les composés contenant les hétéroatomes d'azote, incluant des composés hétérocycliques, comme la pyridine, quinoline et diverses amines ont révélé une bonne efficacité inhibitrice en milieux acides [105,106]. La substitution de l'atome d'hydrogène par un groupement méthyle dans la pyridine entraîne une nette augmentation de son action inhibitrice [107]. L'étude de l'inhibition de la corrosion du fer Armco en milieu sulfurique normale par le poly(4-vinylpyridine) (5) a été réalisée par Abed et coll [108]. Les auteurs ont évalué le pouvoir inhibiteur du polymère étudié en utilisant la perte de poids et des techniques électrochimiques à savoir, les courbes de polarisation et la spectroscopie d'impédance électrochimique. Ils ont montré que le composé agissait essentiellement comme inhibiteur cathodique et que l'adsorption sur la surface métallique se faisait selon l'isotherme de Frumkin.



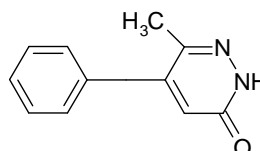
- [104] Harckerman .N., R. M. Hurd, 1st international Congress on Mettalic Corrosion, Butterworths, London, p. 166, **1962**.
- [105] Sathianandan .B., Balakrishan .K., Subramanyan. N., *Bri. Corros. J.*, 5, 270 ; **1970**.
- [106] Shankar. P.N.G., Vasu, K.I. *J. Electrochem. Soc. Ind.*, 32, 47 ,**1983**.
- [107]. Sastri V.S., Perumareddi .J.R, *Corrosion*, 50, 432 ,**1994**.
- [108] Abed .Y., Hammoiti B, Touhami .F., Aouniti .A., Kertit .S., Mansri A., Elkasemi K., *Bull. Electrochem.*, 17, 105 , **2001**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Les dérivés de la pyridazines (7 et 8) ont été utilisés comme inhibiteurs de corrosion pour la première fois par Hammouti et coll [109]. Ils possèdent un excellent pouvoir inhibiteur de la corrosion de l'acier en milieu acide. D'autres études ont été réalisées sur les pyridazines, cependant, ces composés restent peu étudiés [110-111].

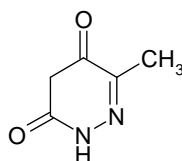


7



8

L'étude de l'effet de l'addition de quelques triazines sur la corrosion de l'acier au carbone en milieu H_3PO_4 2M a été effectuée par Bekkouch et coll [112]. Il a été trouvé que 6-azathymine (9) est le meilleur inhibiteur de la série étudiée, atteignant une efficacité inhibitrice de l'ordre de 86% à une concentration de 10^{-3} M. [102]



9

[102] fila .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, etude de leur effet inhibiteur sue la corrosion en milieu acide. Université de constantine **2007**.

[109] a) Chetouani .A., Hammouti. B., Aouniti .A., Benchat .N., Benhadda .T., *Prog. Org. Coat.*, 45, 373 ,**2002**.

b) Bouklah .M., Benchat .N., Aouniti. A., Hammouti .B., Benchat .N., Benhadda .T., Kertit. S., *Corros. Sci.*, 45, 1675 ,**2003**.

c) Chetouani. A., Aouniti .A.,. Hammouti .B, Benchat, T. Benhadda. N., Kertit . S., *Corros. Sci.*, 45, 1675 ,**2003**.

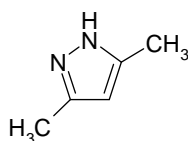
[110] Elkadi .L., Mernari .B., Traisnel M., Bentiss, .F Lagrenée .M., *Corros. Sci.*, 42, 703 .**2000**.

[111] Bentiss. F., Gassama.F, Barbry .D., Gengembre.L., Vezin .H., Lagrenée.M., Traisnel .M., *Appl. Surf. Sci.*, 252, 2684 , **2006**.

[112] Bekkouch .K., Aouniti .A., Hammouti .B.,. Kertit .S, *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.*, 96, 838 ,**1999**.

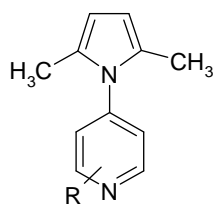
Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Quelques composés pyrazoliques ont été synthétisés et testés comme inhibiteurs de corrosion pour le fer Armco en milieu chlorhydrique molaire par Touhami et coll [113]. Le 3,5-diméthylpyrazole (10) s'est avéré le meilleur inhibiteur et son efficacité inhibitrice atteint une valeur de l'ordre de 83% à 10^{-3} M.

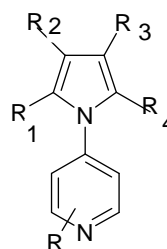


10

Stupnisek et coll. ont étudié l'effet de divers pyrroles substitués (11, 12) sur la corrosion de fer en milieu acide concentré en utilisant des méthodes électrochimiques [114]. Une corrélation entre la structure moléculaire et l'efficacité inhibitrice a montré que l'efficacité des pyrroles est influencée par le type et la position du groupe fonctionnel. Ainsi, le N-aryl-pyrrole contenant du fluor en position ortho s'est avéré le meilleur inhibiteur.



11



12

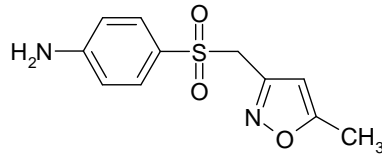
R= alkyl ou halogène

[113] Touham.F., Aouniti A., Abbed. Y., Hammouti. B., Kertit .S., Ramdani .A., *Bull. Electrochem.*, 16, 245 .1997.

[114] Stupnisek-Lisac .E., Metikos-Hukovic M., Lenticic. D., Vorkapic-Furac J., Berkovic .K., *Corrosion*, 48, 924 , 1992.

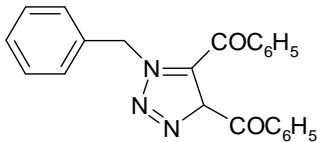
Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

L'effet du sulphaméthoxazole (13) sur l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique 1M a été étudié en utilisant les courbes de polarisation et la gravimétrie [115]. ce composé est efficace dans le milieu corrosif étudié.

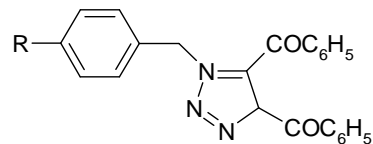


13

L'effet du 1-benzyl-1-H-4,5-dibenzoyl-1,2,3-triazole (14) sur l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique 1% a été étudié par Abdennabi et coll. [116]. Une efficacité inhibitrice supérieure à 95% a été obtenue. Les mêmes auteurs ont également étudié l'effet de substitution de la position para du groupement benzyle dans le composé (15). Ils ont constaté que l'efficacité inhibitrice évoluait selon l'ordre suivant : $H > Br > CH_3 > NO_2$. [102]



14



R=Br, CH₃, NO₂

15

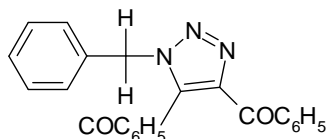
[102] fila .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, etude de leur effet inhibiteur sue la corrosion en milieu acide. Université de constantine **2007**.

[115]. El-Sherbini .E. E, *Mater.Chem. Phys.*, 61, 223 ; **1999**.

[116]. Abdennanbi .A.M.S, Abdulhadi .A.I., Abu-orabi .S.T., *Corros. Sci.*, 38, 1791 , **1996**.

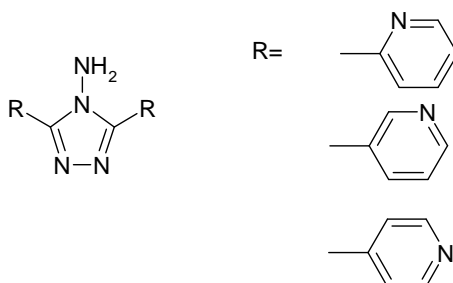
Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Les propriétés anticorrosives du 1-benzyl-1H-4,5-dibenzoyl-1,2,3-triazole (16) ont été évaluées, par Abdennabi et coll., en utilisant la technique de polarisation de Tafel, les mesures d'impédance et la méthode de la résistance linéaire de polarisation. La vitesse de corrosion de l'acier dans HCl 1% est réduite de plus de 95% en présence de 50 ppm du triazole étudié.



16

L'influence du 2,5-bis(n-pyridyl)-4-amino-1,3,4-triazole (n = 2, 3 et 4) (17) sur la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique molaire a été étudiée par Mernari et coll. [117]. Le 2,5-bis(2-pyridyl)-4-amino-1,3,4-triazole s'est avéré être le meilleur inhibiteur de cette famille.

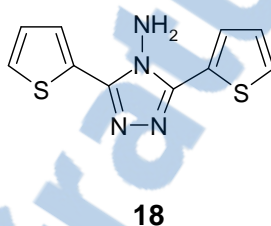


17

[117] Mernari .B., Elattari. H., Traisnel .M., Bentiss .F., Lagrenée. M., *Corros. Sci.*, 40, 391, **1998**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Les 2,5-bis(n-hydroxyphényl)-4-amino-1,3,4-triazoles et les 2,5-bis(n-aminophényl)-4-amino-1,3,4-triazoles ($n = 2, 3$ et 4) ont été synthétisés et étudiés comme inhibiteurs de corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique molaire à 30°C [118]. L'effet du 3,5-bis(2-thienyl)-4-amino-1,2,4-triazole (18) sur la corrosion de l'acier dans les solutions HCl 1M et H_2SO_4 0,5M a été étudié par Bentiss et coll. en utilisant la perte de poids et la spectroscopie d'impédance électrochimique [119]. Ce composé est fortement adsorbé sur la surface métallique et considéré comme une substance non toxique. [102]



IV.3. Méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion

Les méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion sont celles de la corrosion d'une manière générale, qu'elles soient électrochimiques ou non [102, 120-121]. Les essais électrochimiques apportent d'intéressantes indications quant au mécanisme d'action de l'inhibiteur, et, dans la mesure où elles sont correctement interprétées, sur la vitesse des processus de corrosion à l'instant où est faite la mesure, ce qui rend de toute façon nécessaire une étude en fonction du temps. Parmi ces méthodes, on peut citer les quatre suivantes :

[102] filia .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, étude de leur effet inhibiteur sur la corrosion en milieu acide. Université de constantine 2007.

[118] Bentiss. F., Lagrenée .M., Traisnel .M., Mernari .B., Elattari .H., *J. Appl. Electrochem.*, 29, 1073, **1999**.

[119] Bentiss .F., Lagrenée .M., Traisnel .M., Hornez .J.C., *Corros. Sci.*, 41, 789, **1999**.

[120] Bentiss .F., Traisnel .M., Vezin. H., Hildebrand .H.F., Lagrenée. M., *Corros. Sci.*, 46, 2781; **2004**.

[121] Mercer .A.D, Proc. 6th th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 1985, p. 729. th th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Italy, p. 517. , **1975**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

IV.3.1. Mesure du potentiel de corrosion

Elle indique le type de l'inhibiteur (anodique-cathodique) suivant le sens de déviation du potentiel par rapport au potentiel mesuré en absence d'inhibiteur. Si l'inhibiteur est à caractère mixte, aucune indication n'est donnée par la faible variation de potentiel.

IV.3.2. Tracé des courbes stationnaires intensité-potentiel

Il permet de confirmer les indications données par l'évolution du potentiel de corrosion et de les préciser en distinguant l'influence de l'inhibiteur sur chacune des réactions élémentaires, anodique et cathodique, à l'électrode. Il peut également, en utilisant la partie linéaire des transformées semi-logarithmiques $E = f(\lg i)$, permettre d'accéder à la valeur de la densité de courant de corrosion (loi de Tafel). Il faut toutefois se rappeler que :

Les conditions d'adsorption de l'inhibiteur à la surface peuvent être modifiées par une polarisation croissante de l'électrode : le taux de recouvrement peut varier avec le potentiel appliqué. L'interprétation de la courbe $I = f(E)$ doit être faite en tenant compte de ces possibilités :

- le courant de corrosion mesuré en présence d'inhibiteur, est rapporté à la surface géométrique de l'échantillon et ne donne pas nécessairement la densité de courant de dissolution vraie du métal, en particulier si l'adsorption de l'inhibiteur conduit à une localisation du processus de corrosion (taux de recouvrement) [102]

IV.3.3. Mesure de la résistance de polarisation par le tracé de la courbe $I = f(E)$ au voisinage du potentiel de corrosion

Cette méthode est rapide et particulièrement adaptée à l'étude de l'efficacité inhibitrice de molécules dont l'effet n'est pas connu (tri de composés). Sa validité doit être vérifiée avec soin dans le cas particulier de chaque système étudié. Elle peut également permettre un suivi dans le temps du comportement de l'inhibiteur. Cependant, cette technique ne permet pas de différencier les phénomènes réactionnels mis en jeu lors de l'inhibition de la corrosion.

[102] fila .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, etude de leur effet inhibiteur sue la corrosion en milieu acide. Université de constantine **2007**.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

IV.3.4. Spectroscopie d'impédance électrochimique

La spectroscopie d'impédance électrochimique consiste à mesurer la réponse de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. Cette méthode transitoire peut être avantageusement couplée à celle du tracé des courbes stationnaires $I = f(E)$ et permet une analyse plus complète du mécanisme d'action de l'inhibiteur.

Le rôle de l'inhibiteur dans les différents processus intervenant à l'électrode (transfert de charges, diffusion, adsorption...) peut être étudié en détail, et des valeurs telles que celles de la résistance de la polarisation peuvent permettre d'accéder à la mesure de la vitesse de corrosion même dans le cas où le métal est recouvert d'une couche protectrice.

IV.3.5. La gravimétrie

Cette méthode présente l'avantage d'être d'une mise en œuvre simple, de ne pas nécessiter un appareillage important, mais ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Son principe repose sur la mesure de la perte de poids ΔP subie par un échantillon de surface S , pendant le temps t d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante. [102]

[102] filia .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, étude de leur effet inhibiteur sur la corrosion en milieu acide. Université de constantine 2007.



Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Nos travaux :

Avant de tester nos produits de synthèses on doit d'abord vérifier leur solubilité dans l'acide chlorhydrique (tableau 13) :

Tableau 13 : la solubilité des produits dans le HCl.

Composé N°	Solubilité dans l'HCl
<u>4</u>	Soluble
<u>6</u>	Soluble
<u>11</u>	Soluble
<u>12</u>	Insoluble
<u>13</u>	Insoluble
<u>14</u>	Insoluble
<u>16</u>	Soluble
<u>17</u>	Insoluble

Notre choix s'est porté sur les produits 4 et 16 et les méthodes utilisées sont les suivantes :

✓ **Méthode de Tafel :**

Le taux d'efficacité est évalué par la formule suivante :

$$E\% = [I_{\text{corr}} - I_{\text{corri}}] \cdot 100$$

Avec :

I_{cor} ; courant de corrosion sans inhibiteur.

I_{corr} : courant d'inhibition avec inhibiteur.

✓ **La spectroscopie d'impédance électrochimique** : le taux d'inhibition se calcule par la méthode suivante :

$$E\% = [(R_{\text{pi}} - R_{\text{p}}) / R] \cdot 100$$

Avec :

R_{pi} : résistance à la polarisation due au transfert de charge en présence de l'inhibiteur.

R_{p} : résistance à la polarisation en absence de l'inhibiteur.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Condition :

- Equipement: EGG Instrument''
- technique utilisée : résistance de polarisation linéaire $E = f(I)$,
- cellule électrochimique à 3 électrodes (électrode de référence au calomel saturé, contre électrode en graphite et électrode de travail)
- électrode de travail: acier au carbone de nuance API 5L X70 de surface=0.79 cm²
- milieu : HCl 1N à 25 °C
- Domaine de balayage : ± 20 mV par rapport au potentiel de corrosion à l'abandon de l'électrode $E_{i=0}$.
- vitesse de balayage de 0.16 mV/s.

RESULTATS :

Tableau 14: Paramètres caractéristiques relevés des courbes de polarisation linéaire de l'acier au carbone de nuance API 5L X70 pour le composé **4**

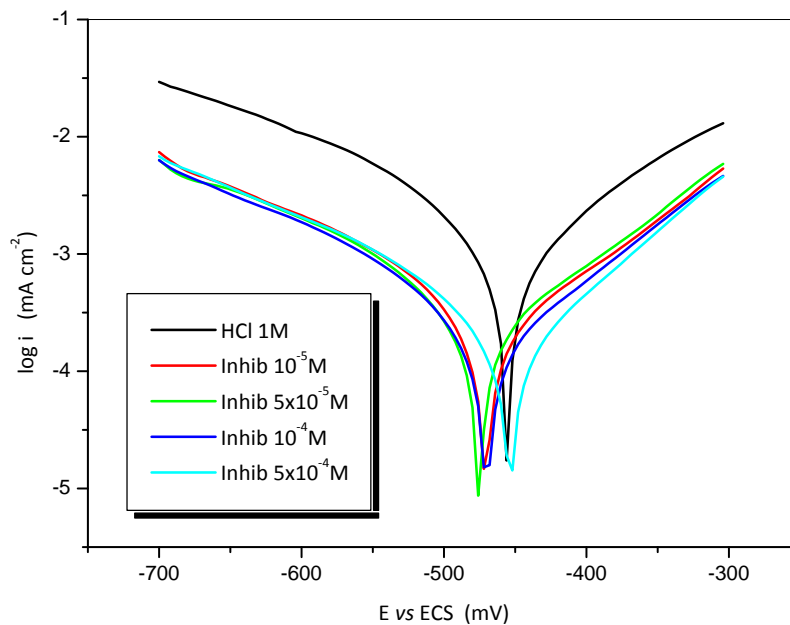
Concentration inhibiteur (ppm)	R _p (ohm)	V _{corr} (mm /an)	I _{corr} (μA)	E _{corr} (mV/ ECS)	Efficacité (%)
0	41.01	7.863	529.4	-453.3	
5	108.4	2.974	200.3	-458.1	62.17
10	162.4	1.986	133.7	-462.7	74.75
15	205.2	1.571	105.8	-469.6	80.01
20	219.4	1.470	98.98	-475.4	81.31
25	223.3	1.444	97.25	-481.9	81.63
30	228.4	1.412	95.08	-492.7	82.04
40	217.7	1.481	99.74	-499.1	81.16
50	216.3	1.49	100.4	-504.0	81.04
100	231.1	1.396	93.97	-511.4	82.25
100(16h après injection)	233	1.384	93.16	-546.5	82.40

V_{corr}: la vitesse de corrosion

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

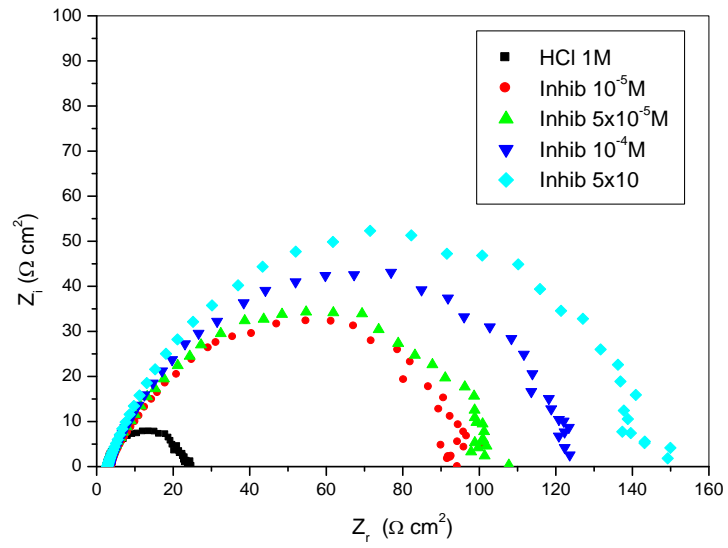
Tableau 15: Paramètres caractéristiques relevés des courbes de polarisation linéaire de l'acier au carbone de nuance API 5L X70 pour le composé **16**.

Concentration inhibiteur M	$\log i_{\text{corr}}$ (mA cm ²)	E_{corr} (mV/ ECS)	Efficacité (%)
0	-1.88	-304	
10^{-5}	-2,67921	-406	63.40
5×10^{-5}	-2,58439	-508	
10^{-4}	-1,88964	-616	82.03
5×10^{-4}	-1,5319	-700	83.20



Courbe de polarisation de l'inhibition par le composé **16**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide



Courbe d'impédance de l'inhibition par le **composé 16**

Les tests du composé **4** et **16** ont été réalisés au niveau de centre de recherche et développement de Boumerdes que nous remercions vivement.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Conclusion :

Un inhibiteur de corrosion doit abaisser la vitesse de corrosion du métal tout en conservant les caractéristiques physico-chimiques.

Le composé **4** inhibe la corrosion avec un pourcentage qui dépasse les 82% dans une concentration de 100ppm alors que le composé **16** ralentit la corrosion jusqu'à 83.3% à 5×10^{-4} M.

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

Références bibliographiques:

- [94] Normand .B, Pébère. N, Richard .C, Wery. M, *Prévention et lutte contre la corrosion : une approche scientifique et technique, PPUR, p 798, 2004*
- [95] Heitz,. E. Proc. 4th European Symposium on Corrosion Inhibitors, p. 432, **1975.**
- [96] Bentiss. F. Hétérocycles pentaatomiques : synthèse organique, études des propriétés inhibitrices de la corrosion et des propriétés complexantes, habilitation à diriger de recherche. Université de lille .**2006.**
- [97] Tsuji .N., K. Nozawa, *Corros. Sci.*, 42, 1523, **2000.**
- [98] Fiaud .C., Lemaître .C., Pebère .N.. *Inhibiteurs de corrosion*. In : G. Beranger, H. Mazille, Corrosion et Anticorrosion (pratique industrielle), Hermès Science Publications, Parisp.255 ,**2002**
- [99] D. Landolt, Corrosion et chimie de Surface des Métaux, 1st Edition, Alden Press, Oxford, p. 489 , **1993.**
- [100] P. Lorbeer, W.J. Lorenz, *Electrochim. Acta*, 25, 375 ,**1980.**
- [101] F. Mansfeld, M.W. Kendig, W.J. Lorenz, *J. Electrochem. Soc.*, 32, 290 ; **1985.**
- [102] fila .A.thèse de doctorat en chimie , synthèse et caractérisation de nouvelles molécules contenant du soufre et de l'azote, etude de leur effet inhibiteur sue la corrosion en milieu acide. Université de constantine **2007.**
- [103] Zucchi .F., Trabanelli .G., Proc. 7th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Italy,p. 330, **1990.**
- [104] Harckerman .N., R. M. Hurd, 1st international Congress on Mettalic Corrosion, Butterworths, London, p. 166,**1962.**
- [105] Sathianandan .B., Balakrishan .K., Subramanyan. N., *Bri. Corros. J.*, 5, 270 ; **1970.**
- [106] Shankar. P.N.G., Vasu, K.I. *J. Electrochem. Soc. Ind.*, 32, 47 ,**1983.**
- [107]. Sastri V.S., Perumareddi .J.R, *Corrosion*, 50, 432 ,**1994.**
- [108] Abed .Y., Hammoiti B, Touhami .F., Aouniti .A., Kertit .S., Mansri A., Elkasemi K., *Bull. Electrochem.*, 17, 105 , **2001.**
- [109] a) Chetouani .A., Hammouti. B., Aouniti .A., Benchat .N., Benhadda .T., *Prog. Org. Coat.*, 45, 373 ,**2002.**
b) Bouklah .M., Benchat .N., Aouniti. A., Hammouti .B., Benchat .N., Benhadda .T., Kertit. S., *Corros. Sci.*, 45, 1675 ,**2003.**

Chapitre IV : inhibition de la corrosion acide

- c) Chetouani. A., Aouniti .A., Hammouti .B, Benchat, T. Benhadda. N., Kertit . S., *Corros. Sci.*, 45, 1675 ,**2003**.
- [110] Elkadi .L., Mernari .B., Traisnel M., Bentiss, .F Lagrenée .M., *Corros. Sci.*, 42, 703 .**2000**.
- [111] Bentiss. F., Gassama.F, Barbry .D., Gengembre.L., Vezin .H., Lagrenée.M., Traisnel .M., *Appl. Surf. Sci.*, 252, 2684 , **2006**.
- [112] Bekkouch .K., Aouniti .A., Hammouti .B., Kertit .S, *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.*, 96, 838 ,**1999**.
- [113] Touham.F., Aouniti A., Abbed. Y., Hammouti. B., Kertit .S., Ramdani .A., *Bull. Electrochem.*, 16, 245. **1997**
- [114] Stupnisek-Lisac .E., Metikos-Hukovic M., Lenticic. D., Vorkapic-Furac J., Berkovic .K., *Corrosion*, 48, 924 , **1992**.
- [115]. El-Sherbini .E. E, *Mater.Chem. Phys.*, 61, 223 ; **1999**.
- [116]. Abdennanbi .A.M.S, Abdulhadi .A.I., Abu-orabi .S.T., *Corros. Sci.*, 38, 1791 , **1996**.
- [117] Mernari .B., Elattari. H., Traisnel .M., Bentiss .F., Lagrenée. M., *Corros. Sci.*, 40, 391, **1998**.
- [118] Bentiss. F., Lagrenée .M., Traisnel .M., Mernari .B., Elattari .H., *J. Appl. Electrochem.*, 29, 1073, **1999**
- [119] Bentiss .F., Lagrenée .M., Traisnel .M., Hornez .J.C., *Corros. Sci.*, 41, 789, **1999**.
- [120] Bentiss .F., Traisnel .M., Vezin. H., Hildebrand .H.F., Lagrenée. M., *Corros. Sci.*, 46, 2781; **2004**.
- [121] Mercer .A.D, Proc. 6th th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 1985, p. 729. th th European Symposium on Corrosion Inhibitors, taly, p. 517. , **1975**.

Conclusion générale :

Nous nous étions proposés d'étudier l'accès à de nouveaux composés hétérocycliques en série imidazo [1,2-a]pyridine.

Pour cela nous avons commencé par la synthèse de notre substrat de départ 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine via la réaction de Tschichibabin par chauffage classique et micro-onde, les résultats obtenus montre que l'activation par micro-onde est à la fois rentable, rapide et simple à manipuler.

Par la suite nous avons condensé le 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine **1** avec le formol et les différentes amines secondaires (diéthylamine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine) par chauffage domestique et à cœur. Les résultats de la GC/MS montrent que les micro-ondes donnent de bons rendements dans un temps court mais elles favorisent la formation des produits secondaires **7**.

La 2-formylimidazo[1,2-a]pyridine **9** et la 2- méthyl3-formylimidazo[1,2-a]pyridine **10** sont synthétisées par réaction de formylation pour être condenser par la suite avec l'acétone et l'acétophénone.

Ensuite nous avons lancé une étude théorique des dérivés du squelette imidazopyridinique avec les différentes méthodes de calcul à savoir : PM3, HF, B3lyp.

Finalement nous avons testé le pouvoir inhibiteur de la corrosion acide de quelques produits de synthèse **4**, **6**, **14**, **16** et **17**. Notre choix s'est porté sur les produits **4** et **16** .Les résultats sont satisfaisants ou Le composé **4** a inhibé la corrosion avec un pourcentage qui dépasse les 82% pour une concentration de 100ppm alors que le composé **16** inhibe cette dernière jusqu'à 83.3% à 5×10^{-4} M.

Généralités

Les points de fusion sont déterminés sur *Banc de KOFLER* préalablement étalonné et ne sont pas corrigés.

La chromatographie sur couche mince (CCM) est effectuée sur gel de silice déposé sur feuille d'alumine (Merck).

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (GC/MS) est réalisée sur un chromatographe GC-17A et un spectromètre de masse QP-5000, sous les conditions suivantes :

- Colonne OV I.
- Longueur de la colonne 30 m.
- Diamètre de la colonne 0.25 mm.
- Pression 60.6 Kpa.
- Température de la colonne 70-300 °C.
- Vitesse d'échauffement 8 °C/mn.
- Débit 30ml/mn.
- Température de l'injection 250 °C.
- Température de détecteur 280 °C.

Les masses moléculaires sont calculées à partir des masses isotopiques les plus abondantes :

^1H : 1.00783

^{12}C : 12.0000

^{14}N : 14.0031

^{16}O : 15.9949

^{35}Cl : 34.9689

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés sur un spectromètre BRUCKER (300MHZ) de l'Université d'Oran ES-Senia.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

1- Synthèse de la 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine 1 (par voie classique):

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2.82 g (0.03 mole) de 2-aminopyridine dans 40 ml d'éthanol (ou méthanol), puis on ajoute 3.2 g (0.03) de chloroacétone. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures et sous agitation constante. Le résidu obtenu après évaporation de la phase alcoolique est solubilisé dans 200ml d'eau, alcalinisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (Na_2CO_3). La phase aqueuse est extraite (3 fois 100 ml) avec le dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, on récupère le dérivé méthylé 1 huileux.

R^{dt} (EtOH)= 91%

R^{dt} (MeOH)= 73%

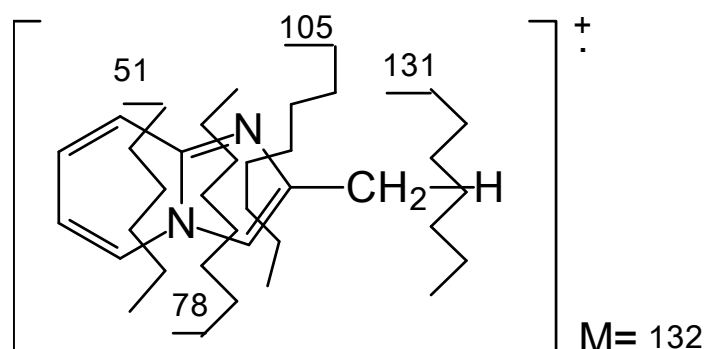
t_R =12.667 mn.

SM : m/z 133(9%) « $M^+ + 1$ », 132(100%) « M^+ », 131 (91%), 105 (22.7 %), 79 (50 %), 78 (42.7 %), 63 (22.7 %), 51 (50 %), 39 (63.6 %).

Masse calculée (g) :132.06.

Masse trouvée (g) :132.10.

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



RMN ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8.00 (dt, 1H,H-5); 7.48 (dt, 1H,H-8); 7.30 (s,1H,H-3); 7.09 (ddd,1H,H-7); 6.69 (td,1H,H-6); 2.43 (s, 3H, CH_3).

2- Synthèse du dérivé méthylé 1 sous irradiation micro-onde :

2-1 systèmes ouverts :

On mélange dans un flacon ouvert, 1 mmole de 2-aminopyridine (94 mg) dissoute dans 5 ml d'éthanol avec 1.2 mmole de chloroacétone (110 mg), on additionne par la suite deux gouttes d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté dans un four micro-onde pendant un temps approprié.

Les réactions sont suivies par CCM.

Les résultats obtenus avec différentes puissances sont représentés dans les tableaux suivants.

- 120W :

Tableau 28 : Rendement du dérivé 1 à 120W

Temps d'irradiation (min)	Taux de conversion (%)
5	57.09
10	74.28
15	86.79

- 180 W :

Tableau 29: Rendement du dérivé 1 à 180W

Temps d'irradiation (min)	Taux de conversion (%)
5	71.88
10	76.11
15	79.47

- 240 W :

Tableau 30 : Rendement du dérivé 1 à 240W

Temps d'irradiation (min)	Taux de conversion (%)
5	74.38
10	76.61
15	80.50

- 320 W :

Tableau 31 : Rendement du dérivé 1 à 320W

Temps d'irradiation (min)	Taux de conversion (%)
2	66.75
5	77.55
10	79.45

2-2 Système fermé :

Le même mélange est porté dans un four micro-onde (à **320 W**) dans un flacon fermé tout en agitant le contenu du ballon chaque minute. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant.

Les réactions sont suivies par CCM.

Tableau 32 : Rendement du dérivé **1** à 320W (flacon fermé)

Temps d'irradiation (min)	Taux de conversion (%)
3	72.23
5	99.75

A coté du dérivé méthylé **1**, on a pu identifier par GC/MS un deuxième produit **2** à l'état de traces avec la même masse moléculaire mais un temps de rétention supérieur.

$t_R=13.567$ mn.

SM : m/z 133(6.4 %) « $M^+ + 1$ », 132(74.5 %) « M^+ », 131 (100%), 104 (9 %), 79 (31.8 %), 78 (50 %), 63 (15.5 %), 51 (38.2%), 39 (41%).

Masse calculée (g) :132.06.

Masse trouvée (g) :132.10.

3- Réaction de Mannich :

3-1 : Procédure de synthèse générale :

3-1-1 : Synthèse par voie classique des bases de Mannich 3 - 6 :

Dans un ballon refroidi à 0 °C, on introduit 7g d'acide acétique glacial, 4.05 g (0.05 mole) d'une solution aqueuse de formaline à 37%, 0.05 mole d'une solution d'amine secondaire dans 10 ml d'éthanol, et 6.6 g (0.05mole) de la 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 2 heures, puis il est maintenu sous une bonne agitation pendant une nuit à température ambiante.

Le contenu du ballon est versé dans 300 ml d'eau. Après alcalinisation du milieu avec de l'hydroxyde de sodium (10%), on extrait la phase aqueuse avec le dichlorométhane (2 fois 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur le sulfate de Magnésium (MgSO₄) et évaporées sous vide. On obtient des produits visqueux.

Les résultats obtenus pour chaque amine secondaire sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau 33 : Rendements des brutes réactionnels

Composé n°	R, R'	aldéhyde	Temps de Réaction (hrs)	Masses Obtenues (g)	Rdt brut (%)
<u>3</u>	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	Formol	2	8.2	75.6
			6	8.6	79.3
<u>4</u>	Pyrrolidine	formol	2	1.3	12.1
			6	4.3	40.0
<u>5</u>	Pipéridine	formol	2	9.4	82.1
			6	10.5	91.7
<u>6</u>	morpholine	formol	2	9.3	80.5
			6	10.0	86.6

3-1-2 : Synthèse des bases de Mannich sous irradiation micro-onde 3 - 6 :

Dans un bécher de 50 ml, on introduit 0.127 g d'acide acétique glacial, 0.07 g ($9.1 \cdot 10^{-4}$ mole) d'une solution aqueuse de formaline à 37%, $9.1 \cdot 10^{-4}$ mole d'une solution d'amine secondaire dans 2 ml d'éthanol, et 0.12 g ($9.1 \cdot 10^{-4}$ mole) de la 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine. Le mélange réactionnel est porté dans un four micro-onde pendant le temps approprié.

Le contenu du ballon est versé dans 25 ml d'eau. Après alcalinisation du milieu avec de l'hydroxyde de sodium (10%), on extrait la phase aqueuse avec le dichlorométhane (2 fois 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur le sulfate de Magnésium ($MgSO_4$) et évaporées sous vide. Les résultats obtenus pour chaque amine secondaire sont représentés dans les tableaux suivants.

- Composé 3 :

Puissance (W)	Temps de réaction (mn)	Masses obtenues (g)	Rendement Brut (%)
120	7	0.12	60.0
240	5	0.14	70.0
400	2	0.15	75.0

- Composé 4:

Puissance (W)	Temps de réaction (mn)	Masses obtenues (g)	Rendement Brut (%)
120	5	0.17	81.0
240	3	0.18	85.7
400	1	0.19	90.5

- Composé 5 :

Puissance (W)	Temps de réaction (mn)	Masses obtenues (g)	Rendement Brut (%)
120	7	0.18	85.7
240	5	0.17	81.0
400	2	0.20	95.2

- Composé 6 :

Puissance (W)	Temps de réaction (mn)	Masses obtenues (g)	Rendement Brut (%)
120	7	0.18	91
240	5	0.17	84
400	1	0.20	90

Lors de la caractérisation des bases de Mannich 3 à 6 par GC/MS, on a pu caractériser un produit secondaire (dimère 7) résultant de la condensation de deux (02) moles du dérivé méthylé 1 avec 1 mole de formol.

3-2 : Caractérisation des bases de Mannich :

- Composé **3** :

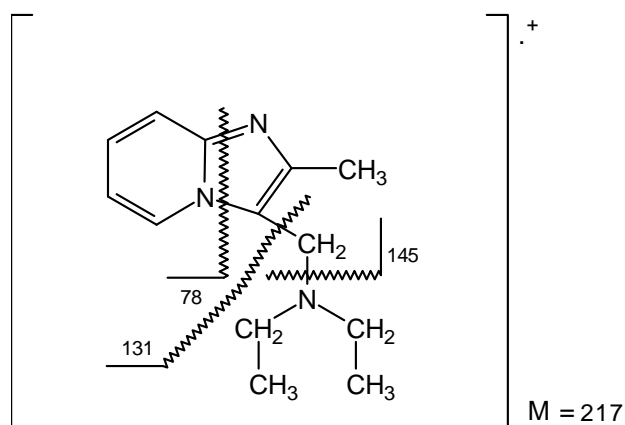
$t_R=23.883$ mn.

SM : m/z 217(8 %), 145(100 %), 105 (3%), 1 (9 %), 78 (34 %), 51 (10%).

Masse calculée (g) :217.15.

Masse trouvée (g) :217.10.

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



RMN ¹H : (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 8.3 (dt, 1H, H-5), 7.49 (dt, 1H, H-8), 7.13 (ddd, 1H, H-7), 6.73 (td, 1H, H-6), 3.80 (s, 2H, CH₂-N), 2.51(q, 4H, N-CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.02 (t, 6H, (CH₃)₂)

- Composé **4** :

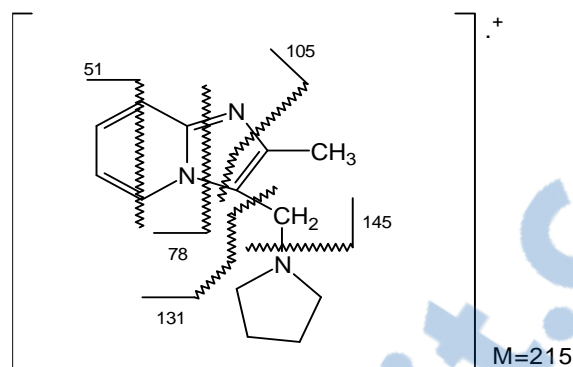
$t_R=21.733$ mn.

SM : m/z 215(6 %), 145(100 %), 78 (25 %), 51 (8%), 42(5%).

Masse calculée (g) : 215.14

Masse trouvée (g) : 215.05

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



RMN ^1H : (CDCl_3 , 300 MHZ) δ (ppm) 8.3 (dt, 1H, H-5), 7.49 (dt, 1H, H-8), 7.13 (ddd, 1H, H-7), 6.73 (td, 1H, H-6), 3.80 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.51 (q, 4H, N-CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 1.02 (t, 4H, $(\text{CH}_2)_2$)

- Composé **5** :

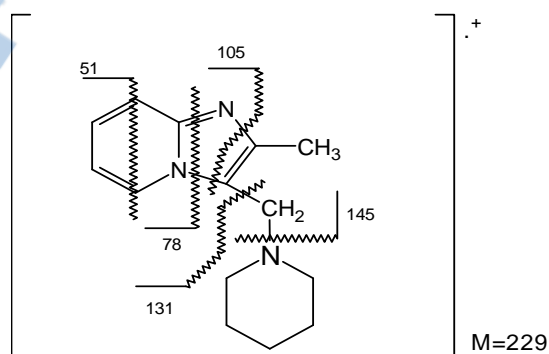
$t_R = 22.800\text{mn.}$

SM : m/z 229(4 %), 145(100 %), 78 (20 %), 51 (6%), 42(7%), 41(8%).

Masse calculée (g) : 229.15

Masse trouvée (g) : 229.10

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



RMN ¹H : (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 8.24 (dt, 1H, H-5), 7.47 (dt, 1H, H-8), 7.10 (ddd, 1H, H-7), 6.71 (td, 1H, H-6), 3.66 (s, 2H, CH₂-N), 2.51(t, 4H, N-CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.47(m, 6H)

- Composé **6** :

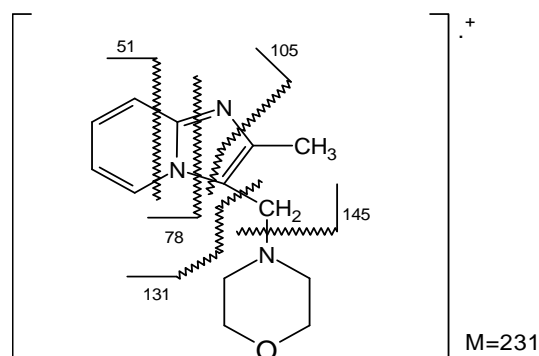
t_R=23.233 mn.

SM : m/z 231(4 %), 145(100 %) , 78 (39 %), 51 (18%), 32(22%).

Masse calculée (g) : 231.13

Masse trouvée (g) : 231.10

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



RMN ¹H : (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm) 8.2 (dt, 1H, H-5), 7.49 (dt, 1H, H-8), 7.11 (ddd, 1H, H-7), 6.74 (td, 1H, H-6), 3.71 (s, 2H, CH₂-N), 3.63(t, 4H, O-CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.39(t, 4H, N-CH₂)

Mode Opératoire pour la synthèse du dimère **7 :**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 7g d'acide acétique glacial, 2.03 g (0.025 mole) d'une solution aqueuse de formaline à 37%, 6.6 g (0.05mole) de la 2-méthyl imidazo[1,2-a]pyridine et 10 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 6 heures. Le contenu du ballon est versé dans 300 ml d'eau. Après alcalinisation du milieu avec de l'hydroxyde de sodium (10%), on extrait la phase aqueuse avec le dichlorométhane (2 fois 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur le sulfate de Magnésium (MgSO₄) et évaporées sous vide, on obtient 5.7 g du dimère **7** soit un rendement de 82, 6 %.

F(°C) = 165-167

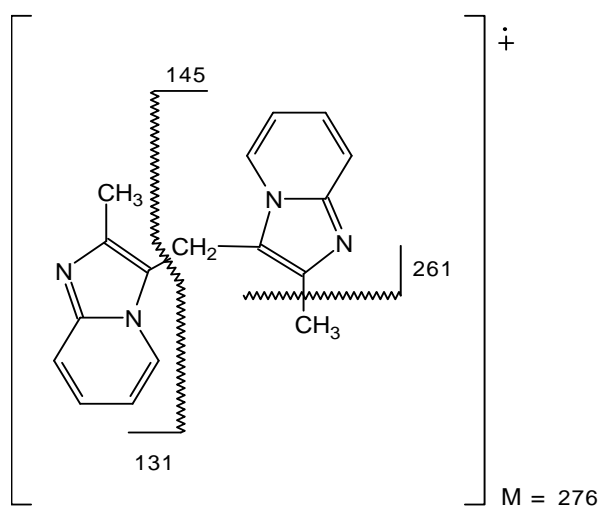
t_R = 30.367 mn.

SM : m/z 277 (4.5 %), 276 (23.6 %), 275 (7.3%), 261 (7.7 %), 145 (21.8 %),
144 (100 %), 131 (2.0 %), 78 (50 %), 51 (15.4 %).

Masse calculée (g) : 276.08

Masse trouvée (g) : 276.15

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



Préparation de la 2-dichlorométhylimidazo [1,2-a]pyridine **8** et de la 2-formylimidazo [1,2-a]pyridine **9** :

Dans un ballon de 500 ml, on dissout 9.4 (0.1mole) de 2-aminopyridine dans 100ml du DME (1,2-diméthoxyéthane), puis on additionne 24.2 g (0.15mole) du 1,1,3-trichloropropane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.

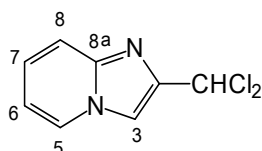
Le précipité formé est collecté par filtration, lavé à l'acétone plusieurs fois, repris par 200 ml d'éthanol, puis porté au reflux pendant 3 heures. On évapore l'alcool sous vide, le résidu obtenu est solubilisé dans l'eau, alcalinisé avec le bicarbonate de sodium. Le dérivé dichlorométhylé qui précipite est recueilli par filtration puis repris, par le chloroforme. Après séchage sur le sulfate de magnésium et évaporation du solvant et recristallisation dans le tétrachlorure de carbone , on obtient 10 g du dérivé dichlorométhylé **8**.

$R^{dt} = 50\%$.

$F = 127-129\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$t_R = 20.267$.

IR (KBr) : (cm^{-1}) :757, 839, 919, 989, 1021, 1131, 1140, 1200, 1237, 1263, 1503,1544,1639,3033,3100,3435.

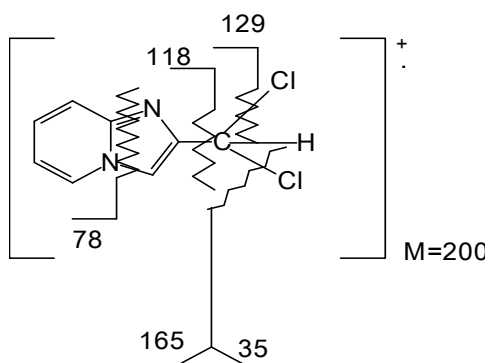


RMN ^1H : (CDCl_3 , 300MHZ) δ (ppm) 8.06(dt,1H,H-5) ;7.63(s,1H, H-3); 7.57 (dt,1H,H-8);7.22 (ddd,1H,H-7); 6.89 (s, 1H, CHCl_2); 6.80 (dt,1H,H-6).

SM : m/z: 204(1%) $[\text{M}+4]^+$, 203(0.5%) $[\text{M}+3]^+$, 202(11%) $[\text{M}+2]^+$, 201(2%) $[\text{M}+1]^+$, 200 $[\text{M}^+$, $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}_2$], 165 (100%), 146 (1%),129 (6%),118 (1%),105 (16%), 90 (2%), 78 (81%), 65 (17%), 51 (72%), 38 (56%),28 (36%).

Masse calculée (g): 199.99

Masse trouvée (g) : 200.10



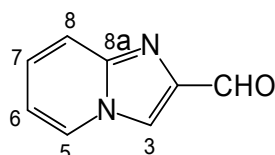
La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur le sulfate de Magnésium. Après évaporation du solvant l'aldéhyde est obtenu avec une masse de 6g.

$$R^{dt} = 37\%.$$

$$F (^{\circ}C) = 94-96 \quad (F. litt = 95^{\circ}C).$$

$$t_R = 14.183 \text{ min.}$$

IR (KBr), (cm⁻¹) 644, 753, 819, 836, 915, 982, 1012, 1116, 1279, 1326, 1371, 1389, 1384, 1524, 1538, 1637, 1692, 2795, 3033, 3434.



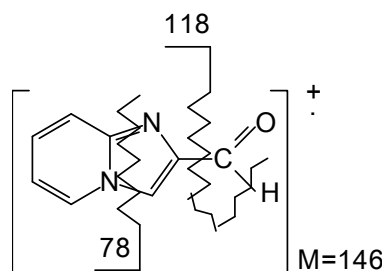
RMN 1H (CDCl₃, 300MHZ) δ (ppm) 10.10 (s, 1H, CHO); 8.13(dt, 1H, H-5); 8.10 (s, 1H, H-3); 7.62(dt, 1H, H-8); 7.21 (ddd, 1H, H-7); 6.85(td, 1H, H-6).

SM : m/z 146 (93.5%), [M⁺, C₈H₆N₂O], 118 (30%), 90 (24.2), 78 (100%), 63 (17.7%), 51 (24.2%).

Masse calculée (g): 146.05

Masse trouvée (g): 146.05

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :



Transformation du 2-dichlorométhylimidazo[1,2-a]pyridine 8 en 2-formylimidazo[1,2-a] pyridine 9.

On traite 4g (10mmole) du dérivé dichloré par une solution de carbonate de calcium (16g) pendant 1h au reflux d'eau. On filtre puis on extrait deux fois la phase aqueuse au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur le chlorure de calcium, le solvant est évaporé sous vide. On obtient le produit avec une masse de 2.5 g.

$$R^{dt} = 86\%.$$

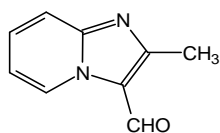
Synthèse de la 2-méthyl-3-formyl imidazo [1,2-a]pyridine 10 :

Dans un ballon Tri col de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on place 7.5 mmoles de l'imidazopyridine 1 (m=1.0 g) dans 10 ml d'éthanol, on additionne ensuite une solution de 2.4 g (0.06 moles) de NaOH dans 50 ml d'eau. Après, le mélange réactionnel est porté à 70 °C, on ajoute goutte à goutte (à l'aide d'une ampoule à brome) 1.2 ml (15 mmoles) de Chloroforme (CHCl₃) pendant une période de 45 minutes à 1 heure. Après une heure de réaction, le contenu du ballon est versé dans 200 ml d'eau, acidifié par une solution de H₂SO₄ concentré (5 à 10 N) jusqu'au pH acide (2 à 4). Le mélange réactionnel est extrait 2 fois au chloroforme ou du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de Magnésium MgSO₄. On obtient 0.45 g de l'aldéhyde méthylé 10.

$$R^{dt} = 37.5 \%$$

$$F (^{\circ}C) = 112-114$$

$$t_R = 16.125 \text{ min.}$$



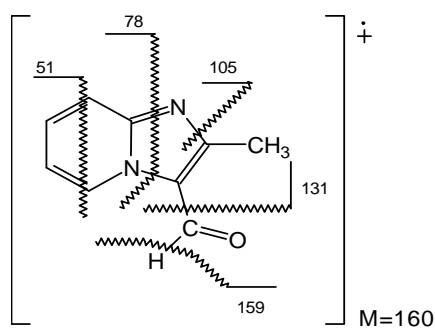
RMN 1H (CDCl₃, 300MHZ) δ(ppm) 10.00 (s, 1H,CHO); 9.53 (dt, 1H,H-5); 7.62 (dt,1H,H-8) ; 7.21 (ddd,1H,H-7); 6.85 (td,1H,H-6), 2.50 (s, 3H, CH₃)

SM : m/z 161 [M+1]⁺(9.4 %), 160 [M⁺, C₈H₆N₂O] (100 %),131 (14.1 %), 105 (4.7 %), 90 (23.4), 78 (15.6 %), 63 (7.8 %), 51 (23.4 %).

Masse calculée (g): 160.06

Masse trouvée (g): 160.00

La fragmentation proposée est représentée par le schéma suivant :

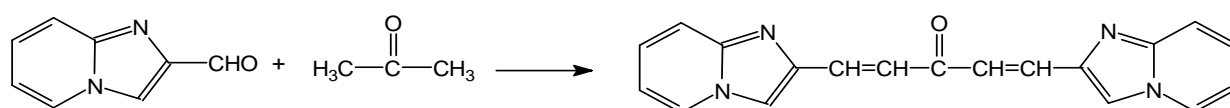


Préparation des dérivés carbonylés α,β -insaturés :

Procédure de synthèse générale

Condensation avec l'acétone

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant, et d'un thermomètre, on prépare une solution de 12.5 g de NaOH dans 125 ml d'eau et 100ml d'éthanol. Il est préférable d'ajouter l'éthanol à la solution aqueuse, après refroidissement. On prépare ensuite un mélange de 2 moles de l'aldéhyde et une mole d'acétone. A la solution de NaOH, maintenue entre 20 et 25 °C, on ajoute la moitié du mélange aldéhyde-acétone sous une bonne agitation. Après 15 min, on ajoute le reste du mélange, l'agitation est maintenue pendant 30 min. Après, on filtre sur Büchner, le précipité est lavé avec de l'eau glacée et séché à température ambiante dans un dessiccateur. la recristallisation se fait dans le cyclohexane.



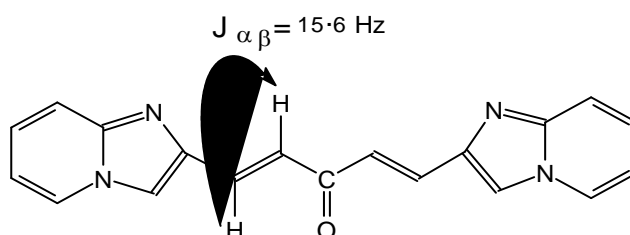
14
70%

Caractérisation du produit 14

- Composé 14 : 1,5-di-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) 2,4-pentadièn-3-one

F. (°C) > 300 °C.

RMN¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm) 8.55 (td, 1H, H-5); 8.34 (s, 1 H, H-3); 7.82 (d, 1H, H- α , $J_{\alpha\beta}$ =15.6 Hz); 7.56 (dt, 1H, H-8); 7.42 (d, 1H, H- β , $J_{\alpha\beta}$ =15.6 Hz); 7.30 (ddd, 1H, H-7); 6.90 (s, 1H, H-6).



Condensation avec l'acétophénone

Une solution de NaOH (10%) 20 ml est introduite dans un ballon de 250 ml, équipé d'un agitateur magnétique. On ajoute 2g de l'aldéhyde (13.7 mmol) dissoute dans 5ml d'éthanol, et 1.64g d'acétophénone (13.7 mmol) dissoute dans 5ml d'éthanol.

Le mélange est porté au reflux pendant 1h 30. Une huile gélatineuse est formée. On ajoute 10ml d'eau, on acidifie jusqu'à pH=6 avec l'acide chlorhydrique (10%). La solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous vide. La recristallisation se fait dans le cyclohexane pour tous les deux produits .

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Composé n°	R	Rendement (%)
<u>16</u>	<u>10</u>	76
<u>17</u>	<u>11</u>	70

Composé **15a** : 1-phényl-3-(2-méthoxyphényl) prop-2-èn-1-one (Majoritaire : 86.87%)

F (°C) = 65-67

t_R(mn)= 25.700

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz) δ(ppm) 8.17 (d, 1H, H-α, J_{αβ}=15.9 Hz) ; 8.05 (m, 2H); 7.65 (m, 1H) ; 7.65 (d, 1H, H-β, J_{αβ}=15.9 Hz) ; 7.35-7.59 (m, 4H) ; 6.90-7.08 (m, 2H) ; 3.91 (s, 3H, OCH₃).

SM : m/z 238 [M⁺, C₁₆H₁₄O₂] (3.2); 237 (2.0 %); 223 (6.4 %); 207 (100 %); 161 (4 %); 133(1%)131 (2.0 %); 118 (9.6 %); 107 (24.2 %); 105 (3.2%), 77 (66.3%); 63 (9.7 %); 51 (27.4 %).

Masse calculée (g): 238.09

Masse trouvée (g): 238.05

Composé **15b** : 1-phényl-3-(2-méthoxyphényl) prop-2-èn-1-one (Minoritaire : 13.13%)

t_R (mn)= 22.825

SM : m/z 238 [M^+ , $C_{16}H_{14}O_2$] (3.2); 237 (2.0 %); 223 (6.4 %); 207 (100 %); 161 (4 %); 133(1%)131 (2.0 %); 118 (9.6 %); 107 (24.2 %); 105 (3.2%), 77 (66.3%); 63 (9.7 %); 51 (27.4 %).

Masse calculée (g): 238.09

Masse trouvée (g): 238.05

- Composé **16** : 1-phényl-3-[imidazo [1,2-a]pyridin-2-yl] prop-2-èn-1-one

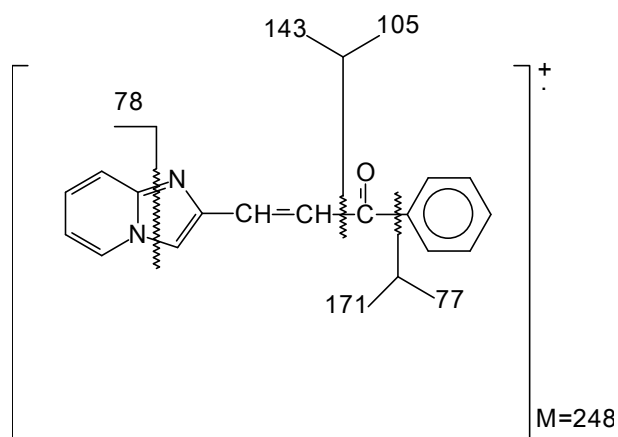
F. (°C) = 104-105

t_R = 38.317 min

RMN¹H : ce produit est peu soluble dans le $CDCl_3$.

SM : m/z 249 (3.0 %); 248 [M^+ , $C_{16}H_{12}N_2O$] (17.74%); 219 (100%); 171 (10.0 %); 143 (29.0 %); 105 (5%); 89 (3%); 78 (22.5 %); 77 (43.5 %); 51(24.2 %) ; 39 (40.3 %).

La fragmentation proposée:



Masse calculée: 248.09

Masse trouvée: 247.95

Composé **17** : 1-phényl-3-[2-méthylimidazo [1,2-a]pyridin-3-yl] prop-2-èn-1-one

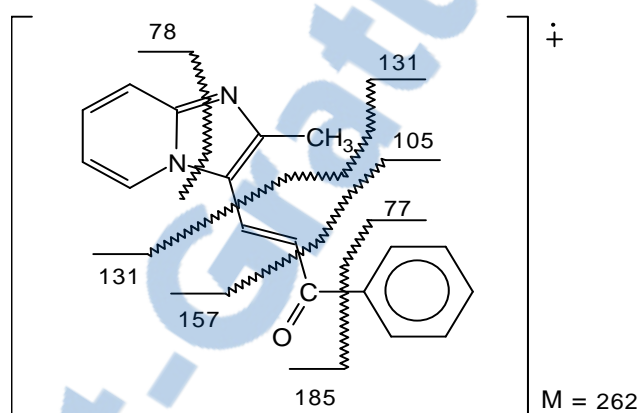
F (°C) = 128-130

t_R = 30.992 min

RMN¹H : (CDCl₃, 300MHz) δ(ppm) 8.40(td, 1H, H-5), 8.17 (d, H-α, J_{αβ}=15.3 Hz), 7.42 (dt, 1H, H-8); 7.37 (d, 1H, H-β, J_{αβ}=15.3Hz), 7.20-7.80 (m, 5H), 2.72 (s, 3H, CH₃).

SM: m/z 263 (3.0 %); 262 [**M⁺**, **C₁₆H₁₂N₂O**] (100%); 261(32.1%) ; 247(3.7%); 219 (37.7 %); 185 (61.3 %); 170 (1.8 %); 157 (42.4%); 142 (2.8 %); 132 (42 %); 116 (13.2 %); 105 (32.1 %); 89 (7.5 %); 78 (42 %); 77 (40.5 %); 63 (8.5 %); 51(35.8 %).

La fragmentation proposée:

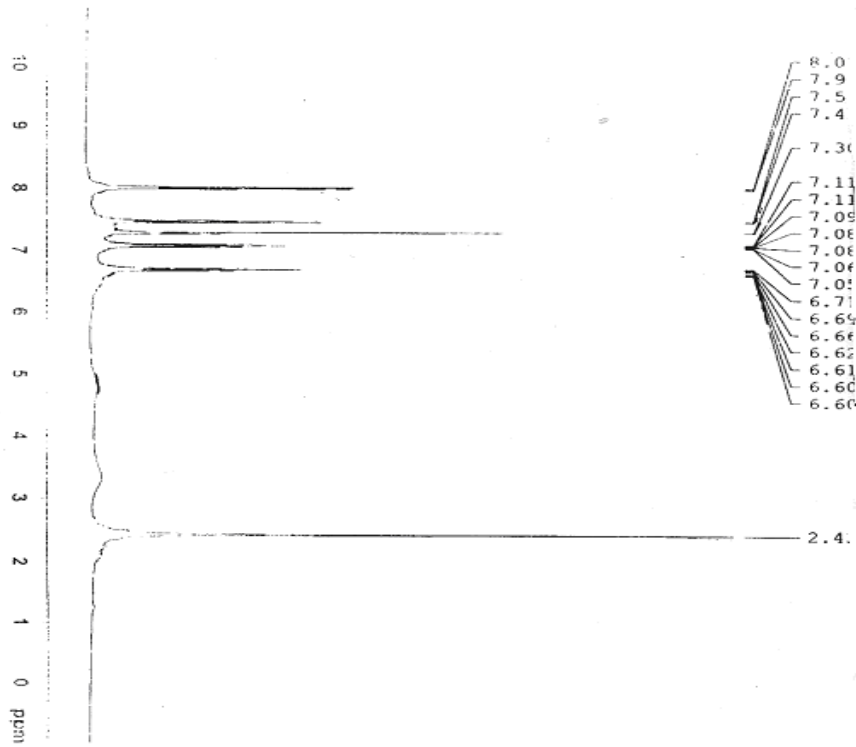


Masse calculée: 262.09

Masse trouvée: 261.95

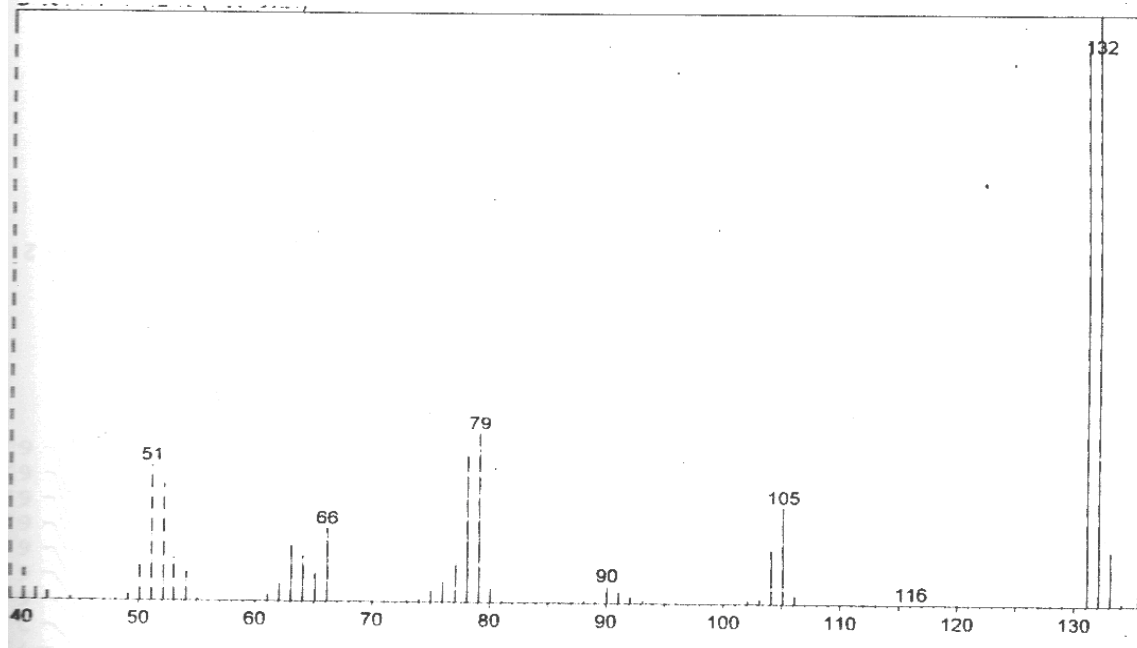
Annexes

Annexe 1 :



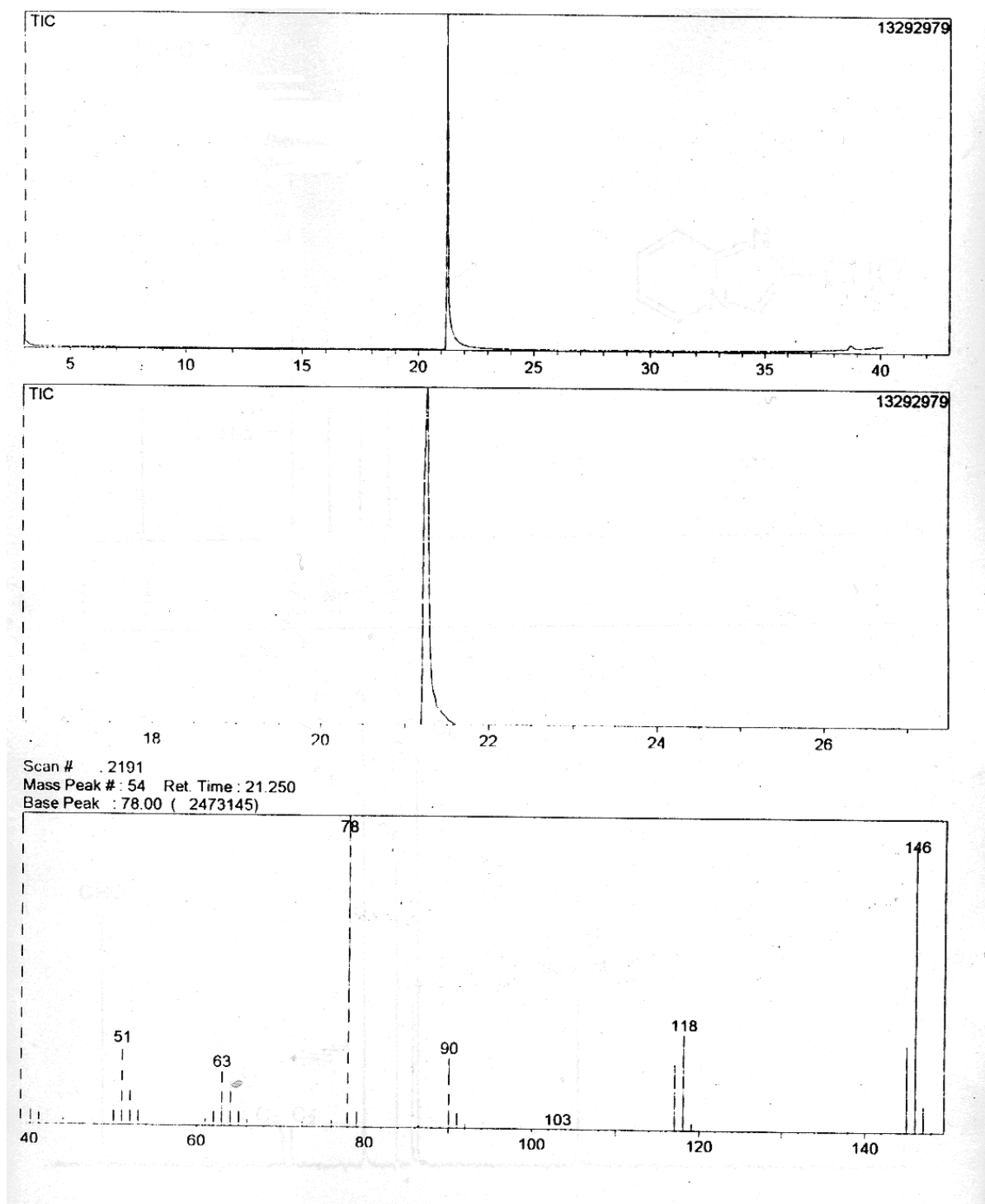
Spectre RMN1H du composé **1**

Annexe 2 :



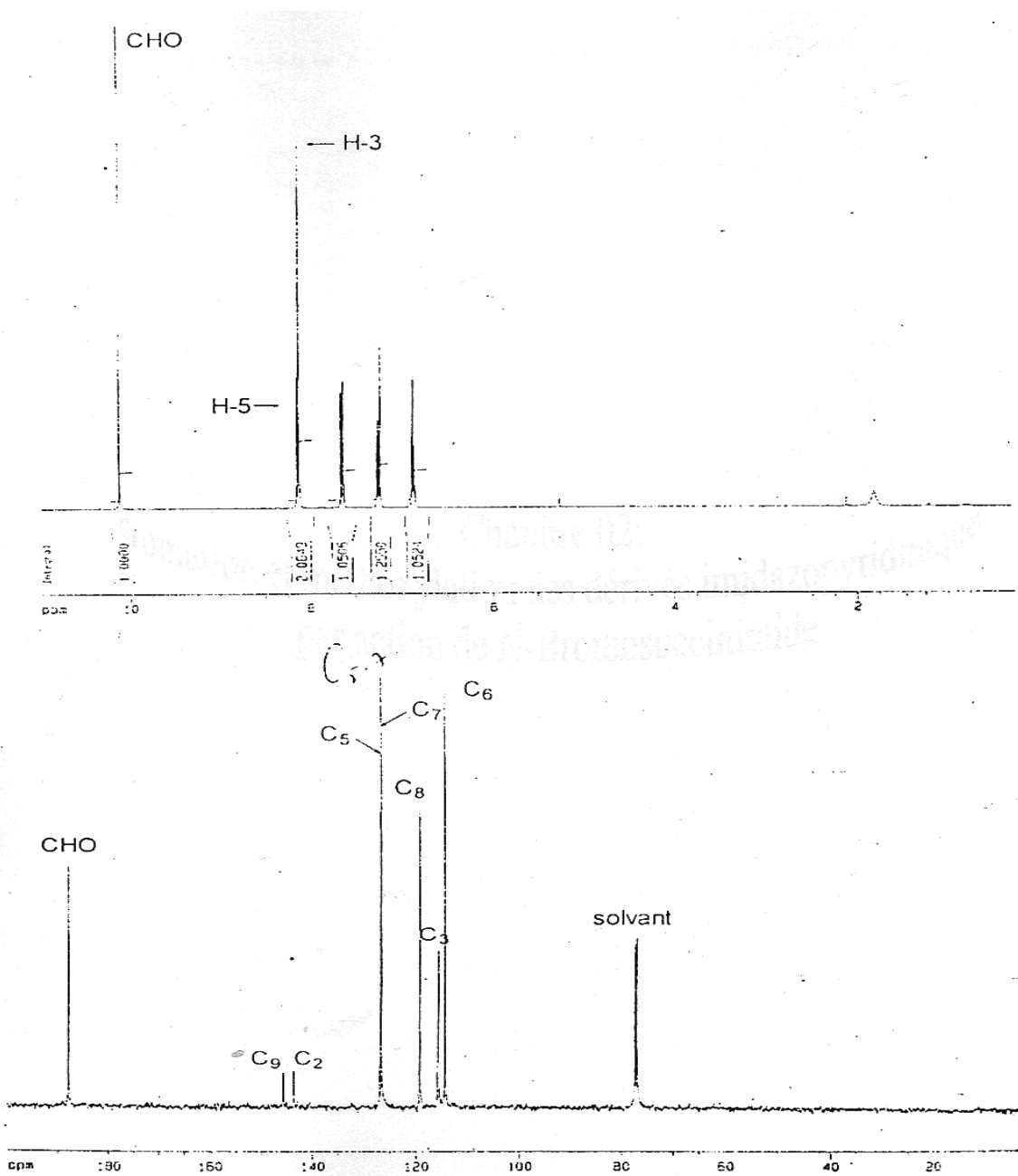
Spectre de masse du composé 1

Annexe 3 :



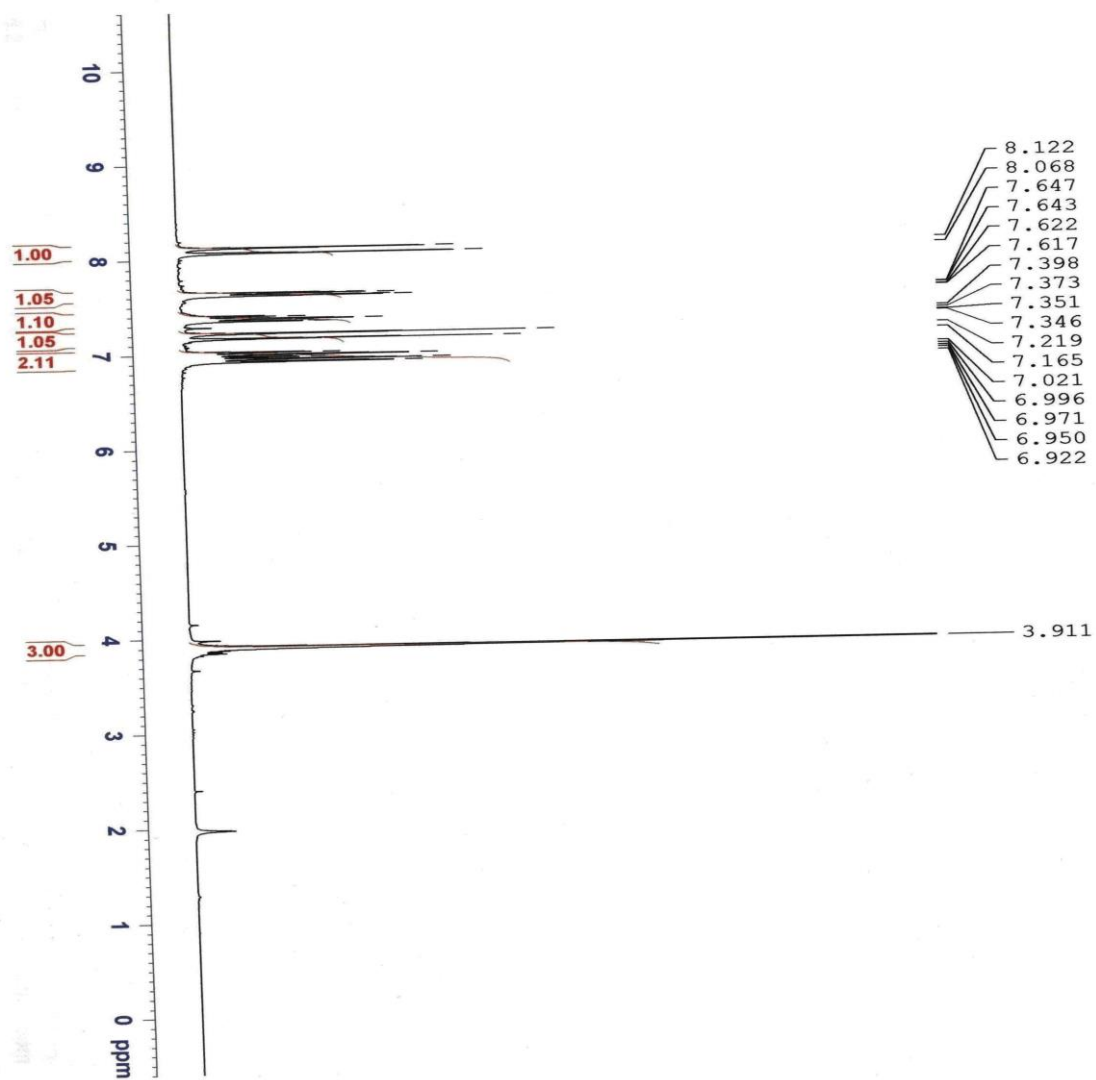
Specre de masse du composé 9

Annexe 4 :



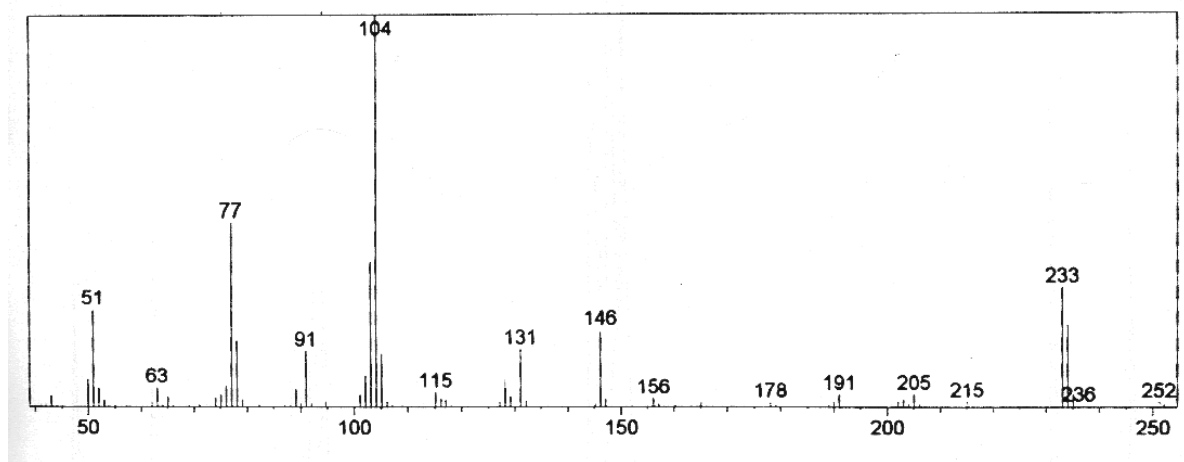
Spectre RMN¹H et C¹³ du composé **9**

Annexe 5 :



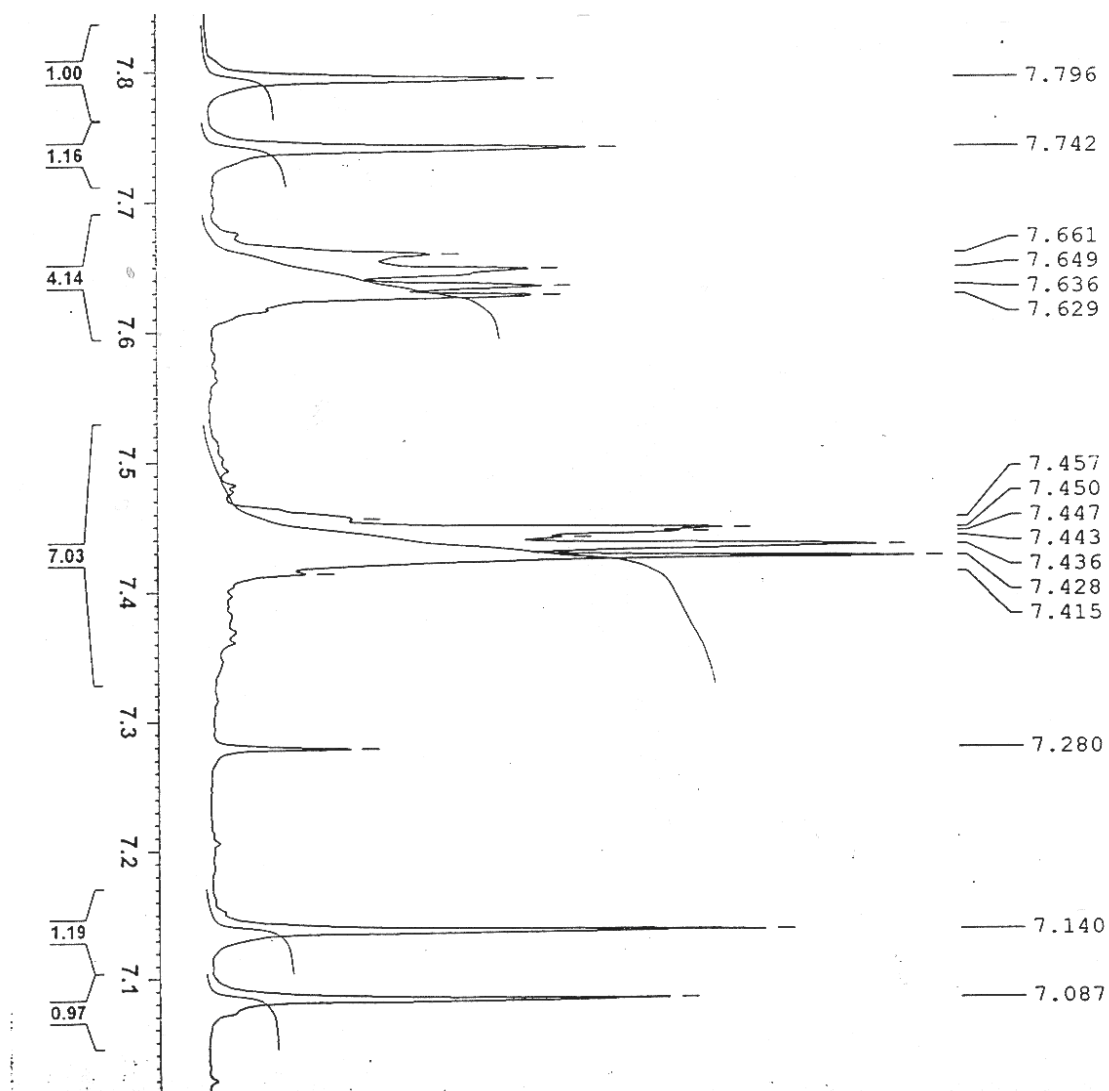
Spectre RMN1H du composé 11

Annexe 6 :



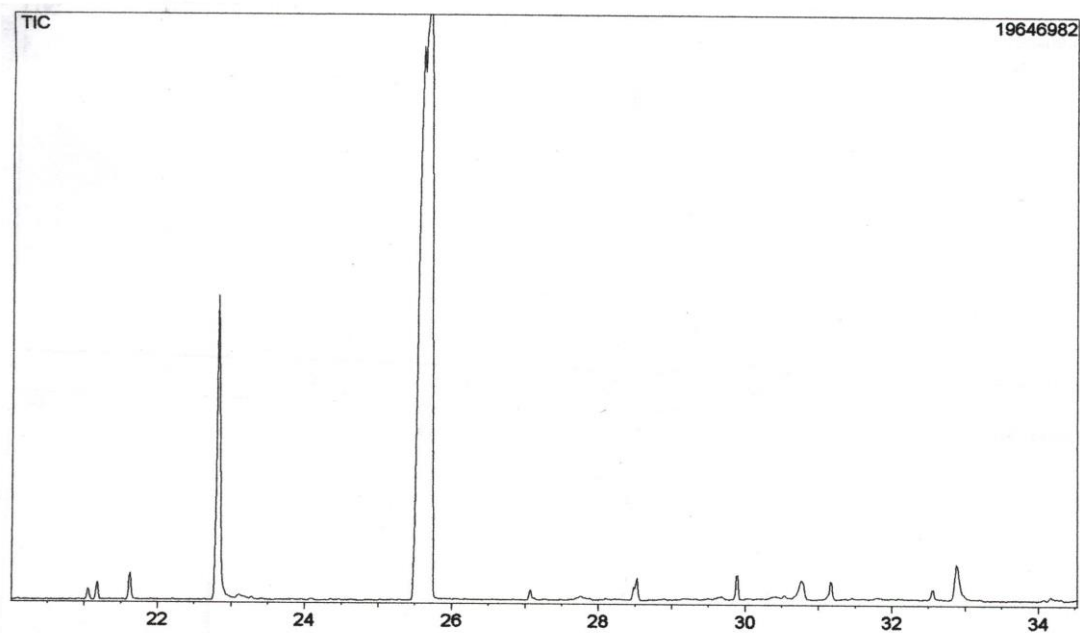
Spectre de masse du composé **13**

Annexe 7 :

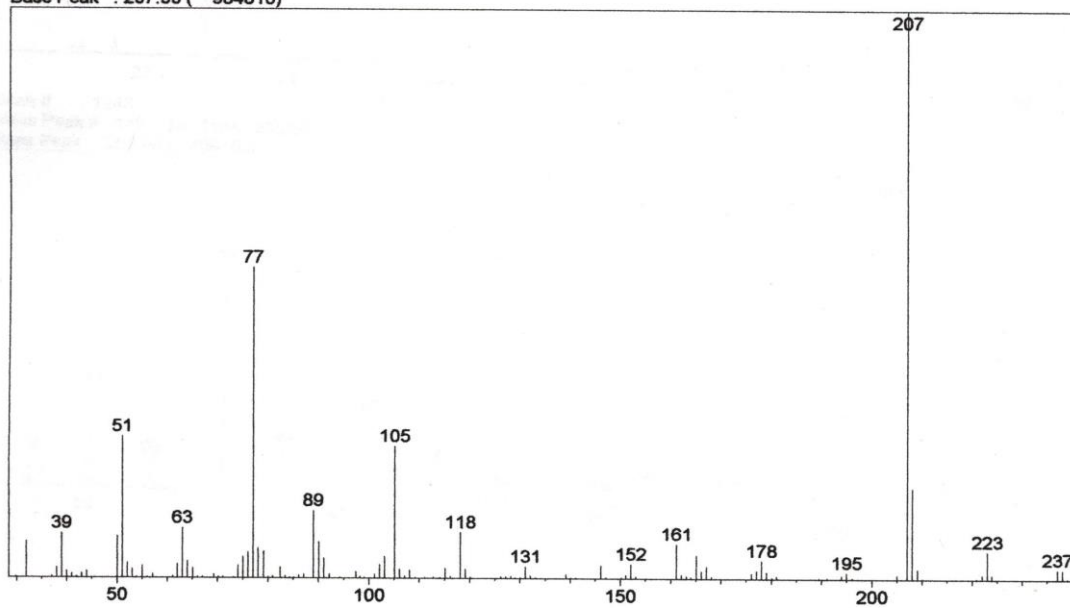


Spectre RMN1H du composé **13**

Annexe 8 :



Scan # : 1069
Mass Peak # : 119 Ret. Time : 22.800
Base Peak # : 207.00 (984810)



Spectre de masse du composé 14