

---

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
CENTRE UNIVERSITAIRE BELHADJ BOUCHAIB D'AÏN-TEMOUCHENT



Institut des Sciences  
Département de Sciences de la Matière  
Filière : Chimie  
**Mémoire**  
Pour l'Obtention du Diplôme de Master  
Spécialité Chimie Macromoléculaire  
Thème :

---

## Nouvelle Synthèse des Imidazopyridines

---

Présentée par :

**Melle. BENEDRA HOUDA**

**Mme. CHAHKI SARRA**

Soutenu en 2018

Devant le jury composé de :

<i>Président :</i>	<b><i>Mr. BOUSALEM Smain</i></b>	<i>(Professeur) C.U.B.B.A.</i>
<i>Examineurs</i>	<b><i>Mme.RAMDANI Nassima</i></b>	<i>(M.C.B) C.U.B.B.A.</i>
	<b><i>Melle. AZZI Hadjer</i></b>	<i>(M.C.B) C.U.B.B.A.</i>
<i>Encadrante:</i>	<b><i>Mme KIBOU Zahira</i></b>	<i>(M.C.A) C.U.B.B.A.</i>
<i>Co-Encadrante :</i>	<b><i>MmeBERRICHI Amina</i></b>	<i>(M.C.B) C.U.B.B.A.</i>

## *Dédicace*

*À ma mère Rahma, à mon père Arbi*

*À mon grand père et ma grande mère*

*À mes chères sœurs Souhila, Chaima et Aya*

*À mon oncle Mouhamed et mes tentes Djamila, Malika, Safia et Naima*

*À Ibtissam, Noura, Meryem, Habiba, Maha et Haitem et tous mes  
cousins*

*À ma meilleure Khawla mon amie d'enfance et ma sœur*

*À ma petite famille pour sa présence à tous les instants pour ses encouragements et tout le  
soutien et l'amour qu'elle m'a apporté*

*À ma chère Fatma et mon binôme Sarra et toute mes amies de CUBBAT avec lesquels j'ai  
passé des années inoubliables*

*Je dédie ce travail*

*Dédicace*

*Dieu je te remercie.....*

*A ma mère (Wahiba) et mon père (Brik) pour leurs*

*Encouragement, tendresse, amour et soutien durant mes études*

*A mon marie (Belkacem)*

*A mes sœurs (Meriem), (Bouchra), mon frère (Sohaib)*

*A ma belle mère et mon beau père (Latifa et Djamel)*

*A (Mohammed, Farah, et Hanaa)*

*A ma grand mere*

*A (amel,zina,lwiza,chaima )*

*A Mon Amie et Mon Binôme et Ma Chère Houda*

*A mes amis de promotion de Master Chimie Macromoléculaire*

*A tous ceux qui m'ont aidé et encouragé durant mes années d'études.*

## ***Remerciements***

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de chimie du Centre Universitaire d'Ain Temouchent et au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université de Tlemcen.

Nos remerciements s'adressent à notre encadrante Mme KIBOU Zahira épouse BELHADJ Maitre de conférence A au centre universitaire d'Ain Témouchent pour l'intéressante documentation qu'il a mis à notre disposition, pour ses conseils précieux, et ses encouragements ainsi que pour ses qualités humaines et sa disponibilité pour la réalisation de ce travail.

Nos sincères remerciements à notre co-encadrante Mme BERRICHI Amina pour ses nombreux conseils et à sa confiance quelle nous a apportée et qui nous a permis de mener à terme ce travail.

Nos plus vifs remerciements au Professeur BELARBI Lahcene Directeur de l'institut des sciences du Centre universitaire d'Ain Témouchent pour ses encouragements et ses conseils.

Nos sincères remerciements à Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour nous avoir accueillie au sein du laboratoire de Catalyse et Synthèse en chimie organique.

Nous remercions, très sincèrement Monsieur, Boussalem Smain Professeur au centre universitaire d' Ain Témouchent, qui nous a fait l'honneur de présider le jury.

Nous remercions très respectueusement Mme Ramdani Nassima Maitre de conférence « B » au centre universitaire d' Ain Témouchent d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous sommes honorées que Melle AZZI Hadjer Maitre de conférence « B » au centre universitaire de Ain Témouchent a bien accepté de faire partie du jury.

Nous n'oublions pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tant d'effort pour nous avoir accompagné et assuré notre formation.

Nos remerciements s'adressent également à :

Melle Mokri Fatima Zohra ingénieur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique à l'université de Tlemcen pour les analyses IR.

Nous remercions vivement Fatima, Wahiba et Bahria les ingénieurs de laboratoire de chimie au centre universitaire d'Ain Témouchent pour leurs aides et encouragements.

Enfin nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

## **Résumé :**

Les hétérocycles azotés sont des motifs présents dans de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques intéressantes. Plusieurs travaux décrivant la synthèse de ces hétérocycles en particulier reposent sur l'utilisation des métaux de transition en tant que catalyseur.

L'accès à des nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs, nécessite la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces, dans ce contexte nous sommes intéressés à la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par l'utilisation des catalyseurs métalliques .

Notre travail se divise en deux parties :

- La première partie concerne la synthèse des imidazo [1,2-a]pyridine en deux étapes en utilisant le bromoacétophénone et le 2-aminopyridines. Cette voie donne de bons résultats.
- Dans la deuxième partie nous sommes intéressés à la synthèse de ces hétérocycles selon un procédé en « one pot ». Cette voie de synthèse facile et efficace a donné d'excellents rendements.

**Mot clés :** Imidazo[1,2-a]pyridine , 2-aminopyridines, bromoacétophénone, catalyseurs métalliques.

---

## **Abstract:**

Nitrogen heterocycles are motifs present in many natural products with interesting biological activities.

Several works describing the synthesis of these heterocycles in particular which they use metals of transition as catalyst.

The access to new heterocycles compounds biologically active, requires the development of new fast and effective methods of synthesis, in this context we are interested in the synthesis of imidazo [has 1,2-a] pyridines using metallic catalysts.

Our work divides in two parts:

- The first part concerns the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine in two steps using the bromoacetophenone and 2-aminopyridines, this way gives good results.
- In the second part we were interested to the synthesis of these heterocycles according to one pot process. This way is easy and effective giving excellent yields.

**Key words:** imidazo[1,2-a] pyridine, 2-aminopyridines, bromoacetophenone, metallic catalysts.

---

## **ملخص**

الحلقيات النيتروجينية هي عبارة عن مركبات موجودة في العديد من المنتجات الطبيعية مع أنشطة بيولوجية مثيرة للاهتمام. فلقد اعتمدت في ذلك العديد من المنشورات التي تصف تركيب هذه الحلقيات بشكل خاص على استخدام الفلزات الانتقالية كمحفز إضافة إلى ذلك فإن الوصول إلى حلقيات نشطة بيولوجيا يستلزم تطوير طرق جديدة سريعة وفعالة، وفي هذا السياق نحن مهتمون بتفاعل و ينقسم هذا العمل إلى قسمين :

الجزء الأول يعتمد على طريقة تحضير البرومواسيتوفينون و إيميدازوبيريدين مع برومواسيتوفينون الذي يعطي أفضل نتيجة.

أما في الجزء الثاني نحن مهتمون بطريقة مهمة جدا، سهلة و فعالة لتحضير الإيميدازوبيريدين مع شروط مختلفة باستخدام وعاء واحد

**الكلمات المفتاحية :** إيميدازوبيريدين , 2-امينوبيريدين, برومواسيتوفينون , محفز .

## Sommaire

ABREVIATIONS.....	1
-------------------	---

### INTRODUCTION GENERALE

I. Introduction.....	2
II. Présentation du sujet.....	3

### Chapitre 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction.....	4
II. Généralité sur les hétérocycles.....	4
II.1. Les 2-aminopyridines.....	5
II.1.1. Intérêts biologiques des 2-aminopyridines.....	6
II.1.2. Synthèse de 2-aminopyridines.....	7
II.2. Les Imidazo pyridines.....	9
II.2.1. Intérêts biologiques des d'imidazo[1,2-a]pyridines.....	9
II.2.2. Intérêt thérapeutiques des dérivés imidazo[1,2a]pyridiniens.....	10
II.2.3. Synthèses d'imidazopyridines.....	11
a) Les Synthèses des imidazo[1,2-a] pyridines catalysées.....	11
b) Les Synthèses des imidazo[1,2-a] pyridines sans catalyseur.....	13
III. Conclusion.....	15

### Chapitre 2 : RESULTAT ET DISCUSSION

I. Introduction.....	16
II. Méthode 1.....	16
II.1 Etape 1 : Synthèse de Bromoacétophénone.....	16
II.2 Etape 2 : Cyclisation en imidazo[1,2-a] pyridines.....	16
a) Réaction sans catalyseurs.....	16
b) Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines catalysées.....	18
III. Méthode 2 « One Pot ».....	19
III.1. Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines.....	19
a) Réaction sans catalyseurs.....	19

b) Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines catalysées .....	20
IV. Spectroscopie IR.....	22
V. Conclusion.....	24

### **Chapitre 3 : Partie Expérimentale**

MATERIEL ET METHODES.....	25
I. Synthèses d'imidazo[1,2-a] pyridines Méthode 1 .....	26
I.1. Synthèses de Bromoacétophénone.....	26
I.2. Cyclisation en imidazo[1,2-a]pyridine .....	26
• Mode opératoire général.....	26
• 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine.....	27
• 7-(4-chlorophenyl)-2,5-diphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile.....	27
• 7-(4-nitrophenyl)-2,5-diphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile.....	28
• 2,5,7-triphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile.....	29
II. I.1. Synthèses d'imidazo[1,2-a] pyridines Méthode2 « one-pot ».....	30
• Mode opératoire général.....	30
• phenyl(2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methanone.....	30
• 3-benzoyl-7-(4-chlorophenyl)-2,5-diphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile...	31
• 3-benzoyl-2,5,7-triphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile.....	32
• 3-benzoyl-7-(4-nitrophenyl)-2,5-diphényl-imidazo [1,2-a]pyridine-8-carbonitrile....	33

### **CONCLUSION GENERALE**

Conclusion générale.....	36
--------------------------	----

### **BIBLIOGRAPHIE**

Références bibliographiques.....	37
----------------------------------	----

### **ANNEXE**

# Abréviations

---

## Abréviations

ADE : Algérienne des eaux.

Mg : Milligramme.

C° : Degré Celsius.

T° : Température.

TDS : Taux des Sels Dessous.

DO : Oxygène dessous.

CT : Coliformes totaux.

CF : Coliformes fécaux.

SP : Streptocoques fécaux.

h : Heure.

l : Litre.

m : Mètre.

MO : Matière oxydable.

TTC :Triphenyl Tetrazolium Chloride

TSC : Tryptone Sulfite Cyclo-sérine

Tryptone-Sulfite-Néomycine (TSN)

VF :viande foie

# ***INTRODUCTION GENERALE***

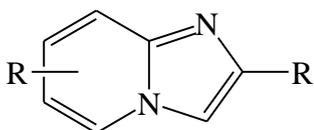
## I. Introduction :

Depuis longtemps, la chimie des hétérocycles est considérée comme l'un des domaines les plus importants de chimie organique vu leurs innombrables propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques.

En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes comme la nicotine ou la caféine, dans la chimie des arômes et des parfums ainsi que les médicaments.

Dans ce contexte des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un hétérocycle azoté l'imidazo[1,2-a]pyridine (Figure 1) par une nouvelle méthode de synthèse dans les conditions de la chimie verte (catalyse).



**Figure 1** : Structure des imidazo[1,2-a]pyridines

De nos jours, pour des raisons économiques et écologiques la chimie verte avec ses douze principes a été mise à la disposition de la communauté scientifique. Elle a pour but de concevoir des produits chimiques permettant de réduire l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

Dans ce travail, nous avons utilisé quelques conditions de la chimie verte comme :

➤ **Les réactions sans solvant :**

Les réactions sans solvant c'est une méthode propre efficace et intéressante qui donne des réactivités et sélectivités importantes avec une simplicité de traitement.

➤ **Catalyse :**

L'utilisation d'agents catalytiques (aussi sélectifs que possible) est préférable à celle de procédés stœchiométriques. Sachant que la catalyse par les métaux de transition occupe une place de choix. En effet, de nombreux métaux tels que le palladium, le cuivre, le fer, peuvent

être employés en quantité catalytique pour permettre la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

➤ **Réaction Multi –Composants (MCR) :**

Les réactions multi-composants (MCR) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en « one-pot » au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux. Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés.

Ces conditions dites vertes ont été le fil conducteur pour la majorité de nos synthèses.

## II. Présentation du sujet :

Ce travail a un double objectif :

- a. l'élaboration de nouveaux hétérocycles polyfonctionnalisés (des imidazo[1,2-a]pyridines à partir des 2-aminopyridines), basés sur l'utilisation de nouvelles réactions multi composants.
- b. la valorisation des hétérocycles et des catalyseurs métalliques synthétisés par deux équipes de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université de Tlemcen.

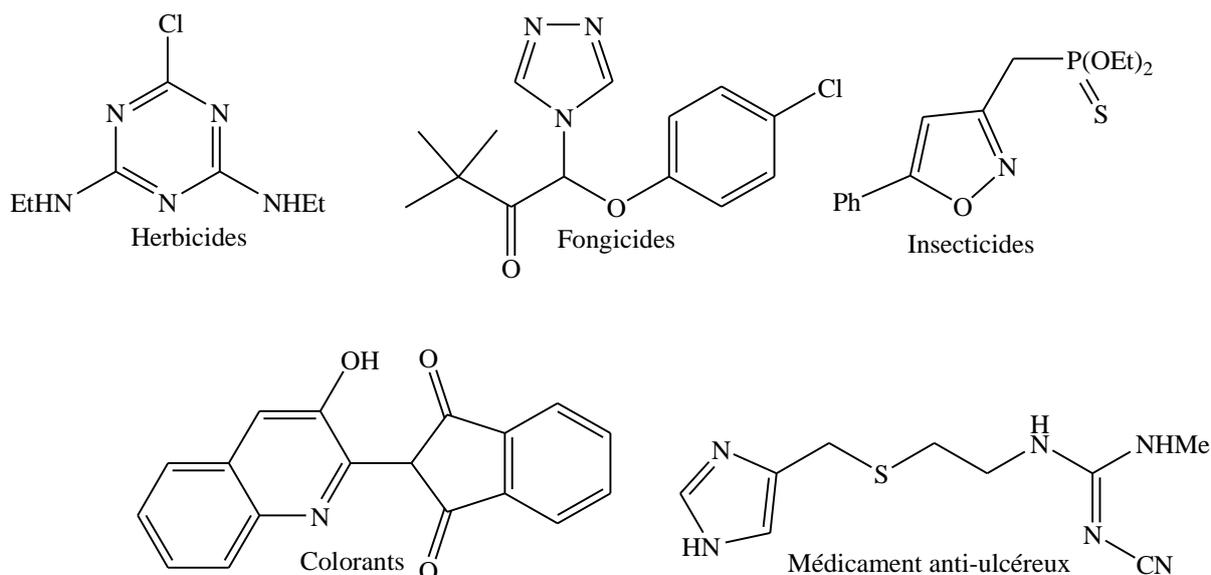
Le manuscrit proposé se divise en trois chapitres :

- Le **premier chapitre** consiste à faire des rappels bibliographiques sur la synthèse des hétérocycles, notre intérêt s'est porté sur la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines.
- Au cours du **deuxième chapitre**, nous discuterons la synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines à partir de 2-aminopyridine, ce dernier peut se concevoir selon deux méthodes différentes en se basant sur un procédé en « one pot ». Dans ce même chapitre nous évoquerons aussi des réactions sans catalyseurs.
- Enfin, le **troisième chapitre** de ce travail est consacré à la partie expérimentale, et comporte tous les produits préparés au cours de ce travail avec des analyses spectroscopiques.

# *Chapitre 1 : Etude bibliographique*

## I. Introduction :

La chimie des hétérocycles est un domaine très important de la chimie organique. En effet les hétérocycles existent à l'état naturel dans les acides aminés, nucléiques, les alcaloïdes et comme des vitamines B12 et E ou les bases pyrimidiques et puriques de l'ADN, les hétérocycles synthétisés et sont largement utilisés comme herbicides, insecticides, fongicides, colorants et produits pharmaceutiques (Figure 1).



**Figure 1 :** Exemples des hétérocycles synthétisés

Les composés hétérocycliques de type imidazo[1,2-a]pyridine sont utilisés largement dans le domaine pharmaceutique comme support pharmaco-chimique.

Plusieurs publications décrivant la synthèse de ces hétérocycles grâce à leurs activités biologiques et pharmacologiques intéressantes.

## II. Généralité sur les hétérocycles :

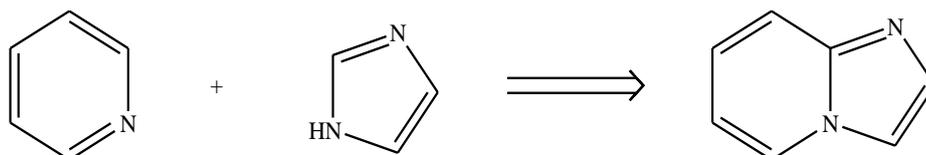
Un hétérocycle est une molécule de structure cyclique comportant un ou plusieurs hétéroatomes.

Les hétérocycles contiennent de l'azote, de l'oxygène voire du soufre et forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes.

Ces hétérocycliques peuvent être facilement préparés par les voies de synthèse classiques. Toutefois, l'incorporation de substituant sur ces derniers peut parfois s'avérer problématique,

du fait d'une faible réactivité vis-à-vis des réactifs commerciaux couramment utilisés ou bien de l'existence de plusieurs sites susceptibles de réagir en même temps <sup>[1]</sup>. Dans cette optique, nous sommes intéressés durant ce travail de recherche à la synthèse de imidazo[1,2-a]pyridines.

L'hétérocycle azoté imidazo[1,2-a]pyridine est un système bi-cyclique aromatique résultant de la fusion d'un noyau pyridine et un imidazole (Figure 2).



**Figure 1** : Structure générale des imidazo[1,2-a]pyridines

L'utilisation de ses hétérocycles dans des domaines variés implique le développement de nouvelles méthodologies de synthèse rapides et efficaces.

L'une des solutions à ce défi réside dans l'utilisation des réactions catalysées par des métaux de transition, qui sont aujourd'hui les plus employés et les plus étudiés.

En effet, depuis une vingtaine d'années, l'utilisation des catalyseurs en synthèse organique connaît un développement remarquable.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés dans ce travail à développer des nouvelles méthodes de synthèse, s'appuyant sur la catalyse métallique pour préparer des imidazopyridines à partir des 2-aminopyridines.

Vu la richesse de la chimie des 2-aminopyridines et des imidazopyridines, et la diversité de leurs applications, un grand nombre d'approches de ces types d'hétérocycles ont été publiées à ce jour. Pour la clarté du manuscrit, nous ne détaillerons ici que les synthèses et approches ayant un rapport avec nos propres stratégies, et qui seront développées par la suite.

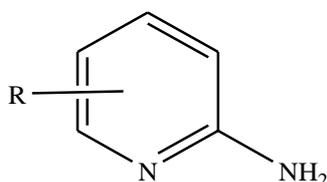
## II.1. Les 2-aminopyridines

Les 2-aminopyridines sont des hétérocycles aromatiques appartenant à la famille des amidines hétérocycliques (Figure 3).

Ces motifs ont été largement étudiés au cours de ces dernières années. L'enjeu actuel pour le chimiste organicien est d'une part d'élaborer de nouvelles structures et d'autre part d'être capable de fonctionnaliser ces composés dans le but d'améliorer leurs propriétés en raison de leur intérêt synthétique et biologique.

Les 2-aminopyridines présentent un intérêt biologique très important.

Ils ont été identifiés comme antimicrobiens, anti-inflammatoires, traitement d'Alzheimer et même Pour le traitement des troubles neurologiques. [2]

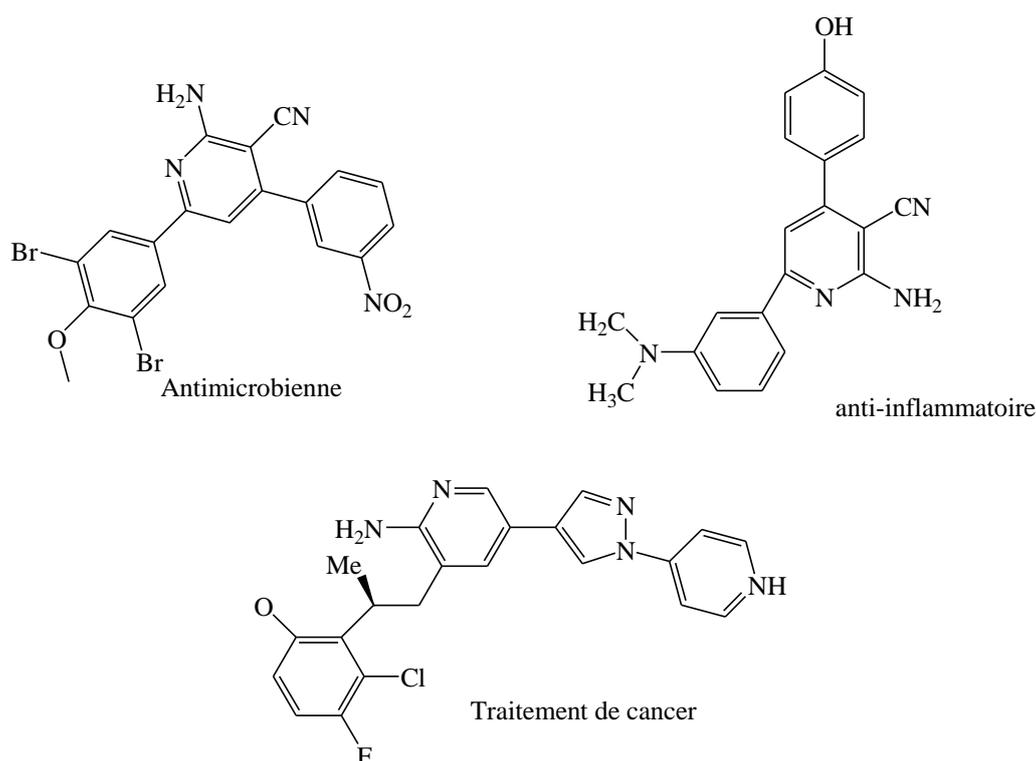


**Figure 3 :** Structure de 2-Aminopyridines

### II.1.1. Intérêts biologiques des 2-aminopyridines :

L'efficacité et l'importance biologique de ces molécules jouent un rôle dans le développement et l'amélioration des synthèses.

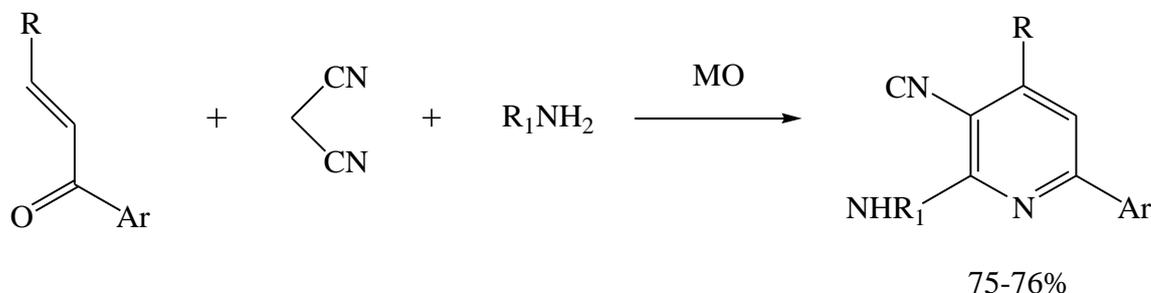
Dans cette optique on va proposer plusieurs stratégies de synthèse pour la préparation de 2-Aminopyridines.



**Figure 4 :** Exemple d'activités biologiques de quelques dérivés des 2-Aminopyridines

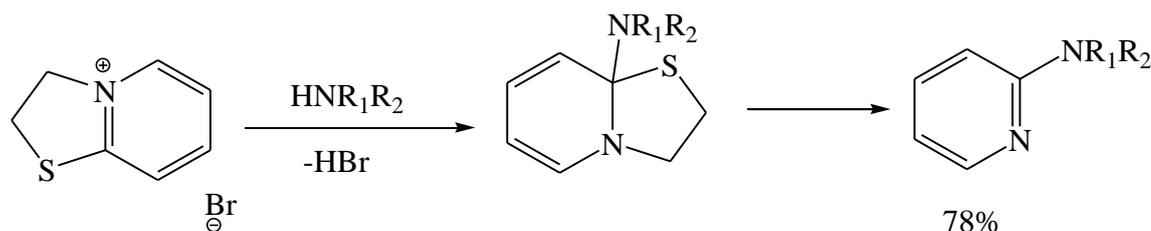
### II.1.2. Synthèse de 2-aminopyridines :

En **2007**, Une nouvelle synthèse facile et sélective des 2-aminopyridines substituées est établie via une réaction multi composants sous micro-ondes à partir de la chalcone, malononitrile et des amines primaires<sup>[3]</sup> (schéma 1).



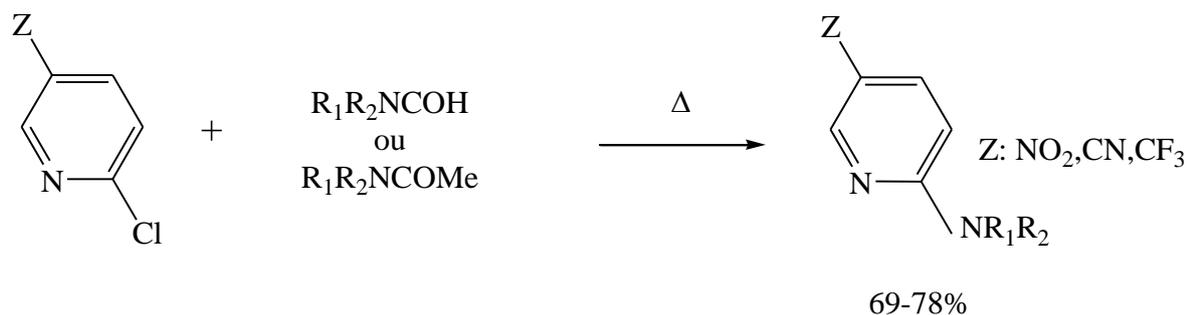
**Schéma 1 :** Synthèse de 2-Aminopyridines à partir de la chalcone

En **2008**, une autre méthode a été mise au point pour la préparation de ces 2-aminopyridines en utilisant le sel de dihydrothiazolopyridinium<sup>[4]</sup> (schéma 2).



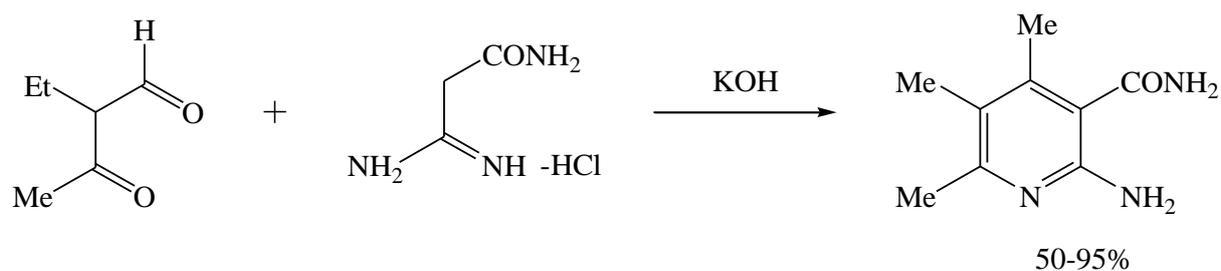
**Schéma 2:** Synthèse de 2-Aminopyridine à partir de dihydrothiazolopyridinium

En **2010**, une autre synthèse d'aminopyridines a été réalisée par une réaction de formation de liaison C-N entre la chloropyridine et une variété d'amides<sup>[5]</sup> (schéma 3).



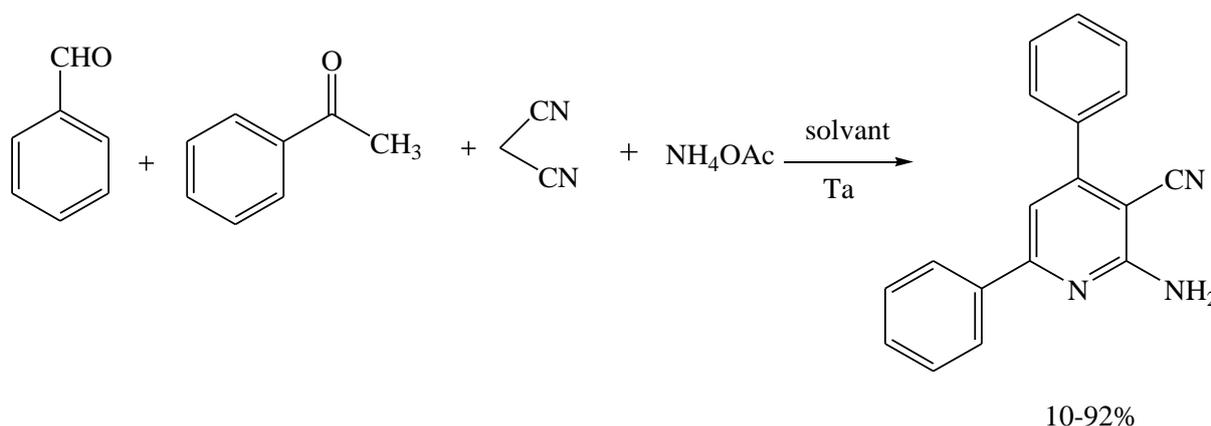
**Schéma 3 :** Synthèse des 2-Aminopyridines à partir de chloropyridines

En **2013**, une nouvelle réaction des 2-aminopyridines a été effectuée en faisant réagir des dérivés des 1,3 dicétones et 3-amino-3-iminopropanamide<sup>[6]</sup> (schéma 4) .



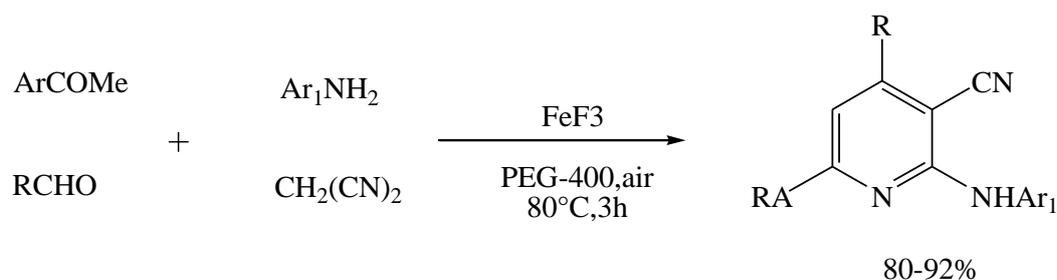
**Schéma 4** : Synthèse de 2-Aminopyridine à partir de 1,3 dicétones

En 2016, une nouvelle synthèse des 2-amino-3-cyanopyridines a été développée, à partir d'une réaction en «one pot» de l'acétophénone, benzaldéhyde, malononitrile et l'acétate d'ammonium<sup>[7]</sup> en présence de Cu/C comme catalyseur dans le DMF ou THF ou bien le PEG (schéma 5) .



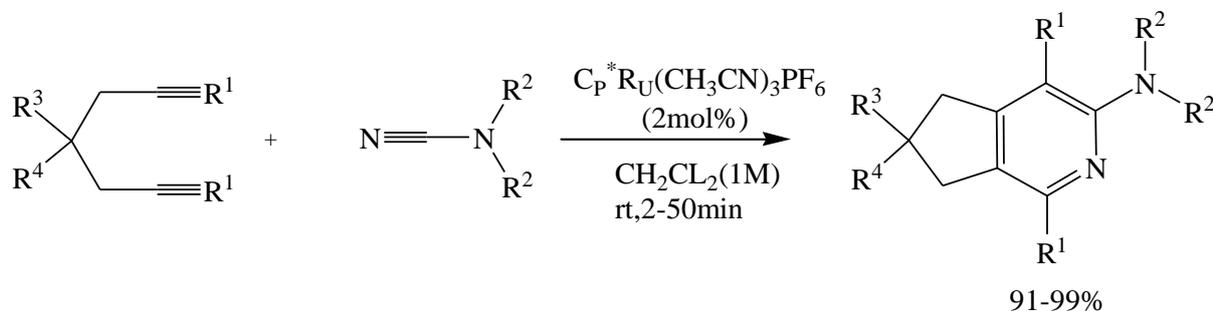
**Schéma 5**: Synthèse de khalifeh et coll.

Dans la même année, Dinne Naresh Kumar et ses collaborateurs, ont réalisé une synthèse des 2-aminopyridines par une réaction en «one pot» de l'acétophénone, benzaldéhyde, o-toluidine et le malononitrile dans PEG-400 en utilisant FeF<sub>3</sub> comme catalyseur<sup>[8]</sup> (schéma 6) .



**Schéma 6**: Synthèse de Dinne Naresh Kumar et coll.

En **2018**, une nouvelle synthèse, efficace pour la préparation de 2-aminopyridines a été rapportée par une cycloaddition des cyanamides et 1,6-diynes catalysé par un catalyseur à base de ruthénium <sup>[9]</sup> (schéma 7).



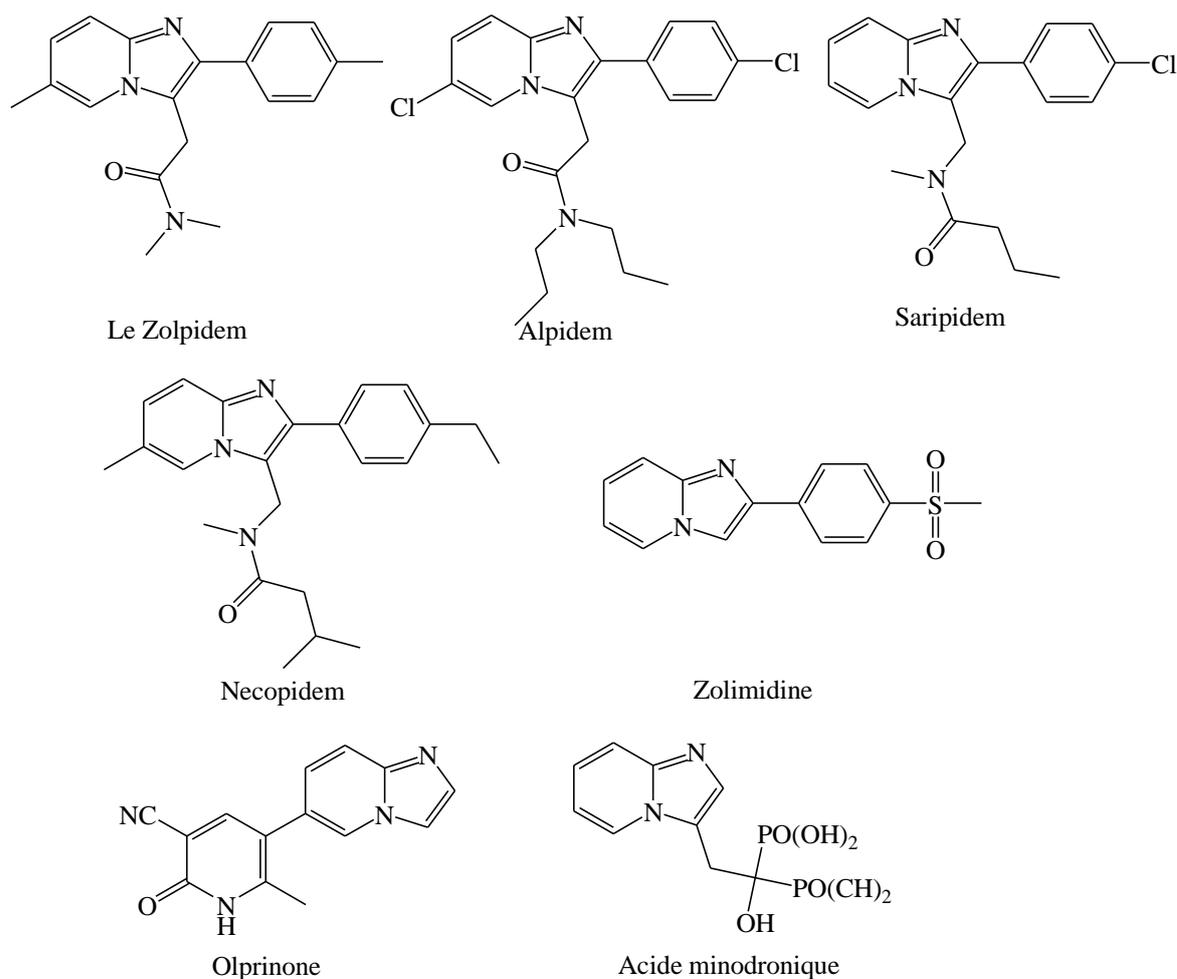
**Schéma 7 :** Synthèse de 2-Aminopyridines par cycloaddition »

## II.2. Imidazo pyridines :

### II.2.1. Intérêts biologiques des d'imidazo[1,2-a]pyridines :

Les imidazo[1,2-a]pyridines possèdent des activités biologiques très intéressantes telles que l'activité anti-bactériens,<sup>[10]</sup> ils sont décrits comme inhibiteurs. Certains sont des inhibiteurs des canaux calciques ou présentent une activité anesthésique <sup>[11]</sup> et d'autres sont des ligands <sup>[12]</sup>.

Le motif Les imidazo[1,2-a]pyridine est la structure de base de nombreuses molécules actives telles que le zolpidem, le nécopidem, le saripidem, l'olprinone, l'alpidem, la zolimidine, l'acide minodronique, la rifaximine, etc.<sup>[13]</sup> (figure 5).



**Figure 5** : Activités biologiques de quelques dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridines

L'une des premières molécules de type imidazo[1,2-a]pyridine mise sur le marché est le zolpidem (Stilnox®) en 1990. C'est un médicament hypnotique utilisé dans le traitement de l'insomnie occasionnelle.<sup>[14]</sup> l'alpidem (Ananxy1®) est un agent anxiolytique qui a été commercialisé en France en 1991.<sup>[13]</sup> Il fut retiré du marché en 1995 compte tenu de sa toxicité hépatique.<sup>[15]</sup>

### II.2.2. Intérêt thérapeutiques des dérivés imidazo[1,2-a]pyridiniens :

L'imidazo [1,2-b]pyridazines est une plateforme hétérocyclique hautement fonctionnalisable, aussi bien dans sa partie pyridinique que dans sa partie imidazolique. Comptenu des différentes possibilités de fonctionnalisation, ce motif a fait l'objet de nombreux travaux.<sup>[16]</sup>

Les imidazo[1,2-a]pyridines ont des propriétés antivirales<sup>[17]</sup>, antiulcéreuses<sup>[18]</sup>, antibactériennes<sup>[19]</sup>, antifongiques<sup>[20]</sup>, antiparasitaires<sup>[21]</sup>, antiherpétiques<sup>[22]</sup>,

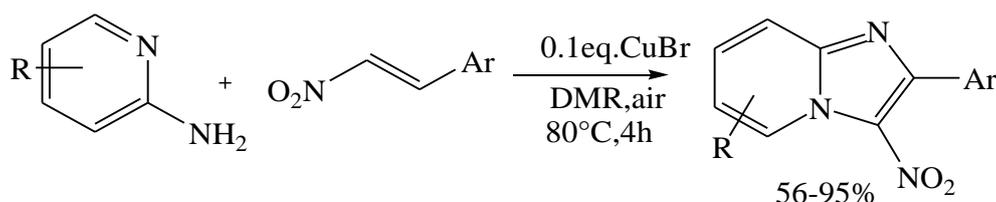
antiinflammatoires<sup>[23]</sup>, anticancéreuses<sup>[24]</sup>, dans la littérature comme étant des anti-tuberculeux<sup>[25]</sup>, ainsi que des ligands pour les cibles agissant contre certaines pathologies du CNS comme les récepteurs à la mélatonine<sup>[26]</sup>.

### II.2.3. Synthèses d'imidazopyridines

De nombreuses méthodes de synthèse ont été développées dans la littérature pour la préparation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines. Dans les paragraphes suivants, nous présenterons quelques synthèses décrites dans la littérature catalysées par des métaux de transition et autre synthèses.

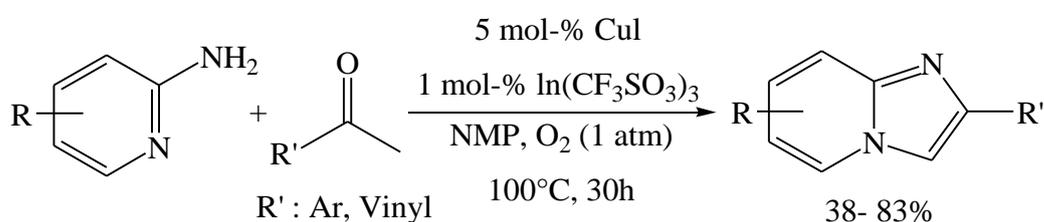
#### a) Les Synthèses des imidazo[1,2-*a*]pyridines catalysées :

En **2012**, L. Yan et ses collaborateurs<sup>[27]</sup>, ont réalisé la synthèse d'imidazo [1,2-*a*]pyridines à partir des aminopyridines et des nitrooléfines catalysées par du cuivre, en utilisant de l'air comme oxydant. Ils ont obtenu des rendements variant entre 56 et 95% de (Schéma 8)



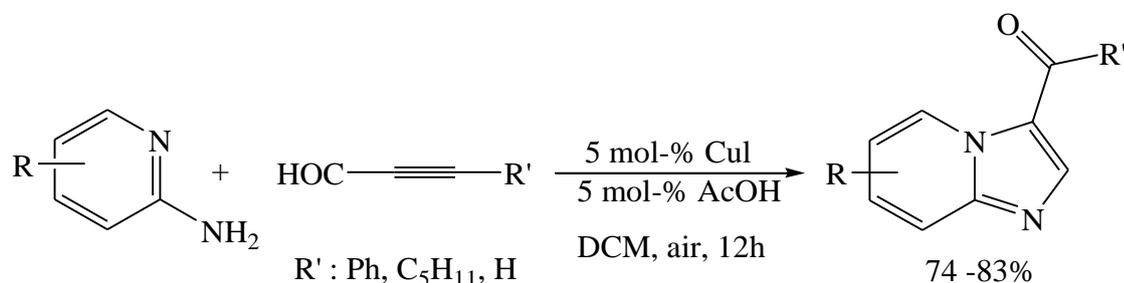
**Schéma 8** : Synthèse de R.-L. Yan des imidazo[1,2-*a*]pyridine

En **2013**, Y. Zhang et ses collaborateurs<sup>[28]</sup> ont réalisée la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de 2-aminopyridines et d'acétophénones. Ces dernières sont catalysée par CuI. Des études indiquent que cette réaction passe par une réaction catalytique d'Ortoleva-King . Ils ont obtenu des rendements variant entre 38 et 83% (Schéma 9).



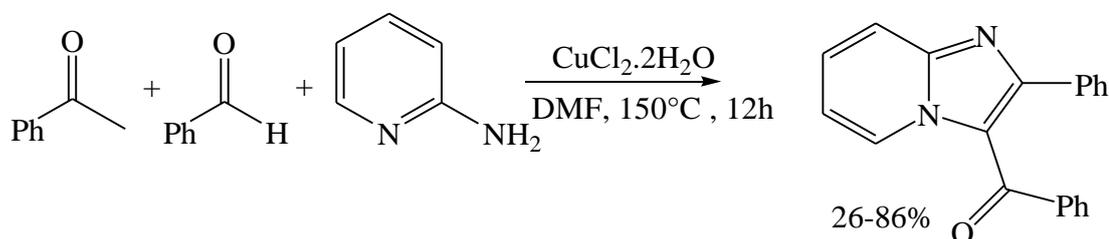
**Schéma 9** : Synthèse de Y. Zhang d'imidazo[1,2-*a*]pyridine.

En **2014**, une autre synthèse a été proposée par H. Cao et ses collaborateurs [29], et ont synthétisé l'imidazo [1,2- a] pyridine en utilisant 2-aminopyridines et 3-phénylpropionaldéhyde avec des catalyseurs ayant donné de bons rendements variant entre 74 et 83% (Schéma 10)



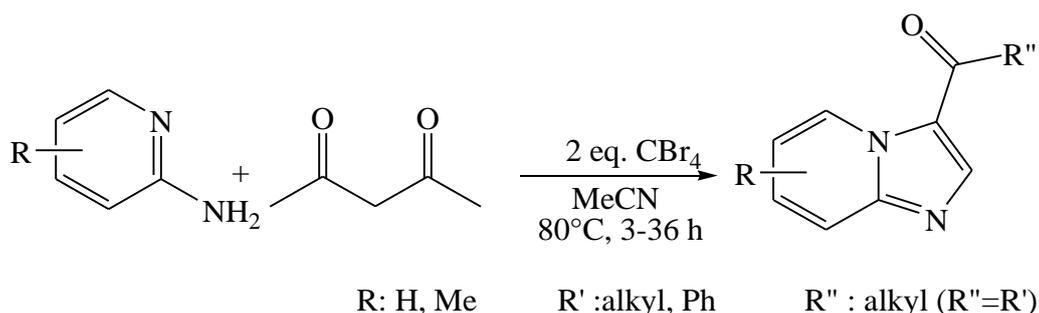
**Schéma 10** : Synthèse de H. Cao d'imidazo[1,2-a]pyridine.

En **2015**, une synthèse facile des dérivés de 3-arylimidazo[1,2-a]pyridines a été réalisée grâce à la réaction en one pot et à trois composants des dérivés d'acétophénone, des arylaldéhydes et des 2-aminopyridines en présence de quantités catalytiques de chlorure de cuivre (II) et de l'air en tant que seul oxydant <sup>[29]</sup> (Schéma 11).



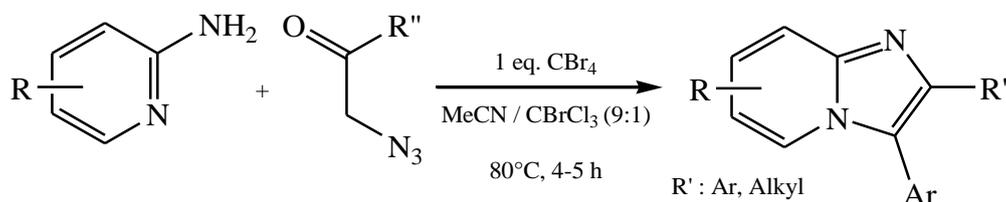
**Schéma 11** : Synthèse de P. Kaswan d'imidazo[1,2-a]pyridine.

En **2016**, une formation de liaison carbone-azote a été effectuée par le tétrabromure de carbone et des 2-aminopyridines ou de 2-aminopyrimidines avec des β-céto esters ou des 1,3-dicétones fournit des imidazo [1,2-α] pyridines ou des imidazo [1,2-α] pyrimidines substituées dans des conditions douces et sans métal (Schéma 12)<sup>[30]</sup>.

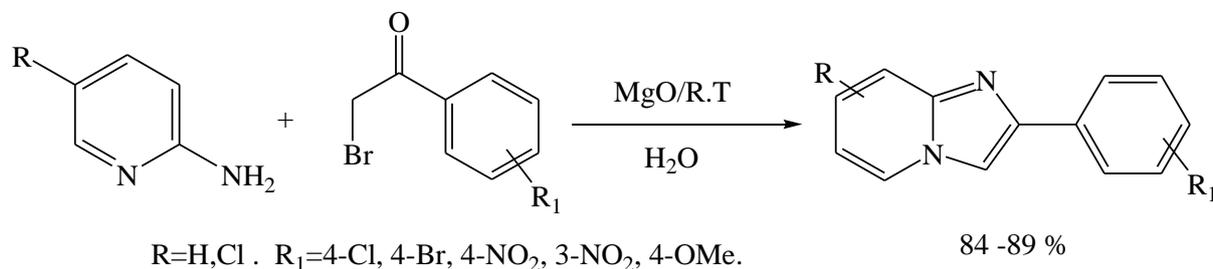


**Schéma 12 : Synthèse de C. Huo d'imidazo[1,2-a]pyridine.**

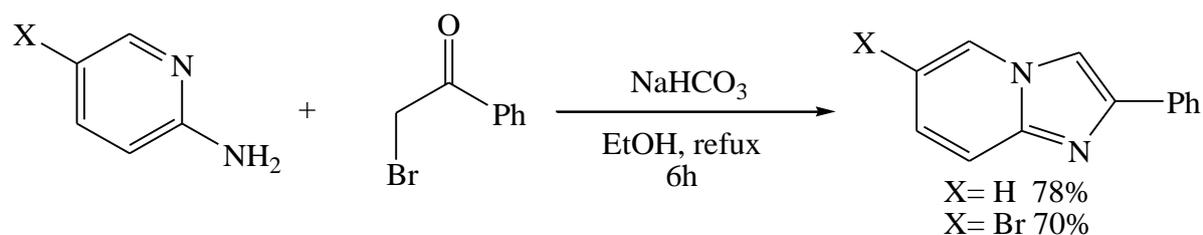
Une autre synthèse de I. I. Roslan et ses collaborateurs [32], qui ont synthétisé la 3-phénylimidazo[1,2-a]pyridine disubstituée par un couplage de 2-aminopyridine avec des phénylacétophénonnes avec de très bons rendements à 80 ° C en 5 h (Schéma 13).

**Schéma 13 : Synthèse de I. I. Roslan d'imidazo[1,2-a]pyridine.**

Dans la même année, S. Patil et ses collaborateurs [31], ont mis en œuvre une méthode de synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines à partir d'aminopyridines et de bromoacétophénone par un procédé en une étape en présence de MgO dans un milieu aqueux à température ambiante, un temps de réaction court, purification facile et procédure simple et rendements élevés entre 84 et 89 % (Schéma 14).

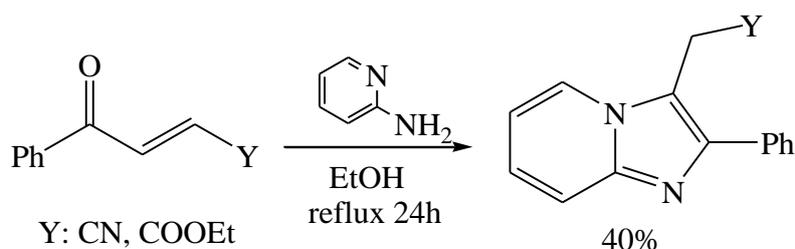
**Schéma 14 : Synthèse de S. Patil d'imidazo[1,2-a]pyridine.****b) Les Synthèses des imidazo[1,2-a]pyridines sans catalyseurs :**

En 2008, les 2-aminopyridines substituée réagissent en présence de 2-bromoacétophénone et d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'éthanol avec un bon rendement (Schéma 15).<sup>[32]</sup>



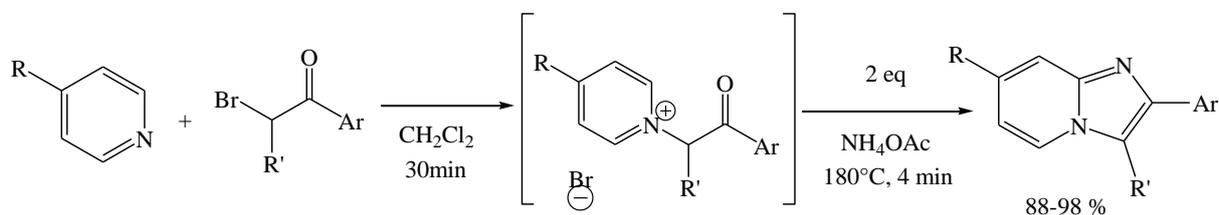
**Schéma 15** : Synthèse de G. Du Bellay d'imidazo[1,2-a]pyridine.

Dans un autre essai, le 4-cyano-1-phényl-prop-2-énone est engagé en présence de 2-aminopyridine au reflux de l'éthanol. Le produit est alors d'une part isolé avec un rendement de 40%, d'autre part on a la réaction de Formulation en  $\alpha$  d'une fonction ester puis réduction. Cette réaction a été décrite par Engler<sup>[33]</sup>. Le 4-oxo-4-phényl-but-2-énoate d'éthyle est mis en présence de 2-aminopyridine dans l'éthanol au reflux pour conduire au composé attendu avec un rendement de 40%<sup>[32]</sup> (Schéma 16).



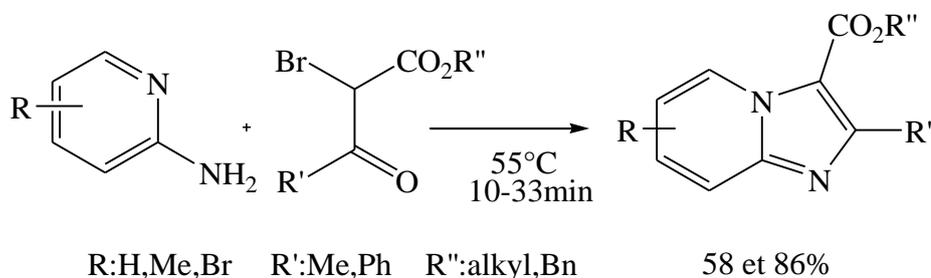
**Schéma 16** : Synthèse de G. Du Bellay d'imidazo[1,2-a]pyridine par 4-cyano-1-phényl-prop-2-énone ou 4-oxo-4-phényl-but-2-énoate.

En 2010, Les bromures de *N*-phénacylpyridinium, préparés in situ à partir de l'addition de pyridines aux  $\alpha$ -bromocétones, subissent une addition nucléophile d'acétate d'ammonium sous irradiation micro-ondes et sans solvant pour obtenir les imidazo [1,2-*a*] pyridines correspondantes avec d'excellents rendements<sup>[34]</sup> (Schéma 17).



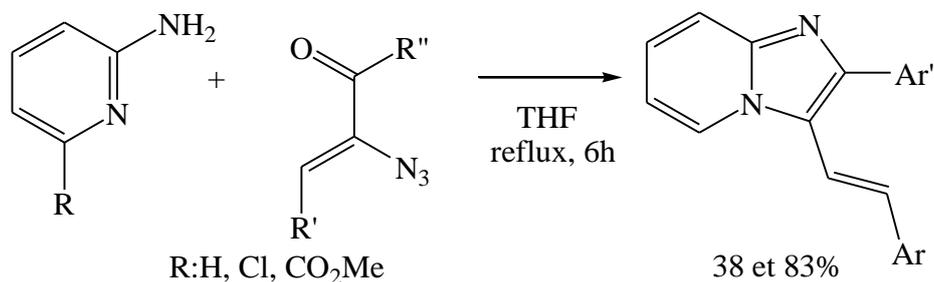
**Schéma 17** : Synthèse de M. Adib d'imidazo[1,2-a]pyridine

En **2011**, K. C. Chunavala et ses collaborateurs <sup>[35]</sup>, ont décrit la synthèse des d'imidazo [1,2- a ] pyridines substituées à partir des aminopyridines et des  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -cétocarbonyls dans des conditions sans solvant sous irradiation micro-ondes, qui donnent les rendements les plus élevés en des temps de réaction inférieurs à deux minutes entre 58 et 86% (Schéma 18).



**Schéma 18** : Synthèse de K. C. Chunavala d'imidazo[1,2-a]pyridine.

En **2015**, P. R. Adiyala et ses collaborateurs <sup>[36]</sup>, ont synthétisé imidazo [1,2- a ] pyridines à partir d'azides vinyliques et de 2-aminopyridines au reflux de THF en 6 h, de rendement de la réaction variant entre 38% et 83% (Schéma 19).



**Schéma 19** : Synthèse de P. R. Adiyala d'imidazo[1,2-a]pyridine.

### III. Conclusion :

Dans ce chapitre après avoir établi un état de l'art des synthèses décrites dans la littérature des hétérocycles azotés : les 2-aminopyridines et les imidazo[1,2- a ] pyridines, nous avons pu relever que la plupart de ces synthèses impliquant plusieurs étapes, utilisent des réactifs spéciaux, onéreux, des solvants organiques toxiques et des catalyseurs un peu chers. De plus les rendements obtenus par ces voies de synthèses sont moyennement faibles.

Sachant qu'aujourd'hui, la question n'est plus seulement de savoir ce que l'on peut synthétiser, mais comment le faire, dans cette perspective, tout en prenant en compte les concepts de la chimie verte (économie d'atomes, la convergence, les réactions sans solvants,

catalyse) . Nous nous sommes attachés à développer de nouvelles voies de synthèses efficaces en respectant ces conditions. Nous avons réussi à développer des nouvelles méthodologies de synthèse générale pour la synthèse de ce type d'hétérocycle en utilisant de nouveaux catalyseurs métalliques.

## *Chapitre 2 : Résultat et Discussion*

## I. Introduction :

Au cours de ce travail nous avons pu préparer des différents imidazo[1,2-a]pyridines selon deux conditions opératoires. La première méthode implique deux étapes et la deuxième c'est réaction en one pot de trois composants en quantités stœchiométriques des réactifs.

## II. Méthode 1 :

### II.1 Etape 1 : Synthèse de Bromoacétophénone :

Le bromoacétophénone est obtenu par un simple mélange de NBS, l'acétophénone sans catalyseur, sans solvant à 80°C.

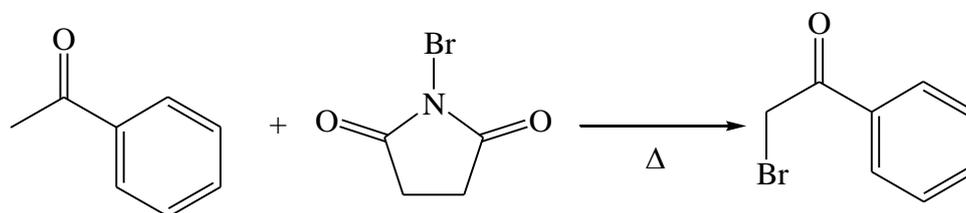


Schéma 1 : Synthèse de bromoacétophénone.

### II.2 Etape 2 : Cyclisation en imidazo[1,2-a]pyridines

#### a) Réaction sans catalyseurs :

Nous avons synthétisé l'imidazo[1,2-a]pyridine **A** et **C** en faisant réagir le 2-aminopyridine avec le bromoacétophénone dans du dichlorométhane comme solvant à reflux pendant 4h.

#### • Synthèse générale :

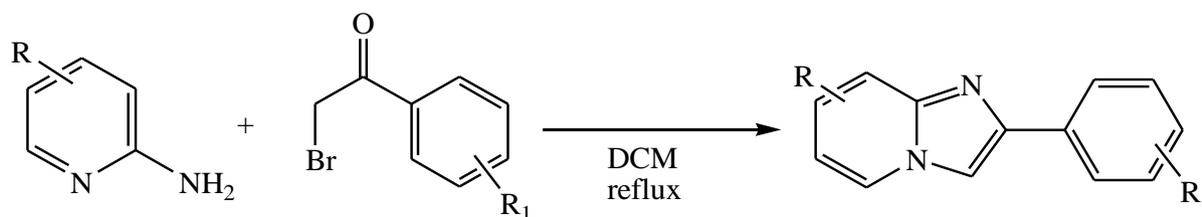
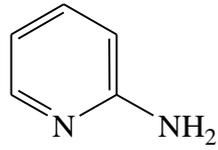
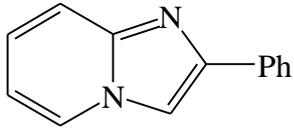
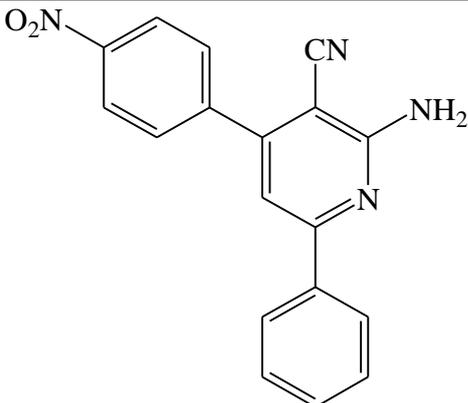
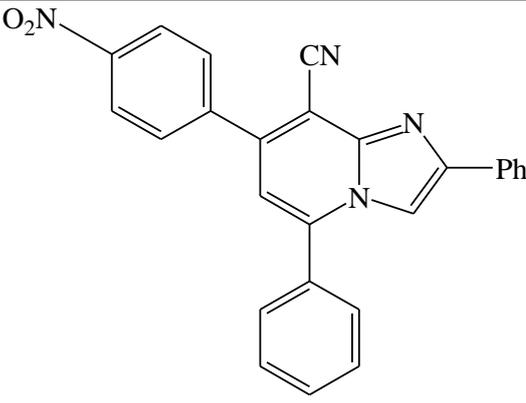


Schéma 2 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 1) :

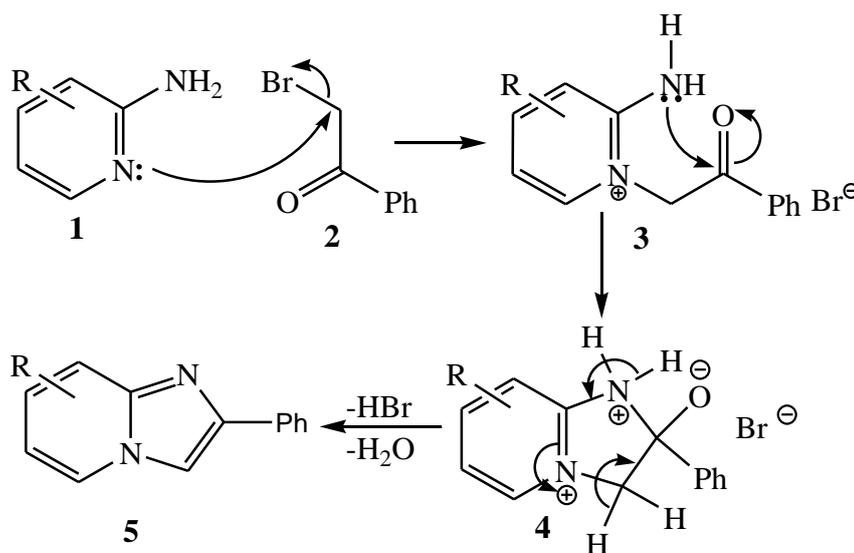
Les 2-Aminopyridines	Produits	Rd (%)	Pf (°C)
	 A	39 <b>d</b>	120
	 C	60 <b>d</b>	114

**d** : sans catalyseur avec chauffage à reflux

**Tableau 1** : Structures des imidazo[1,2-a]pyridines des produits A et C .

- **Mécanisme:**

Les imidazo[1,2-a]pyridines est obtenu par l'action du bromoacétophénone sur la 2-aminopyridine, par une cyclisation à chaud selon le mécanisme suivant :



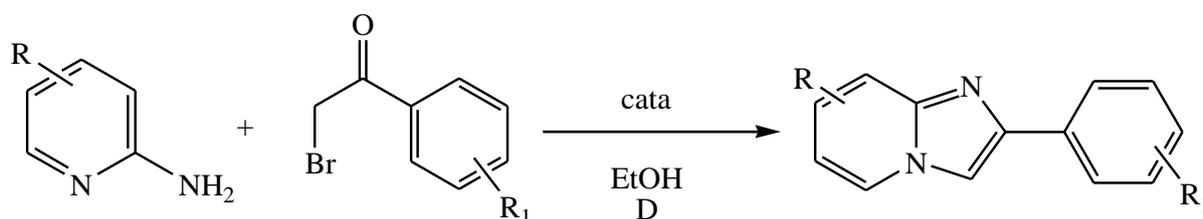
**Figure 1** : Mécanisme de formation des imidazo[1,2-a]pyridines

Tout d'abord le mécanisme commence par une attaque nucléophile du double libre d'azote de pyridine **1** sur le carbone de composé **2** pour obtenir l'intermédiaire **3**, puis la cyclisation intramoléculaire à chaud donne l'intermédiaire **4**, à la fin une élimination d'une molécule H<sub>2</sub>O et HBr qui donne le composé imidazo[1,2-a]pyridine désiré **5**.

### b) Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines catalysées :

De notre côté, nous avons synthétisé l'imidazo[1,2-a]pyridine en faisant réagir le 2-aminopyridine avec le bromoacétophénone en présence de catalyseur et l'utilisation de l'éthanol comme solvant .

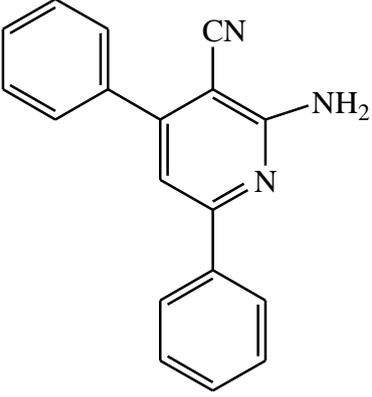
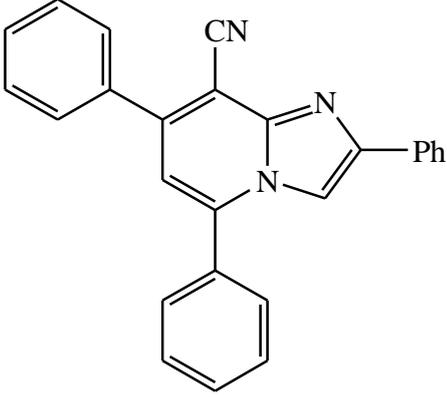
#### • Synthèse générale :



**Schéma 3** : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines catalysées

Les résultats obtenus pour cette synthèse sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2) :

Les 2-Aminopyridines	produits	Rd (%)	Pt (°C)
	 A	46 <b>a</b> 52 <b>b</b> 30 <b>c</b>	120
	 B	39 <b>b</b> 38 <b>c</b>	114

	 <p style="text-align: center;"><b>D</b></p>	55 a	172
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-----

**a** : CuFePO avec EtOH à température ambiante (24h) ; **b** : CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O dans EtOH à 60°C (4-5h) ; **c** : Au/ZrO<sub>2</sub> dans EtOH (24h)

**Tableau 2** : Structures des imidazo[1,2-a]pyridines **A**, **B** et **D**.

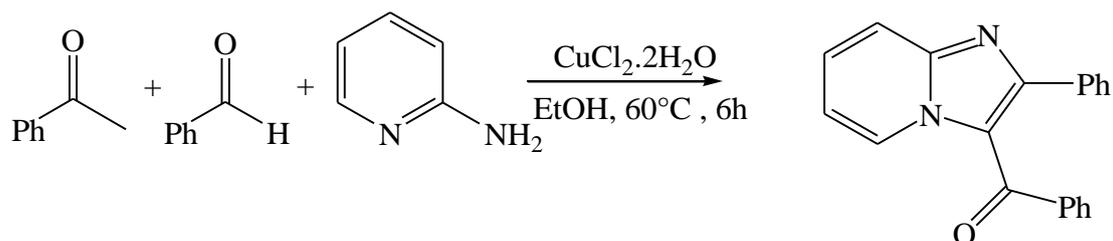
## I. Méthode 2 « One Pot » :

### II.1. Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines :

#### a) Réaction sans catalyseurs :

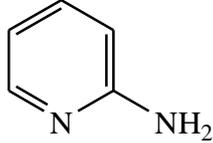
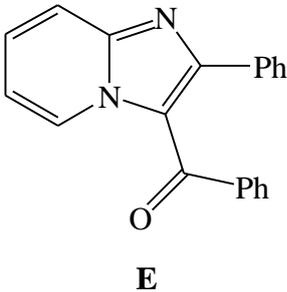
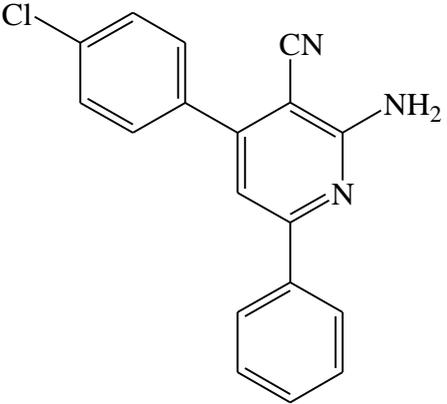
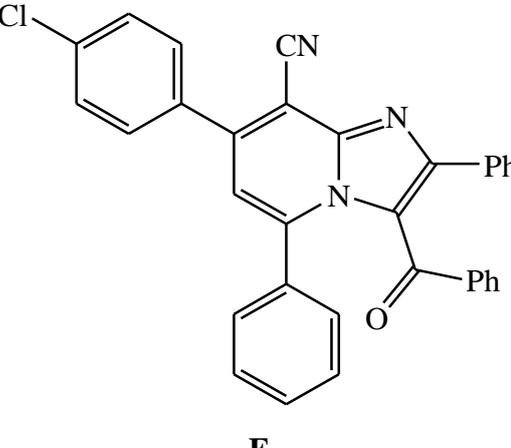
Dans ce cas nous avons synthétisé l'imidazo[1,2-a]pyridines par combinaison de l'acétophénone, le benzaldéhyde et les 2-aminopyridines par une réaction de (one pot) en présence de CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O comme oxydant.

#### • Synthèse générale :



**Schéma 4** : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

Les résultats obtenus pour cette synthèse sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 3) :

Les 2-Aminopyridines	produits	Rd (%)	Pf (°C)
	 <b>E</b>	52 <b>b</b>	100
	 <b>F</b>	34 <b>b</b>	160

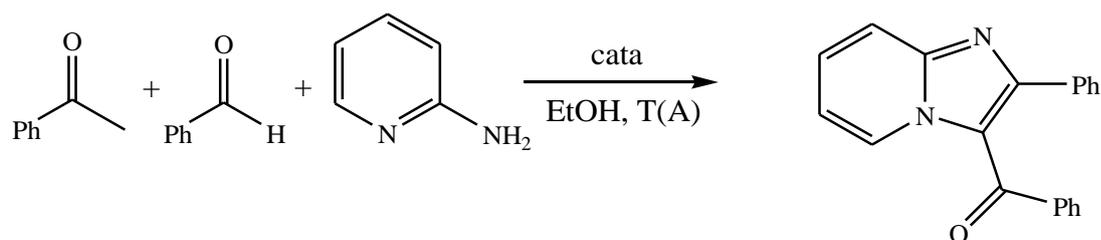
**b** : sans catalyseur avec oxydant  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  et EtOH à  $60^\circ\text{C}$  (6h)

**Tableau 3** : Structures des imidazo[1,2-a]pyridines **E** et **F**

**b) Synthèse générale des imidazo[1,2-a]pyridines catalysées :**

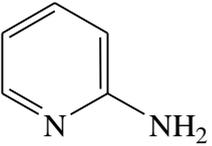
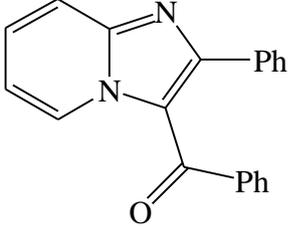
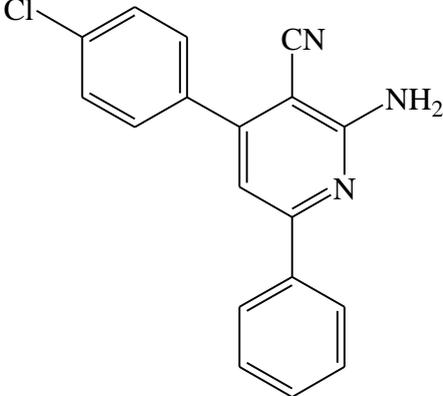
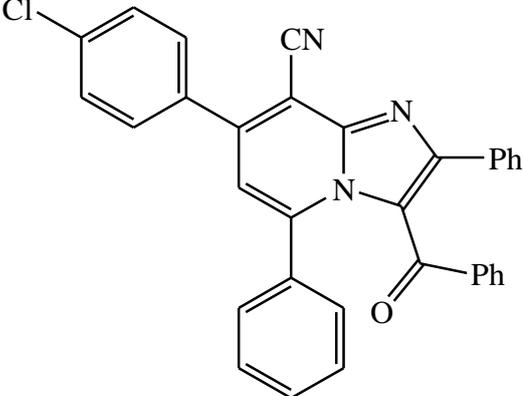
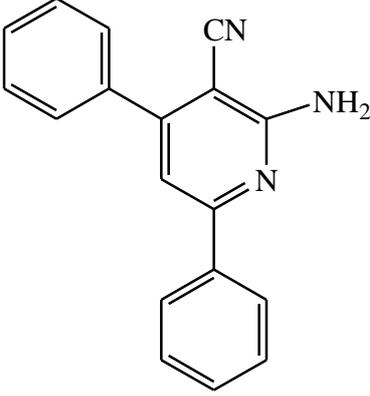
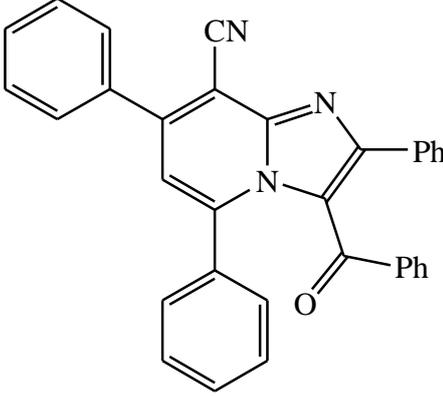
Nous avons pu synthétiser des imidazo[1,2-a]pyridines en faisant réagir les 1'acétophène le benzaldéhyde et les 2-aminopyridines selon la réaction suivante dans le Schéma 6.

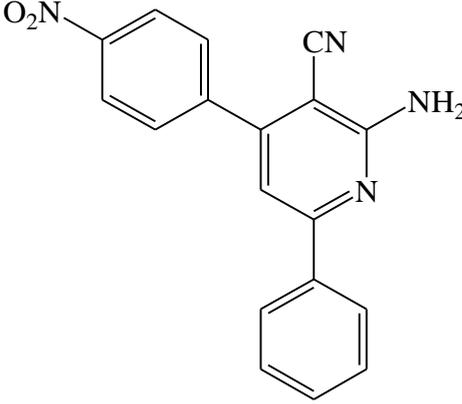
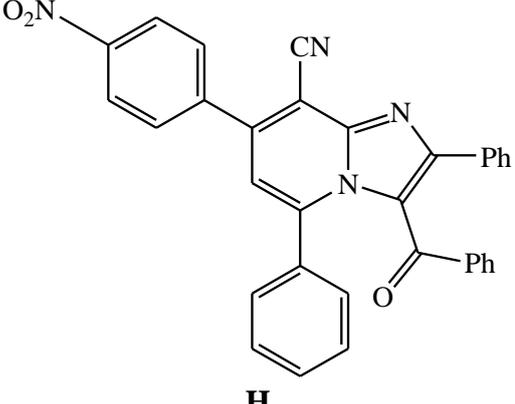
**Synthèse générale**



**Schéma 5** : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

Les résultats obtenus pour cette synthèse sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 4) :

Les 2-Aminopyridines	produits	Rd (%)	Pt (°C)
	 <p style="text-align: center;"><b>E</b></p>	<p style="text-align: center;">49 <b>c</b> 43 <b>a</b></p>	<p style="text-align: center;">100</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>F</b></p>	<p style="text-align: center;">43 <b>a</b></p>	<p style="text-align: center;">160</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>G</b></p>	<p style="text-align: center;">54 <b>a</b> 51 <b>c</b></p>	<p style="text-align: center;">184</p>

	 <p style="text-align: center;"><b>H</b></p>	42 <b>a</b>	194
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------	-----

**a** : CuFePO avec EtOH à température ambiante (24h) ; **c** : Au/ZrO<sub>2</sub> avec EtOH à température ambiante (24h)

**Tableau 4** : Structures des imidazo[1,2-a]pyridines **E-H**

## II. Spectroscopie IR :

- **Le produit A :**

Présente trois absorptions caractéristiques: la première entre [ 1540-1675]cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction carbone-carbone(C=C), et la deuxième entre [1520-1690]cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction (C=N) ,et la troisième [3078] cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction(Ar-H).

- **Le produit B :**

Présente quatre absorptions caractéristiques : la première présente une bande moyenne de [1621]cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction(C=C),la deuxième une bande forte de [820] correspondante a la fonction (Ar-Cl) , la troisième bande est à [3079]cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction (Ar-H),et la dernière c'est une bande de [1705] correspondante a la fonction(C=N) .

- **Le produit C :**

Présente trois absorptions caractéristiques: la première de [1581]cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction carbone-carbone(C=C), et la deuxième de[1688]cm-1 correspondante à la fonction (C=N) ,et la troisième de [2226] cm<sup>-1</sup> correspondante à la fonction(CN) .

- **produit D :**

Présente quatre bande caractéristique qui confirme la cyclisation et la présence d'un nouveaux produit : la première bande forte de [2215] cm<sup>-1</sup>pour la fonction (C-N), la

deuxième bande de  $[1628] \text{ cm}^{-1}$  pour la fonction (C=N), troisième bande de  $[3078] \text{ cm}^{-1}$ , la dernière c'est bande a  $[1545] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C=C).

- **Le produit E :**

Présente quatre bandes caractéristiques : la première présente une bande forte de  $[1711] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction (C=O), la deuxième présente une bande de  $[1602] \text{ cm}^{-1}$  Correspondante à la fonction (C=C), la troisième présente une bande de  $[1293] \text{ cm}^{-1}$  Correspondante à la fonction (C-N), La dernière présente une bande de  $[3179] \text{ cm}^{-1}$  Correspondante a la fonction(Ar-H).

- **Le produit F :**

Présente trois bandes caractéristiques qui confirment la cyclisation et la présence d'un nouveau produit : une pique forte de  $[2359] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C-N), une bande de  $[1715] \text{ cm}^{-1}$  correspondante a la fonction(C=O), une bande de  $[1550] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C=C).

- **Le produit G :**

Présente quatre absorptions caractéristiques: la première de  $[1716] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction carbone-carbone (C=O), et la deuxième de  $[1634] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction (C=C), et la troisième de  $[2925] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C-N), et la quatrième de  $[3177] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C-H).

- **Le produit H :**

Présente trois absorptions caractéristiques: la première  $[2188] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction carbone-carbone(C-N), et la deuxième  $[1646] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction (C=C), et la troisième  $[3328] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C-H).

- **Le produit I :**

Présente trois absorptions caractéristiques: la première de  $[1581] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction carbone-carbone(C=C), et la deuxième de  $[1688] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction (C=N), et la troisième de  $[2226] \text{ cm}^{-1}$  correspondante à la fonction(C-N).

### III. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons synthétiser de nouveaux hétérocycle azotés utilisant deux méthodes classique et simple.

- Premièrement, nous avons synthétisé des dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridines par l'action du bromoacétophénone sur la 2-aminopyridine, Les meilleurs résultats sont obtenus avec les en utilisant est le catalyseur CuFePO dans l'éthanol de rendement de la réaction varie entre 46% et 60%. D'autre part nous avons réussi à synthétiser l'imidazo[1,2-a]pyridines à des conditions sans catalyseurs avec de bons rendement.
- Ensuite nous avons fait une synthèse de nos produits par deuxième méthode en « one pot » en utilisant les trois réactifs. Nous avons obtenue de bons rendements avec différents dérivés du 2-aminopyridines et différentes conditions. Nous avons aussi réussi à réaliser la synthèse avec le  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  comme oxydant.

## *Chapitre 3 : Partie Expérimentale*

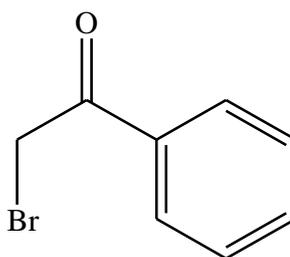
- **MATERIEL ET METHODES :**

- **Les spectres d'absorption infrarouge :** ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Seuls les pics significatifs sont listés.
- **Les chromatographies sur couche mince** ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.
- **Les températures de fusions** ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.
- **Les spectres RMN  $^1\text{H}$**  ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.
- **Les solvants et réactifs utilisés :**  
Les solvants utilisés sont généralement étaient l'éthanol, l'eau, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, l'acétone, ether, soit pour le lavage la recristallisation, ou pour l'extraction. Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## I. Synthèses d'imidazo[1,2-a] pyridines Méthode 1 :

### I.1. Etape 1 : Synthèse de Bromoacétophénone :

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0.009 mol, 1.22g) de l'acétophénone et (0.009 mole, 1.77 g) de NBS. Le mélange réactionnel a été chauffé 3 à 4 heures. Après refroidissement le mélange réactionnel est filtré et recristallisé avec de l'éther di éthylique.



**Formule brute** : C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO

**Masse molaire** : 199,04 g.mol<sup>-1</sup>

**PF** : 51°C

**Aspect** : solide blanc

**Rf** : 0.83

**Rd** : 63%

### I.2. Etape 2 : Cyclisation en imidazo[1,2-a]pyridine :

- **Mode opératoire général** :

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : en quantités équimolaires de l'aminopyridine, le bromoacétophénone avec ou sans catalyseur dans l'éthanol ou le DCM. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel filtré et extrait avec le dichlorométhane est lavé par l'eau trois fois et séché avec MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, le résidu a été purifié par l'éther diéthylique ou par l'acétone/éanol pour obtenir l'imidazo[1,2a]pyridine désiré.

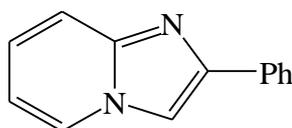
Ces produits ont été synthétisées selon quatre méthode :

- Méthode **a** : l'utilisation de FeCuPO.
- Méthode **b** : l'utilisation du CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O.
- Méthode **c** : l'utilisation de Au/ZrO<sub>2</sub>, Méthode **d** : sans catalyseur.

- **2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine (A) :**

Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en faisant réagir 2-aminopyridine (0.3g, 0.003 mole), Bromoacétophénone, (0.63 g, 0.003 mole) et FeCuPO (0.08g) dans le dichlorométhane (4ml), le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h.

- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **b** en faisant réagir 2-aminopyridine (0.22 g, 0.002 mole), Bromoacétophénone (0.42 g, 0.002 mole) et CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0.08g) dans l'éthanol (4ml), à une température de 60°C pendant 6 heures..
- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **c** en faisant réagir 2-aminopyridine (0.18g, 0.0019 mole), Bromoacétophénone (0.37g, 0.0019 mole) et Au/ZrO<sub>2</sub> (0.08g) dans l'éthanol (4ml), le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h.
- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **d** en faisant réagir 2-aminopyridine (0.3g, 0.003 mole), Bromoacétophénone (0.36g, 0.003 mole) à une température de 60°C pendant 4 heures.

**A**

**Formule brute :** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 194,08 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** Solide vert

**Pf :** 120 °C

**Rf :** 0.72

**Rd :** 46 % (a), 52 % (b), 30 (c) , 39 % (d)

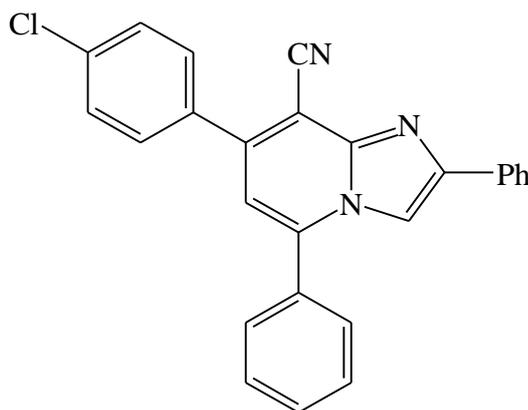
**IR v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1567 (C=C) ; 1621(C=N) ; (3077) Ar-H

- **7-(4-chlorophényl)-2,5-diphényl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (B) :**

- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **c** en faisant réagir (0.12g, 0.0004 mole) de 2-aminopyridine, bromoacétophénone (0.04g, 0.0004 mole) et

Au/ZrO<sub>2</sub> (0.1g) dans de dichlorométhane. Le mélange est agité à une température de 60°C à reflux pendant 4 heures.

- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **b** en faisant réagir 2-aminopyridine (0.12g, 0.0003 mole), Bromoacétophénone (0.077g, 0.0003 mole) et CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0.06g) dans l'éthanol (4ml), a une température de 60°C pendant 6 heures.

**B**

**Formule brute :** C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>

**Masse molaire :** 405.88 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** Solide gris

**Pf :** 114 °C

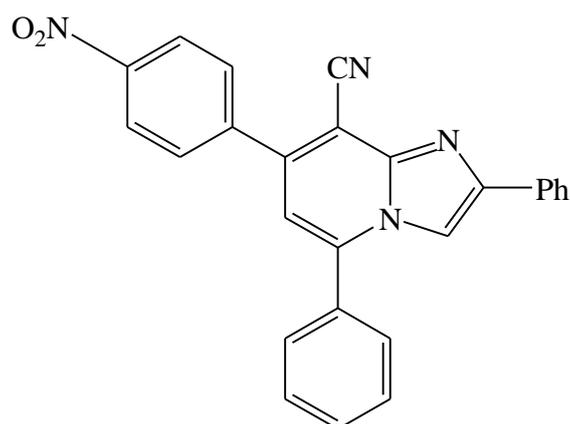
**Rf :** 0,67

**Rd :** 38 % (a), 39 % (b)

**IR v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1621 (C=C) ; 1705 (C=N) ; 820 (Ar-Cl) ; 3079 (Ar-H)

- **7-(4-nitrophenyl)-2,5-diphenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (C) :**

Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **d** en faisant réagir 2-amino-4-(4-nitrophenyl)-6-phenylnicotinonitrile (0.52g, 0.0016 mole), bromoacétophénone (0.33g, 0.0016 mole) dans le dichlorométhane (4mL). Le mélange est agité à une température de 60°C pendant 4 heures.

**C**

**Formule brute :**  $C_{26}H_{16}N_4O_2$

**Masse molaire :** 416,43 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** Solide orange

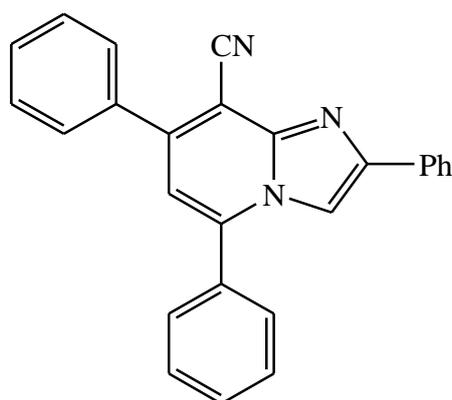
**Rf :** 0.71

**Rd :** 60%

**IR  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> :** 1581 (C=C) ; 1688 (C=N) ; 2226 (CN).

• **2,5,7-triphenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (D) :**

Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en faisant réagir 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitrile (0.22g, 0.0005 mole), Bromoacétophénone (0.11g, 0.0005 mole) et FeCuPO (0.07 g) dans de dichlorométhane (4ml), le mélange est chauffé à 60°C pendant 4 heures.

**D**

**Formule brute :**  $C_{26}H_{17}N_3$

**Masse molaire :** 371,43 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** Solide blanc

**Pf :** 172 °C

**Rf :** 0.69

**Rd :** 55 % (a)

**IR v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1545 (C=C) ; 1628 (C=N) ; 2215 (CN) ; (3078) Ar-H

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ :** 7.28 (s, 1H, **H<sub>pyridine</sub>**), 7.21-7.28 (m, 10H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.39-7.51 (m, 5H, **H<sub>Ar</sub>**), 9.27 (s, 1H, **H<sub>imid</sub>**).

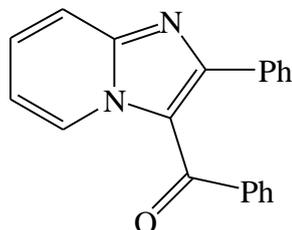
## II. I.1. Synthèses d'imidazo[1,2-a]pyridines Méthode 2 « one-pot » :

- **Mode opératoire général :**

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits en quantités équimolaires: de l'acétophénones, benzaldéhydes et 2-aminopyridines en présence d'un catalyseur (Au/ZrO<sub>2</sub>, FeCuPO, ou CuCl<sub>2</sub> dans les solvants DMC ou éthanol (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).Le mélange réactionnel est agité à température ambiante puis extrait avec le dichlorométhane et lavé avec l'eau, séché par MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, le résidu a été purifié par l'éther di éthylique ou par l'acétone/éthanol pour obtenir l'imidazo[1,2a]pyridine désiré.

- Méthode **a** : en utilisant le catalyseur FeCuPO.
  - Méthode **b** : en utilisant le CuCl<sub>2</sub> .2H<sub>2</sub>O.
  - Méthode **c** : en utilisant le catalyseur le Au/ZrO<sub>2</sub>.
- **phényl(2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)méthanone (E):**
    - Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **c** en utilisant 2-aminopyridine (0.25g, 0.002 mole), acétophénone (0.24g, 0.002 mole) et benzaldéhydes (0.21g, 0.002 mole) Au/ZrO<sub>2</sub> (0.08g) dans l'éthanol (4mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.
    - Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en utilisant 2-aminopyridine (0.30g, 0.0032 mole), acétophénone (0.0.38g, 0.0032 mole) et benzaldéhydes (0.33g, 0.0032 mole) FeCuPO (0.11g) avec de Ethanol (4ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.
    - Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **b** en utilisant 2-aminopyridine (0.072g, 0.00067 mole), acétophénone (0.08g, 0.00067 mole) et

benzaldéhydes (0.07g, 0.00067 mole)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.02g) avec de dichlorométhane (4ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.

**E**

**Formule brute :**  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

**Masse molaire :** 298,11  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

**Aspect :** Solide jaune

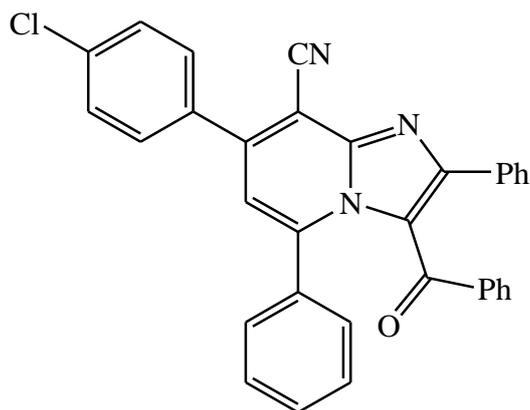
**Pf :** 100 °C

**Rf :** 0.77

**Rd :** 49 % (c), 43 % (a), 52 % (b)

**IR v max  $\text{cm}^{-1}$  :** 1711(C=O) ; 1602(C=C) ; 1293 (C-N) ; (3179) Ar-H

- **3-benzoyl-7-(4-chlorophenyl)-2,5-diphenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (F) :**
  - Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en utilisant 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile (0.27g, 0.0005 mole), acétophénone (0.06g, 0.0005 mole) et benzaldéhydes (0.05g, 0.0005 mole)  $\text{FeCuPO}$  (0.08g) dans l'éthanol (4mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.
  - Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **b** en utilisant 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile (0.11g, 0.003 mole), acétophénone (0.3g, 0.003 mole) et benzaldéhydes (0.31g, 0.003 mole)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.09g) avec de dichlorométhane (4mL) le mélange réactionnel est agité à une température ambiante pendant 24 heures.

**F**

**Formule brute :**  $C_{33}H_{20}ClN_3O$

**Masse molaire :** 509,98  $g \cdot mol^{-1}$

**Aspect :** solide marron

**Pf :** 160°C

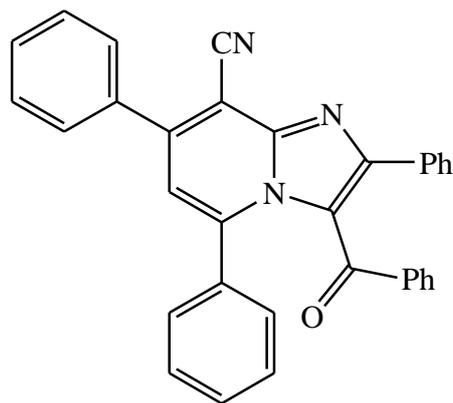
**Rf :** 0.67

**Rd :** 43 % (a) , 34 % (b)

**IR v max  $cm^{-1}$  :** 1715 (C=O) ; 1550(C=C) ; 2359 (CN)

• **3-benzoyl-2,5,7-triphenyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (G) :**

- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en utilisant 22-amino-4,6-diphenylnicotinonitrile (0.25g, 0.0009 mole), acétophénone (0.11g, 0.0009 mole) et benzaldéhydes (0.09g, 0.0009 mole) FeCuPO (0.08g) dans de l'éthanol (4mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures.
- Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **c** en utilisant utilisant 2-amino-4,6-diphenylnicotinonitrile (0.23g, 0.0008 mole), acétophénone (0.10g, 0.0008 mole) et benzaldéhydes (0.08g, 0.0008 mole) Au/ZrO<sub>2</sub> (0.08g) dans l'éthanol (4ml) le mélange réactionnel est agité à une température ambiante pendant 24 heures.

**G**

**Formule brute :** C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

**Masse molaire :** 475,54 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** Solide blanc cassé

**Pf :** 184 °C

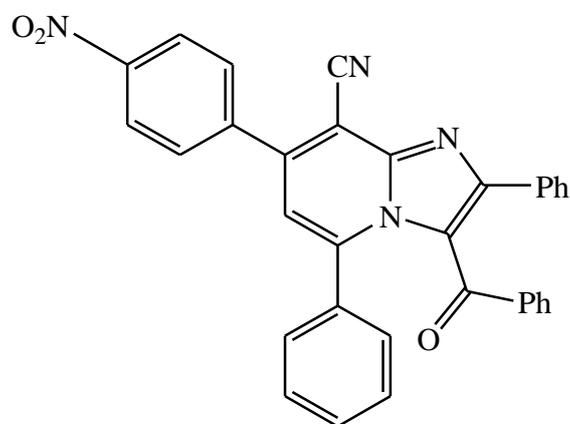
**Rf :** 0.68

**Rd :** 54 % (a), 51 % (c)

**IR v max cm<sup>-1</sup> :** 1716 (C=O) ; 1634 (C=C) ; 2200 (CN) ; (3177) Ar-H.

• **3-benzoyl-7-(4-nitrophenyl)-2,5-diphenyl-imidazo [1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (H)**

Préparé selon le mode opératoire générale la méthode **a** en utilisant 2-amino-4-(4-nitrophényl)-6-phénylnicotinonitrile (0.11g, 0.0005 mole), acetophénone (0.06g, 0.0005 mole) et benzaldéhydes (0.05g, 0.0005 mole) FeCuPO (0.08g) dans l'éthanol (4mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures.

**H**

**Formule brute :**  $C_{33}H_{20}N_4O_3$

**Masse molaire :** 475,54 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** solide rouge brique

**Pf :** 194 °C

**Rf :** 0.66

**Rd :** 42 %

**IR  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> :** 1646 (C=C) ; 2188 (CN) ; (3328) C-H

## ***CONCLUSION GENERALE***

### **Conclusion générale :**

Les synthèses des composés comportent un noyau imidazo[1,2-a]pyridinique constituent un thème de recherche important en synthèse organique, compte tenu des nombreuses activités biologiques qu'ils peuvent présenter .

Au cours de notre travail nous avons pu mettre au point deux nouvelles voies de synthèses des imidazo[1,2-a]pyridine. Ces stratégies de synthèse sont faciles et rapides et basées sur l'utilisation de nouveaux catalyseurs métalliques. La première voie de synthèse implique deux étapes en utilisant des 2-aminopyridines et le bromoacétophénone.

La deuxième voie c'est la méthode en « one pot » de trois composants: les 2-aminopyridine, benzaldéhyde et l'acétophénone via une réaction multi-composant qui permet de synthétiser de nouveaux imidazo[1,2-a]pyridines avec de bons rendements.

En perspective, nous pensons à synthétiser une autre série d'imidazo[1,2-a]pyridine , par de nouvelles stratégies originales, rapides et respectueuses de l'environnement.

## ***RETERENCES BIBLIOGRAPHIQUE***

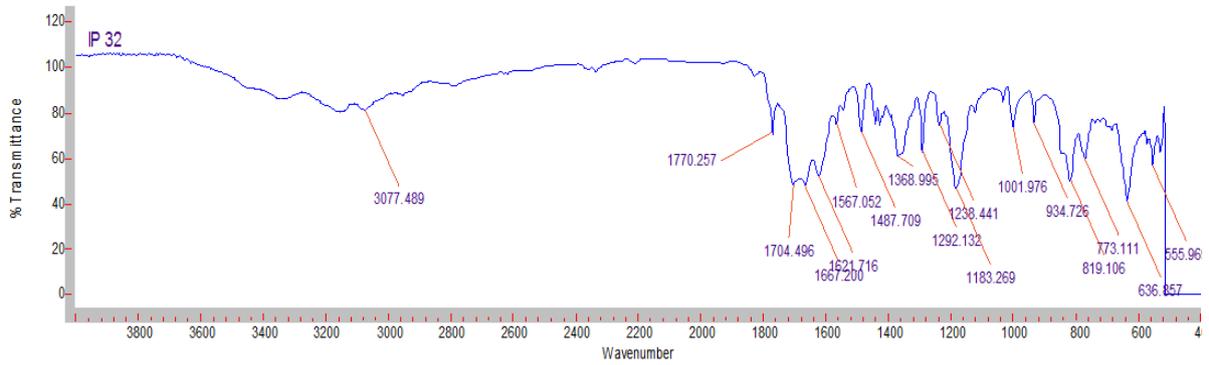
## Références :

- [1] A. El Akkaoui, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 862-871.
- [2] M. Strupp, J. Teufel, A. Zwergal, R. Schniepp, K. Khodakhah, K. Feil, *Neurology: Clinical Practice* **2017**, 7, 65-76.
- [3] S. Tu, B. Jiang, Y. Zhang, R. Jia, J. Zhang, C. Yao, F. Shi, *Organic & biomolecular chemistry* **2007**, 5, 355-359.
- [4] B. Poola, W. Choung, M. H. Nantz, *Tetrahedron* **2008**, 64, 10798-10801.
- [5] A. Kodimuthali, A. Mungara, P. L. Prasunamba, M. Pal, *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, 21, 1439-1445.
- [6] P. Lobanov, D. Dar'in, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2013**, 49, 507-528.
- [7] R. Khalifeh, M. Ghamari, *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, 27, 759-768.
- [8] D. N. K. Reddy, K. B. Chandrasekhar, Y. S. S. Ganesh, G. R. Reddy, J. P. Kumar, R. K. Kapavarapu, M. Pal, *RSC Advances* **2016**, 6, 67212-67217.
- [9] F. Ye, F. Boukattaya, M. Haddad, V. Ratovelomanana-Vidal, V. Michelet, *New Journal of Chemistry* **2018**, 42, 3222-3235.
- [10] M. B. Y. M. de USTHB, Université de MASCARA **2016**.
- [11] P. J. Sanfilippo, M. Urbanski, J. B. Press, B. Dubinsky, J. B. Moore Jr, *Journal of medicinal chemistry* **1988**, 31, 2221-2227.
- [12] Z.-P. Zhuang, M.-P. Kung, H. F. Kung, *Journal of medicinal chemistry* **2006**, 49, 2841-2844.
- [13] P. D. Arama, Université Montpellier **2015**.
- [14] J. Soto, B. Arana, J. Toledo, N. Rizzo, J. Vega, A. Diaz, M. Luz, P. Gutierrez, M. Arboleda, J. Berman, *Clinical infectious diseases* **2004**, 38, 1266-1272.
- [15] J. Cid-Nuñez, A. Trabanco-Suárez, G. Macdonald, *PCT Int. Appln. WO* **2010**, 60589, A1.
- [16] P. D. Arama, Université Montpellier **2015**.
- [17] G. Puerstinger, J. Paeshuyse, E. De Clercq, J. Neyts, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, 17, 390-393.
- [18] Y. Katsura, S. Nishino, Y. Inoue, M. Tomoi, H. TAKASUGI, *Chemical and pharmaceutical bulletin* **1992**, 40, 371-380.

- [19] A. Nordqvist, M. T. Nilsson, O. Lagerlund, D. Muthas, J. Gising, S. Yahiaoui, L. R. Odell, B. R. Srinivasa, M. Larhed, S. L. Mowbray, *MedChemComm* **2012**, 3, 620-626.
- [20] Y. Rival, G. GRASSY, G. MICHEL, *Chemical and pharmaceutical bulletin* **1992**, 40, 1170-1176.
- [21] M. López-Martínez, H. Salgado-Zamora, M. E. Campos-Aldrete, J. G. Trujillo-Ferrara, J. Correa-Basurto, C. Mexica-Ochoa, *Medicinal Chemistry Research* **2012**, 21, 415-420.
- [22] K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, 17, 2735-2739.
- [23] M. Hieke, C. B. Rödl, J. M. Wisniewska, E. la Buscató, H. Stark, M. Schubert-Zsilavec, D. Steinhilber, B. Hofmann, E. Proschak, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, 22, 1969-1975.
- [24] N. Masurier, E. Debiton, A. Jacquemet, A. Bussière, J.-M. Chezal, A. Ollivier, M. Andaloussi, M.-J. Galmier, J. Lacroix, D. Canitrot, *European journal of medicinal chemistry* **2012**, 52, 137-150.
- [25] G. C. Moraski, L. D. Markley, P. A. Hipskind, H. Boshoff, S. Cho, S. G. Franzblau, M. J. Miller, *ACS medicinal chemistry letters* **2011**, 2, 466-470.
- [26] S. El Kazzouli, A. G. du Bellay, S. Berteina-Raboin, P. Delagrangé, D.-H. Caignard, G. Guillaumet, *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46, 4252-4257.
- [27] R.-L. Yan, H. Yan, C. Ma, Z.-Y. Ren, X.-A. Gao, G.-S. Huang, Y.-M. Liang, *The Journal of organic chemistry* **2012**, 77, 2024-2028.
- [28] Y. Zhang, Z. Chen, W. Wu, Y. Zhang, W. Su, *The Journal of organic chemistry* **2013**, 78, 12494-12504.
- [29] H. Cao, X. Liu, J. Liao, J. Huang, H. Qiu, Q. Chen, Y. Chen, *The Journal of organic chemistry* **2014**, 79, 11209-11214.
- [30] P. Kaswan, K. Pericherla, H. K. Saini, A. Kumar, *RSC Advances* **2015**, 5, 3670-3677.
- [31] C. Huo, J. Tang, H. Xie, Y. Wang, J. Dong, *Organic letters* **2016**, 18, 1016-1019.
- [32] I. I. Roslan, K.-H. Ng, J.-E. Wu, G.-K. Chuah, S. Jaenicke, *The Journal of organic chemistry* **2016**, 81, 9167-9174.
- [33] S. Patil, N. Gaikwad, V. Bobade, *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, 9, S1649-S1653.
- [34] A. G. Du Bellay, Thèse doctorat, Université d'Orléans **2008**.

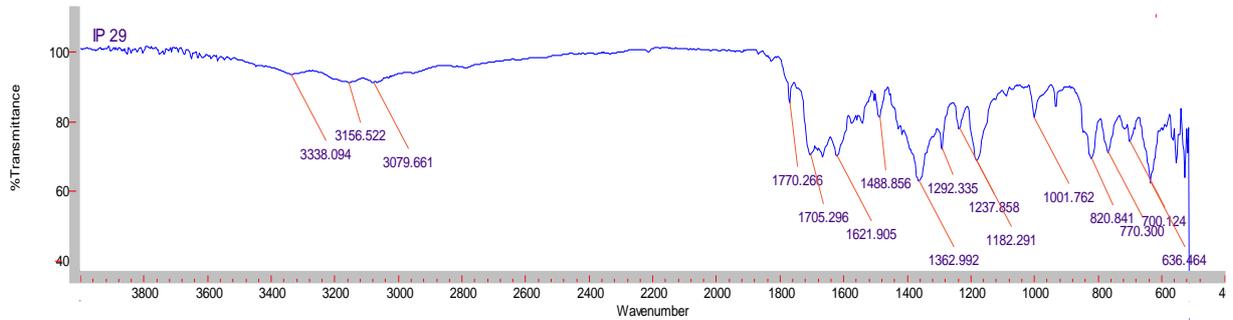
- [35] T. A. Engler, J. R. Henry, S. Malhotra, B. Cunningham, K. Furness, J. Brozinick, T. P. Burkholder, M. P. Clay, J. Clayton, C. Diefenbacher, *Journal of medicinal chemistry* **2004**, *47*, 3934-3937.
- [36] M. Adib, A. Mohamadi, E. Sheikhi, S. Ansari, H. R. Bijanzadeh, *Synlett* **2010**, *2010*, 1606-1608.
- [37] K. C. Chunavala, G. Joshi, E. Suresh, S. Adimurthy, *Synthesis* **2011**, *2011*, 635-641.
- [38] P. R. Adiyala, G. S. Mani, J. B. Nanubolu, K. C. Shekar, R. A. Maurya, *Organic letters* **2015**, *17*, 4308-4311.

## Annexe 1 :



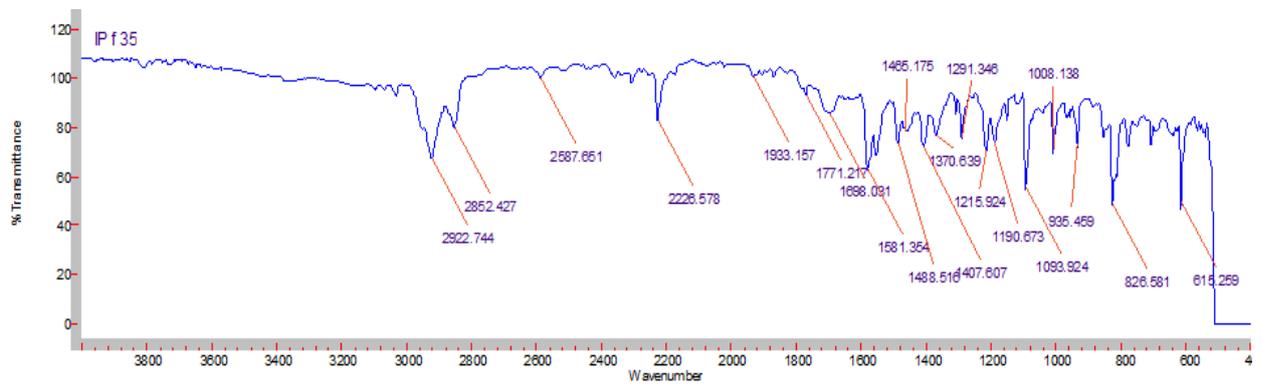
Spectre IR du composé A

## Annexe 2 :



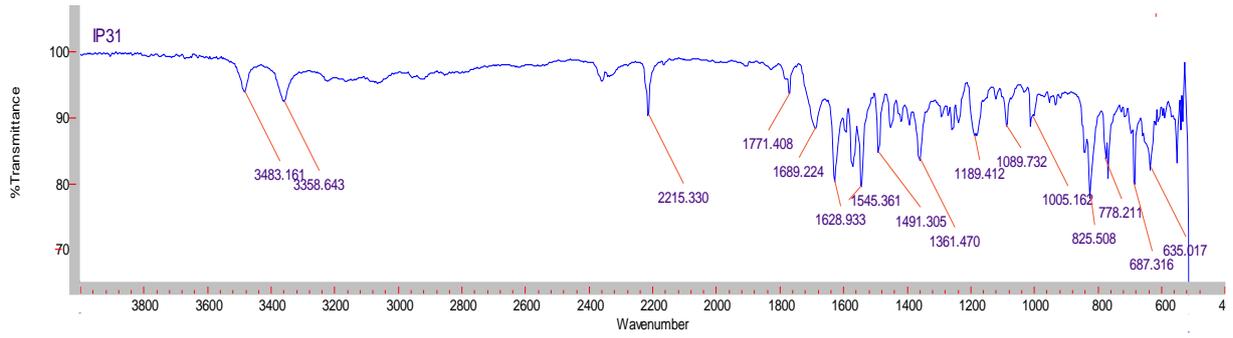
Spectre IR du composé B

## Annexe3 :



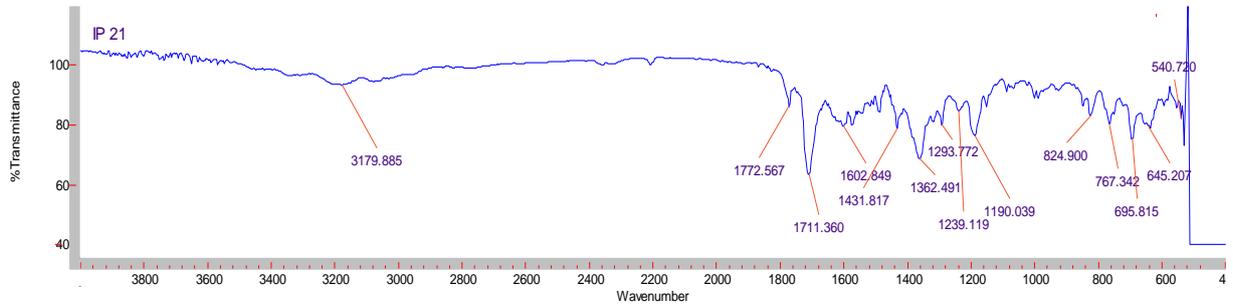
Spectre IR du composé C

## Annexe 4 :



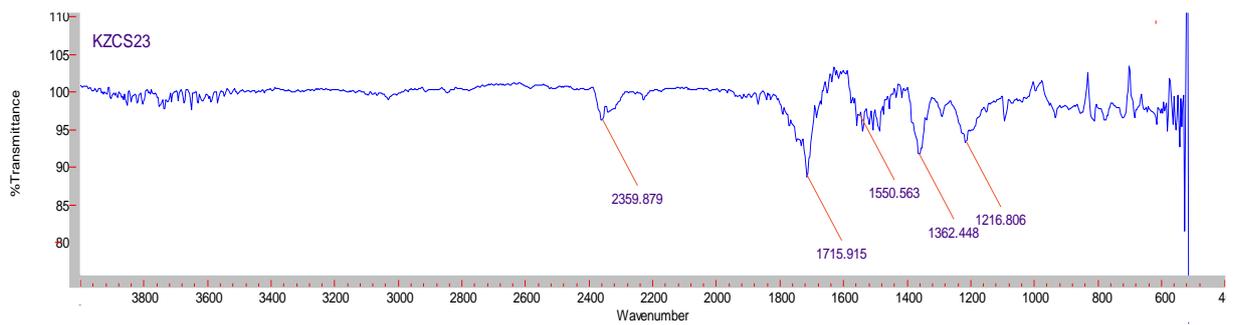
Spectre IR du composé **D**

## Annexe 5 :



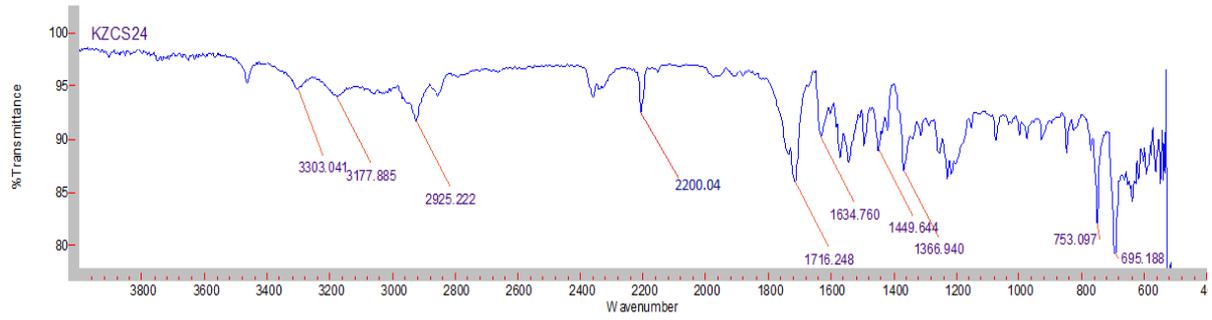
Spectre IR du composé **E**

## Annexe 6 :



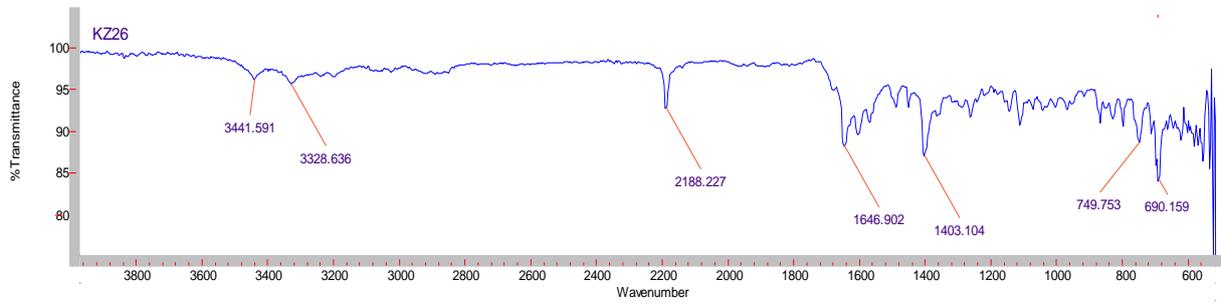
Spectre IR du composé **F**

## Annexe 7 :



Spectre IR du composé **G**

## Annexe 8 :



Spectre IR du composé **H**