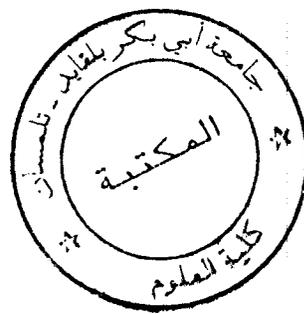
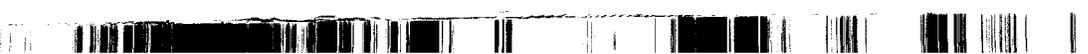


Inr 14 MARS 2012
Com 2729

~~308~~
15/03/05



Bibliothèque sciences
BP 51672



UNIVERSITE DE TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à

L'UNIVERSITE ABOU BAKR-BELKAID – TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

GRADE DE MAGISTER

Option : Chimie Organique Appliquée.

Par

Naziha CHIRANI

**SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE LA REACTIVITÉ DES
ÉPOXYDES.**

APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE FONGICIDES.

Soutenu en Mai 2000 , devant la commission d'examen composée de :

Mr. M. KAJIMA	Professeur (U.Tlemcen)	Président
Mr. S.A.TALEB BENDIAB	Professeur (U.Tlemcen)	Examineur
Mr. K. GUEMRA	Maître de Conférences (U.Sidi Bel-Abbès)	Examineur
Mr. N. CHOUKCHOU-BRAHAM	Docteur, Chargé de cours (U.Tlemcen)	Examineur
Mme Z. BOUCHERIT	Chargée de cours (U.Tlemcen)	Examinatrice
Mr. E. MOSTEFA-KARA	Docteur, Maître assistant (U.Tlemcen)	Rapporteur

A la mémoire de mon grand-père

A ma très chère grand-mère

A mes chers parents, qui m'ont soutenue avec leur disponibilité et leurs encouragements à cet aboutissement.

En hommage reconnaissant à ma sœur Soumia pour son affection.

A mes frères Anouar et Walid pour leur compréhension et leurs esprits d'humour, qu'ils reçoivent le témoignage de mon affection.

A toute ma famille et à tous mes amis (es)

A tous ceux qui me sont chers.

“ Science sans conscience, ne fait que ruine de l'âme, ... ”

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Chimie Organique Appliquée, sous la direction de Monsieur B. MOSTEFA-KARA que je remercie pour ses conseils tout au long de la préparation de ce mémoire.

Je tiens très sincèrement à remercier monsieur le professeur M. KAJIMA de l'Université de Tlemcen qui m'a accepté dans son laboratoire et qui a bien voulu présider le jury de ce mémoire.

Monsieur le Professeur S.A. TALEB BENDIAB, de l'Université de Tlemcen, m'a fait le grand honneur de participer au jury ; je lui exprime mes remerciements les plus vifs.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur K. GUEMRA de l'Université de Sidi-Bel-Abbès, qui a aimablement accepté de juger ce travail.

J'adresse mes remerciements à Monsieur N. CHOUKCHOU-BRAHAM, de l'Université de Tlemcen.

Les tests biologiques ont été effectués au laboratoire de biochimie à l'institut de biologie ABOU-BAKR BELKAID PAR Madame Z. BOUCHERIT, qui m'a fait aussi l'honneur de faire partie de mon jury, que je tiens à remercier très vivement, ainsi que M^{elle} E.Lemrini et M^{elle} L.Belkherroubi pour leur précieuse aide.

Je remercie également Monsieur BENGEDDACH de l'Université d'Oran, ainsi que tous les membres de son laboratoire, surtout la technicienne Djohar, à laquelle j'exprime ma respectueuse reconnaissance pour son accueil et sa collaboration.

Mes remerciements vont aussi à mes amis (es) du lycée Commandant Faradj, pour leurs bons gestes.



Je voudrais également remercier tous mes amis (es) de magister, chimistes, physiciens et mathématiciens, qui m'ont encouragée et conseillée pendant cette durée.

Que toutes personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail veuillent croire à l'expression de ma sincère reconnaissance.



SOMMAIRE

9- Les azoles contenant un hétérocycle benzimidazole	36
VII- Impératifs des nouveaux produits	38
A- Vecteurs de transport	38
1- Déplacement à la surface du sol	38
2- Déplacement dans le sol	39
B- Phénomènes de dégradation	39
C- La compatibilité entre la lutte chimique et les autres méthodes de lutte.	41
VIII- Conclusion	42
IX- Bibliographie	43
Chapitre 2 : Synthèse et étude de la réactivité d'époxydes-	48
Préparation de fongicides de la famille de l'imidazole.	
I- Introduction	48
II- Méthodologie	50
III- Synthèse des composés précurseurs	53
A- Préparation des α -halogéno-cétones	53
B- Préparation d'hétérocycles azotés	56
C- Préparation des oximes	57
D- Obtention et modification de dérivés de phénols	58
IV- Préparation des époxydes	59
V- Préparation des alcools-imidazoles à partir des époxydes	64
VI- Réactivité des époxydes	68
A- Préparation des β -amino-alcools	68
B- Préparation des éthylènimines	70
C- Préparation des alcènes	72
VII- Structures comprenant d'autres hétérocycles	74
VIII- Préparation et réactivité des cétones-imidazoles	76
A- Préparation des cétones-imidazoles	76
B- Réactivité des cétones-imidazoles	79
1- Préparation d'alcools-imidazoles	79

2- Préparation d'oximes-imidazoles	80
IX- Bibliographie	83
Conclusion Générale	86
Partie Expérimentale	90
I- Synthèse de composés précurseurs	92
1- Préparation de la 2-bromoacétophénone	92
2- préparation des oximes	92
3- préparation de la 4- méthyl-7-hydroxy coumarine	93
4- Préparation d'hétérocycles	94
a- Benzimidazole	94
b- Benzotriazole	94
II- Synthèse des époxydes	95
III- Synthèse des alcools-imidazoles	104
IV- Préparation de composés possédant d'autres hétérocycles azotés	112
1- Synthèse d'alcools-benzotriazoles	112
2- Synthèse d'alcools-benzimidazoles	113
V- Préparation des β -amino-alcools	115
VI- Préparation des éthylènimines	117
1- Préparation de l'azide	117
2- Préparation de l'éthylènimine	117
VII- Préparation des alcènes	119
VIII- Préparation et réactivité de cétones-imidazoles	120
1- Synthèse d'aryloxy-cétones	120
2- Synthèse de la cétone-imidazole	121
3- Synthèse d'aryloxy-cétones-imidazoles	122
4- Oximation des cétones-imidazoles	124
IX- Bibliographie	121

ANNEXE 1 : SPECTRES IR ET RMN

ANNEXE 2 : TESTS BIOLOGIQUE

I- Généralités

II- Pénétration et migration des produits phytosanitaires

III- Matériel et tests

IV- Résultats

V- Bibliographie



ABREVIATIONS ET SIGNES

Ar : noyau aromatique
Az : hétérocycle azolique
Nu : nucléophile
CDCl₃ : chloroforme deutérié
D.M.F. : diméthylformamide
D.M.S.O. : diméthylsulfoxyde
D.M.S.O. d₆ : diméthylsulfoxyde deutérié
¹H : proton
I.R. : infra-rouge
N.B.S. : N-bromosuccinimide
p.p.m : partie par million
R.M.N. : résonance magnétique nucléaire
T.H.F. : tétrahydrofurane
T.M.S. : tétraméthylsilane
NADHP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate H
A.D.N. : acide désoxyribonucléique
A.R.N : acide ribo nucléique
Pyr : pyridine
Ph : phényl
X₂ : halogène
T.E.A. : triéthylamine
S.N. : substitution nucléophile
Rdt : rendement
Tf : température de fusion
Teb : température d'ébullition
P : pression
c.c.m. : chromatographie sur couche mince
t-Bu : tertiobutyl
Im : imidazole.

INTRODUCTION GENERALE

De tout temps, l'homme a tenté de préserver ses cultures et ses récoltes des différents fléaux : les insectes ravageurs, les maladies parasitaires et plus récemment à plus grande échelle les plantes adventices (mauvaises herbes) qui sont parfois de redoutables concurrents aux cultures nourricières.

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, le développement de la chimie a permis la découverte de nouvelles molécules actives, ce qui a entraîné l'utilisation croissante de produits chimiques en agriculture.

Toutes les substances utilisées pour la protection des cultures et des récoltes contre leurs ennemis sont dites agropharmaceutiques, le nom le plus employé par la profession est Produits Phytosanitaires à usage agricole, et le grand public utilise le nom d'origine anglaise de Pesticides. Ce sont les substances qui exercent une action physiologique sur la croissance des végétaux et sur le sol.

L'apparition des produits phytosanitaires date de 1930 débutant par les thiocyanates d'alkyle, et les propriétés antifongiques de l'anilide salicylique (1931), et des thiocarbamates (1934). C'est également en 1944 que furent découvertes simultanément aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne les propriétés herbicides des dérivés des acides phénoxy-alcanoïques. Viennent ensuite en 1945 les organophosphorés, qui ont connu un développement considérable et dont plusieurs représentants (Malathion-Parathion) sont encore largement utilisés, puis la découverte successive des carbamates, des urées substituées, des ammoniums quaternaires et des triazines.

Pour remédier à ces inconvénients, s'est peu à peu imposée la lutte chimique raisonnée conduite avec des produits plus sélectifs et moins persistants et reposant sur l'établissement de seuils de tolérance. Il ne s'agit plus d'éradiquer le ravageur ou le parasite mais de le maintenir à un niveau tel qu'il soit en dessous du seuil de nocivité économiquement acceptable. L'établissement des seuils de tolérance est basé sur des avertissements agricoles dont la fiabilité n'a cessé de s'améliorer ces dernières années et sur des méthodes de diagnostic précoce.



La lutte chimique raisonnée s'inscrit tout naturellement dans la lutte intégrée dont elle devient une composante non exclusive, compatible avec les autres stratégies de lutte, comme la lutte biologique.

Les fongicides ont retenu notre attention : leur utilisation croissante témoigne de leur remarquable capacité à s'insérer sans heurt dans la combinatoire des techniques agricoles existantes. On les voit ainsi associés au développement de la mécanisation dans les grandes cultures, mais aussi de plus en plus utilisés dans les cultures intensives où ils ont été parmi les principaux responsables des accroissements de productivité.

Le travail qui nous a été proposé a été donc de contribuer à la synthèse de nouveaux fongicides et à l'amélioration de la synthèse de fongicides de la série de l'imidazole, série de composés dont certains produits perturbent le métabolisme des stérols chez les champignons et entraînent ainsi leur destruction.

La préparation de ces produits s'est faite à partir d'époxydes jugés être des précurseurs très efficaces et faciles à mettre au point. Dans le même ordre d'idée, nous avons étudié la réactivité de ces époxydes qui nous ont permis d'aboutir aux β -amino-alcools, éthylènimines et aux alcènes.

Des structures comprenant d'autres hétérocycles azotés (benzimidazole, benzotriazole) ont été préparées pour diversifier davantage nos structure et pour essayer de retrouver le maximum d'activité.

Enfin, nous avons abordé la préparation et l'étude de la réactivité des cétones-imidazoles qui nous ont permis de préparer d'autres composés possédant l'hétérocycle imidazole.

CHAPITRE I

ROLE DES STEROLS CHEZ LES CHAMPIGNONS.

CHIMIE DES FONGICIDES INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE DES STEROLS.



I- INTRODUCTION:

Les stérols constituent une famille de composés largement répandus dans le règne végétal et animal. Les mammifères et les plantes possèdent respectivement comme principaux stérols : le cholestérol et le sitostérol ou le stigmastérol, alors que chez les champignons, le stérol prédominant est l'ergostérol ⁽¹⁾.

Les champignons produisent des stérols (mycostérols) dont la structure est souvent polyinsaturée et alkylée en 24 ; le plus répandu est l'ergostérol ; cependant, le cholestérol est présent dans certains champignons comme par exemple « *Pisarium funiculosum* ».

TABEAU 1 : Origine naturelle des stérols.

Règne	Nature des composés	Exemples	Nombre d'atomes de carbone
V	Mycostérols (champignons, Levure)	Ergostérol	28
		Zymostérol	27
E	Phytostérols (plantes supérieures –algues)	β-Sitostérol	29
G		Sigmastérol	29
		Fucostérol	29
		Cholestérol	27
	Sapogénines	Diosgénine	27
E	Stéroïdes – Alcaloïdes	Solanidine	27
T	Stéroïdes – Cardiotoniques	Convallotoxine	23
		Quabaigénine	23
A	Withanolides	Withaférine A	28
L	Stéroïdes hormonaux	Progestérone	21
		α- ecdysone	21
A	Zoostéroles (protozoaire, métazoaires)	Cholestérol	27
		Poriférostérol	29
		Placostérol	30
I M	Acides, sels et alcools biliaires	Acide cholique	24
		7α-hydroxy- cholestérol	27
A L	Stéroïdes hormonaux	Progestérone	21
		Estrone	18
		Testostérone	19
		Vitamine D3	27
Minéral	Stéroïdes fossiles	Stéranes – Stérénes	≥ 27

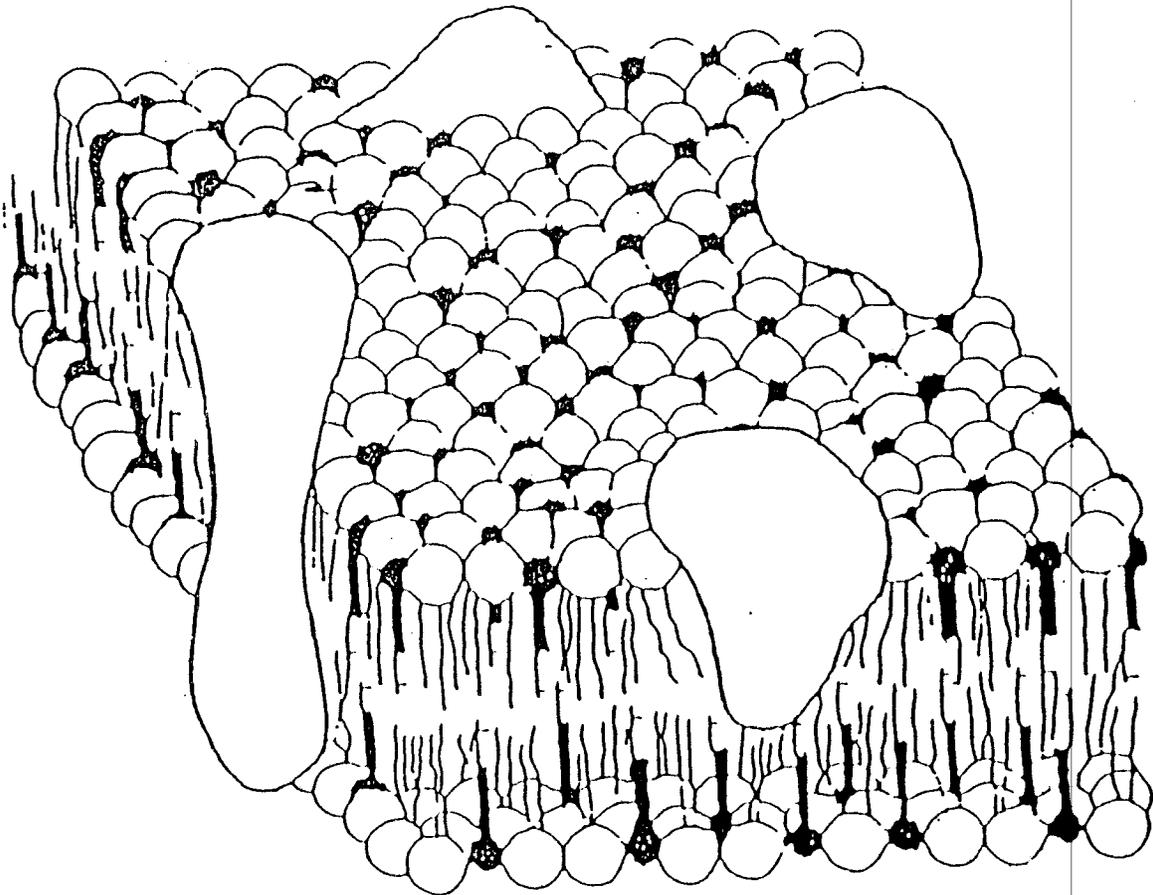


II- COMPOSITION DES STEROLS CHEZ LES CHAMPIGNONS :

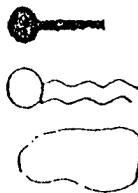
Tous les organismes vivants sont séparés du monde extérieur par leurs membranes qui jouent un rôle important dans le maintien de leur vie. Chez les Eucaryotes, c'est à dire chez les organismes dont les cellules présentent au cours de la période « fonctionnelle » un noyau bien défini, limité par une enveloppe qui l'isole du cytoplasme, il est observé que les stérols sont des composés indispensables à la stabilisation des membranes. Ces dernières sont constituées d'une double couche phospholipidique (voir schéma 1).

SCHEMA D'UNE MEMBRANE CYTOPLASMIQUE

(schéma 1)

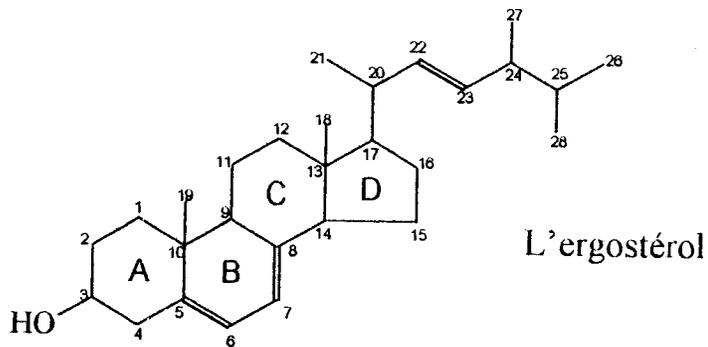


STEROLS
PHOSPHOLIPIDES ET GLYCOLIPIDES
PROTEINES MEMBRANAIRES



III- BIOSYNTHESES DE L'ERGOSTEROL:

L'ergostérol a été initialement isolé à partir de l'ergot de seigle, *Claviceps purpurea* (Ascomycètes), champignon parasite de cette céréale (Tarnet, 1889), puis à partir de la levure de bière (Hinsberg et Ross, 1908) dans laquelle il est plus abondant et qui constitue ainsi une des principales sources pour son obtention industrielle.

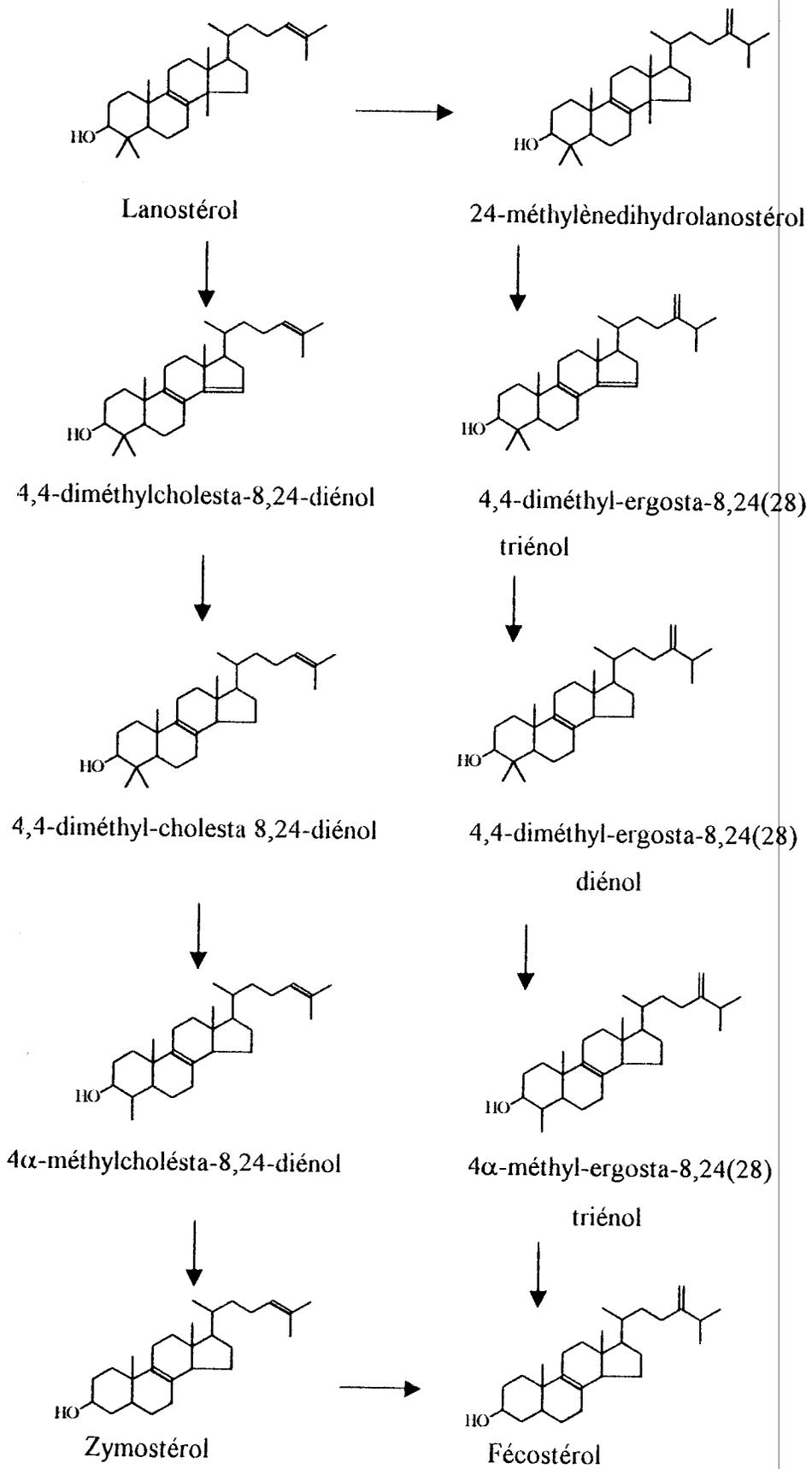


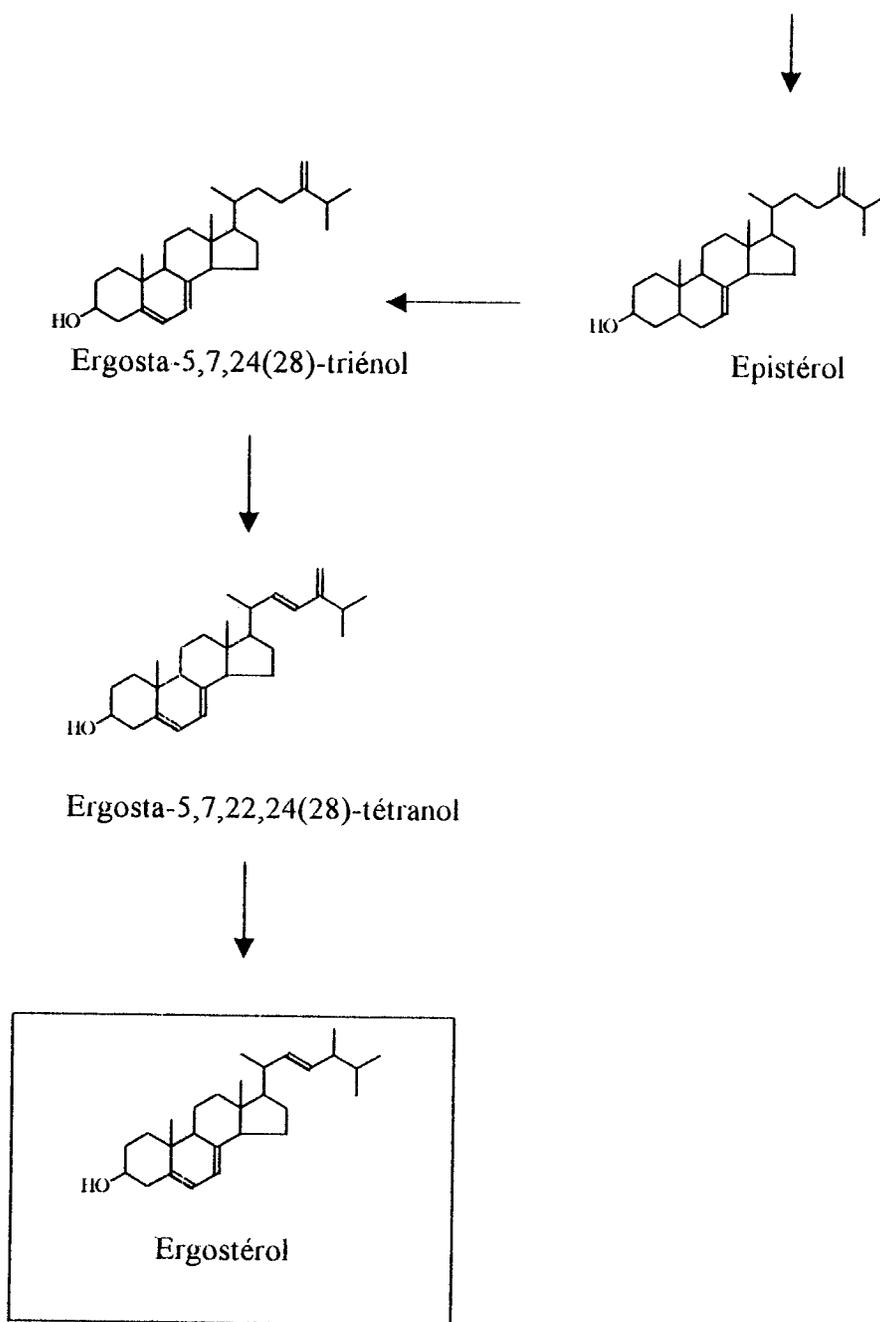
La structure de l'ergostérol est caractérisée par la présence dans le cycle (B) d'un enchaînement diénique conjugué responsable de sa transformation par coupure de la liaison 9-10 sous l'influence des rayons ultra-violet puis isomérisation en un sécostéroïde : l'ergocalciférol ou vitamine D₂. Pour la préparation de cette vitamine, l'ergostérol est produit industriellement par fermentation de levures.

Le rôle de l'ergostérol chez les champignons a été mis en évidence par la levure « *Saccharomyces Cerevisiae* » qui nécessite la présence d'ergostérol pour se développer dans des conditions parfaitement anaérobiques (à l'abri de l'air) ⁽²⁾. En l'absence de ce stérol, les études en microscopie électronique montrent que les structures membranaires disparaissent, ce qui prouve bien la nécessité de sa présence pour la biogenèse des membranes.

Les champignons contiennent en petites quantités, en plus de l'ergostérol, d'autres stérols intermédiaires, parmi lesquels le lanostérol, le 24-méthylène-dihydrolanostérol (24-méthylène-lanost-8-érol), le zymostérol (Cholesta-7,24(28)-diénol), le fongistérol (ergost-7-érol). La plupart de ces stérols sont des intermédiaires dans la biosynthèse de l'ergostérol.

SCHEMA DE LA BIOSYNTHESE DE L'ERGOSTEROL





La biosynthèse de l'ergostérol et les étapes dans lesquelles interviennent les fongicides qui l'inhibent sont connues ^(3, 4, 5).

L'un des premiers précurseurs de l'ergostérol, l'acide mévalonique, est transformé en plusieurs étapes, en squalène. Celui-ci est oxydé en oxy-2,3-squalène par un système enzymatique des microsomes, qui utilise le NADHP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate H) comme accepteur d'électrons. La cyclisation du squalène, initiée par l'attaque d'un proton sur l'oxygène de l'époxyde, conduit à un carbocation sur la chaîne portée par le cycle D, par un processus concerté ou non. Une série de transformations chimiques qui passent par la migration d'un ion hydrure, de deux groupements méthyles, et par la perte d'un proton en position « 9 » conduit au lanostérol. Ce dernier est converti en ergostérol après une suite de réactions ⁽⁶⁾ qui consiste en :

- L'alkylation en C-24 par la S- adénosylméthionine.
- La déméthylation sur le carbone C-14 qui fait intervenir un complexe enzymatique comprenant un cytochrome P-450.
- La déméthylation sur le carbone C-4.
- L'isomérisation de la double liaison $\Delta 8$ en $\Delta 7$.
- L'introduction d'une insaturation en $\Delta 5$.
- La réduction de la double liaison $\Delta 24$ (28).



IV- MODE D'ACTION DES DERIVES AZOLIQUES:

D'un point de vue biochimique ⁽⁷⁾, on définit les notions suivantes :

- Le site d'action :

Membrane cellulaire, dont l'inhibition du processus de formation est la cause primaire de la toxicité. Ex : biosynthèse des stérols.

- La cible :

Nature du composant cellulaire sur lequel agit le fongicide. Ex : C-14 déméthylase.

- Le mécanisme d'action :

Nature de l'interaction du fongicide avec sa cible primaire. Ex : blocage du site de la C-14 déméthylase (fer hémique) par un atome d'azote du fongicide.

Vis-à-vis des plantes hôtes, les fongicides peuvent être classés en fonction de leurs comportement, ils peuvent être utilisés :

- En traitement préventif, c'est le cas le plus fréquent et le traitement le plus sûr, car les champignons se reproduisent rapidement à partir de quelques cellules. Ce sont des fongicides de **Surface**.
- En traitement curatif ou éradiquant dès l'apparition des symptômes d'infestation. ce sont des fongicides **Pénétrants**.
- Comme **Antisporulants** après le développement du champignon dans la plante, pour empêcher la dissémination des spores et la propagation de la maladie.

Ainsi, on distingue :

1- Le fongicide de surface :

Produit dont l'activité antifongique est liée uniquement à la fraction présente au niveau des barrières externes des plantes ; il agit en formant un écran toxique empêchant ainsi toute pénétration du champignon nuisible au sein des tissus de la plante. Leur action ne peut être que préventive et pour être efficace, le traitement doit obligatoirement être effectué avant la contamination cryptogamique. Ces produits très efficaces et polyvalents furent les premiers employés.

Au fil des années, les inconvénients de ces produits furent mis en évidence et principalement lors du lessivage par les pluies et la non protection des parties qui n'avaient pas reçu de traitement.

2- Le fongicide pénétrant :

Produit présent en quantité suffisante au niveau des assises cellulaires sous-jacentes aux surfaces traitées, pour y limiter le développement d'un champignon, il est caractérisé par un effet curatif.

3- Le fongicide systémique :

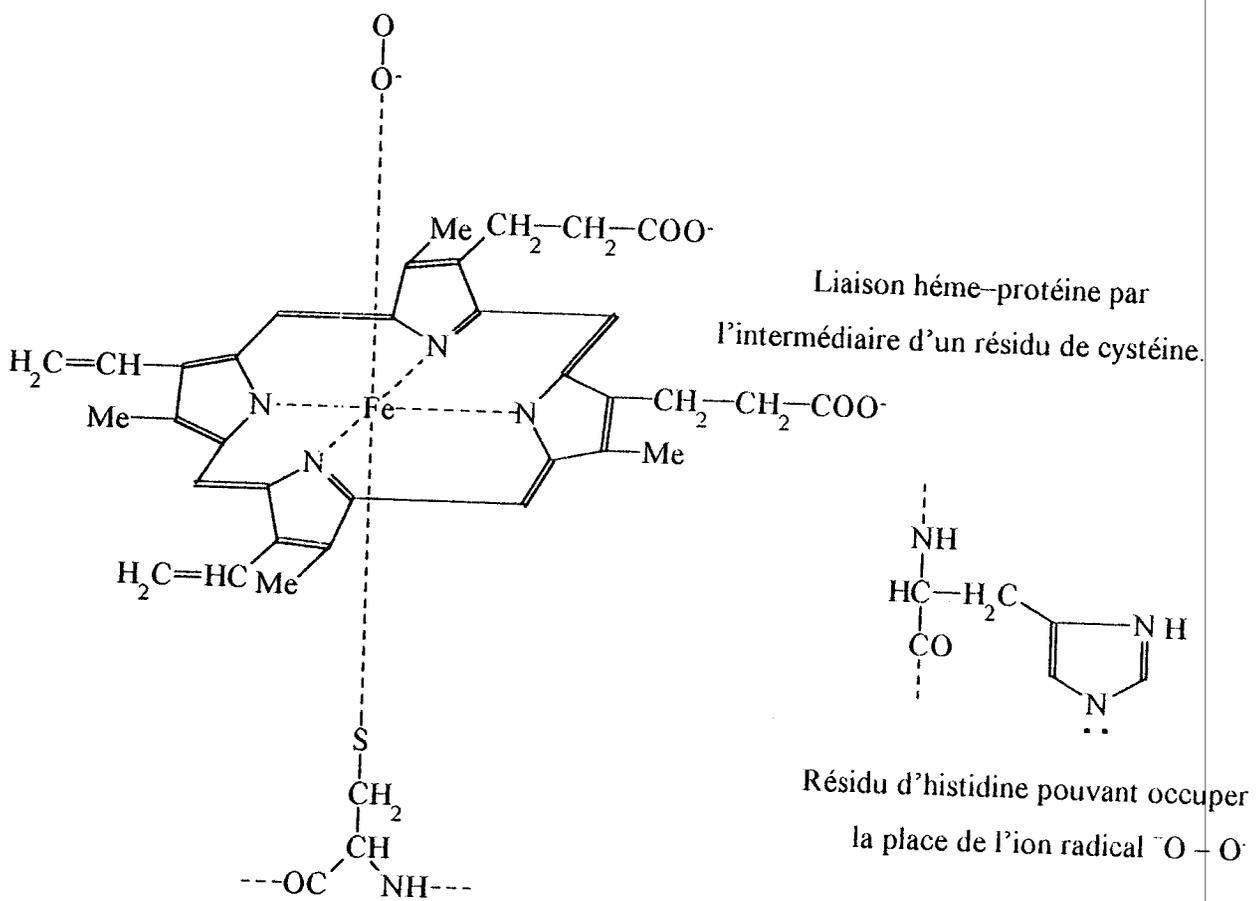
Produit qui, appliqué à un endroit donné d'une plante, peut, après migration interne, limiter le développement d'un champignon présent hors de la zone traitée ; il a un effet préventif et / ou curatif. Il est qualifié de « Systémique » ou « endothérapie », et après absorption et migration au sein de la plante, il est capable de protéger les organes non traités, notamment les organes jeunes, et il est beaucoup moins sensible aux conditions météorologiques.

Les efforts sont actuellement concentrés pour l'obtention de composés à forte systémie, ceci permettant de réduire les doses efficaces et par conséquent, de diminuer le coût et la toxicité des traitements.

Mécanisme d'inhibition de la C-14 déméthylase :

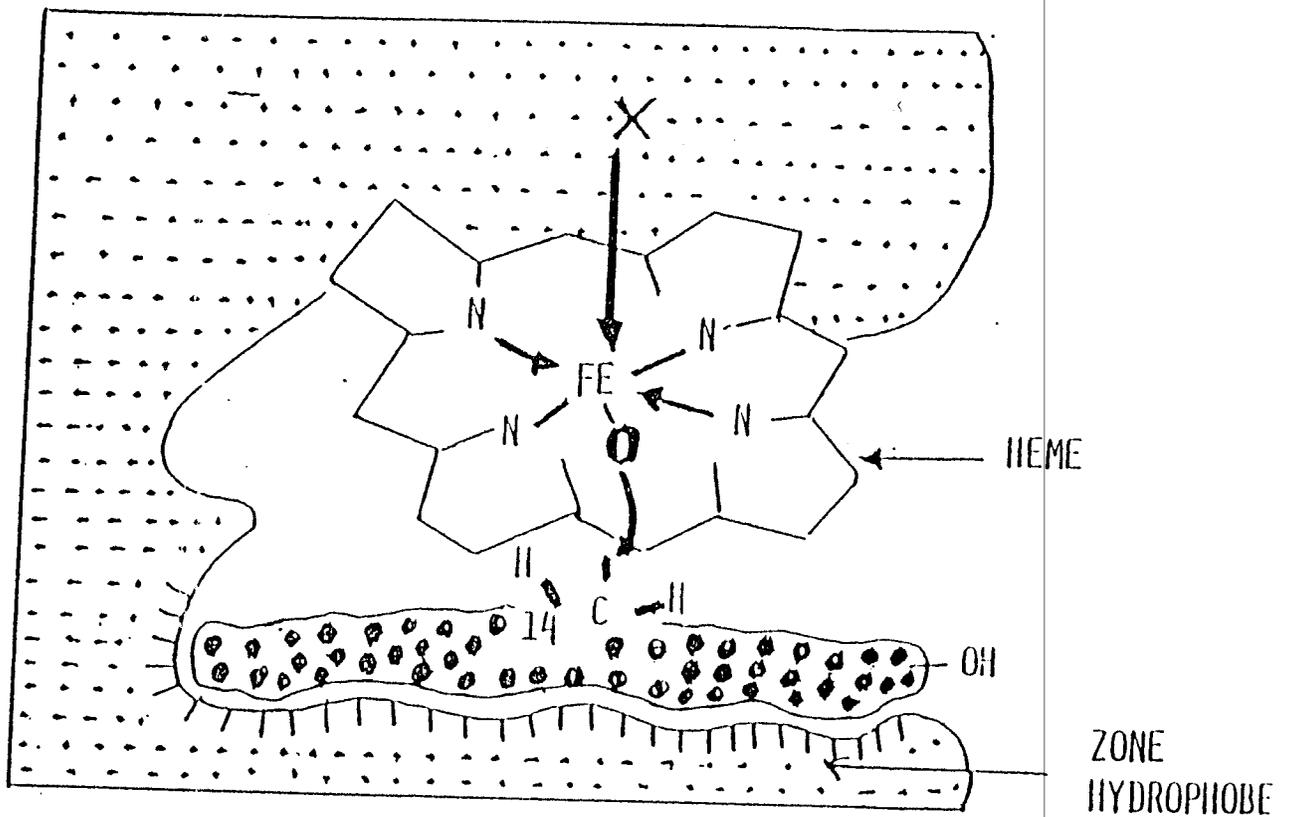
« Les fongicides azoliques », composés N-substitués (de l'Imidazole et du Triazole, ...), représentent à ce jour une des plus grande classe de fongicides et de composés antimycoses inhibants la biosynthèse des stérols chez les champignons. Les dérivés azoliques provoquent une accumulation des stérols méthylés en C-4 et C-14 (l'éburicol et l'obtusifoliol ...) chez les champignons. Ceci résulte de l'inhibition de la C-14 déméthylase. Cette déméthylation fait intervenir un complexe enzymatique comprenant un cytochrome P- 450 (8, 9), une hémoprotéine dont le groupement prosthétique est une porphyrine constituée d'un noyau tétrapyrrolique entourant un ion Fe^{3+} .

Lors de l'inhibition, il se produit une interaction entre le fer hémique du cytochrome P-450 et l'atome d'azote de l'hétérocycle azolique. Ce dernier conditionne donc en partie l'activité antifongique des dérivés azoliques. Le blocage de cet enzyme va se traduire par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Du fait des modifications du profil stérolique, on assiste à des perturbations de fonctionnement ou de formation de la membrane cellulaire des cellules fongiques. Celle-ci n'assurera plus ses fonctions normales.

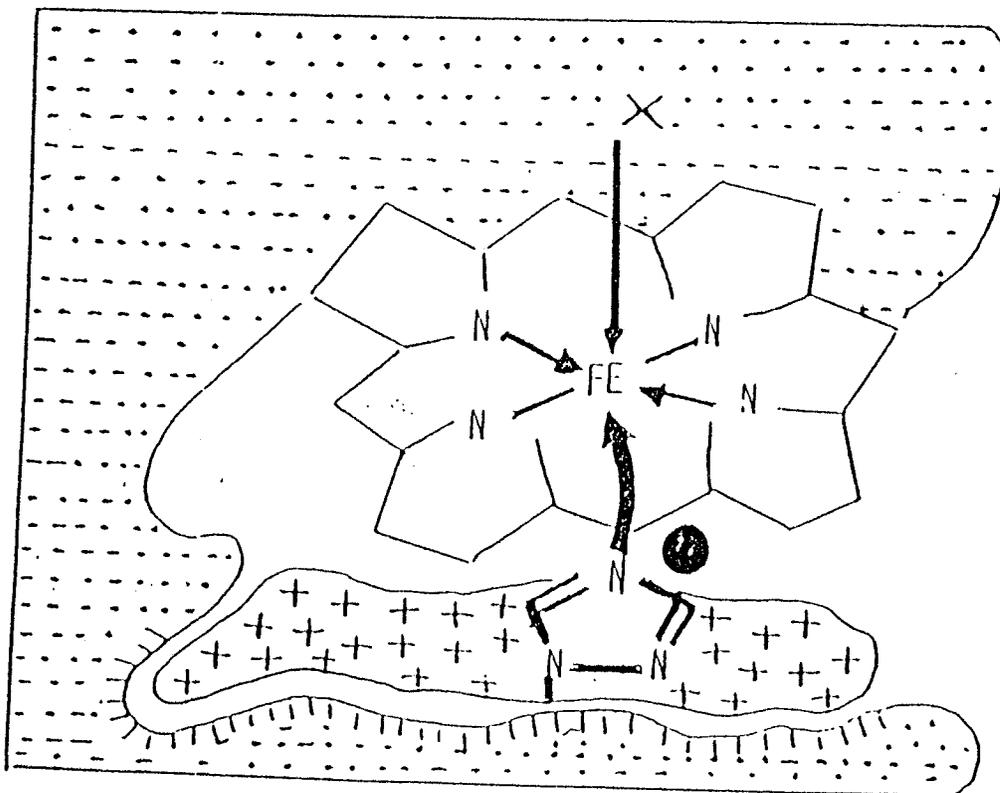


SCHEMA DE FONCTIONNEMENT ET D'INHIBITION DE LA C-14 DEMETHYLASE :

1-hydroxylation du groupe méthyle en C-14 des stérols :



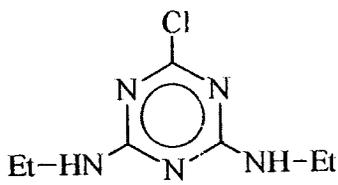
2-interaction : Fongicide (dérivé azolique)/ Cyto. P-450 :



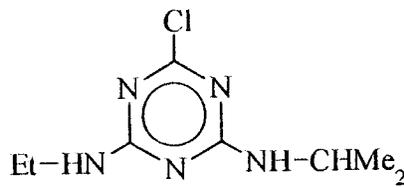
V- EXEMPLES D'INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE DE L'ERGOSTEROL:

Les fongicides de la famille des benzimidazoles (bénomyl) et celle des pyrimidines diméthirimol datent de 1966. Ils furent suivis par les fongicides azoliques (imidazoliques et triazoliques ...) tels que le triadiméfon, le propiconazole, le prochloraz, ..., dits fongicides I.B.S. (Inhibiteurs de la Biosynthèse des Stérols), à cause de leur mode d'action, et qui représentent actuellement la plus grosse part du marché des fongicides.

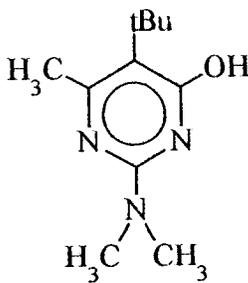
TABLEAU 2



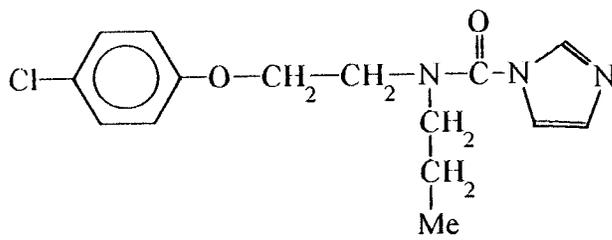
simazine



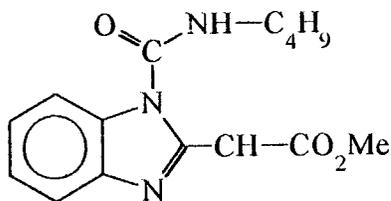
atrazine



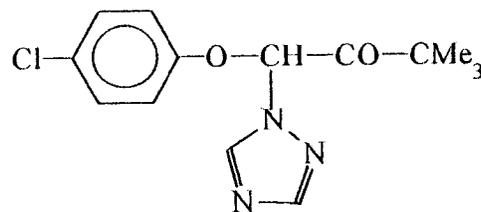
diméthirimol



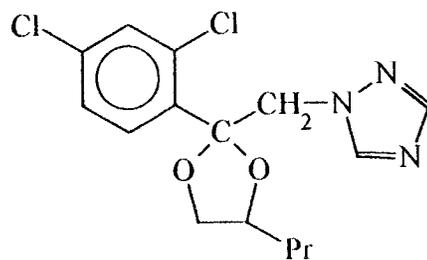
prochloraz



bénomyl



triadiméfon



propiconazole

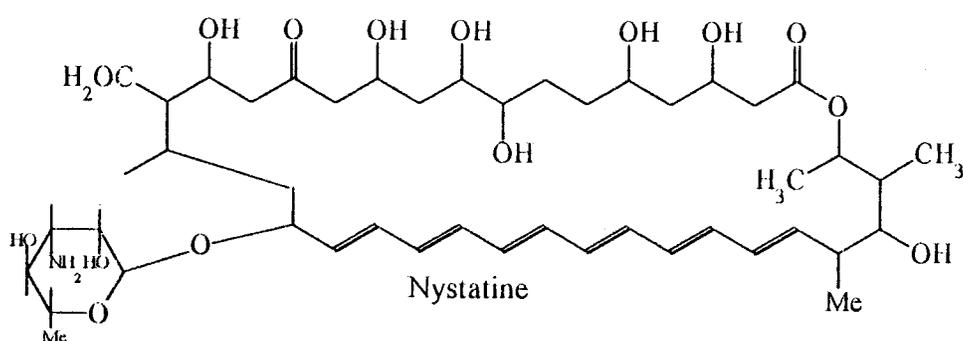
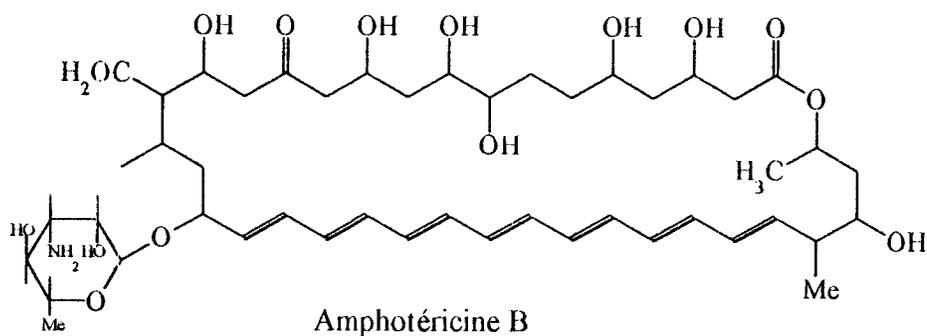
Dans les années qui suivirent, une recherche intensive s'est développée mondialement dans les séries des composés azoliques, après que fut reconnue leur extraordinaire efficacité. Citons à titre d'exemples : le triadiméfon, le propiconazole, l'étaconazole, le triadiménol, le bitertanol, le dichlorobutrazole, le C.G.A.71817, le fluotrimafén, le prochloraz et le fungaflor (imazalil). L'Europe de l'Ouest rend compte approximativement 85% des ventes de ces fongicides, dont le plus important débouché est représenté par les céréales. D'autres produits sont en cours de développement dans des sociétés, non seulement comme fongicides, mais aussi comme régulateurs de croissance.

Vu l'enjeu commercial de ces produits, la plupart d'entre eux sont décrits sous forme de brevets, détenus par les grandes firmes, d'où la difficulté d'effectuer une recherche bibliographique approfondie.

Selon leur mode d'action et la nature de leur structure on distingue plusieurs classes de substances fongicides:

A- Les antibiotiques :

Les antibiotiques polyéniques tels que la nystatine et l'amphotéricine B, interagissent avec l'ergostérol. Les cellules fongiques perdent leur perméabilité membranaire sélective et on observe alors la rupture des membranes fongiques, et la destruction de la cellule ⁽¹⁰⁾.

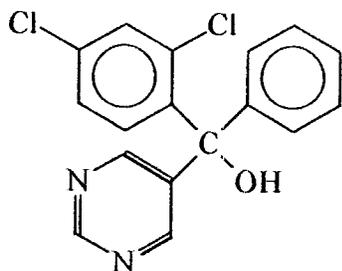


L'usage de ces produits en agriculture reste très limité, car ces antibiotiques étant utilisés en médecine humaine et vétérinaire, et pour éviter les phénomènes d'accoutumances, on évite leur utilisation chez les plantes.

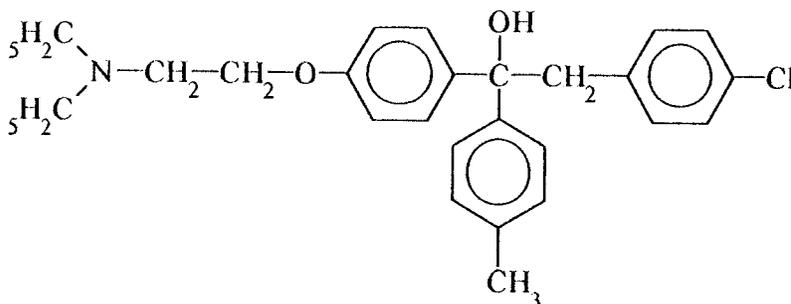
B- Les dérivés azoliques :

1-Inhibiteurs de la 14 α -déméthylation :

a- Composés contenant un hétérocycle pyrimidine ou pyridine :



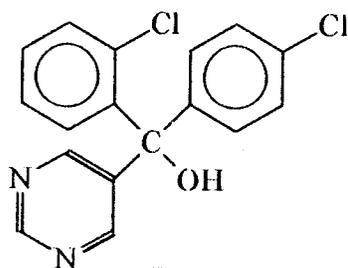
Triarimol



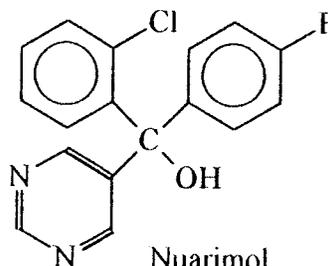
Triparanol

Le Triarimol est un fongicide pyrimidinique efficace dans le contrôle de la formation de croûte chez les pommes ⁽¹¹⁾ et du mildiou ⁽¹²⁾. Ce fongicide a une analogie de structure avec le Triparanol, inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol chez les mammifères. Ragsdale et Sisler ⁽¹³⁾ ont testé l'effet du triarimol sur la synthèse des stérols chez *Ustilago maydis* ; ils ont découvert une importante inhibition de la formation de l'ergostérol. Le fongicide n'affecte pas dans un premier temps les autres activités métaboliques tels l'oxydation du glucose et la synthèse de l'A.D.N, de l'A.R.N et des protéines ⁽¹⁴⁾.

Le fenarimol et le nuarimol, ayant une structure chimique analogue au triarimol, inhiberaient de la même façon la biosynthèse de l'ergostérol chez *Ustilago avenae* ⁽¹⁵⁾.

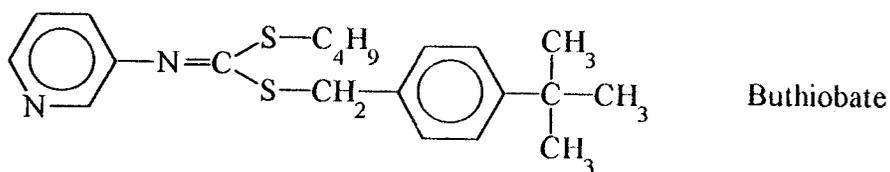


Fenarimol

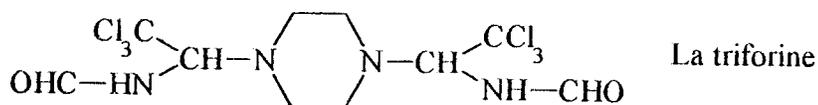


Nuarimol

Le buthiobate est, quant à lui, un fongicide pyridinique utilisé contre le mildiou des cucurbitacées ⁽¹⁶⁾. Il intervient dans la biosynthèse de l'ergostérol chez *Monilinia fructigena* où il y a une accumulation du 14 α -méthyl stérol ⁽¹⁷⁾. Aoyama et coll. ont montré récemment que le buthiobate inhibait aussi la 14 α -déméthylation du lanostérol ⁽¹⁸⁾. Le fongicide se coordine au cytochrome P-450 et bloque ainsi le site actif.

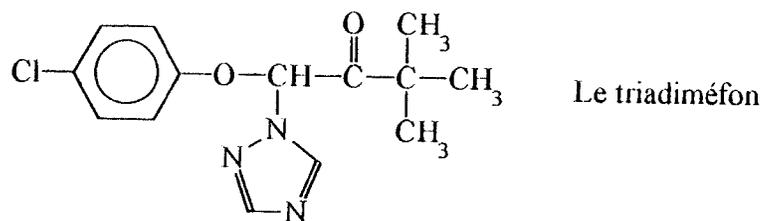


b- Composés contenant un hétérocycle pipérazine :



La triforine est un fongicide dans la série de la pipérazine utilisé contre le mildiou et la rouille ⁽¹⁹⁾. Le mode d'action de ce fongicide est analogue à celui du triarimol ⁽²⁰⁾. La triforine inhibe la biosynthèse de l'ergostérol chez *Neurospora crassa* ⁽²⁰⁾ et *Aspergillus fumigatus* ⁽²¹⁾.

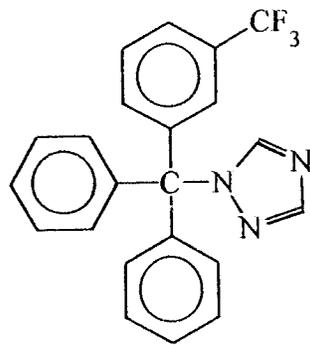
c- Composés contenant un hétérocycle triazole :



Le triadiméfon est un fongicide triazolique utilisé contre le mildiou et la rouille ⁽²¹⁾. Sur des cultures de *U.avenae* ⁽²²⁾ et *U.maydis* ⁽²³⁾ traité par le triadiméfon, on a remarqué une inhibition de la biosynthèse de l'Ergostérol ; ce fongicide est sans aucun effet sur la respiration et la synthèse d'acides nucléiques et de protéines ⁽²⁴⁾.

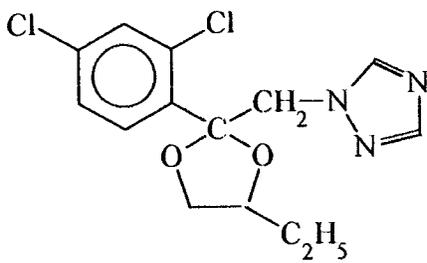
Les 4,4-diméthyl et 4 α -méthyl stérols qui possèdent un groupement méthyle en position 14 α se trouvent accumulés dans les cultures traitées par le triadiméfon, ce qui a permis de suggérer que c'est un inhibiteur puissant de la 14 α -déméthylation⁽²⁵⁾.

Des résultats analogues⁽²⁵⁾ ont été observés sur des cellules de *S.cerevisiae*, où le triadimefon provoque l'accumulation de lanostérol ; ceci a pour effet une inhibition en « feed-back » de la 14 α -déméthylation⁽²⁶⁾.

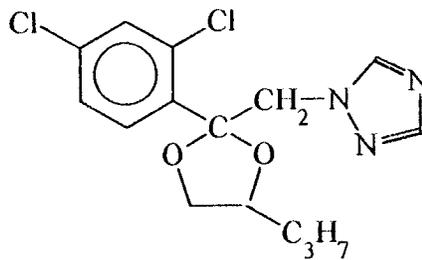


Le fluotrimazole

Le fluotrimazole⁽²⁷⁾ prévient la multiplication des spores chez *U.avenae* et inhibe la synthèse de l'*Ergostérol* avec une accumulation importante de 4,4-diméthyl et 4 α -méthyl stérol⁽²³⁾.



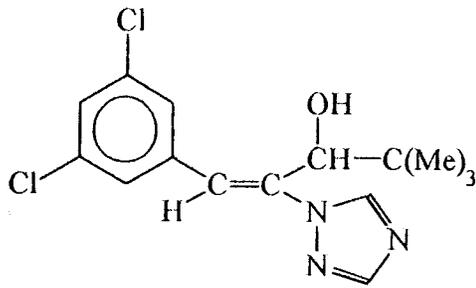
L'étaconazole



Le propiconazole

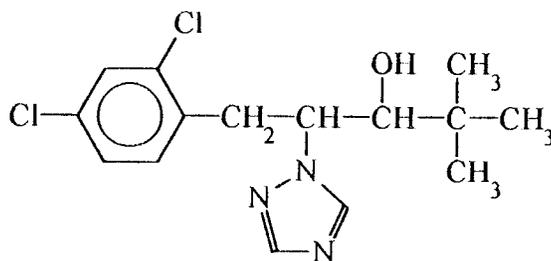
L'étaconazole et le propiconazole, sont utilisés comme fongicides dans le contrôle des maladies des feuilles des céréales et des fruits⁽²⁸⁾. Ils inhibent eux aussi la biosynthèse de l'*ergostérol* chez *U.maydis*, avec une accumulation de 14 α -méthyl stérol^(29, 30).

Le S- 3308



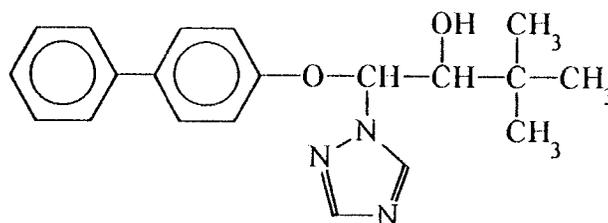
a été développé récemment comme fongicide utilisé dans le contrôle des mildious et des rouilles des céréales, des fruits et de diverses autres maladies des plantes. Chez *U.maydis*, ce fongicide inhibe la 14 α -déméthylation avec un léger effet sur la respiration et la synthèse d'acides nucléiques et de protéines ⁽³¹⁾.

Le dichlorobutrazole



a été mis en évidence par marquage radioactif du mévanolate que l'on retrouve accumulé au niveau du 4,4-diméthyl stérol, ce qui prouve bien une inhibition de la 14 α -déméthylation ⁽³²⁾.

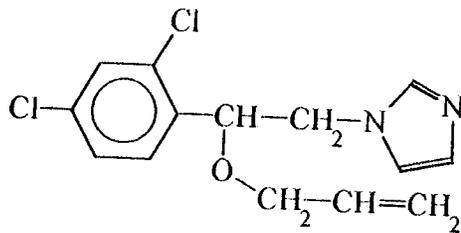
Le Bitertanol



ayant une analogie structurale avec le triadiméfon et le triadiménol a montré le même effet sur *U.avenae* ⁽³³⁾.

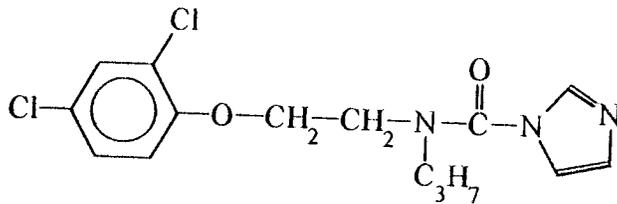
d – Composés contenant un hétérocycle imidazole :

L'imazalil



est un fongicide imidazolique particulièrement toxique vis-à-vis des *Penicillium* ⁽³⁴⁾. Il inhibe la synthèse de l'ergostérol chez *U.avenae* ⁽³⁵⁾, *U.maydis*, *B.cinerea*, *Penicillium expansum* ⁽³⁶⁾ et *A.nidulans* ⁽³⁷⁾, en accumulant le 4,4-diméthyl et le 4 α -méthyl stérol dans les cultures. La respiration et la synthèse de macromolécules chez le champignon ne sont pas inhibées au début de la période d'incubation ce qui suggère que le fongicide affecte premièrement la synthèse des stérols ^(35,37).

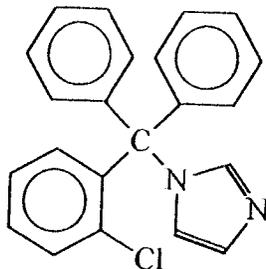
Le prochloraz



est aussi indiqué pour inhiber potentiellement la 14 α -déméthylation. Il est surtout utilisé pour les maladies des feuilles ⁽³⁸⁾.

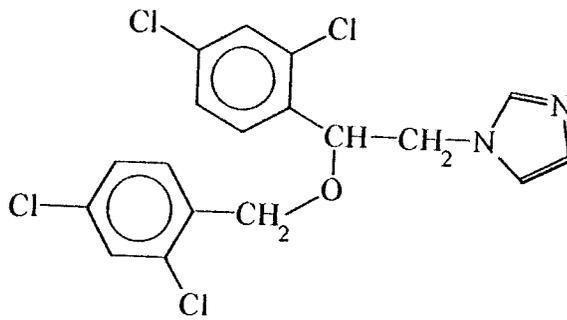
Certains composés antifongiques contenant un hétérocycle imidazole sont connus pour leurs utilisations cliniques, ils inhibent la biosynthèse de l'ergostérol.

Le clotrimazole

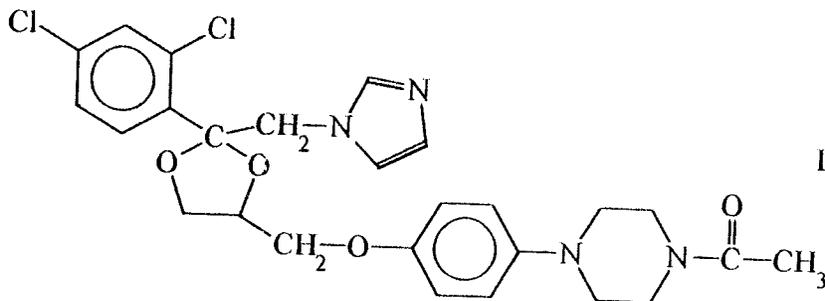


par exemple, empêche la multiplication sporiale chez *U.avenae*. La formation de l'ergostérol est réduite chez les cultures traitées de *U.avenae* et *S.cerevisiae* avec accumulation de 4,4-diméthyl stérol et 4 α -méthyl stérol.

Le miconazole ⁽²³⁾



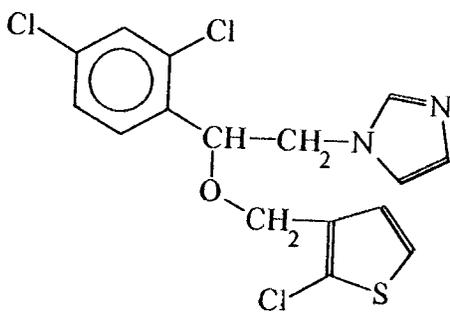
inhibe quant à lui la biosynthèse de l'ergostérol chez *C.albicans* et provoque l'accumulation de 14 α -méthylénedihydrolanostérol, de lanostérol, d'obtusifoliol, 4 α , 14 α -diméthyl-cholesta 8, 24-diol et 14 α -méthyl-ergosta-8, 24 (28)-diénoI dans les cultures traitées.



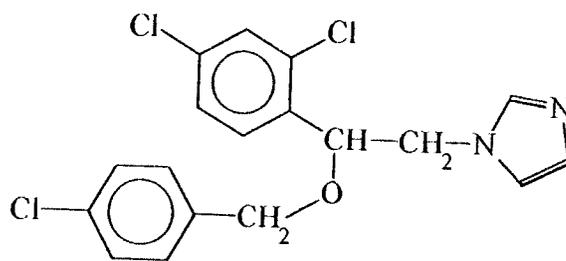
Le kétoconazole ⁽³⁹⁾

affecte la biosynthèse de l'ergostérol de la même manière que le miconazole chez *C.albicans*.

D'autres antimycotiques à base d'imidazole tel que le tioconazole ⁽⁴⁰⁾ ou l'éconazole ⁽²³⁾



Le tioconazole

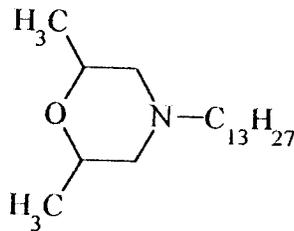


L'éconazole

sont connus pour leurs activités antifongique, ils inhibent la biosynthèse de l'ergostérol selon le même mécanisme.

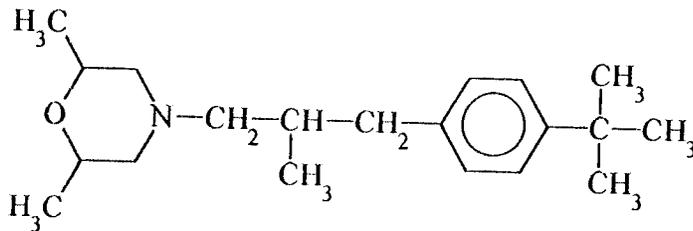
2-Inhibiteurs de l'isomérisation de la liaison $\Delta 8$ en $\Delta 7$:

Le chef de fil de ce genre de composés est le Tridemorph



qui est un fongicide utilisé contre le mildiou des céréales. A concentration élevée (1.10^{-4} M), ce fongicide empêche la germination des spores chez *B. cinerea* ; alors qu'à des concentrations plus faibles (1.10^{-5} M), il provoque des anomalies morphologiques ⁽⁴¹⁾. Toujours chez *B. cinerea*, la synthèse de l'ergostérol est arrêtée ; on remarque alors l'accumulation de fécostérol, d'ergosta-8, 25 (28) -triéanol et d'ergosta-8, 22-diéanol dans les cultures traitées ⁽⁴²⁾. Tous ces stérols accumulés sont des $\Delta 8$ stérols ; ce qui suggère que le Tridemorph inhibe bien l'isomérisation de la double liaison $\Delta 8$ en $\Delta 7$.

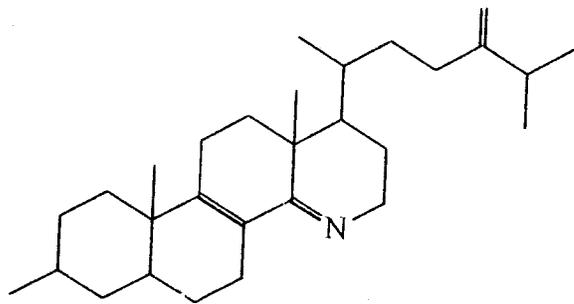
Un autre fongicide : le fenpromorph



est supposé avoir le même type d'inhibition à cause de son analogie structurale avec le tridemorph ⁽⁴³⁾.

3-Inhibiteurs de la réduction de la double liaison $\Delta 14$:

L'un des principaux produits pour ce genre d'inhibition est l'azastérol A 25822 B



qui est un antimycotique isolé à partir de *Geotrichum flavobrunneum* et qui a une analogie structurale avec le fécostérol ⁽⁴⁴⁾. Cet Azastérol inhibe la réduction de la double liaison $\Delta-14$ puisqu'il y a accumulation d'ignostérol ⁽⁴⁵⁾.

Les fongicides inhibant la biosynthèse des stérols chez les champignons ont un grand succès commercial à cause de leur haute performance à faible dose. Il est intéressant de remarquer leur diversité structurale, malgré de nombreux points communs (présence d'un hétérocycle azoté, localisation de l'atome d'azote en position 3 de l'hétérocycle, présence d'un ou de plusieurs groupes lipophiles) que l'on retrouve dans la majorité de ces produits.

Cette diversité de structures implique forcément des méthodes de synthèses variées, et c'est ce que nous nous proposons d'étudier dans le chapitre suivant.

VI- MODES DE SYNTHÈSE DE FONGICIDES INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE DE L'ERGOSTEROL:

Les fongicides et les antimycotiques qui interfèrent dans la biosynthèse des stérols sont nombreux et assez variés du point de vue de leurs structures chimiques. On peut les classer selon la nature de l'hétérocycle (piperazine, imidazole, triazole, pyridine, ... etc)

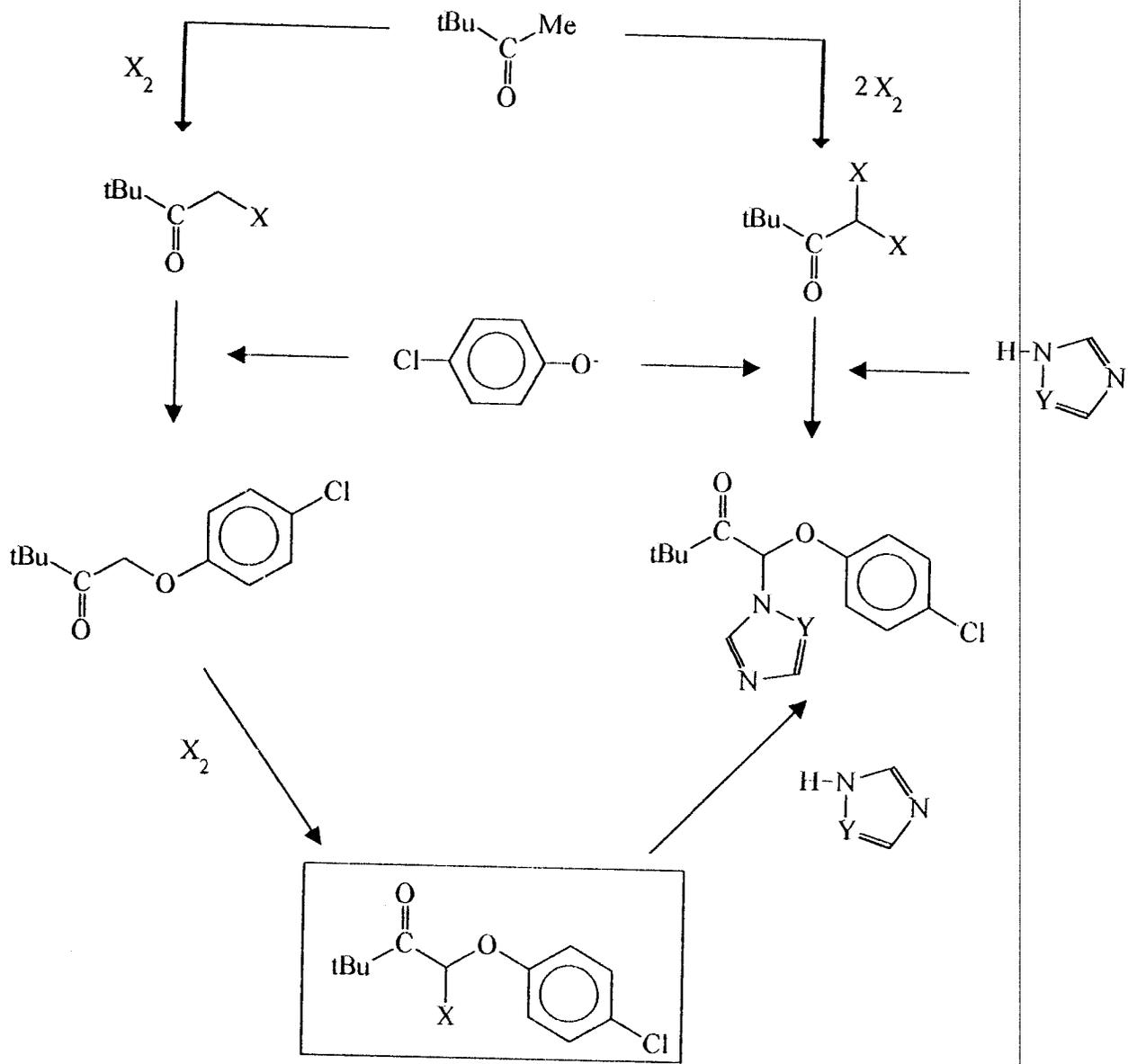
Seuls les dérivés azoliques ont retenus notre attention, et plus particulièrement les composés contenant l'hétérocycle imidazole.

Nous proposons, dans la série des fongicides azoliques, un autre classement qui tient compte de la nature du groupement fonctionnel, ainsi on distingue :

1-Les azoles avec un groupement carbonylé :

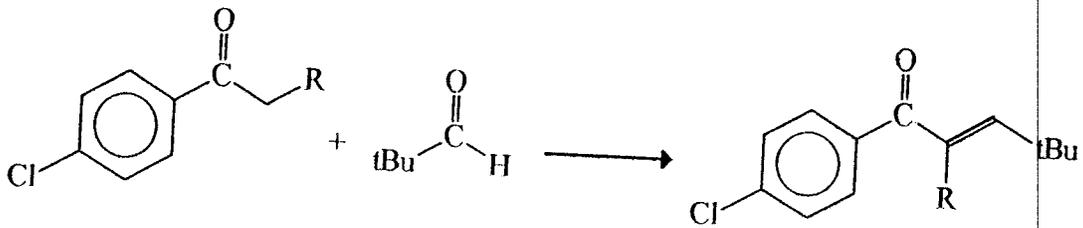
Le chef de file pour ce genre de composés est le triadiméfon qui peut être synthétisé par deux voies différentes :

- Par halogénéation de la pinacolone, suivi d'une substitution nucléophile avec le p-chlorophénate, puis une deuxième halogénéation suivi d'une autre substitution nucléophile avec le dérivé azolique ⁽⁴⁶⁾.
- Par dihalogénéation de la pinacolone, suivi de deux substitutions nucléophiles avec le p-chlorophénate et le dérivé azolique ⁽⁴⁷⁾.

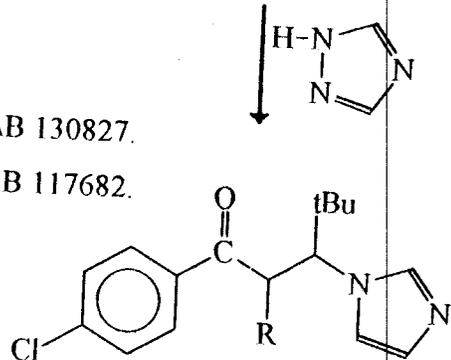


pour $\text{Y} = \text{N}$ \longrightarrow le produit final est le triadiméfon.
 Pour $\text{Y} = \text{CH}$ \longrightarrow le produit final est le climbazole.

D'autres produits ont été synthétisés par addition de Michael du Triazole sur les (4-chlorophényl) méthylcétones correspondantes ⁽⁴⁸⁾.

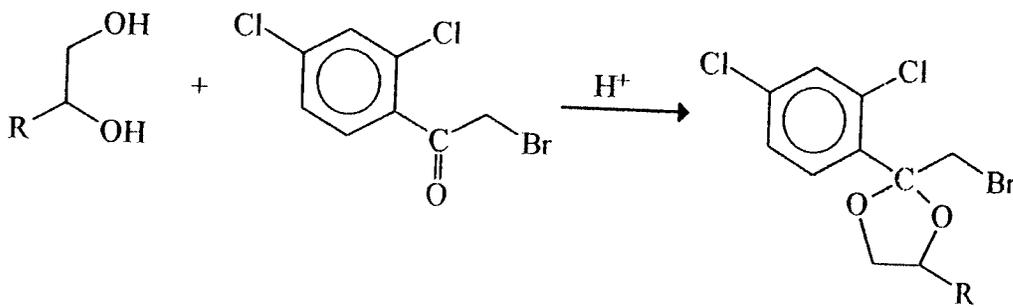


- * R = CH₃ → produit correspondant BASF, LAB 130827.
- * R = H → produit correspondant BASF, LAB 117682.

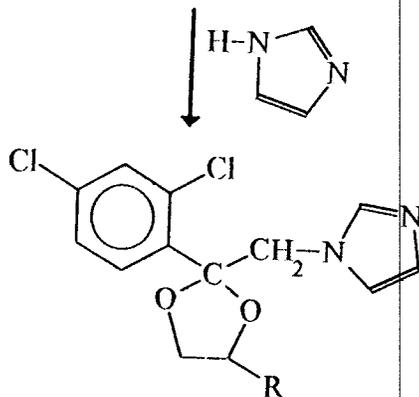


2-Les azoles avec un groupement acétal :

Ces produits azoliques constituent un groupe de fongicides et d'antimycotiques très actifs. Le propiconazole et l'étaconazole sont synthétisés à partir de la 2-bromo 2',4'-dichloroacétophénone par acétalisation acido-catalysée avec un diol. La substitution nucléophile avec le dérivé sodé du triazole dans le D.M.F. à 160°C donne le produit correspondant ⁽⁴⁹⁾.



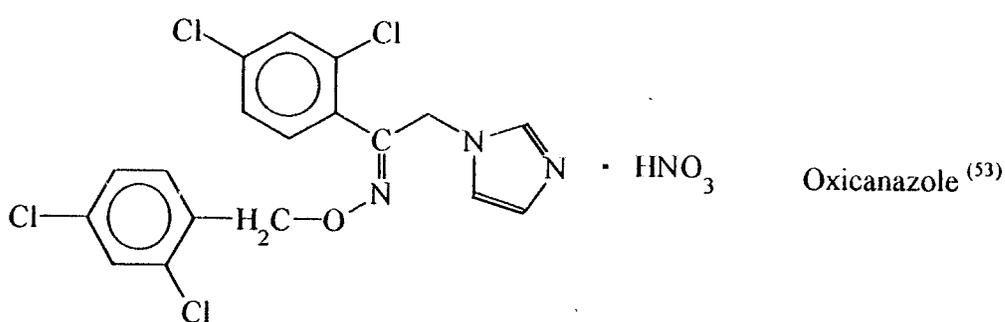
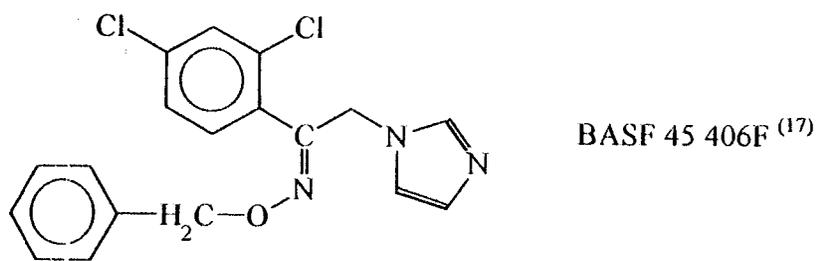
- * Pour R = CH₃ → c'est le propiconazole.
- * Pour R = C₂H₅ → c'est l'étaconazole.



Le kétoconazole a fait l'objet de nombreuses études. Plusieurs méthodes de synthèse ont été proposées ^(50, 51, 52). L'une d'entre elles consisterait en la suite réactionnelle suivante ^(50, 51):

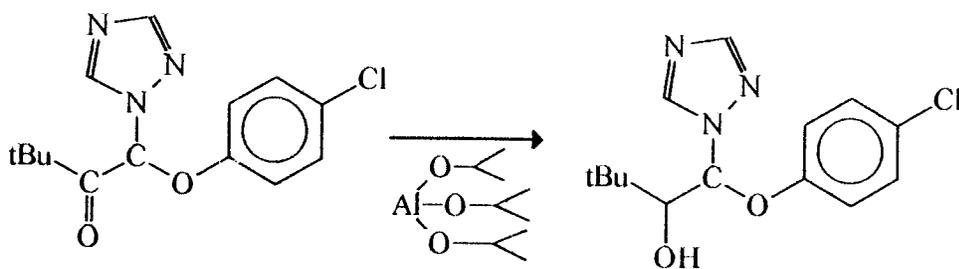
3- Les azoles avec un groupement oxime :

Les deux produits connus dans cette série sont des oximes de cétones azoliques, bloquées par des dérivés benzyliques.

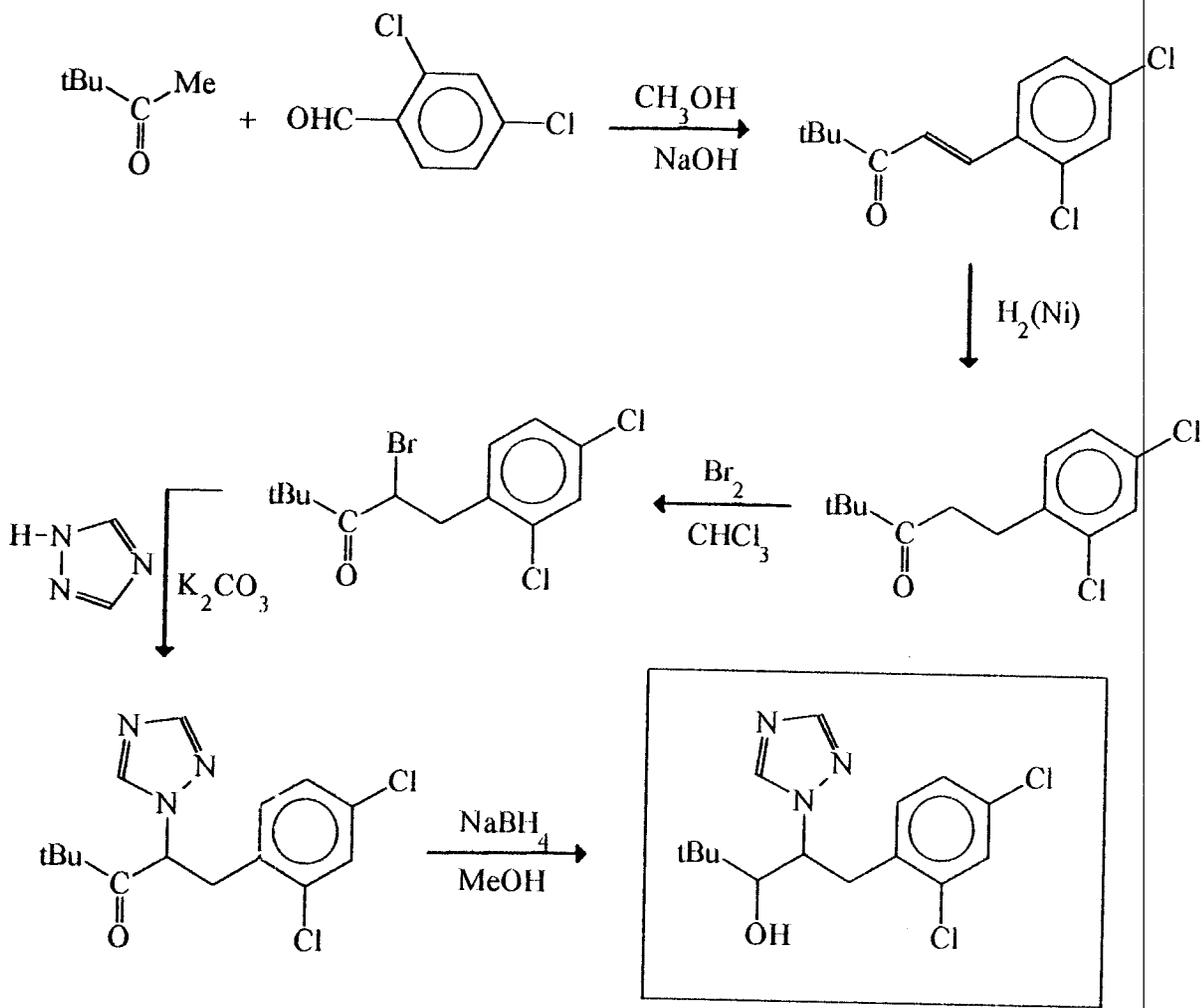


4- Les azoles avec un groupement hydroxy :

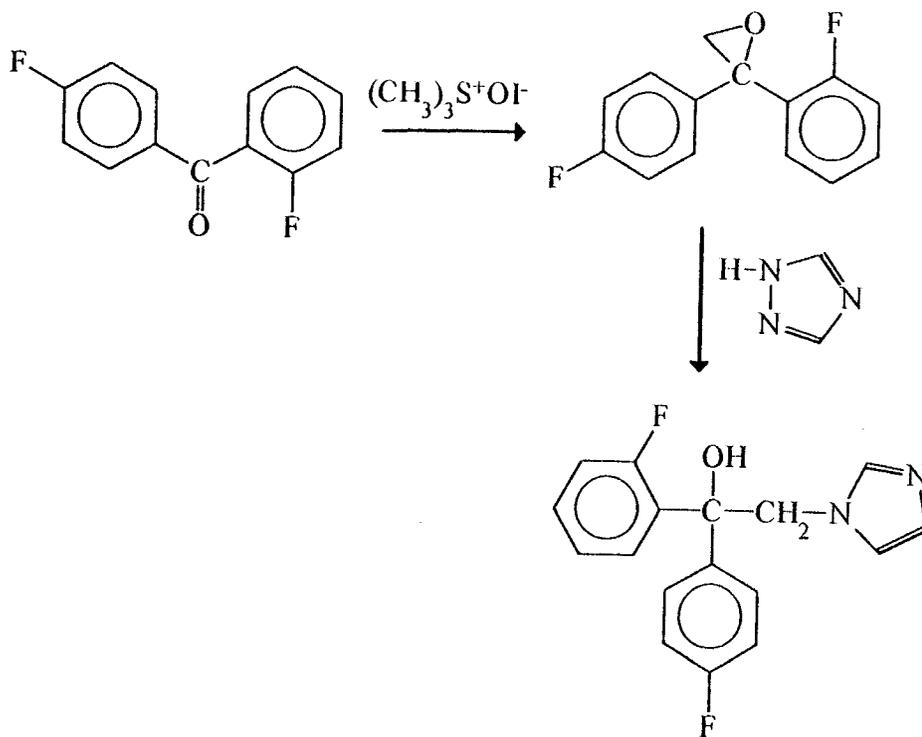
Le triadimérol est obtenu par réduction du triadiméfon par le triisopropylate d'aluminium ⁽⁵⁴⁾.



Le dichlobutrazole est quant à lui préparé par la condensation de la pinacolone avec le 2,4-dichloro benzaldéhyde, la double liaison ainsi formée est réduite. Il y a bromation en α du groupement carbonyle, puis substitution nucléophile avec le triazole, suivi enfin d'une autre réduction au borohydrure de sodium, selon le schéma réactionnel ⁽⁵⁵⁾.

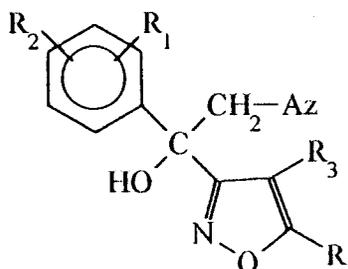


La synthèse du fluotriafol est réalisée par époxydation d'une benzophénone par la méthode de Corey, puis ouverture de l'époxyde par le triazole⁽⁵⁶⁾.



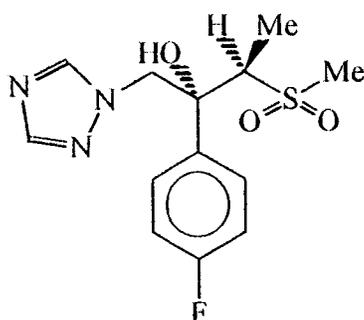
Récemment, d'autres produits, contenant en plus de l'imidazole ou du triazole, un autre hétérocycle, ont été synthétisés.

Ils s'agit de :



Az = imidazole, triazole ^(57, 58)

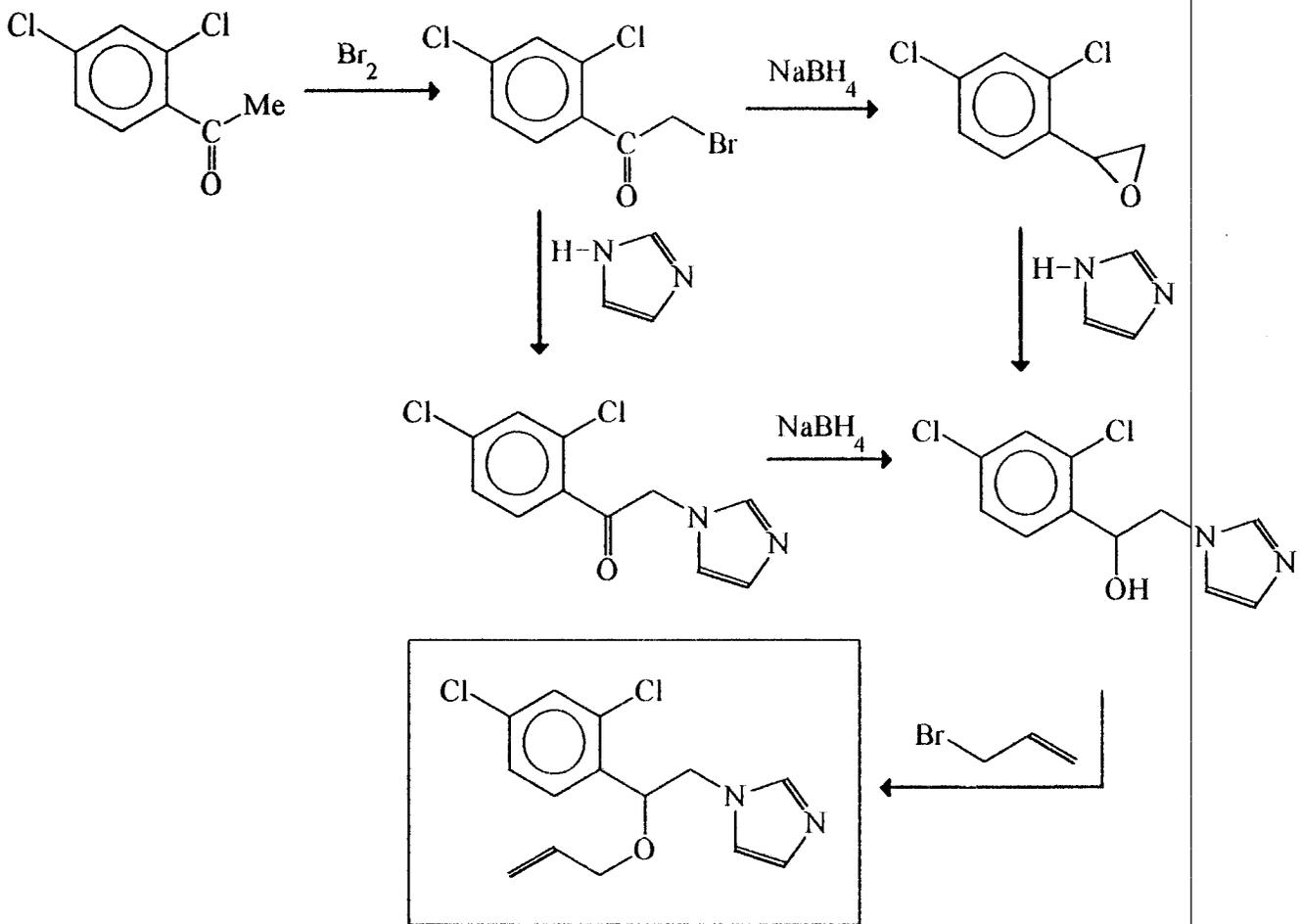
et de



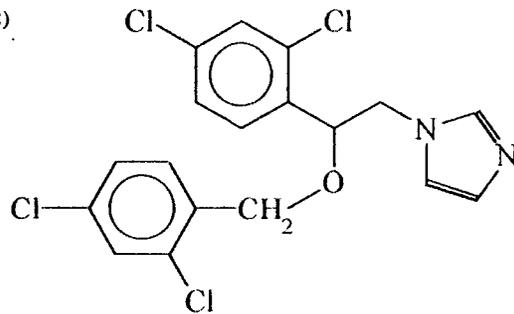
SM-8668 ⁽⁵⁹⁾

5- Les azoles avec un groupement éther :

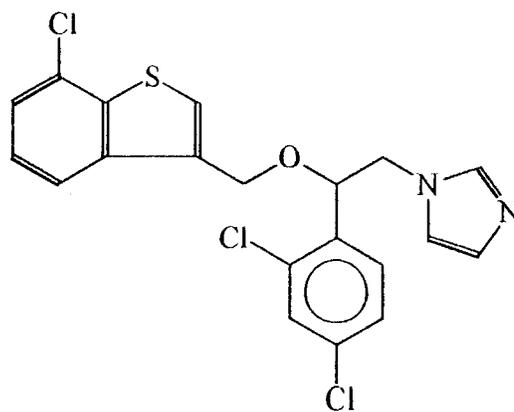
L'étherification des alcools azoliques donne une classe importante de fongicides. L'imazalil est préparé à partir de la 2, 4 -dichloroacétophénone par halogénéation, réduction, époxydation, ouverture par l'imidazole et enfin étherification par un dérivé allylique en présence d'une base ⁽⁶⁰⁾. Une autre voie de synthèse consisterait à effectuer la réduction sur la cétone-imidazole, puis l'étherification par un dérivé allylique ⁽⁶¹⁾.



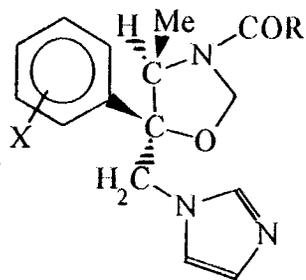
L'étherification de l'alcool-imidazole par le dérivé benzylique donne le miconazole ⁽⁶²⁾



D'autres produits ont été réalisés par blocage des alcools-imidazoles, tel que le sertaconazole ^(63, 64)



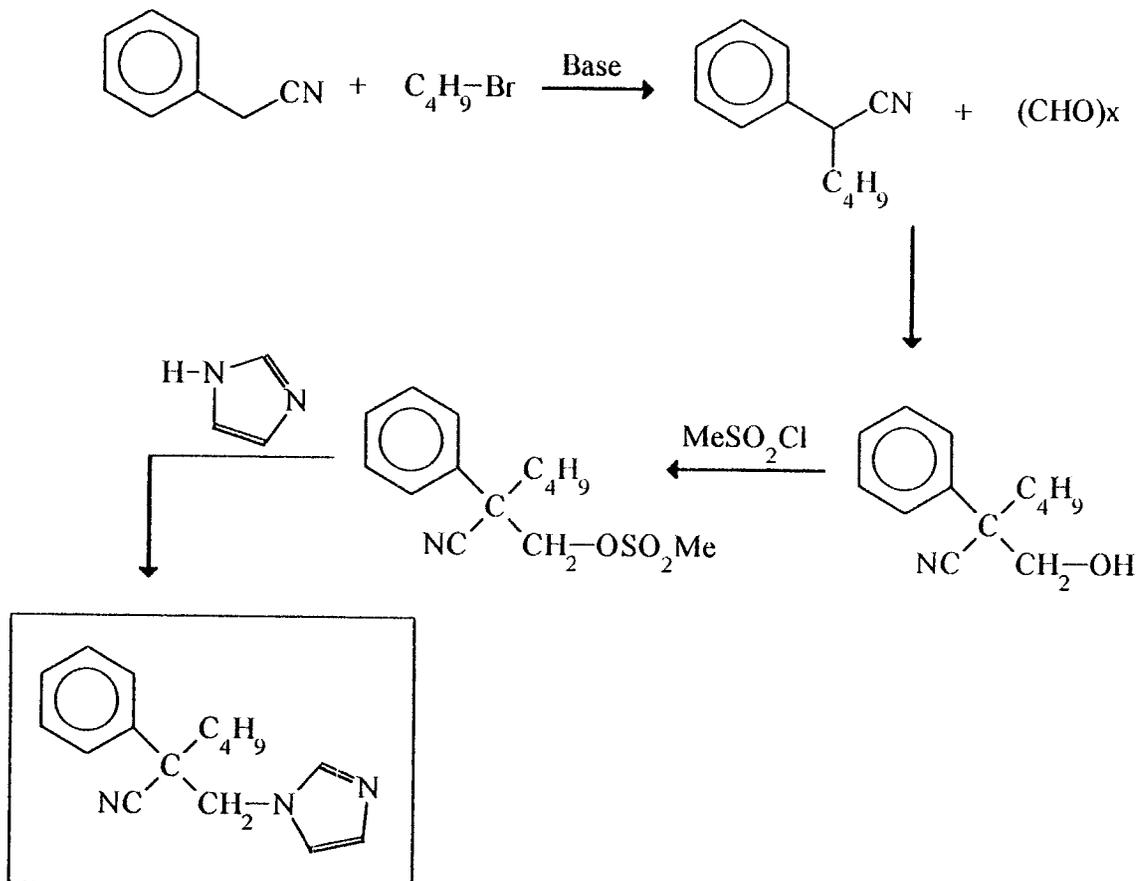
et plus récemment encore, d'autres synthèses de dérivés du triazole ont été publiées ^(65, 66, 67) ;
par exemple :



6- Les azoles avec un groupement nitrile :

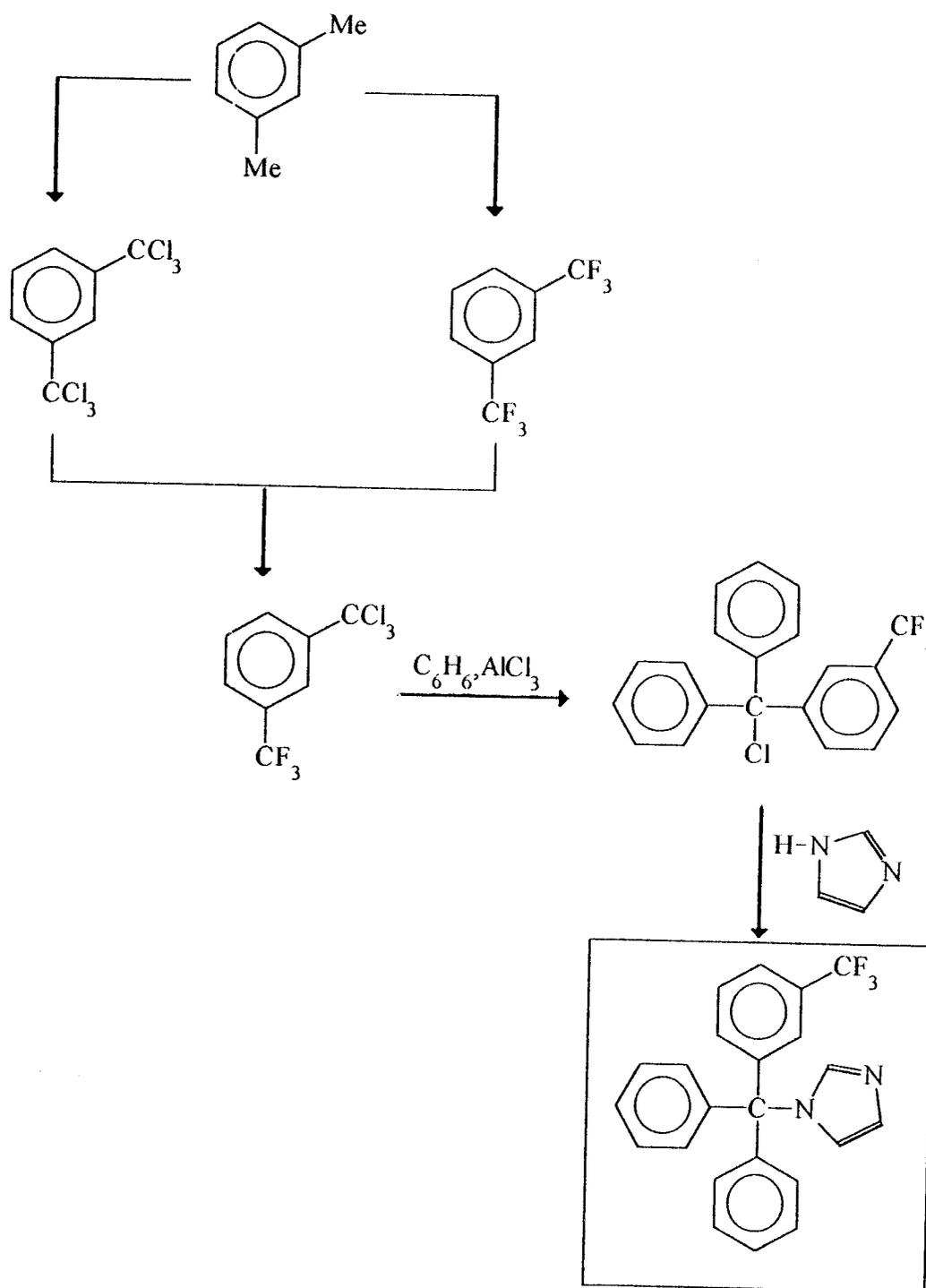
Un seul produit a été décrit dans cette série, il s'agit du fenapanil (Rohm et Haas)

⁽²⁴⁾ Il a été préparé à partir du cyano-benzyl et en dernière étape action de l'imidazole dans le D.M.F. selon le schéma réactionnel :

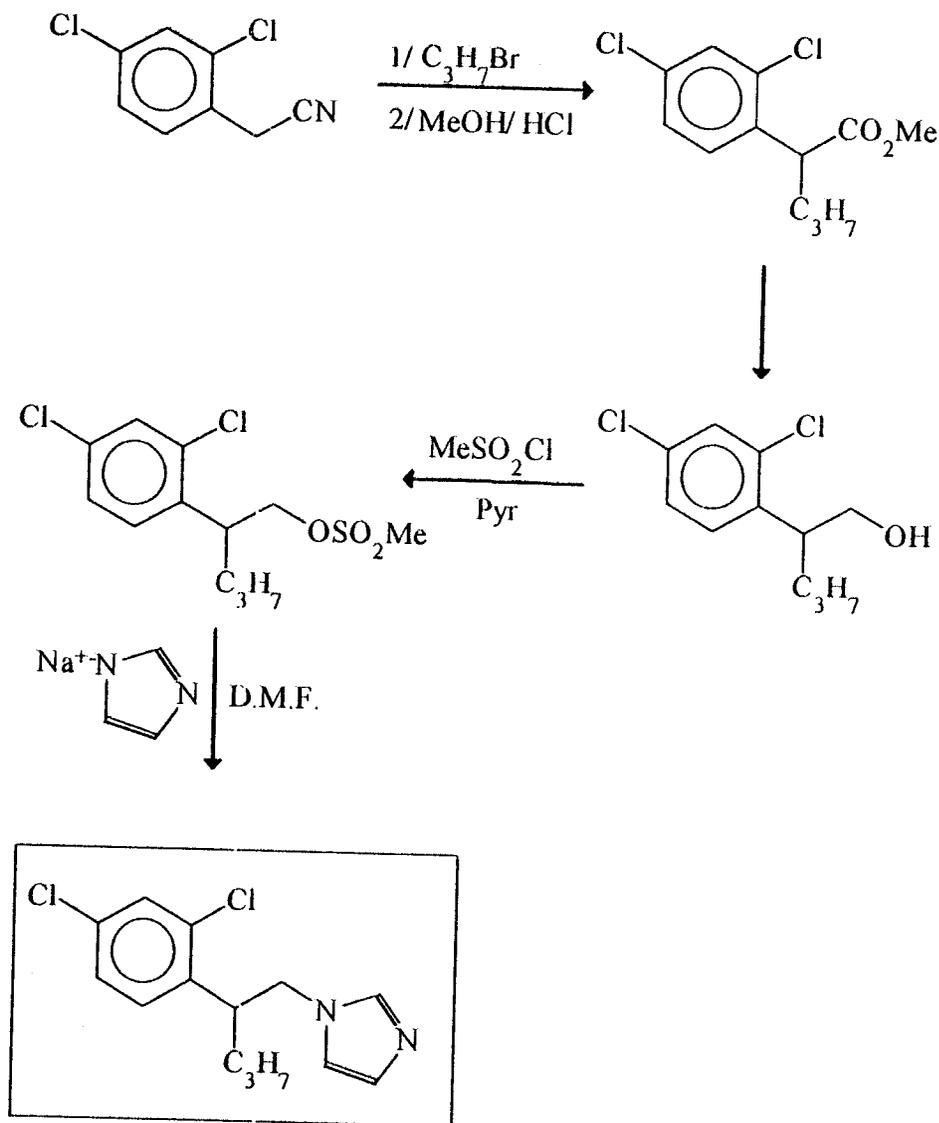


7- Les azoles sans groupement fonctionnel :

Le fluotrimazole a été le premier fongicide à être commercialisé ⁽⁶⁸⁾. Il est synthétisé à partir du m-xylène sur lequel on effectue une perchloration catalysée par un peroxyde. Un échange sélectif d'halogène donne le méta-trichlorométhyl-trifluorométhyl benzène, qui réagit selon une réaction de Friedel-Crafts pour donner un dérivé chloré. Ce dernier, par réaction avec le triazole, donne le fluotrimazole.

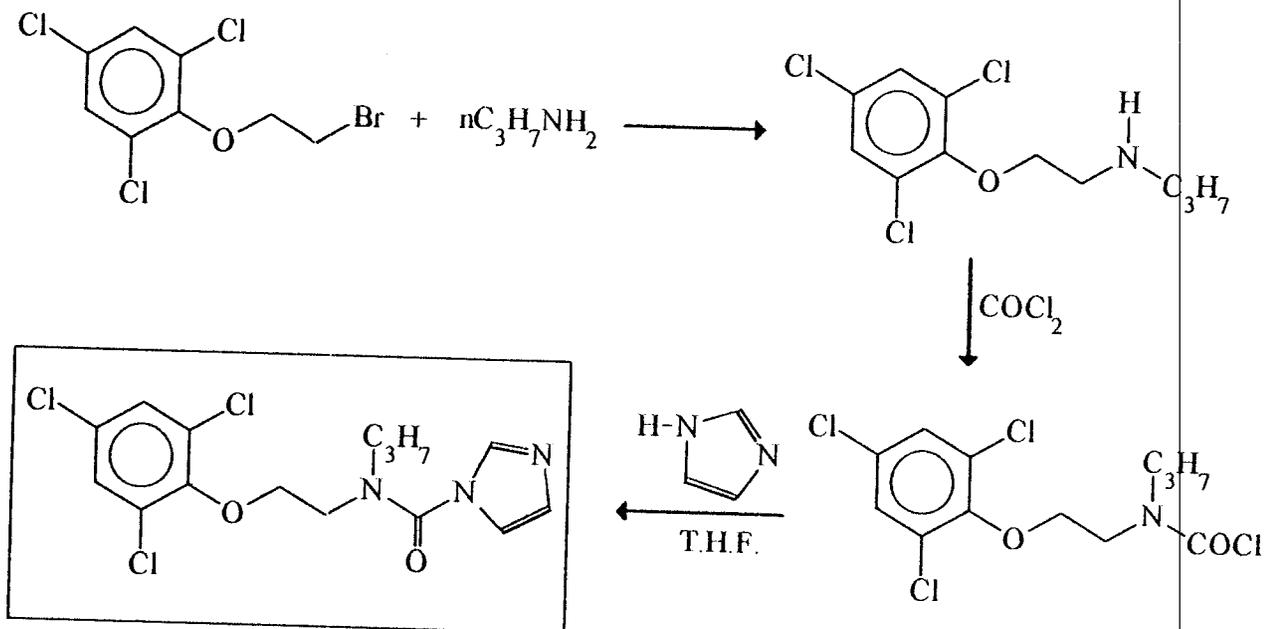


Le C.G.A. 71818 (Topaz) a été synthétisé plus récemment à partir du 2,4-dichlorophényl acétonitrile selon le schéma ⁽⁶⁹⁾ :



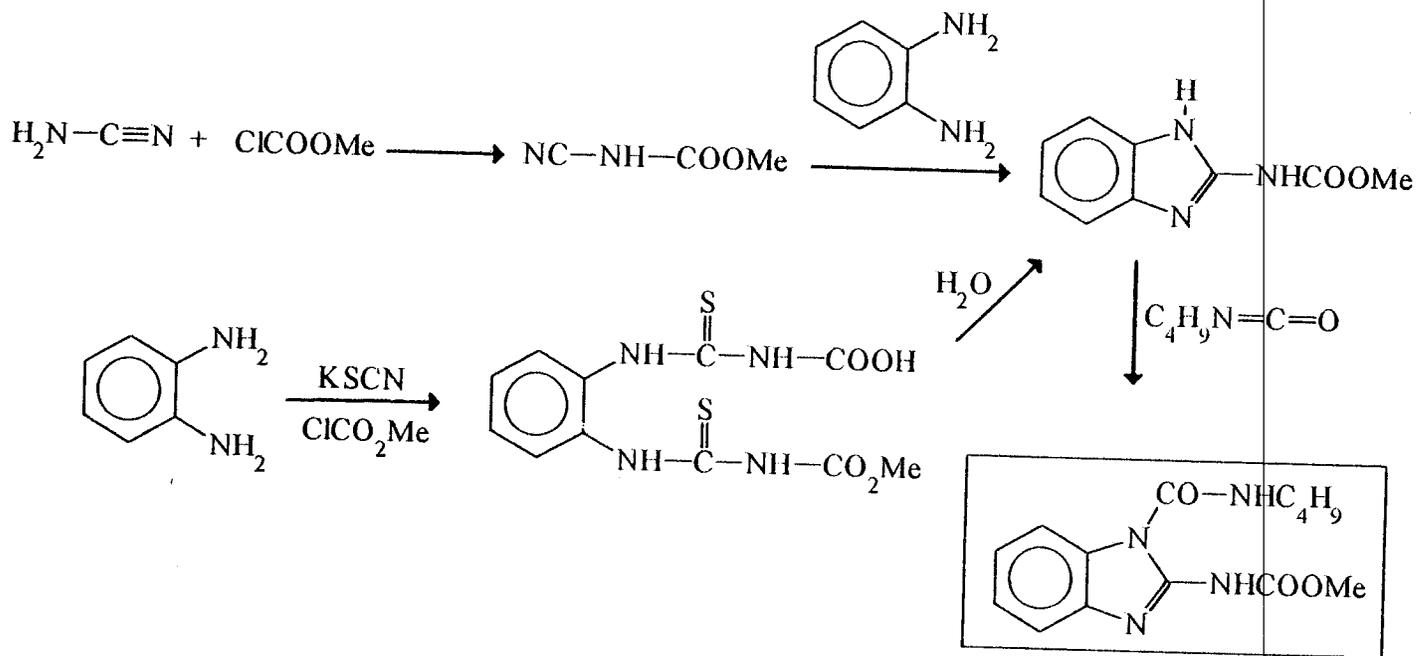
8- Les azoles dérivant d'acides carboxyliques :

La création d'une liaison Az-CO- (Az = imidazole, triazole), qui ne serait pas facilement hydrolysable, a été le point de départ pour le développement du prochloraz ⁽⁷⁰⁾. Ce composé a été préparé, par formation d'une liaison uréique :



9- Les azoles contenant un hétérocycle benzimidazole :

Les fongicides qui possèdent le benzimidazole comme hétérocycle azoté, présentent des résistances à certaines souches de champignons ; on a recensé dix sept espèces résistantes au bénomyl entre 1969 et 1976 ; mais ils sont cependant systémiques, ce qui est un atout non négligeable. Le produit le plus connu de cette classe de composé est le bénomyl dont la synthèse est décrite ci-dessous :



Il ne contrôle pas le mildiou de la vigne, il s'accumule dans les racines qui jouent le rôle de réservoir. Il se combine avec la tubuline des fuseaux achromatiques. Il s'hydrolyse in vitro en carbendazime (H^+), avec un temps de demi-vie de une heure, mais il peut persister jusqu'à six mois dans le sol. En 1979, Axness et Fleeker ont étudié son métabolite chez le rat, et ont isolé, d'une fraction acide de l'urine sur colonne de silice (chromatographie d'absorption, élution par $CHCl_3$ / acétone/ méthanol 2v/ 1v/ 1v), des métabolites de la partie isocyanate.

VII- IMPERATIFS DES NOUVEAUX PRODUITS:

Le recours croissant des agriculteurs à des produits issus de la chimie de synthèse pour lutter contre les ennemis des cultures a engendré auprès des consommateurs une suspicion sur la qualité sanitaire des produits agricoles et alimentaires. La procédure d'homologation des pesticides n'a plus comme seule perspective l'élimination du risque toxicologique, mais aussi l'élimination de l'incertitude sur le niveau des résidus.

Il est nécessaire de réviser la conception des matières actives et de considérer les autres moyens de maîtriser les ennemis des cultures. Ce mouvement est initié, mais reste encore loin de son aboutissement. Pour favoriser son développement, il est nécessaire de concevoir un dispositif d'évaluation et de contrôle de la qualité sanitaire qui concilie l'objectif de productivité agricole et la mise en confiance des consommateurs.

Le but de la recherche de l'industrie phytosanitaire est la mise à la disposition des agriculteurs d'outils (produits chimiques) efficaces contre les cibles visées, sûrs et économiques. Cette dernière notion est primordiale.

- **Les vecteurs de transport des produits phytosanitaires :**

Les vecteurs de transport des principes actifs sont les phases solides et liquides dont les déplacements conditionnent les transferts vers les eaux. Quand le vecteur est la phase liquide, le transport a lieu à l'état dissous, quand le vecteur est la phase solide, le transport a lieu à l'état adsorbé. Ces déplacements ont lieu dans le sol, à la surface du sol et dans les systèmes hydrologiques de surface et souterrains.

1-Déplacement à la surface du sol :

Le ruissellement et l'érosion sont à l'origine d'un transfert de produits phytosanitaires vers les eaux de surface. Les quantités de produits concernées sont généralement petites et excèdent rarement 5% des quantités appliquées. Il arrive cependant que des concours de circonstances défavorables soient à l'origine de pollutions très importantes (comme c'est parfois le cas lorsqu'une pluie d'orage violente survient immédiatement après le traitement d'un sol à forte déclivité).

La problématique de ce type de transport est double. Elle concerne d'abord la genèse du ruissellement et de l'érosion dont la description est déjà avancée, bien qu'encore incomplète. Elle concerne ensuite l'aspect physico-chimique rendant possible une évolution de leurs propriétés de rétention. Les « itinéraires physico-chimiques » probables et leurs conséquences sont encore inconnues aujourd'hui.

2-Déplacement dans le sol :

Les transferts dans le sol principalement dûs aux déplacements de la solution du sol dans la direction verticale ou latérale, dépend du profil pédologique. Les substances dissoutes sont ainsi préférentiellement transférées vers les eaux souterraines. Des recherches assez récentes, montrent toutes fois, qu'un transfert à l'état adsorbé sur des particules minérales ou sur des polymères organiques pourrait être plus important qu'on l'avait généralement estimé jusqu'à maintenant.

Bien que les lois de l'hydrologie du sol soient connues depuis longtemps, la description des déplacements de l'eau n'est pas satisfaisante en raison du caractère hétérogène et non uniforme de la couverture pédologique et des substrats géologiques. Pour les sols, en particulier, cela se traduit par des modalités complexes de circulation de l'eau due à l'existence de phases mobile et immobile.

• Phénomènes de dégradation :

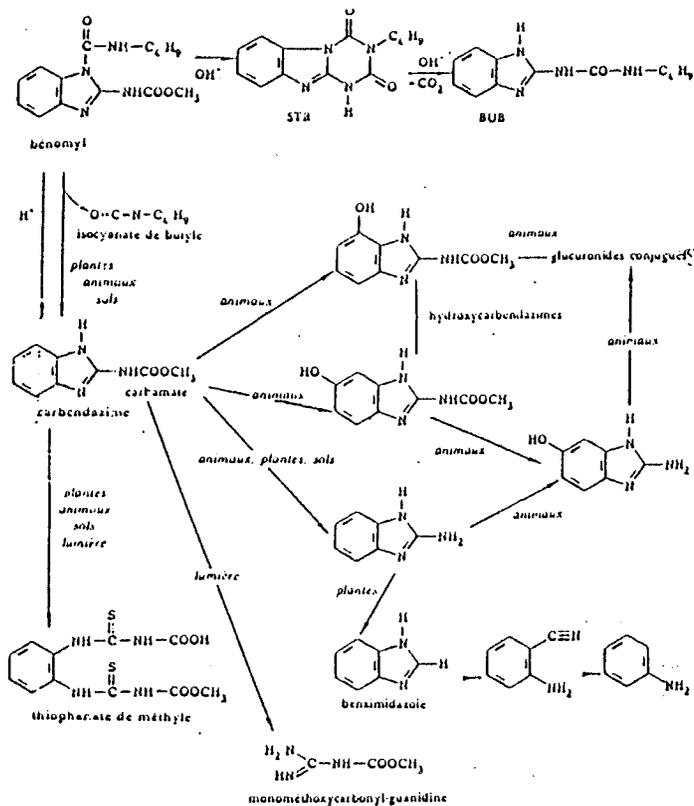
Des processus non biologiques et biologiques sont responsables de la dégradation des produits phytosanitaires. Pour les premiers, il s'agit soit de la photodégradation des molécules déposées à la surface des couverts végétaux et les polymères humiques pour les molécules situées dans les sols et sédiments.

Divers facteurs physiques, chimiques et biologiques contribuent à l'élimination des produits : lumière, O₂, CO₂, eau, pH, micro-organismes, ... etc. La lumière solaire ne contient pas en principe de rayonnements de longueur d'onde inférieure à 280 nm.

D'après les travaux publiés, la dégradation de la majorité des produits phytosanitaires est d'origine microbienne. La biodégradation a fait l'objet de nombreux travaux, tant du point de vue des voies métaboliques, que du point de vue fonctionnement de la microflore dégradante. Ces travaux se sont heurtés et se heurtent encore à deux ensembles de difficultés. L'un est d'ordre analytique, et concerne l'identification et le dosage des

molécules et de leurs métabolites dans les sols et les sédiments. L'autre d'ordre biologique, et concerne la description de l'activité dans les conditions réelles de pleins champs.

Dégradation du benomyl, du carbendazine et du thiophanate de méthyle :



Actuellement, tout industriel propriétaire d'une molécule nouvelle (ou bien ayant procédé à une formulation nouvelle d'une molécule ancienne) doit constituer un dossier d'homologation qui se compose de deux parties complémentaires : un dossier toxicologique et un dossier biologique. En d'autres termes, aucune spécialité phytosanitaire n'est mise sur le marché, donc livrée aux agriculteurs, sans avoir été très sérieusement étudiées sur le plan toxicologique. Une nouvelle spécialité présentant un risque important pour l'utilisateur est refusée si elle n'apporte pas un plus certain à la panoplie déjà existante dans le domaine concerné.

Ce qu'il faut savoir c'est qu'aucune préparation phytosanitaire n'est mise sur le marché sans examen attentif de ses propriétés, de ses qualités comme de ses défauts, en un mot sans homologation officielle.

- **La compatibilité entre la lutte chimique et les autres méthodes de lutte :**

Il est probable que la lutte intégrée s'imposera dans les stratégies futures de protection des plantes. De ce fait, la lutte chimique ne sera plus exclusive et ne deviendra qu'une composante d'un système plus global. En particulier, elle pourra être compatible avec des procédés de lutte contre les insectes. En effet, les premiers insecticides compte-tenu de leur large spectre d'action et de leur rémanence étaient incompatibles avec des lâchers d'auxiliaires entomophages ou le maintien de leur population. Il n'en est plus ainsi maintenant et il n'est pas raisonnable d'opposer comme par le passé lutte chimique et lutte biologique. Cependant, celle-ci a encore affirmé quant à son efficacité, sa reproductibilité, son coût et sa facilité d'emploi surtout en ce qui concerne la lutte par entomophages dont la production, la conservation et l'épandage des produits posent encore des problèmes techniques non complètement résolus.

De même, la lutte microbiologique ne se généralisera que si on peut produire les agents pathogènes nécessaires par des processus biotechnologiques bien maîtrisés et que si on peut contrôler de façon fiable la qualité des préparations microbiologiques qui seront ensuite utilisées sur le terrain.

Le produit de demain aura de plus en plus de qualités mais il reviendra de plus en plus cher. En fait pour avoir un produit commercialisé, il faut en synthétiser plusieurs milliers qui suivront au moins une partie du développement. Le prix à payer par l'industrie doit donc prendre en compte les échecs en cours de développement.

Il est très important d'avoir une idée qu'un produit agrochimique est quelque chose qui coûte cher et que de toutes façons il présente un certain investissement.

CONCLUSION:

Nous avons donné dans cette première partie un bref aperçu sur les différents fongicides et antimycotiques qui interfèrent dans la biosynthèse des stérols chez les champignons.

En fonction de leurs modes d'action ou de leurs structures chimiques, plusieurs classements ont été proposés et commentés.

Les divers modes de synthèse des produits les plus connus ont été succinctement décrits.

Nous nous sommes limités, au cours de notre étude, aux dérivés azoliques et uniquement à ceux de l'imidazole.

Nous avons aussi tenté à travers cette partie de montrer les nouvelles perspectives de la lutte phytosanitaire qui n'est plus exclusivement chimique. Le chimiste devra tenir compte de plus en plus de nouveaux facteurs qui concernent le côté toxicologique de son domaine, ainsi que d'autres disciplines (agriculture, biologie, ... etc).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – J.D.Wette ; *phytochemistry* 1973, 12, 1842.
- 2 – A.A.Andreason et T.J.B.Stier ; *J.Cell.Comp.Physiol.* 1953, 41, 23.
- 3 – M.R.Siegel : *Plant Disease*, 1981, 65, 686.
- 4– T.Kato : *J. Pest. Sci.*, 1982, 7, 427.
- 5 – J. Mann : *Secondary Metabolism, Oxford Chemistry Series, Clarendon Press, (1980).*
- 6 – M. Fryberg, A.C.Ochlschlager et A.M.Unrau : *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95, 5747.
- 7 – P.Leroux, *Classification et modes d'action des fongicides agricoles*, I.N.R.A. Versailles, (1989).
- 8– K.A.Mitropoulos, G.F.Gibbons, C.M.Connel, R.A.Woods, *Biochim. Biophys.Res.Comm.*, 1976, 71, 892.
- 9 – P.Gaher, E.I.Mercer, B.C.Baldwin, T.E.Wiggins, *Pest. Biochem. And phys*, 1983, 19, 1.
- 10 - J.M.T.Hamilton – miller ; *Adv.Appl – Microbiol.* 1974, 17, 109.
- 11 - C.Stölzer, W.Krämer, K.H.Büchel, W.Meiser, DOS 2406 665, (1974) Bayer A.G.Inv..
- 12– C.Rentzea, E.Ammermann et H.Pommer, DOS 2739 352, (1980) BASF A.G.Inv..
- 13– C.Von Reet, J.Heeres et I.Wals, DOS 2551 560, (1974) Janssen A.G.I nv..
- 14– J.Heeres, L.J.J.Backs, J.H.Mostmans et J.Van Cutsem, *J.Med.Chem.*, 1979, 22, 1003.
- 15- D.R.Chapman, L.Bauer, D.P.Waller et L.J.D.Zanevenld, *J.Heterocyclic Chem.* 1990, 27, 2063.
- 16– S.M.Abdelaal, S.B.Kong, L.Bauer, *J.Heterocyclic.Chem.*, 1992, 29, 1069.
- 17– E.Pommer, B.Zeeh, *4 International Congress Plant Pathology*, Melbourne, Australia (1983).
- 18– C.Mixich, K.Thiele et J.Fischer, E.P. 5794 (1978) Siegfried A.G.Inv..
- 19– W.Krämer, K.H.Büchel, W.Meiser, H.Kaspers et P.E.Frohberger, DOS 2324 010 (1973) Bayer A.G.Inv..
- 20– S.Balasubram, S.Separd, J.J.Batch et L.M.Boize, DOS 2737 489 (1976) ICI Inv..
- 21– K.P.Parry, W.G.Rthmell et P.A.Worthington, *E.P.* 15756 (1976) ICI Inv..
- 22– Y.Mkisumi, A.Murabayashi, K.Tawara et T.Hotta, *E.P.* 241, 232 (1987).
- 23– K.Cooper, P.J.Whittie et K.Richardson, *E.P.* 107, 392 (1983) Pfizer Ltd.
- 24– E.F.Godefroi et J.Heeres, B.P. 1244 530 (1969) Janssen A.G.Inv..

- 25- G.A.Miller, H.E.Carley et H.F.Chan, DOS 2604 047 (1976) Rohm and Haas Comp. Inv..
- 26- F.E.Godefroi et J.Heeres, DOS 1940 388 (1967) Janssen Pharmaceutica.
- 27- M.Raga, C.Palacin, J.M.Castello, J.A.Ortiz, M.R.Cuberes et M.Moreno-Manas, *Eur.J.Med.Chem.* 1986, 21, 329.
- 28- R.Foguet, M.Morano-manas, M.Raga, R.M.Cuberes, J.M.Castello et J.A.Ortiz, E.P. 1985, 151, 477, Ferrer Int. S.A..
- 29- T.Miyoka, T.Konosu, Y.Tajima et S.Oida, N.Takeda, M.Kasahara et H.Yasuda, *Chem Pharm. Bull.* 1991, 38(9), 2476-2486.
- 30- T.Konosu, T.Miyaoka, y.Tajima et S.Oida, *Chem.Pharm. Bull.* 1991, 39(9), 2241-2246.
- 31- T.Tanaka, N.Takeda, T.Konosu, H.Yasuda et S.Oida, *Chem.Pharm.Bull.* 1992, 40(3), 665-665.
- 32- K.H.Büchel, F.R. 2016 526 (1968) Bayer A.G.Inv..
- 33- J.Herres, L.J.Backx et J.A.Mostmans, DOS 2735 872 (1976) Janssen Pharmaceutica N.V.Inv..
- 34- R.F.Brooks, D.H.Godson, A.F.Hams, D.M.Weight, W.H.Wells, U.S.P 1973, 3991 071 Boots Co.Ltd.Inv..
- 35 - E.Laville ; *Fruits* 1973, 28, 545.
- 36 - G.Buchenauer ; *Z.PflKrankh* 1977, 84, 440.
- 37 - P.Leroux et M.Gredt ; *Ann.Phytopath.* 1978, 10, 45.
- 38 - M.R.Siegel et N.N.Ragsdale ; *Pestic. Biochem. Physiol.* 1978, 9, 48.
- 39 - D.Thiepont J.Van Cutsem, F.Van.Gerven, J.Herres et P.A.J.Janssen ; *Experientia* 1979, 35, 606.
- 40 - S.Jevons, G.E.Gymer, K.W.Brammer, D.A.Cox et M.R.G.Leeming ; *Antimicrob. Ag.Chmother.* 1979, 15, 597.
- 41 - T.Kato, M.Shoami et Y.Kawase ; *J.Pestic.Sci.* 1980, 5, 69.
- 42 - T.Kato ; *Biosynthetic Process of ergosterol as the target of fungicides*, dans : *Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment. Mode of Action, Metabolism and toxicology* (eds), Pergamon Press, Oxford, 1983, 3, 33.
- 43 - K.Bohnen, H.Siegle et F.Löcher ; *Proc.Brit.Crop Prot.Conf.Pests Dis.* 1979, 541.
- 44 - L.D.Boeck, M.Mhoehn, J.E.Westhead, R.K.Wolter et D.N.Thomas ; *J.Antibiotics.* 1975, 28, 95.
- 45 - P.R.Hays, L.W.Parks, H.D.Jr. Pierce et A.C.Oehlschlager ; *Lipids.* 1977, 12, 666.
- 46 - W.Meisel, K.H.Büchel, W.Krämer, F.Grewe, DOS 2201 063, (1972) Bayer A.G.Inv..
- 47 - C.Stölzer, W.Krämer, K.H.Büchel, W.Meiser, DOS 2406 665, (1974) Bayer A.G.Inv..



- 48 – C.Rentzea, E.Ammermann et H.Pommer, DOS 2739, 352 (1980) BASF A.G.Inv..
- 49 – G.Von Reet, J.Heeres et I.Wals, DOS 2551 560, (1974) Janssen A.G.Inv..
- 50 – J.Herres, L.J.J.Backx, J.H.Mostmans et J.Van Cutsem, *J.Med.Chem.*, 1979, 22, 1003.
- 51 – D.R.Chapman et L.Bauer, *J.Heterocyclic Chem.* 1990, 27, 2053.
- 52 – S.M.Abdelaal, S.B.Kong, L.Bauer, *J.Heterocyclic Chem.* 1992, 29, 1069.
- 53 – G.Mixich, K.Thiele et J.Fischer, E.P. 5794 (1978) Siegfried A.G.Inv..
- 54 – W.Krämer, K.H.Büchel, W.Meiser, H.Kaspers et P.E.Frohberg, DOS 2324 010 (1973) Bayer A.G.Inv..
- 55 – S.Balasubram, S.Shepard, J.J.Batch et L.M.Boize, DOS 2737 489 (1976) ICI Inv..
- 56 – K.P.Parry, W.G.Rathmall et P.A.Worthington, *E.P.* 15756 (1979) ICI Inv..
- 57 – K.Cooper, P.J.Whittie and K.Richardson, Pfizer Ltd., *E.P.* 107, 1983, 392.
- 58 – Y.Maisumi, A.Murabayashi, K.Tawara and T.Hatta, Shionogi Seiyaku Kabishiki Kaisha, *E.P.* 1987, 241, 232.
- 59 – I.Saji, K.Tamoto, T.Tanino, T.Okuda, and T.Atsumi, Abstracts of Papers, The 8th Symposium on Medicinal Chemistry. Osaka, Nov. 1986, p.9, *Pharm.Soc.Jpn.*, I.Saji, N.Ohashi, K.Tamoto, T.Tanino, T.Okuda, and T.Atsumi, *Abstracts of Papers*, The 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles. Oct. 1988, p.140, *Am.Soc.Microbio.*
- 60 – E.F.Godefroi et J.Herres, B.P. 1244 530 (1969) Janssen A.G.Inv..
- 61 – G.A.Miller, H.E.Carley et H.F.Chan, DOS 2604 047 (1976) Rhom and Haas Comp. Inv..
- 62 – F.E.Godefroi et J.Heeres, DOS 1940 388 (1967) Janssen Pharmaceutica.
- 63 – M.Raga, C.Palacin, J.M.Castello, J.A.Ortiz, M.R.Cuberes et M.moreno-manas, *Eur.J.Med.Chem.* 1986, 21, 329.
- 64 – R.Foget, M.Moreno-manas, M.Raga, R.M.Cuberes, J.M.Castello et J.A.Ortiz, *E.P.* 1985, 151, 477 Ferrer Int. S.A..
- 65 – F.T.Boyle, D.J.Gilman, M.B.Gravestock, and J.M.Wardleworth, *Ann.N.Y.Acad. Sci.*, 1988, 544, 86.
- 66 – T.Hata, H.Hanzawa, T.Konosu and S.Oida, *Anal. Sci.*, in press.
- 67 – K.Richardson and P.J.Whittle, *Eur. Pat. Appl.* E.P. 97469 (1984) [Chem. Abstr., 100, 156613 w (1984)].
- 68 – K.H.Büchel, F.R. 2016 526 (1968) Bayer A.G.Inv..
- 69 – J.Heeres, L.J.Backx et J.A.Mostmans, DOS 2735 872 (1976) Janssen Pharmaceutica N.V.Inv..

70 – R.F.Brooks, D.H.Godson, A.F.Hams, D.M.Weight, W.H.Wells, U.S.P., 1973, 3991 071

Boots Co. Lid. Inv..

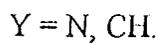
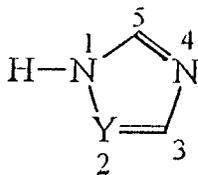
CHAPITRE II

**SYNTHESE ET ETUDE DE LA REACTIVITE
D'EPOXYDES.**

**PREPARATION DE FONGICIDES DE LA
FAMILLE DE L'IMIDAZOLE.**

I- INTRODUCTION :

Dans la synthèse des fongicides azoliques, l'une des étapes cruciales est la création de la liaison carbone-azote (C-N) avec l'atome d'azote n°1 de l'hétérocycle (imidazole ou triazole).



De nombreuses méthodes de synthèse ont été développées pour satisfaire cette étape, chacune d'entre-elles possédant sa valeur particulière et dépendant de la nature du groupe R à introduire.

Ces méthodes sont regroupées dans le tableau suivant :

TABLEAU 1

Produits de départ		Produit final	Réf.
R-X	+	$\xrightarrow{-X^-}$	
$R^+ A^-$ A = BF ₄ ⁻ , ClO ₄ ⁻	+	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	8
R-OH	+ $\begin{matrix} O \\ \\ Z \end{matrix} - \left(\text{Heterocyclic ring} \right)_n$ Z = C, S n=2 Z = P n=3	$\xrightarrow{-HN}$	9
R-Cl	+ Me ₃ Si-N	$\xrightarrow{-Me_3SiCl}$	10
	+	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	
	+	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	11,12

La N-alkylation de l'atome d'azote n°1 de l'hétérocycle a lieu le plus souvent en présence d'une base adéquate. Notons cependant que dans le cas du triazole (Y = N), en plus de l'alkylation sur l'atome d'azote n°1, qui est majoritaire, il y a aussi une alkylation sur l'atome d'azote n° 4.

Une autre voie d'accès aux fongicides azoliques, consiste à débiter la synthèse à partir d'un précurseur convenable ; un groupe de composés des plus usuels est celui des cétones azoliques (R-CO-CH₂-Az) à partir desquelles il est courant de réaliser les transformations suivantes : réduction - oximation - cétilisation - alkylation au méthylène ... etc.

Différentes méthodes, rassemblées dans le tableau (2) ci-dessous, résument les diverses modifications possibles :

TABLEAU 2

Produits de départ		Produit final	Réf.
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + H^+, H^-	\longrightarrow	$R-CH(OH)-CH_2-N$ (hétérocycle)	13,14,15
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + NH_2-OR	\longrightarrow	$R-C(=N-OR)-CH_2-N$ (hétérocycle)	"
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + $R-CH(OH)-CH_2OH$	\longrightarrow	Ring structure: $R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) with a cyclic acetal bridge	"
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + $R'X$	\longrightarrow	$R-C(OR')=CH-N$ (hétérocycle)	"
$R-CO-CH(NR')-N$ (hétérocycle) + >P=CH-R''	\longrightarrow	$R-C(=CHR')-CH(NR')-N$ (hétérocycle)	16a,16b
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + ICH_2	\longrightarrow	$R-C(=O)-CH_2-N$ (hétérocycle) with a cyclic acetal bridge	13,14,15
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + $R'CHO$	\longrightarrow	$R-CO-C(=N-CH_2-R')-N$ (hétérocycle)	17a
$R-CO-CH_2-N$ (hétérocycle) + $R-C(=C)R_2$	\longrightarrow	$R-CO-CH(NR)-C(R)R_2$ (hétérocycle)	17b

II- METHODOLOGIE :

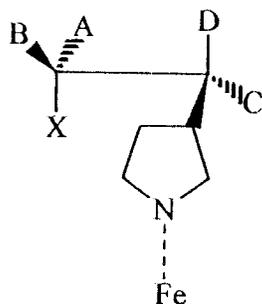
Comme l'une des phases importantes de la recherche agrochimique est la détermination de l'origine de l'activité biologique d'une molécule, le chimiste est donc amené à concevoir des produits exactement adaptés à leur cible.

L'étude de la corrélation structure-activité des dérivés azoliques montre que certains paramètres sont essentiels pour une bonne activité fongicide.

D'un point de vue structural, les fongicides doivent satisfaire à certaines conditions :

- Présence d'un groupement hydrophile (une fonction alcool, X = OH par exemple).
- Présence d'un groupement lipophile (A ou B noyaux aromatiques ou groupements tertiobutyles).
- Et surtout présence d'un hétérocycle azoté possédant un doublet libre sur un atome d'azote (imidazole ou triazole).

Toutes ces conditions peuvent être résumées sous forme d'un « *portrait robot* » que nous schématiserons ainsi :



A tout ces facteurs s'ajoute une stéréochimie convenable du composé : ceci est dû au fait que la partie lipophile du composé azolique a une certaine disposition par rapport au cytochrome P-450.

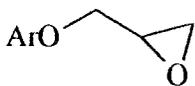
Bien que la stéréochimie des fongicides azoliques et leurs configurations soient importantes, nous n'avons pas au cours de ce travail abordé cette partie. En fonction des tests biologiques sur des mélanges racémiques, des séparations d'énantiomères ou de diastéréoisomères pourraient être envisagées ultérieurement.

Tous les produits qui inhibent la C-14 déméthylation des stérols comportent au sein de leur structure un hétérocycle azoté. Notre but a été, dans un premier temps, d'améliorer la synthèse de produit déjà connus, puis à modifier quelque peu la nature des groupements au sein de la même famille chimique.

Nous avons utilisé pour la création de la liaison C-N, l'une des méthodes décrites dans le tableau-1- (cf page 47) ;



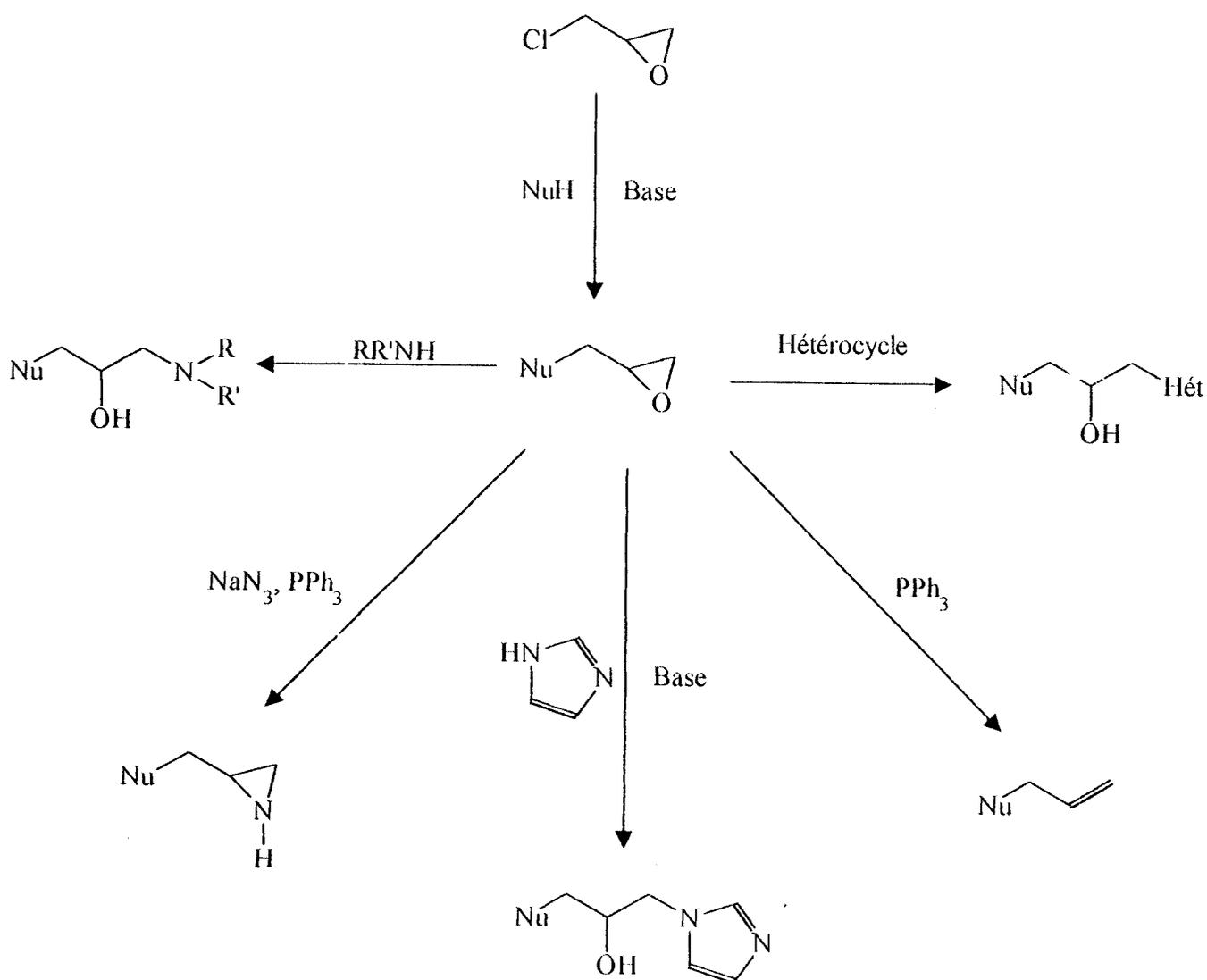
donc la plupart de nos synthèses ont fait appel aux époxydes du type :



Plusieurs essais, en fonction de la base utilisée, ont été mené pour optimiser les rendements en époxyde.

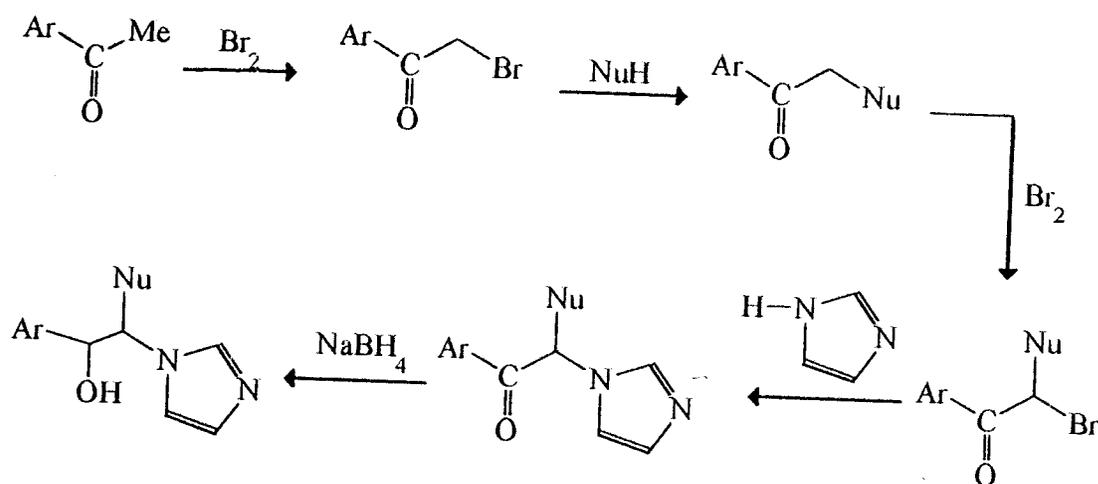
L'étude de la réactivité de ces époxydes, nous a permis non seulement d'obtenir les alcools-imidazoles (produits testés biologiquement), mais aussi de changer l'hétérocycle imidazole par d'autres hétérocycles azotés, de préparer des β -amino-alcools par l'ouverture des époxydes par des amines, de mettre au point un accès relativement facile aux aziridines qui peuvent à la fois avoir une activité biologique intéressante (certaines aziridines sont utilisées comme chimiostérilisants des insectes), et être d'excellents précurseurs pour d'autres composés. D'autres types de réactions ont également été tentés sur ces époxydes.

La préparation et la réactivité des époxydes peuvent ainsi être résumées selon la suite réactionnelle :



Les difficultés rencontrées, lors de l'étude de la réactivité des époxydes, nous ont obligé à modifier notre stratégie initiale de synthèse.

Pour préparer d'autres alcools-imidazoles, nous avons repris la méthode décrite pour la préparation du triadiméfon^(13, 14). La réduction de la fonction carbonyle de ce genre de composé nous permet d'obtenir les alcools-imidazoles correspondants, qui ont une analogie structurale avec ceux déjà préparés précédemment (à partir d'époxydes).



L'éthérisation de la fonction alcool secondaire s'est soldée à chaque fois par un échec, même si cette méthode est décrite dans la littérature pour la préparation de l'imazalil.

III- SYNTHÈSE DES COMPOSÉS PRÉCURSEURS :

La plupart des produits utilisés dans nos synthèses sont commerciaux. Nous avons dû, cependant, préparer quelques composés qui n'étaient pas disponibles dans notre laboratoire.

A- Préparation des α -halogéno-cétones :

L'importance des cétones α -halogénées en tant qu'intermédiaires de synthèse, a suscité de nombreux travaux. De l'ensemble de ces recherches, on peut dégager deux directions :

- Soit la formation de cétone α -halogénée à partir de divers substrats (oléfine, aldéhyde, époxyde, dérivé acétylénique, etc...).
- Soit l'halogénéation directe de cétones, de leurs cétals ou d'éthers d'énols. Ce mode de préparation n'entraîne aucune modification du squelette carboné du substrat initial ⁽¹⁵⁾.

Seuls les travaux ayant trait à cette dernière catégorie sont abordés dans le présent mémoire.

D'autres part, le cas des cétones dissymétriques, pour lesquelles la régiosélectivité de l'halogénéation doit être considérée par rapport aux sites α et α' , c'est à dire respectivement α pour le carbone le moins substitué, et α' pour l'autre, n'a pas été envisagée, la cétone que nous avons retenue ne présente qu'un seul site d'attaque : l'acétophénone.

La bromation des éthers-cétones a été réalisée à partir de structure du type $(ArO-CH_2-CO-Ar')$. Le produit bromé $(ArO-CHBr-CO-Ar')$, a été utilisé sans purification pour une condensation ultérieure avec l'imidazole.

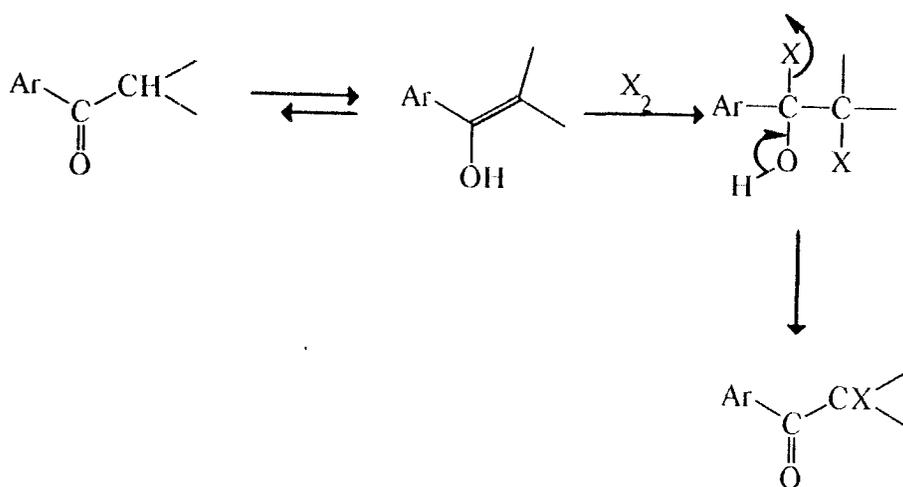
Les cétones α -halogénées ont été les substrats de départ pour la synthèse de divers produits.

- Hétérocycle aminothiazole (voir III/B).
- Cétones-imidazoles (analogues du triadiméfon).

Rappelons que les bromations peuvent être effectuées de manière classique selon deux processus, l'un ionique, l'autre radicalaire :

a- Le mécanisme ionique :

En milieu acide, par addition directe de brome dans un solvant assez polaire tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le méthanol. Ce mécanisme fait intervenir l'énolisation comme facteur déterminant la vitesse de réaction.

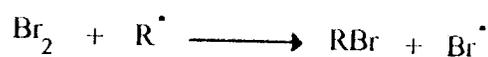
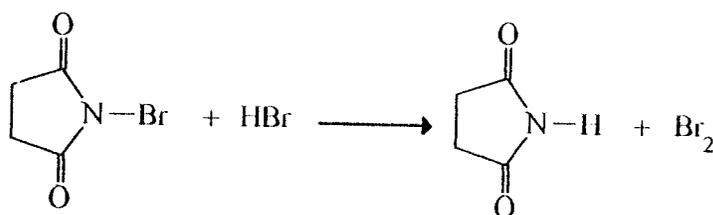
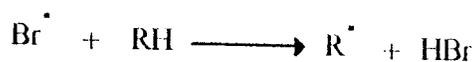
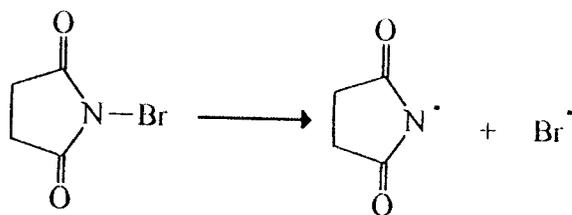


Dans le cas des arylméthylcétones, la réaction est auto-catalysée par l'acide bromhydrique généré in situ au cours de l'addition des premières gouttes de brome à température ambiante. Pour minimiser la dibromation, la réaction est effectuée à une température de 0-5°C.

La chloration ⁽¹⁵⁾ procède de la même manière que la bromation, ce mode de synthèse ne concerne pas le fluor, trop réactif. Quant à l'iode, d'autres méthodes de substitution ont été décrites ^(16, 17).

b- Le mécanisme radicalaire :

La présence d'une liaison brome - azote dans un composé comme la N-bromosuccinimide est un facteur qui favorise la rupture homolytique de cette liaison et permet donc d'engendrer des processus radicalaires :



Nous remarquons qu'au cours de ce processus il y a libération de petites quantités de brome qui peut se substituer selon un mécanisme ionique.

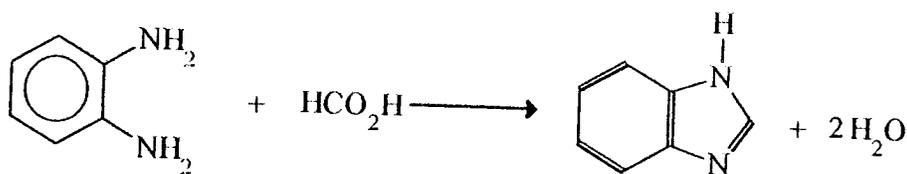
La N-bromosuccinimide est utilisée dans des solvants aprotiques inertes tels que le T.H.F. et le tétrachlorure de carbone.

B – Préparation d'hétérocycles azotés :

Dans un but de d'élargir davantage la nature chimique des fongicides, nous avons substitué l'hétérocycle imidazole par d'autres types d'hétérocycles tels que : le benzimidazole, le benzotriazole et l'aminothiazole. Remarquons au passage que ces hétérocycles possèdent eux aussi, un doublet libre sur l'atome d'azote susceptible de se lier au fer hémique du cytochrome P-450.

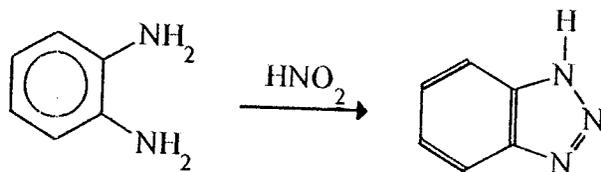
Les modes opératoires de synthèse de ces hétérocycles sont connus et décrits dans la littérature.

Pour la synthèse du benzimidazole ⁽¹⁸⁾, celle-ci a été menée à partir de l'ortho-phénylène diamine en présence d'acide formique pour donner l'hétérocycle benzimidazole non substitué.

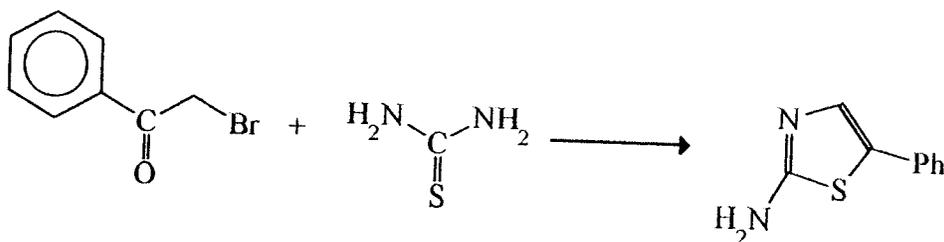


D'autres acides carboxyliques peuvent être utilisés à la place de l'acide formique mais nous avons préféré obtenir le benzimidazole non substitué pour dégager au maximum l'accessibilité au doublet libre de l'azote.

Pour le benzotriazole ⁽¹⁹⁾, il a été préparé comme suit : par action de l'acide nitreux sur l'orthophénylène diamine.



En ce qui concerne l'aminothiazole, sa synthèse a été réalisée à partir d'une cétone α -bromée et de thiourée :



Dans ce cas là, la fixation de l'hétérocycle sur l'époxyde se fait grâce à une liaison C-N, celle de la fonction amine primaire. Nous comptons obtenir à travers cet hétérocycle, un amino-alcool (cf VI/ 1/).

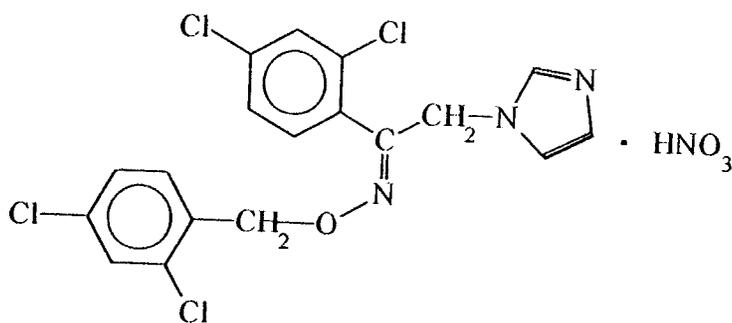
Les fongicides possédant au sein de leurs structures un seul hétérocycle (imidazole, benzimidazole ou aminothiazole), sont considérés comme étant des fongicides unisites.

Malheureusement, ce genre de produit peut induire des résistances à certaines souches.

C'est pour cela que nous avons tenté d'introduire sur le même synthon, en plus de l'hétérocycle imidazolique, un autre hétérocycle. Ce type de produit constitue une nouvelle classe de produit possédant deux sites de complexation avec le complexe enzymatique, ce qui pourrait accroître leur efficacité.

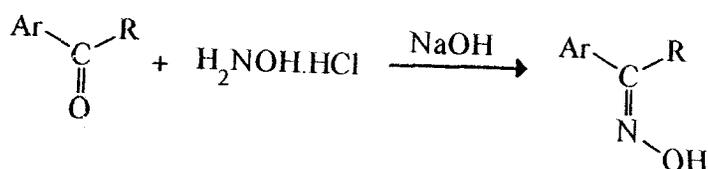
C - Préparation des oximes :

Toujours dans l'esprit de synthèse de produits analogues à des produits déjà connus tel que l'oxiconazole.



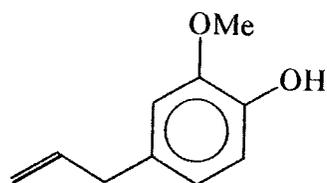
Nous avons préparé des oximes, dans le but d'utiliser leur dérivé sodé pour la substitution des époxydes.

Les oximes ont été préparées de manière classiques par l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine (H₂NOH.HCl), en milieu basique (NaOH), sur des cétones aromatiques.

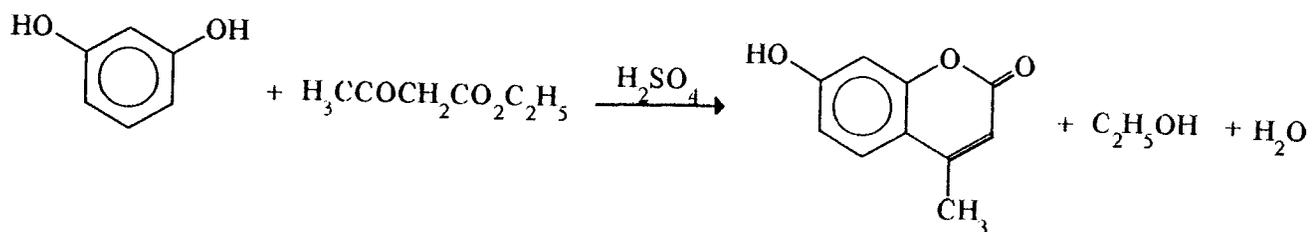


D –Obtention et modification de dérivés de phénols :

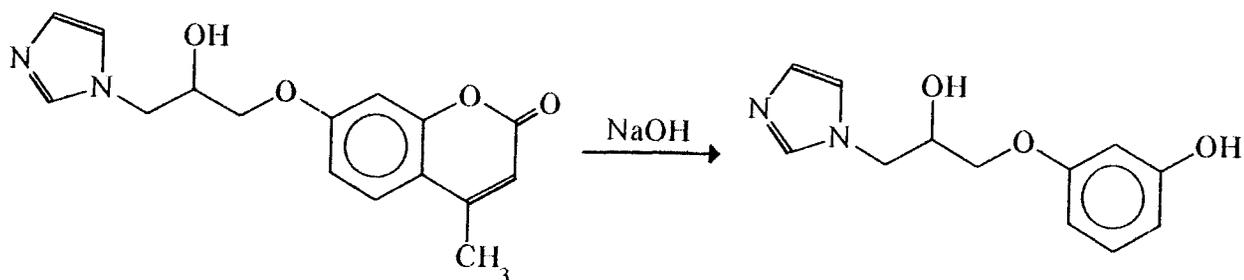
La plupart des dérivés du phénol que nous avons utilisés pour l'ouverture des époxydes sont commerciaux. Nous avons quand même dû effectuer l'extraction de l'eugénol à partir des clous de girofle ⁽²⁰⁾. Nous obtenons par cette extraction l'isomère ortho :



Les dérivés de lactones, plus précisément les dérivés de coumarines pouvant avoir une activité biologique intéressante, nous avons préparé la coumarine ci-dessous à partir du 3-hydroxyphénol et d'acétate d'éthyle en milieu acide ⁽²¹⁾ :



La saponification de la fonction lactone pourrait nous donner un autre site nucléophile susceptible d'attaquer de nouveaux d'autres époxydes par exemples.

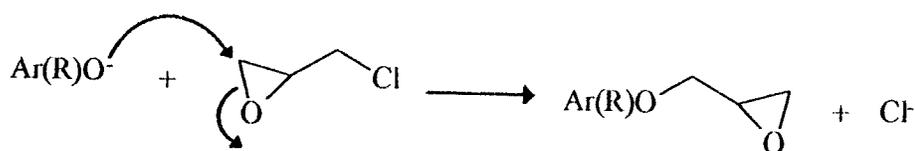


IV- PREPARATION DES EPOXYDES :

L'ouverture des époxydes est l'une des nombreuses manières d'accéder facilement aux alcools-imidazoles secondaires. Ils peuvent être préparés par diverses méthodes.

Il est possible de générer des époxydes à partir de l'attaque nucléophile sur l'épichlorhydrine. Ce type de substitution a fait l'objet de nombreux travaux. La condensation de l'épichlorhydrine avec des alcools (ou phénols) peut être effectuée :

- Soit en milieu acide (acide sulfurique) ^(22, 23), puis cyclisation des chlorhydrines formées en époxydes.
- Soit en milieu basique ⁽²⁴⁾, en utilisant comme nucléophile un alcoolate ou un phénate.



En fonction de la base utilisée et du solvant de réaction, on obtient soit un mélange de chlorhydrine et d'époxyde, soit exclusivement l'époxyde.

Diverses réactions en utilisant différentes bases avec le phénol ont été tentées. Nous obtenons les résultats suivants :

TABLEAU A :

Base/Solvant	NaOH/ H ₂ O	K ₂ CO ₃ / T.H.F.	T.E.A./ -	NaH/ T.H.F.	Na/ EtOH
Résultat	**	**	**	**	54%

** : Mélange chlorhydrine/ époxyde.

Nous remarquons que seul l'éthylate de sodium dans l'éthanol fournit exclusivement l'époxyde. Même si le mélange chlorhydrine/ époxyde, obtenu en utilisant d'autres bases, n'est pas gênant pour la seconde étape, nous avons préféré utiliser systématiquement l'éthylate de sodium pour quantifier les rendements en époxydes. Donc l'utilisation de l'anion « nu », préalablement formé du phénate aboutit uniquement aux époxydes.

L'éthylate de sodium facilite surtout la deuxième substitution nucléophile (substitution nucléophile interne). La polarité du solvant a aussi son importance pour l'obtention exclusive de l'époxyde.

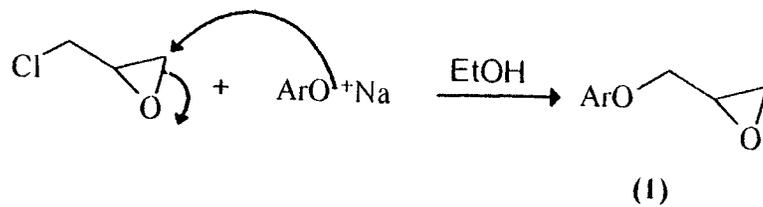
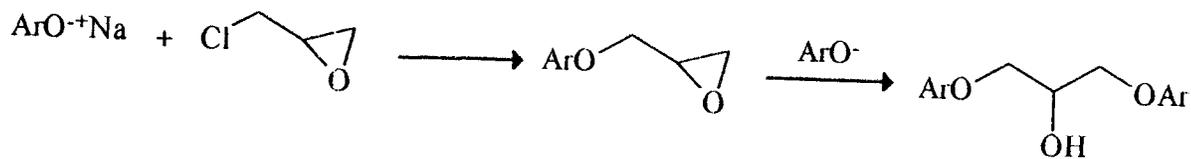


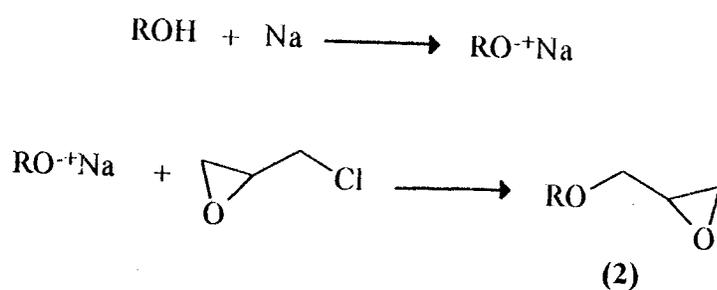
TABLEAU B :

	ArOH	Rdt (%)	Teb (°C)/ P (mmHg) ou Tf (°C).
1a	Phénol	54	138/ 08
1b	2-naphtol	12.5	60 - 1
1c	1-naphtol	36	190-4/ 04
1d	O-Vanillin	33	-----
1e	2-nitrophénol	18	103 - 4
1f	Gaiacol	32.5	150 - 2/ 01
1g	O-Eugénol	41.5	38 - 40
1h	4-méthyl-7-hydroxy -coumarine	46.5	96

Lors de la synthèse des époxydes (1) (3-aryloxy-1,2-époxy-propane), et malgré l'excès d'épichlorhydrine que nous avons utilisé (3 équivalents) ; il y a toujours formation d'un produit secondaire, isolé et mis en évidence par R.M.N., qui résulte d'une double substitution du dérivé de phénol sur l'épichlorhydrine, ce qui abaisse considérablement les rendements en produit de monosubstitution que l'on obtient avec des rendements de l'ordre de 40%.



Dans le but de généraliser la méthode de préparation des époxydes, nous avons substitué l'épichlorhydrine par des alcoolates aliphatiques pour obtenir les époxydes (2), selon :

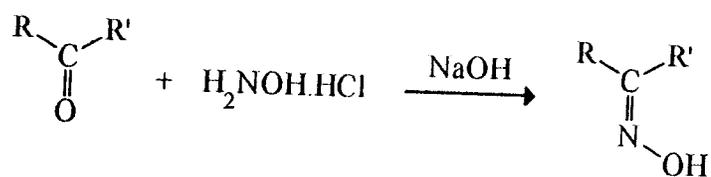


Les résultats sont rassemblés dans le tableau C :

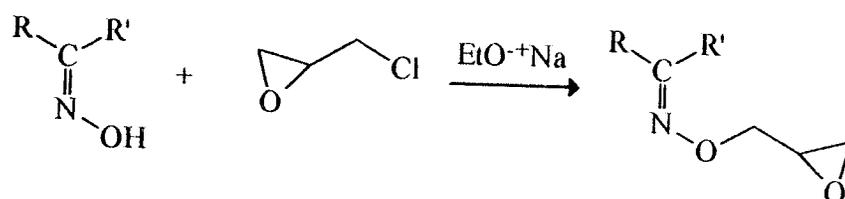
TABLEAU C :

	ROH	Rdt (%)	Teb (°C)/ P (mm/ Hg)
2a	Ethanol	87	122 - 4/ 760
2b	2-propanol	61	122/ 1 - 2
2c	n-Butanol	50	151 - 2/ 1 - 2
2d	2-Octanol	74	100 - 1/ 1 - 2

De la même manière que pour les alcoolates, nous avons substitué l'épichlorhydrine par des dérivés sodés d'oximes que nous avons préparé ⁽²⁵⁾ au préalable. Dans ce cas, ce type d'époxyde n'a pu être purifié, nous avons engagé le mélange (produit de monosubstitution + produit de double addition) dans l'étape suivante et nous avons directement purifié l'alcool-imidazole au cours de la dernière étape.



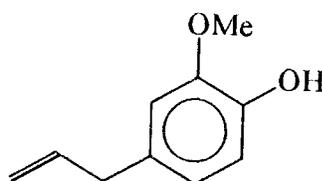
- R = C₆H₅, R' = CH₃.
- R = C₆H₅, R' = C₆H₅.



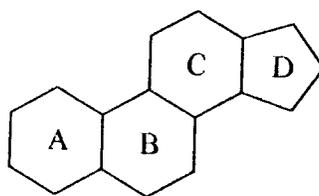
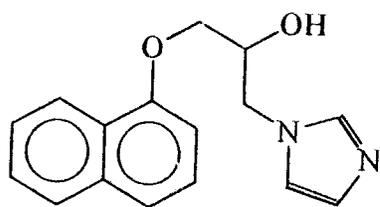
Les nucléophiles utilisés pour substituer l'épichlorhydrine ont été choisis pour :

- mener une étude systématique d'ouverture de l'épichlorhydrine avec des alcools aromatiques (ArOH), des alcools aliphatiques (ROH) et des oximes (C=N-OH).
- l'éventuelle activité biologique du synthon nucléophile et que ces synthons soient aisément reconnaissables par le site actif biochimique du champignon.

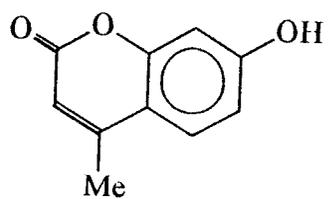
Par exemple : L'eugénol a été choisis car il est connu pour être un bactéricide assez puissant .



Les alcools-imidazoles issus de la substitution de l'épichlorhydrine par le 1-naphtol et le 2-naphtol, pourraient constituer une nouvelles classe de produits dont le squelette final aurait des similitudes de structures avec le squelette stéroïdien.



La lactone qui permettrait d'obtenir un hétérocycle coumarine qui est très répandue dans la nature, peut être donc aisément reconnaissable par la plante hôte.



Quant aux oximes, elles sont utilisées pour contourner les difficultés que nous avons rencontrées lors du blocage d'oximes issues de cétones-imidazoles (voir VIII, page 38).

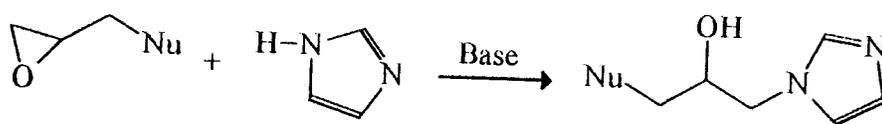
V – PREPARATION DES ALCOOLS-IMIDAZOLES A PARTIR DES EPOXYDES :

La chimie des composés hétérocycliques est une branche parmi les plus complexes de la chimie organique. Les hétérocycles à trois chaînons jouent un rôle considérable dans le développement de la chimie des hétérocycles.

Comme nous l'avons décrit précédemment (cf II/ page 49), la plupart des fongicides inhibant la biosynthèse des stérols comportent au sein de leur structure un hétérocycle azoté (dans notre cas l'imidazole) et une fonction polaire qui pourrait être une fonction alcool (-OH) ou une fonction éther (-OR).

Il existe dans la littérature des études expérimentales et théoriques concernant le clivage des oxiranes, étude qui a été faite par plusieurs chercheurs ^(26, 27, 28). Les structures résultantes, ont été déterminées expérimentalement par les différentes méthodes d'analyses et ont été confirmés théoriquement à l'aide des calculs ab-initio ⁽²⁹⁾.

L'ouverture en milieu basique des époxydes obtenus à partir de l'épichlorhydrine, par l'imidazole, donne les alcools-imidazoles avec des rendements satisfaisants.



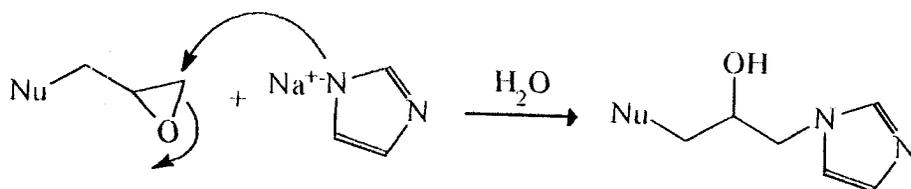
En fonction de la base utilisée, les rendements varient considérablement :

TABLEAU D :

Base	T.E.A.	K ₂ CO ₃	Na/EtOH	Na/ T.H.F.	NaH/ T.H.F.
Rdt (%)	84	38	39	51	28.25

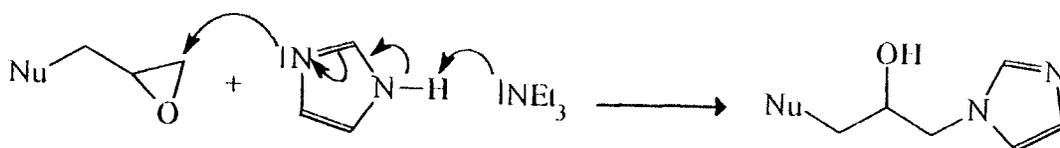
Selon que l'attaque de l'époxyde se fasse avec l'anion « nu » de l'imidazole (milieu basique fort NaH/T.H.F. ou Na/EtOH) (cf mécanisme 1)

mécanisme 1 :



ou par le doublet libre de l'atome d'azote n°3 de l'imidazole (milieu basique modéré T.E.A. ou K₂CO₃) (cf mécanisme 2).

mécanisme 2 :



le mécanisme de l'ouverture des époxydes n'est pas identique.

Le premier mécanisme revient en fait à une substitution nucléophile classique par un anion à l'azote, puis hydrolyse de l'alcoolate formé. Le deuxième mécanisme est aussi une substitution nucléophile par le doublet de l'azote mais il est concerté avec l'arrachement de l'hydrogène par la base.

Les rendements, utilisant la triéthylamine dans un solvant polaire, étant plus satisfaisant, nous avons employé systématiquement cette base.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau (E).

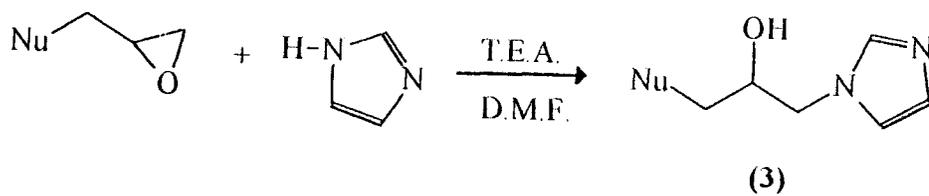
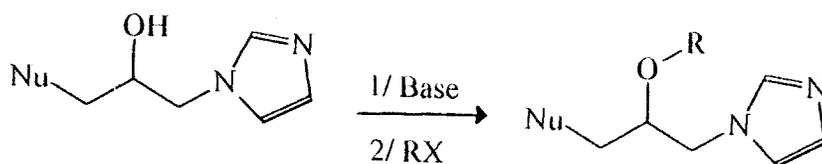


TABLEAU E :

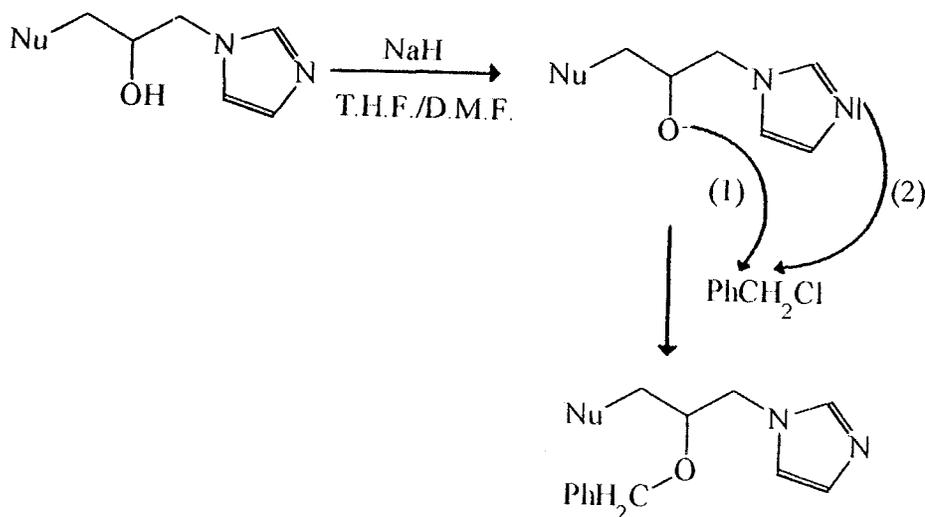
	Ar (R) -OH	Rdt (%)	Tf (°C)
3a	Phénol	84	104 - 5
3b	2-naphtol	29.5	153
3c	1-naphtol	39	129 - 30
3d	o-Vanillin	11	101 - 2
3e	3-nitrophénol	18	> 260
3f	Gaïacol	26	93 - 4
3g	o-Eugénol	51	53 - 4
3h	méthyl-phényloxime	64.6	96
3i	diphényloxime	10	153 - 6
3j	éthanol	53.6	40
3k	2-propanol	40	45
3l	3-méthyl-7-hydroxy -coumarine	10	102

L'éthérisation des alcools-imidazoles secondaires, obtenus par ouverture des époxydes, pour l'obtention de produits analogues à l'imazalil ou au miconazole, n'a pas été réussi.



Différentes bases (K_2CO_3 , KOH , T.E.A.) dans divers solvants ont été utilisées, mais nous récupérons à chaque fois le produit de départ.

Nous avons même tenté de préparer l'alcoolate correspondant à partir de l'hydruure de sodium dans un mélange T.H.F./D.M.F. et de substituer ensuite un dérivé halogéné à halogène mobile tel que le chlorure de benzyle, mais sans succès.



Pour la substitution nucléophile du dérivé halogéné, il y aurait compétition entre l'alcoolate formé (voie 1) et le doublet libre de l'atome d'azote n°3 de l'imidazole (voie 2).

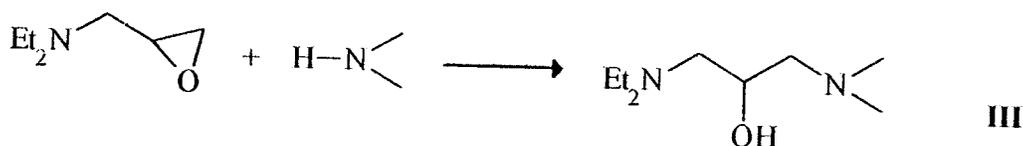
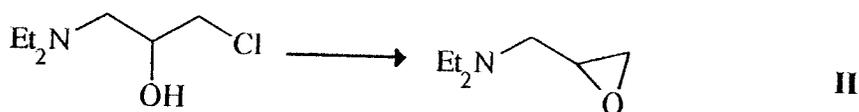
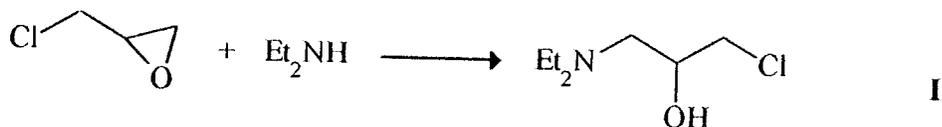
VI- REACTIVITE DES EPOXYDES :

A- Préparation des β -amino-alcools :

Les β -amino-alcools sont l'une des applications possibles de la synthèse des époxydes.

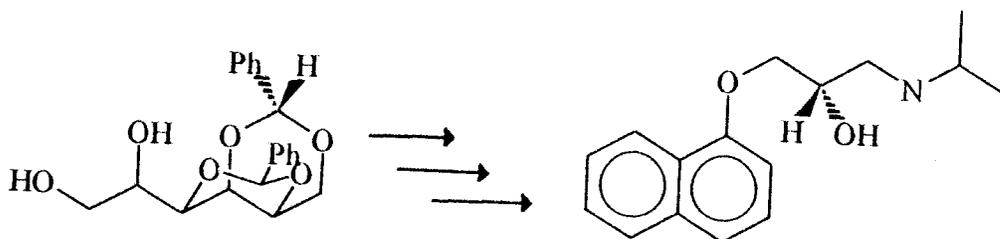


Ils constituent une grande classe de composés organiques bien connue, les approches synthétiques de ces structures reflètent leur importance dans les substances naturelles, la chimie médicinale ⁽³⁰⁾, et dans d'autres domaines. La réaction d'addition menant à l'ouverture des cycles 1,2-époxydiques avec les amines, est l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse des β -amino-alcools. La méthode la plus simple consiste à chauffer un époxyde en présence d'une amine ⁽³¹⁾. Certains β -amino-alcools ont été testés en tant que produit antimalaria ; leur préparation à partir de l'épichlorhydrine a été tentée par Droz et Cherntsov ⁽³²⁾ selon la séquence :

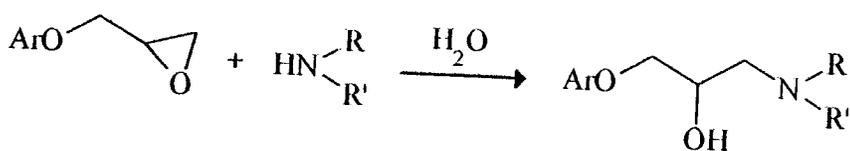


Les amino-chlorhydrines (I) intermédiaires n'ont pas été isolées. Les β -amino-alcools ont été directement préparés.

L'une des substances qui a fait l'objet de nombreuses synthèses tenant compte de la stéréochimie est le (S)-(-)-Propanolol, qui est l'isomère le plus actif, ce stéréoisomère possède des propriétés de β - bloquants ⁽³³⁾.



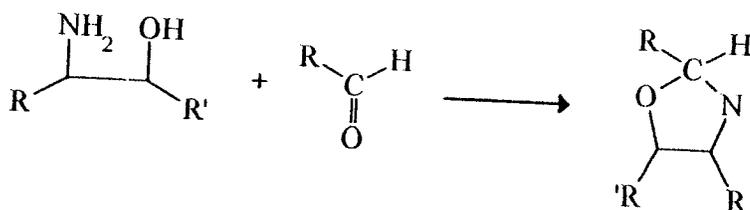
Nous avons effectué le clivage des époxydes que nous avons préparé par des amines. Le simple chauffage dans l'eau des époxydes en présence d'un léger excès d'amines, nous permet d'obtenir les β -amino-alcools correspondants.



R	R'	Rdt (%)
Et	Et	24
C ₆ H ₅	H	28

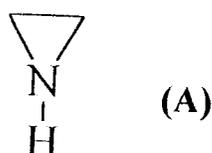
Dans ce cas l'amine utilisée joue à la fois le rôle de nucléophile, mais aussi le rôle de base.

Comme application possible des β -amino-alcools que nous avons préparés, nous envisageons de les utiliser pour bloquer des fonctions carbonyle (particulièrement d'aldéhydes) pour obtenir des oxazolines.

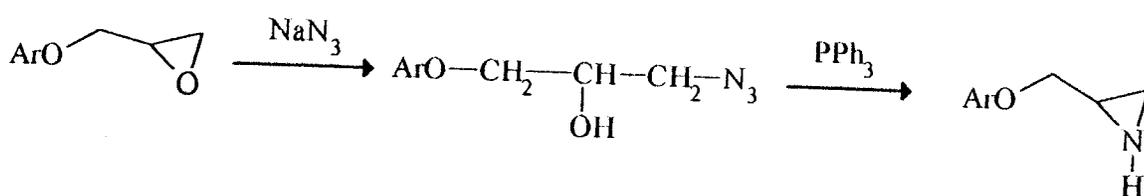


B- Préparation d'éthylènimines (aziridines) :

Parmi les composés hétérocycliques contenant l'azote, on compte les éthylènimines (A), nommés souvent : aziridines, azacyclopropanes, ou diméthylènimines ⁽³³⁾. Leurs différents modes de synthèse ont été décrits par Gabriel ^(34, 35), Marckwold ^(36, 37), Wenker ⁽⁴⁰⁾, Hoch ⁽³⁸⁾, Campbell ⁽³⁹⁾. Les aziridines peuvent être préparées à partir des amino-alcools correspondants ^(40, 41, 42), lorsqu'il s'agit d'amines primaires.



Dans notre travail, nous avons préparé les aziridines à partir d'époxydes, ce qui nous a permis d'élargir davantage l'application de ces époxydes. L'ouverture des oxiranes se fait par l'azide de sodium pour obtenir un azide, qui est de nouveau traité par la triphénylphosphine.

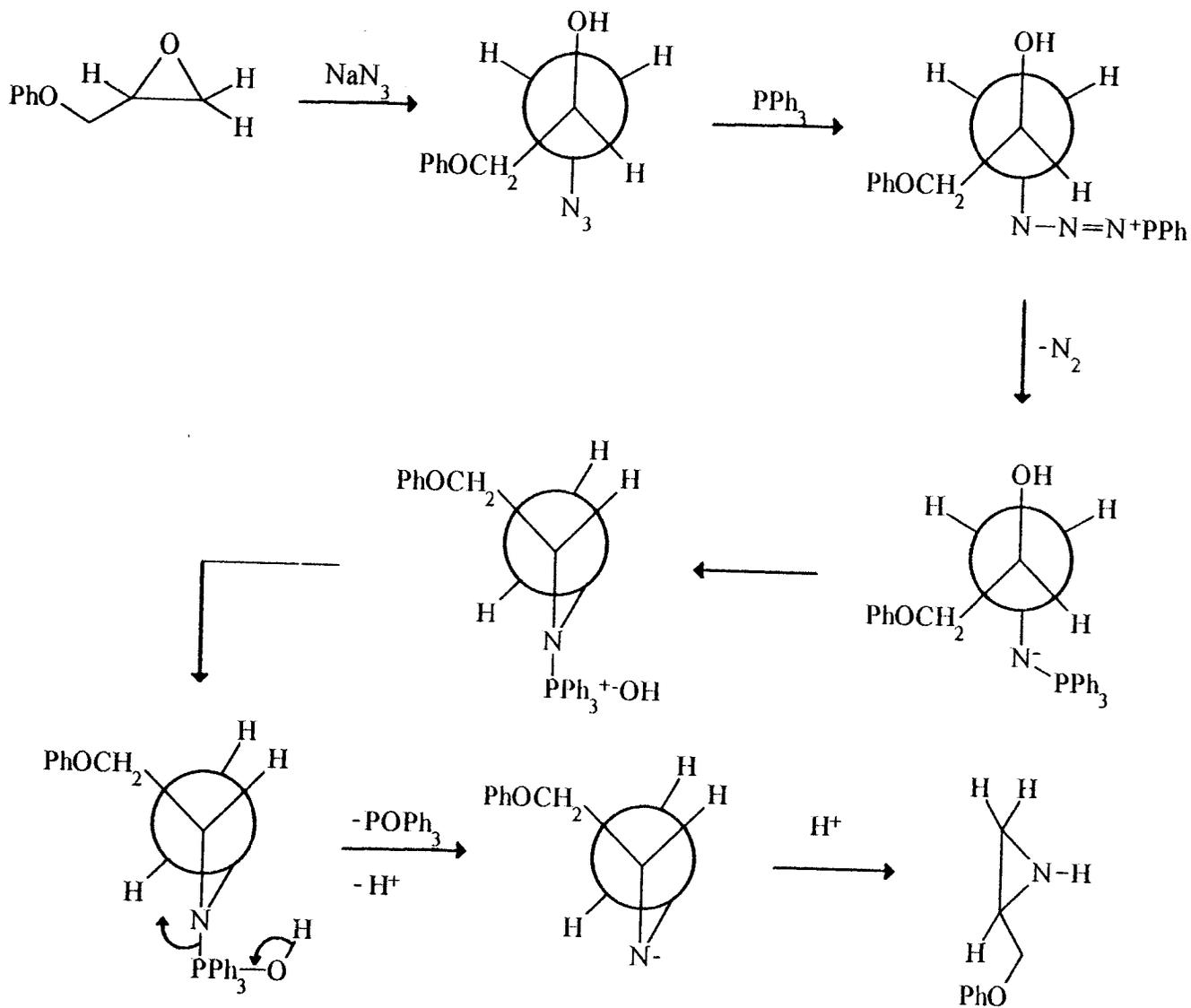


Parmi les difficultés que nous avons rencontrées lors de la préparation des aziridines nous citerons :

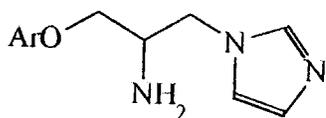
- la purification des azides que nous n'avons pas pu distiller à cause de leur instabilité (explosifs).
- la purification des éthylènimines, dans lesquelles nous retrouvons après distillation la triphénylphosphine (PPh₃) qui n'a pas réagi et l'oxyde de triphénylphosphine (POPh₃) qui est un sous-produit de réaction.

Afin d'obtenir l'aziridine pure, nous avons récupéré au cours de la distillation quelques gouttes de produit pur, en sacrifiant les rendements.

En nous inspirant d'un mécanisme similaire donné dans la littérature ^(50, 51) nous proposons le mécanisme suivant :



Les aziridines ainsi préparées pourraient constituer d'excellents précurseurs pour la préparation d'amino-imidazoles. Ce type de composés pourrait constituer une nouvelle classe de produit azolique.

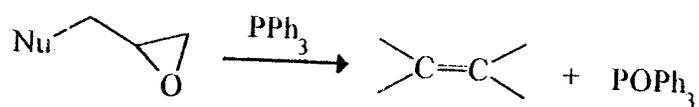


A travers les quelques essais que nous avons effectués, nous avons pu constater que les aziridines sont plus difficiles à ouvrir que leurs homologues oxiranes ; ce qui est confirmé par la littérature ⁽⁵²⁾.

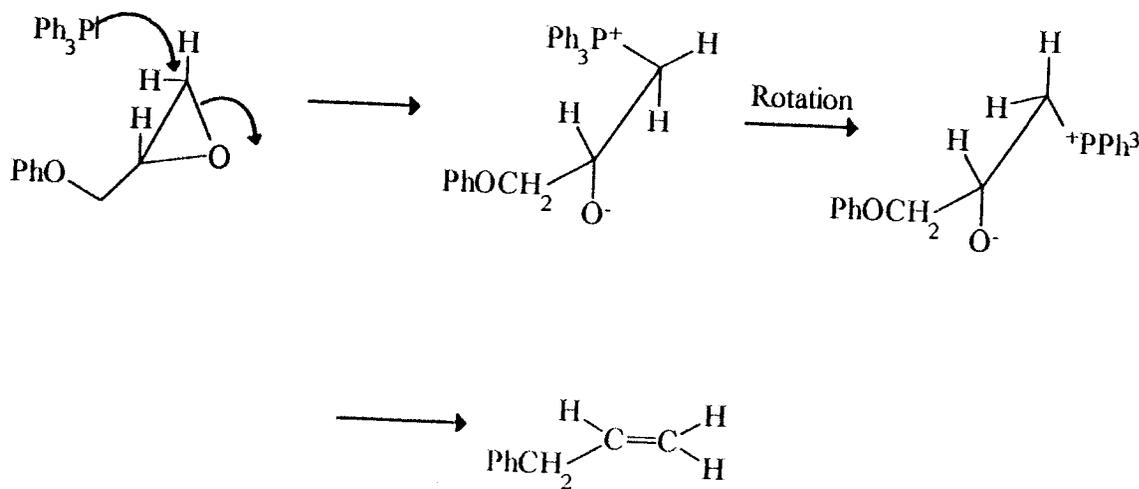
C- Préparation des alcènes :

Dans un but d'étudier la réactivité des époxydes, nous avons pu préparer certains alcènes, même si d'autres modes de préparation (déshydrohalogénéation, déshydratation, réduction d'alcynes, réaction de Wittig) sont bien connus.

Nous avons utilisé les époxydes comme matière première pour la synthèse des oléfines ⁽⁴³⁾, sous l'action de la triphénylphosphine ⁽⁴⁴⁾.

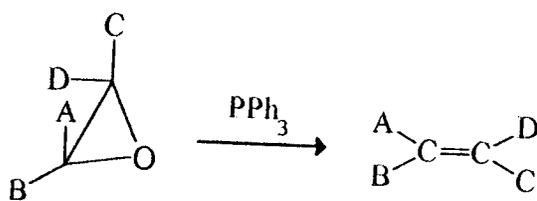


La première étape du mécanisme réactionnel est une substitution nucléophile, suivie d'une élimination, qui se fait suite à une rotation :



Remarque :

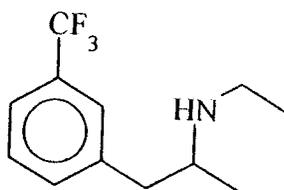
Dans le cas général :



lorsque les groupements A et C sont en cis dans l'époxyde, il deviennent trans dans l'oléfine.

Pour l'instant, aucune application n'a pu être envisagée pour les alcènes préparés à partir des époxydes.

Un travail a été déjà effectué par B. Goument, L. Duhamel et R. Maugué ⁽⁴⁵⁾, utilisant les époxydes, les alcènes, les aziridines et les amino-alcools, comme précurseurs de la Fenfluramine. Pour notre part, nous avons mis au point la synthèse de ces mêmes précurseurs de manière simple et en un minimum d'étapes.



Fenfluramine

VII- STRUCTURES COMPRENANT D'AUTRES HÉTÉROCYCLES AZOTES:

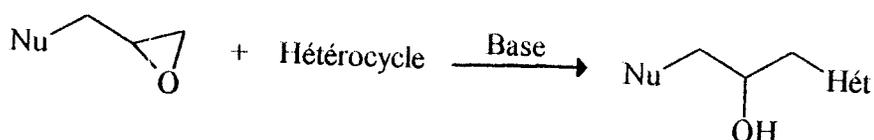
Les hétérocycles benzimidazole, benzotriazole, aminothiazole ont été synthétisés en vue de les introduire à la place de l'hétérocycle imidazole.

Les fongicides systémiques, unisites ont constitué un progrès considérable par rapport aux produits conventionnels (doses plus faibles, sélectivité accrue, donc meilleure protection et risques minimisés pour l'environnement et le consommateur, effets curatifs et non plus seulement préventifs). Mais, malheureusement, ils induisent très souvent des résistances.

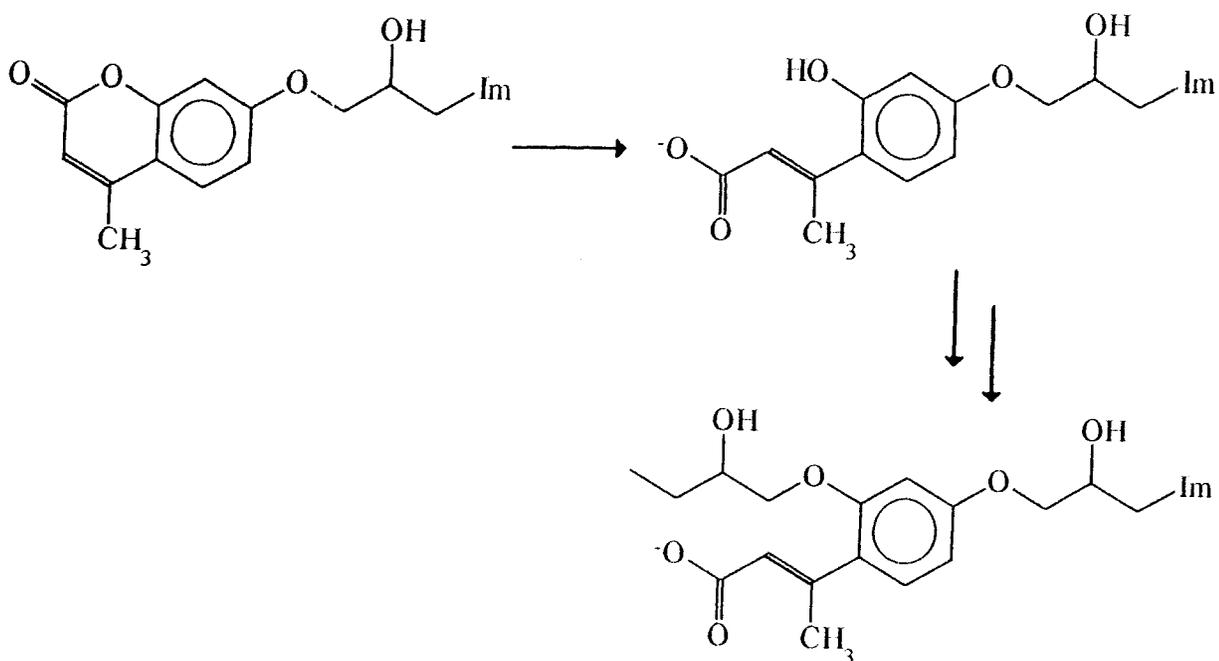
Les produits que nous avons synthétisé sont des unisites, il existe d'autres structures qui ont plus d'un site d'action.

Pour résoudre le problème d'accoutumance, il faut alterner les produits ; en rechercher sans cesse de nouveaux qui se montrent très actifs contre les souches résistantes, ceci explique le fait de remplacer l'hétérocycle imidazolique par d'autres hétérocycles susceptibles de se lier au cytochrome P-450. Nous avons pensé aussi à multiplier les sites de complexation en introduisant deux hétérocycles à la fois.

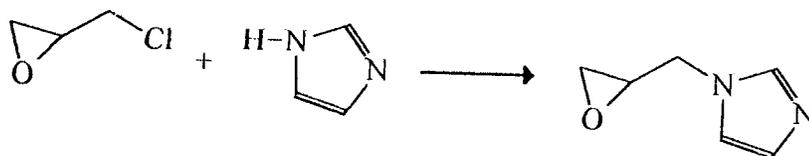
Ces substances sont elles aussi préparées à partir d'époxydes, sous l'action de l'hétérocycle en milieu basique :



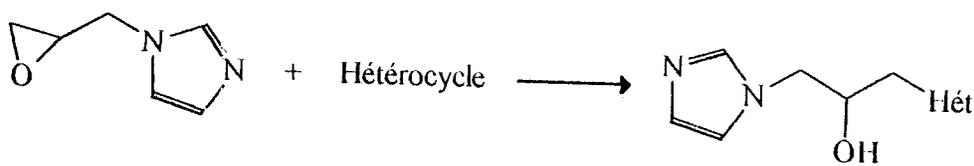
Dans la préparation des produits multisites, il faut disposer de structure chimiques ayant plus d'un site réactif tel que l'alcool-imidazole (31) qui comporte une partie lactonique dont la saponification donne naissance à un autre site d'attaque nucléophile :



D'autre part, nous avons tenté de préparer d'autres squelettes contenant deux hétérocycles à la fois. Ils ont été synthétisés à partir d'un époxyde issu de l'ouverture de l'épichlorhydrine par l'imidazole. La purification d'un tel époxyde est difficile (voire impossible).



La deuxième étape qui consisterait à introduire un hétérocycle autre que l'imidazole n'a pas donné de résultats satisfaisants. Ceci est du certainement à l'époxyde de départ que nous n'avons pas pu purifier convenablement.

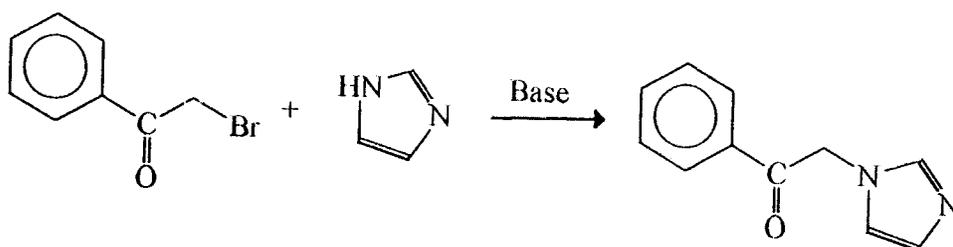


VIII- PREPARATION ET REACTIVITE DES CETONES-IMIDAZOLES:

L'autre moyen d'accéder aux alcools-imidazoles consiste à réduire une fonction cétone pour obtenir l'alcool correspondant.

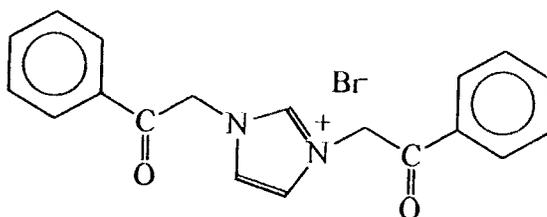
A- Préparation des cétones-imidazoles :

La substitution de l'halogène des α -halogéno-cétones par l'imidazole se fait en général, d'après la littérature, en milieu basique :

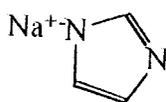


En fonction de la nature de la base, plusieurs méthodes sont décrites :

- La cétone α -bromée réagit directement avec un excès d'imidazole dans un solvant polaire, tel que l'acétonitrile ou le D.M.F., pendant vingt-quatre heures à température ambiante ^(46, 47). Dans ce cas, l'imidazole joue à la fois le rôle de nucléophile et le rôle de base. Cette technique donne des rendements moyens (45-65)%, car il y a formation du sel quaternaire sur l'azote n°3 de l'imidazole ⁽⁴⁸⁾

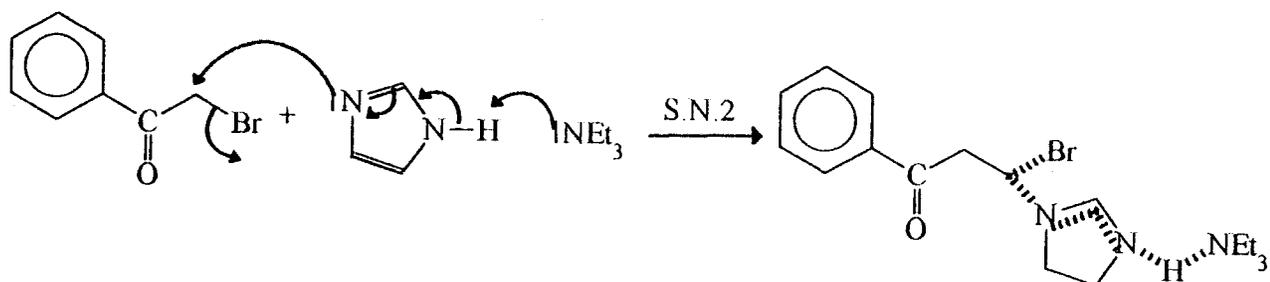


- Une autre voie d'accès aux cétones-imidazoles consiste à substituer le brome par l'anion de l'imidazole ⁽⁴⁹⁾ :



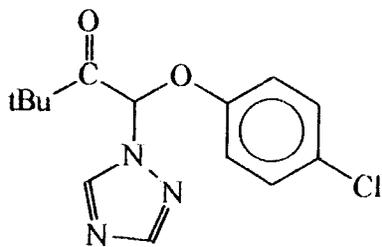
préparé à partir de l'hydrure de sodium dans un mélange T.H.F./D.M.F. Cette méthode donne, en fin de réaction, des résidus gommeux, qu'il faut à chaque fois purifier pour obtenir le produit pur.

La base que nous avons adopter pour capter l'acide bromhydrique formé au cours de la substitution du brome par l'imidazole a été la triéthylamine. La réaction se fait selon :



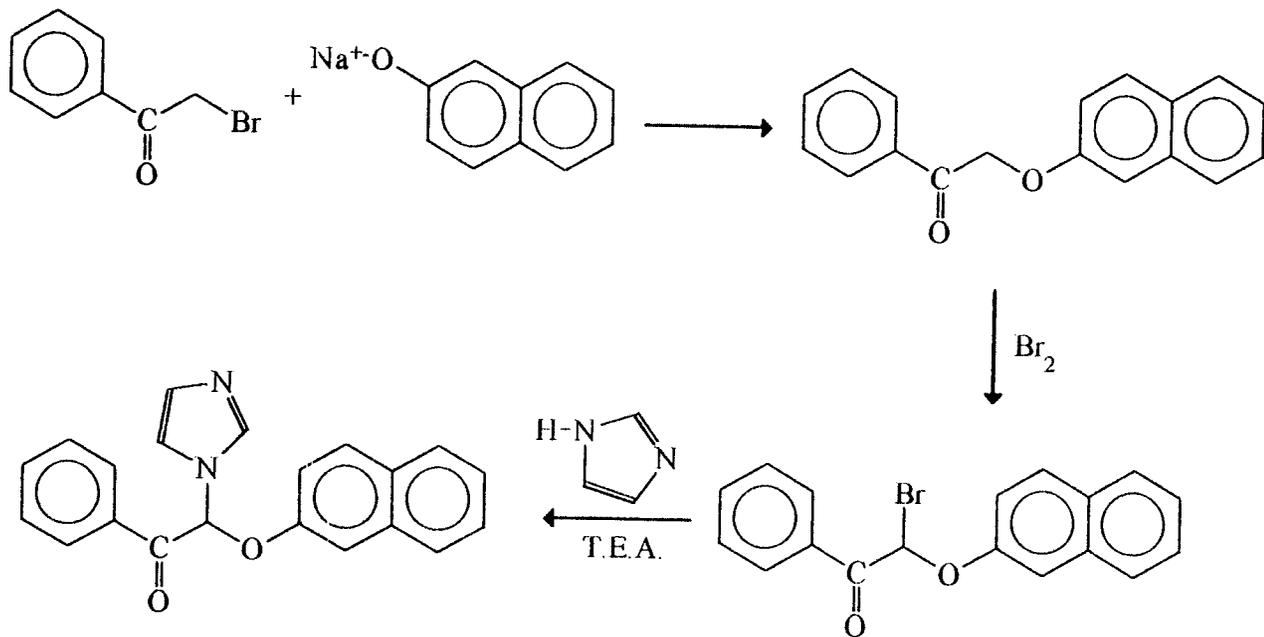
L'avantage de cette base, est qu'elle s'homogénéise parfaitement avec le milieu de la réaction (milieu organique) ; elle a un point d'ébullition assez bas (68°C), donc un excès de triéthylamine peut être retiré par simple évaporation sous vide ; de plus le sel formé : le bromure de triéthylammonium, précipite facilement dans les solvants tel que le T.H.F., l'acétone, le chloroforme, et donc peut être aisément éliminé.

Tenant compte des fongicides déjà existants en série du triazole, tel que le triadiméfon.



nous avons suivi le même schéma réactionnel (voir page 20) pour préparer en série de l'imidazole, des analogues du triadiméfon, tout en faisant varier les substituants.

Nous avons pu ainsi introduire, en plus d'un groupement aromatique, un groupement naphtolate :



Le produit de la deuxième bromation n'a pas pu être isolé. Nous avons mis un excès de triéthylamine pour capter le HBr formé lors de la bromation et pour faciliter la substitution par l'imidazole en captant une deuxième molécule de HBr.

Le même mode opératoire a été adopté pour la séquence suivante, où nous avons tenté d'inverser la position des substituants par rapport aux triadiméfon ; c'est à dire que nous effectuons une première substitution de l'acétophénone α -bromée par le tertiobutylate, puis nous introduisons l'hétérocycle imidazole après avoir bromé de nouveau.

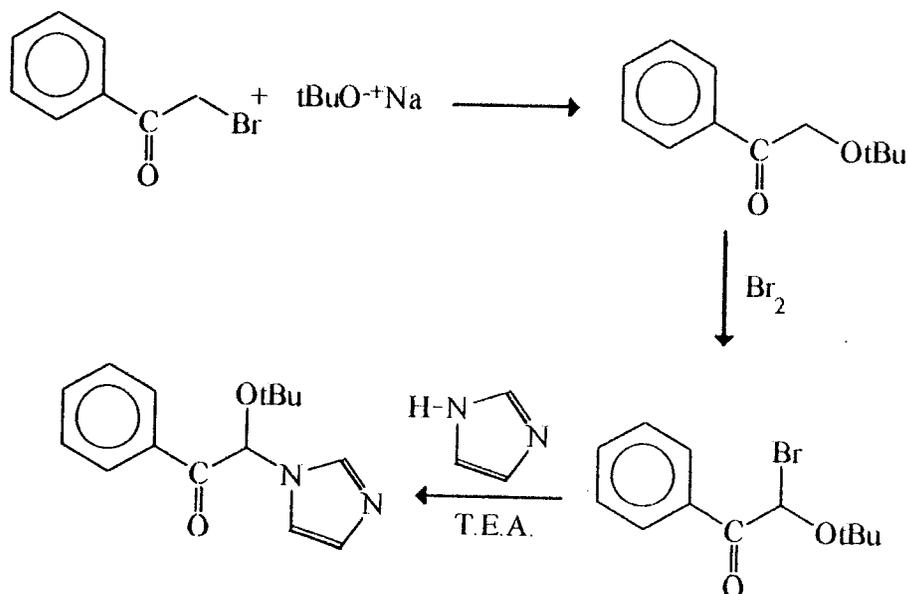
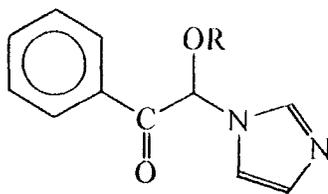


Tableau F

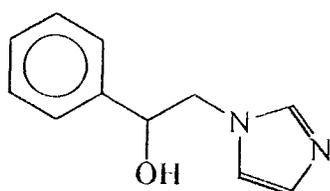


ROH	Rdt (%)	Tf (°C)
2-naphtol	50	—
Tertiobutanol	46	—

B- Réactivité des cétones-imidazoles :

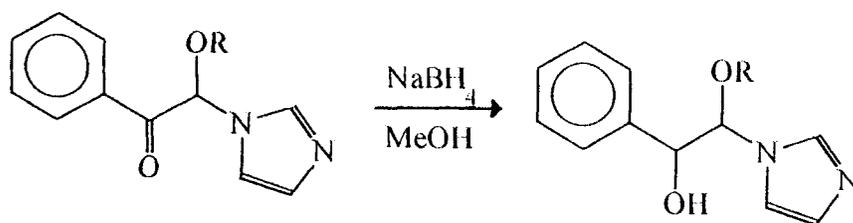
1-Préparation d'alcools-imidazoles :

Les alcools-imidazoles secondaires du type :

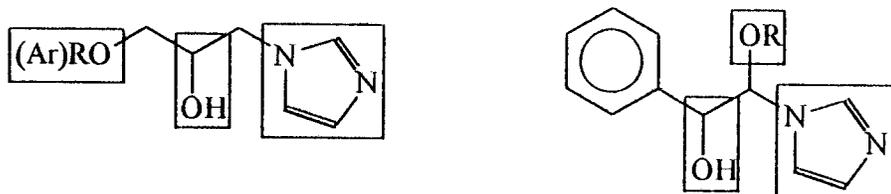


sont décrits dans la littérature ^(6, 7, 8). Ils sont obtenus avec des rendements satisfaisants par réduction des cétones-imidazoles avec le NaBH_4 dans le méthanol.

De façon similaire, nous projetons de réduire les cétones-imidazoles (analogues du triadiméfon) pour obtenir des alcools-imidazoles secondaires (analogues du triadiménol).

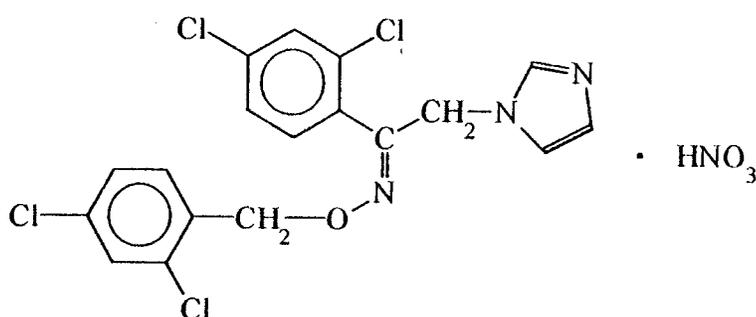


Nous retrouvons dans la structure de ces alcools-imidazoles des analogies de fonction avec les alcools-imidazoles secondaires préparés précédemment à partir des époxydes (voir page 18).

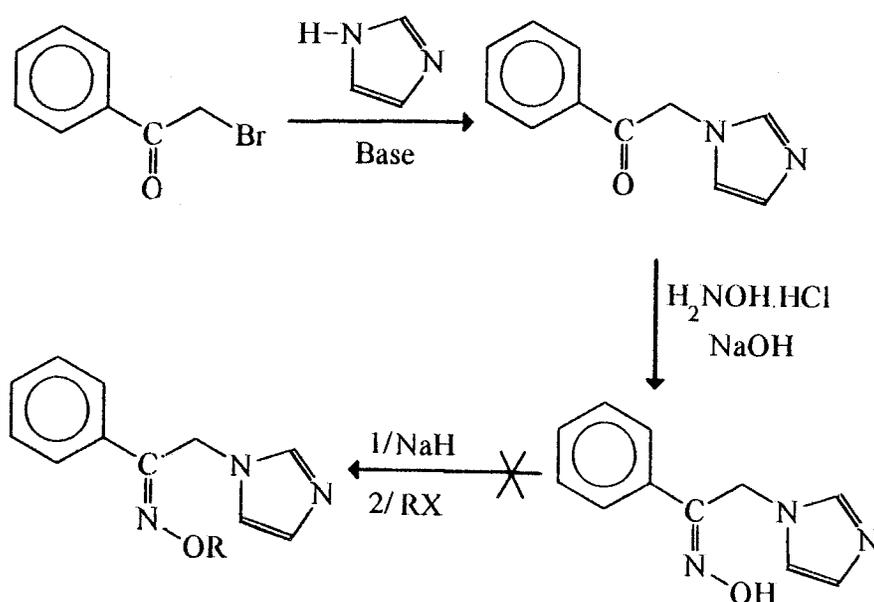


2-Préparation d'oxime-imidazole :

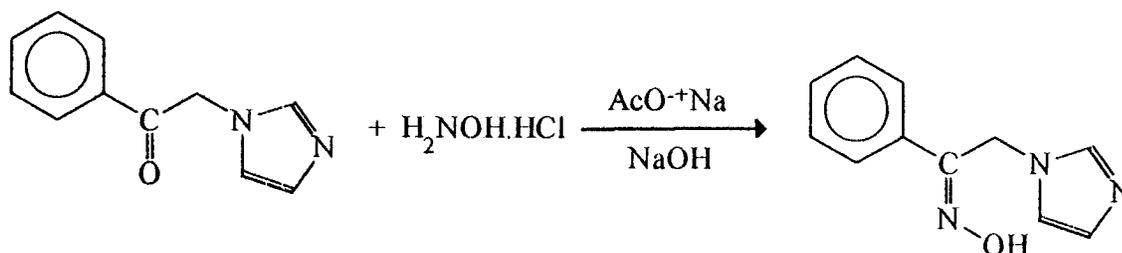
Toujours dans l'esprit de synthèse de produits analogues à des produits déjà connus, nous avons tenté de préparer l'analogue de l'oxiconazole⁽⁵³⁾.



Nous avons préparé l'oxime de cette cétone-imidazole en projetant de bloquer la fonction OH de l'oxime par un halogénure d'alkyle.



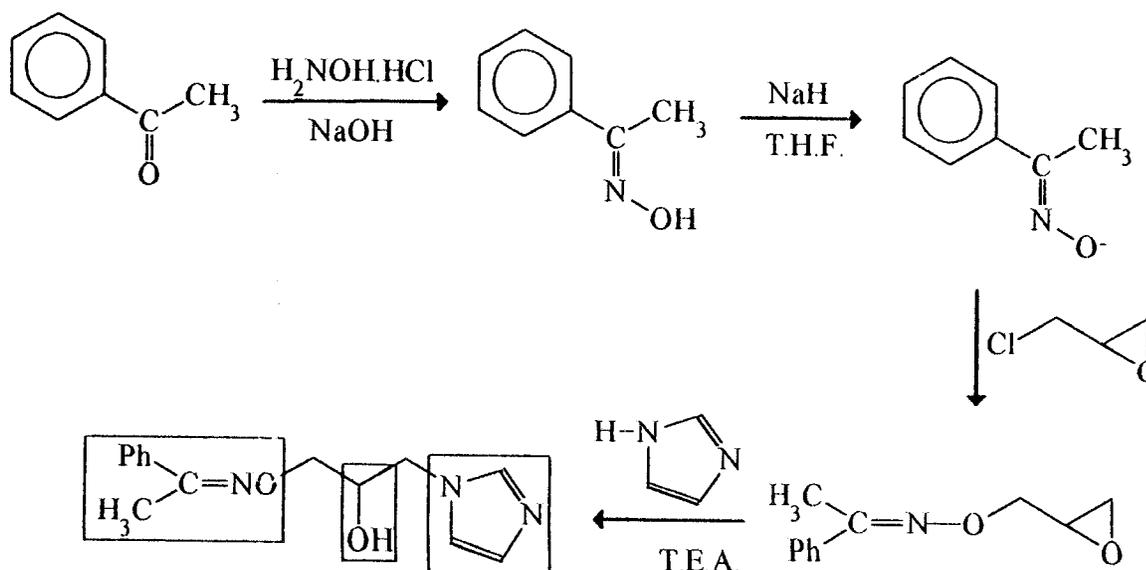
L'oximation a été effectuée d'une manière classique ⁽¹⁵⁾ par action du chlorhydrate d'hydroxylamine ($\text{H}_2\text{NOH.HCl}$) sur la cétone-imidazole, en milieu basique (NaOH), ou en milieu tampon (AcO^-Na^+).



L'oximation en milieu basique (NaOH) conduit à de meilleurs résultats.

D'autre part, diverses méthodes de blocage ont été tentées. Tout d'abord, nous avons pensé à former le dérivé sodé de l'oxime par traitement à l'hydrure de sodium, puis à faire réagir celui-ci sur un dérivé halogéné ($\text{Cl-CH}_2\text{-Ph}$), une fois dans le T.H.F., puis dans un mélange T.H.F./D.M.F (1/1). Le problème auquel nous avons été confronté à chaque fois est la compétition pour la substitution entre le dérivé sodé de l'oxime et le doublet libre de l'atome d'azote n°3 de l'imidazole.

Devant les difficultés que nous avons eues pour bloquer la fonction ($-\text{OH}$) des oximes, nous avons préparées des oximes bloquées à partir d'époxydes en suivant le même schéma réactionnel que la préparation des alcools-imidazoles secondaires (cf chap II/V).



Nous remarquons, que nous n'avons pas exactement la même structure que les oximes bloquées que nous voulions préparer, mais nous avons une fonction oxime bloquée, une fonction alcool secondaire et un hétérocycle imidazole.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – G.Jäger, K.H.Büchel, DOS 1940 626, (1969), Bayer A.G.Inv..
- 2 – W.Draber, E.Regel, DOS 2009 020, (1971), Bayer A.G.Inv..
- 3 – K.H.Büchel, W.Draser, DOS 1940 628, (1971), Bayer A.G.Inv..
- 4 – K.H.Büchel, W.Draser, E.Regel et M.Plempel, *Drugs made in Germany* 1972, 15, 79-94.
- 5 – F.Maier, H.Mildenberg, *Angew. Chem.* 1980, 92, 129.
- 6 – DOS 2610 022, (1975), I.C.I.
- 7 – L.Zirngibl, J.Fischer, K.Thiele, E.P. 8804, (1979), Siegfried A.G.Inv..
- 8 – W.Draber, K.H.Büchel, P.E.Frohberger, W.Brandes, DOS 1981, 2931 755, Bayer A.G.Inv..
- 9 – K.Gutsche, F.W.Kohlmann et P.Scharwächte, DOS 2549 798, (1975), Nordmark Inv..
- 10 – E.H.Pommer, K.Gutsche et Y.Hartleben, DOS 2652 313, (1976), BASF A.G.Inv..
- 11 – Y.Funaka et Coll., Jap.Pat. J 53 130 661, (1977) Sumitomo, *Chem. Co. Inv.*
- 12 – W.Krämer, K.H.Büchel, W.Brandes et P.E.Frohberger, DOS 3032 326, (1980) Bayer A.G.Inv..
- 13 – W.Meisler, K.H.Büchel, W.Krämer, F.Grewe, DOS 2201 063, (1972) Bayer A.G.Inv..
- 14 – C.Stölzer, W.Krämer, K.H.Büchel, W.Meiser, DOS 2406 665, (1974) Bayer A.G.Inv..
- 15 – Organic Syntheses, Vol I, page 127.
- 16 – O.Halpern et C.Djerassi, *J.A.C.S.* 1959, 81, 439.
- 17 – T.Okamoto, T.Kakinami, T.Nishimura, I.Hermawan et S.Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 1731-1733.
- 18 – Organic Syntheses, Vol II, page 65.
- 19 – Organic Syntheses, Vol III, page 106.
- 20 – G. J. Beaudoin, E. Flamand, *Chimie Organique Experimentale.*, Modulo Editeur (1980).
- 21 – Organic Syntheses, Vol III, page 281.
- 22 – E.Fourneau et I.Ribas, *Bull. Soc. Chim.* 1926, 39, 1584.
- 23 – M.B.Karash et W.Nudenberg, *J.Org.Chem.* 1943, 8, 189.
- 24 – H.Schulz, *Pharmazie* 1968, 23 (5), 240-242.
- 25 – Organic Syntheses, Vol II, page 70.
- 26 – R.Huisgen, *Angew. Chem. Internat. End.*, 1977, 16, 572-585.
- 27 – J.Y.Sanchez : thèse de doctorat de 3^{ème} cycle, Montpellier 1972.

- 28 – D.Benrabah : thèse de magister, USTHB Alger, 1988.
- 29 – A.Bouyacoub, Y.Jeau. Volatron., *J.Molec.Struc. (Theochem)*, 1996, 371, 51-57.
- 30 – Goodman and Gilman's, « The Pharmacological Basis of Therapeutics », 6th ed, Goodman, L.S. ; Gilman, A., *Eds, MacMillan* ; New-York, 1980.
- 31 – Möller, F. in « Methoden der Organischen Chemie (Hauben-Weyl) », 4th ed ; Vol 11/ 1 ; Müller, E.Ed., *Thieme. Verlag.*, Stuttgart, 1957, pp 311-326 ; M.Mousseron, J.Jullien, Y.Jolchine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1952, 757 ; Deyrup, J.A ; Moyer, C.C., *J.Org. Chem* 1969, 34, 175., P.A.Crooks, R. Szyndler., *Chem. Ind. (London).*, 1973, 1111.
- 32 – Drozdov and Cherntsov, *J.Gen.Chem. U.S.S.R.*, 1934, 4, 969.
- 33 – Howe.R., *J.Med.Chem.*, 1968, 11, 1118.
- 34 – Patterson and Capell, *The Ring Index, Rein.Pub.Co.*, New-York, 1940.
- 35 – Gabriel, *Ber.* , 1888, 21, 1049.
- 36 – Gabriel and Stelzner, *Ber.*, 1895, 28, 2929.
- 37 – Howard and Marck, *Ber.*, 1899, 32, 2036.
- 38 – Wenker, Hoch, *Compt. Rend.*, 1935, 198, 1865.
- 39 – Campbell et al., *J.Org. Chem.*, 1943, 8, 103; 1944, 9, 184.
- 40 – Wenker, *J.Am.Chem.Soc.*, 1935, 57, 2328.
- 41 – Cairns, *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 871.
- 42 – I.Okada, K.Ichimura, R.Sudo., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1970, 43, 1185.
- 43 – Wong ; Fock ; *Wong Heterocycles*, 1987, 26, 1345-1382.
- 44 – Wittig ; Haag., *Chem.Ber.*, 1955, 88, 1654.
- 45 – B.Goument, *Nouvelles Synthèses de la Fenfluramine*, Thèse ès Sciences, Université de Rouen, (4 juin 1988).
- 46 – E.F.Godefroi, J.Herres, J.Van Cutsem, P.A.J. Janssen, *J.Med.Chem.*, 1969, 12, 784.
- 47 – G.Mixich, K.Thiele, *Arzneim. Forsch.* 1979, 29, 1510.
- 48 – D.R.Chapman et L.Bauer, *J.Heterocyclic Chem.*, 1990, 27, 2053.
- 49 – A.R.Patel et J.F.Oneto, *J. Pharm. Sci.* 1963, 52, 588.
- 50 – A.Hassner and J.E.Galle, *J.Am.Chem.Soc.*, 1970, 92, 3733.
- 51 – H.Staudinger and M.Meyer, *Helv.Chim.Acta*, 1919, 2, 635.
- 52 – K.Belhayara : Thèse de magister, Université ES-SENIA ORAN, 1998.
- 53 – G.Mixich, K.Thiele et J.Fischer, *E.P.* 5794 (1978) Siegfried A.G.Inv..

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale.

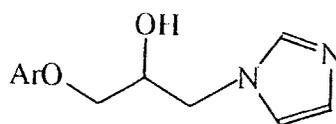
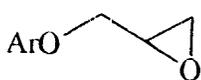
Au cours de ce travail, nous avons mis au point de manière simple et efficace diverses préparations d'époxydes et de composés contenant l'hétérocycle imidazole et d'autres hétérocycles azotés, tout en respectant les facteurs qui jouent un rôle primordial pour une bonne activité fongicide.

Nous avons également étudié la réactivité de ces époxydes qui nous ont permis de préparer des éthylénimines, des β -amino-alcools et des alcènes.

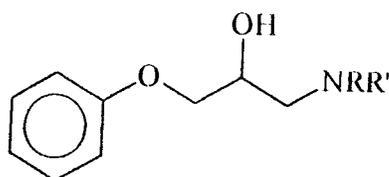
Dans le même ordre d'idée, des cétones-imidazoles et des oximes-imidazoles ont été préparées.

Certains époxydes et alcools-imidazoles secondaires ont pu être préparés par plusieurs méthodes de synthèses, faisant appel à des bases différentes.

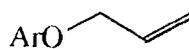
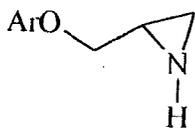
Pour cela, nous avons cherché à améliorer les techniques de substitution nucléophile en fonction de la base utilisée.



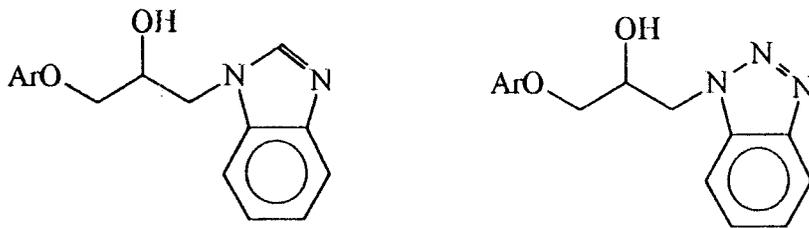
La condensation d'amines (primaire et secondaire) sur les époxydes nous a permis d'aboutir aux β -amino-alcools correspondants.



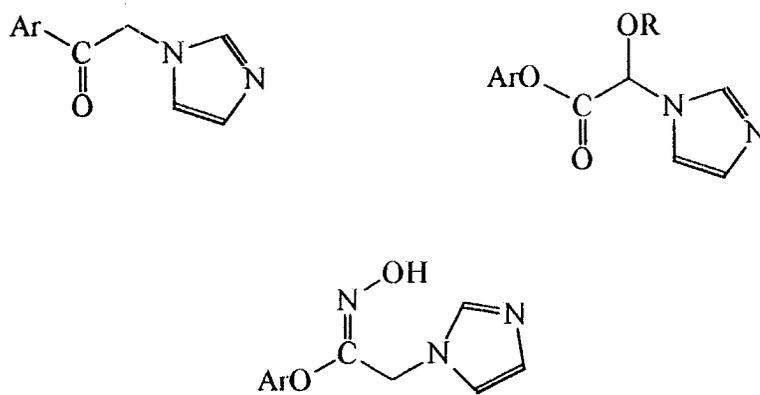
Toujours dans le cadre de l'étude de la réactivité des époxydes, nous avons mis au point la synthèse d'éthylénimines (aziridines), qui résultent de la condensation des oxiranes avec l'azide de sodium, puis traitement avec la triphénylphosphine. Les alcènes résultent de l'action de la triphénylphosphine sur les époxydes.



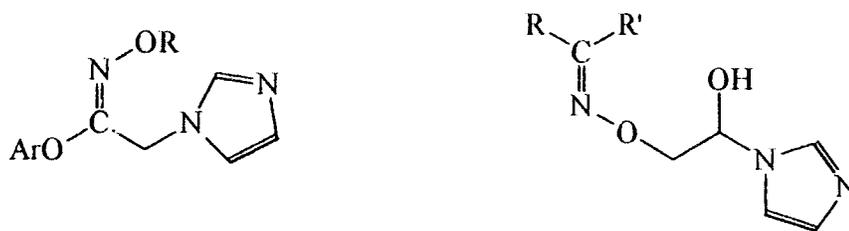
D'autre part, nous avons préparé des alcools contenant d'autres hétérocycles azotés : benzimidazole et triazole.



En vue de synthétiser d'autres molécules comprenant l'hétérocycle imidazole, des cétones-imidazoles ainsi que leurs oximes correspondantes ont été préparées à partir d' α -halogénéocétone. La bromation permettant d'obtenir les α -bromocétone a également fait part de ce travail.



La réactivité des cétones-imidazoles a été passée en revue : l'oximation, puis le blocage des oximes, ont été réussis partiellement. Nous avons contourné les difficultés rencontrées lors du blocage des oximes en préparant des oximes bloquées à partir des époxydes pour aboutir, après traitement par l'imidazole, à des structures imidazoliques contenant une fonction oxime bloquée.



Le domaine des fongicides azoliques reste très vaste ; nous espérons contribuer à travers ce modeste travail à trouver de nouvelles molécules dont l'activité serait plus intéressantes.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

1-Températures de fusion :

Tous les points de fusion ont été mesurés sur Banc-Köfler avec une incertitude de ($\pm 2^{\circ}\text{C}$).

2-Chromatographie sur couche mince :

L'évolution des réactions, ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince. Divers éluants ont été utilisés. Les composés sont révélés sous irradiations UV et/ ou dans l'iode.

3-Infra-Rouge :

Les spectres infrarouge, ont été obtenus sur un appareil « Infrared Spectrophotometer PYE UNICAM SP3 - 100 » dans le chloroforme, avec deux types de conditionnement de l'échantillon ; en pastilles de KBr, ou en solution entre deux fenêtres de KBr.

4-Résonance Magnétique Nucléaire :

Les produits obtenus sont été identifiés par Résonance Magnétique Nucléaire dans le chloroforme deutéré et le D.M.S.O. d_6 , sur un Hitachi Perkin Helmer-R 600. Les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m., le tétraméthylsilane servant de référence. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; m, multiplet ou massif. Les données spectrales en R.M.N. ^1H sont représentées dans l'ordre : déplacement chimique - multiplicité - nombre de protons et attribution.

Comme tout travail de synthèse organique, le nôtre a nécessité la purification de certains solvants tels que l'éthanol et l'éther.

La purification de l'éthanol :

L'éthanol pur est très souvent utilisé en synthèse organique. Pour ceci, on introduit dans un ballon de trois litres, deux à deux litres et demi d'éthanol et 500g d'oxyde de calcium, séché auparavant. Munir le ballon d'un réfrigérant ainsi qu'une garde de CaCl_2 ; le mélange est porté au reflux pendant six heures. Puis laisser reposer toute une nuit. Une distillation est ensuite effectuée, et l'éthanol récupéré est conservé dans un flacon sec, bien fermé.

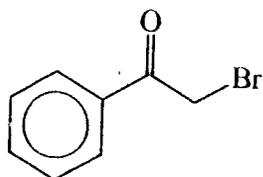
La purification de l'éther :

L'éther anhydre est lui aussi nécessaire pour la synthèse organique, son obtention consiste à mettre en contact, l'éther diéthylique commercial, quelques morceaux de sodium et une petite quantité de benzophénone. Chauffer jusqu'à obtention d'une coloration bleu, poursuivre le reflux pendant une heure, laisser refroidir, puis distiller. L'éther récupéré est gardé sur du sodium effilé jusqu'à son utilisation.

I- SYNTHÈSE DE COMPOSÉS PRÉCURSEURS:

1-Préparation de la 2-bromoacétophénone :

Certaines α - bromocétones sont commerciales. Elles peuvent toutefois être préparées à partir des cétones méthylées correspondantes selon la technique décrite dans « Organic Synthesis » ⁽¹⁾. Cependant, nous avons été amenés à modifier le mode opératoire afin d'obtenir de meilleurs résultats.



A l'acétophénone (1 mole, 120 g), en solution dans le chloroforme et refroidit à 0 °C, on ajoute goutte à goutte le brome (1 mole, 160g, 52 ml) dilué dans le chloroforme. L'addition du brome est contrôlée de manière à avoir une décoloration spontanée.

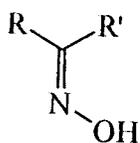
La réaction est poursuivie à température ambiante pendant une à deux heures, puis l'acide bromhydrique formé est neutralisé par du carbonate de potassium. La phase organique, est lavée plusieurs fois à l'eau, puis à l'eau saturée en NaCl, et enfin une fois le solvant éliminé, le produit brut est obtenu sous forme de cristaux lacrymogènes que l'on lave avec un minimum de méthanol froid.

Rdt = 70%

$T_f = 50\text{ °C}$

$T_f(\text{litt}) = 51\text{ °C}$.

2- Préparation des oximes : ⁽²⁾

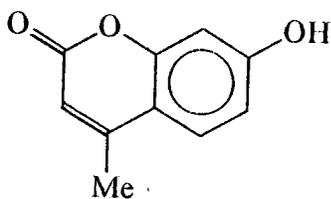


Dans un ballon, on introduit le composé carbonyle (1 éq), l'hydroxylamine (1,03 éq), et l'éthanol, on ajoute de la soude (3,5 éq) dissoute dans l'eau. Le mélange réactionnel est

porté au reflux, sous agitation pendant une heure. Après avoir refroidi la solution, on neutralise avec de l'acide chlorhydrique, le précipité formé est filtré sur büchner.

R	R'	Rdt (%)	T _f (°C)	T _f (litt) (°C)
C ₆ H ₅	CH ₃	85	59-60	60
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	92	145	144
C ₆ H ₄ (NMe ₂)	H	94	74-5	—

3-Préparation de la 4-méthyl-7-hydroxy-coumarine : ⁽³⁾



On introduit 180 ml d'acide sulfurique dans un tricol muni d'un réfrigérant, un thermomètre et d'une ampoule à addition, qui contient 20 g de résorcinol (0,18 mole) et 23,6 g d'acétoacétate d'éthyle (0,18 mole). L'addition se fait à une température inférieure à 10 °C. La réaction est poursuivie à température ambiante sous agitation durant environ douze heures. Sous vive agitation on ajoute de la glace dans le ballon. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau froide, puis solubilisé dans une solution de soude (5%), à laquelle on ajoute de l'acide sulfurique dilué (1/10) jusqu'à pH neutre, le précipité qui apparaît est filtré sous pression réduite, lavé de nouveau à l'eau froide et séché.

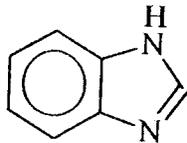
Rdt = 60%

T_f = 188 °C

T_f (litt) = 185 °C.

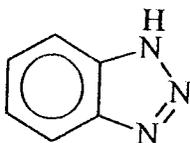
4 – Préparation d'hétérocycles :

La plupart des hétérocycles azotés sont commercialisés ; dans notre travail, il a été nécessaire d'en préparer quelques uns (benzimidazole – benzotriazole).

a-Benzimidazole : ⁽⁴⁾

Dans un ballon, l'orthophénylène diamine (0,055 mole, 6g) est traitée avec l'acide formique (0,083 mole, 3,14 ml) (90 %). Le mélange est chauffé à 100 °C pendant deux heures. Après refroidissement, une solution de soude à 10% est ajoutée doucement en agitant jusqu'à pH neutre. Le solide obtenu est filtré sur büchner, et lavé à l'eau froide, après séchage, on récupère le benzimidazole.

Rdt = 64 %

 $T_f = 172\text{ °C}$ $T_f(\text{litt}) = 170-172\text{ °C}$.b-Benzotriazole : ⁽⁵⁾

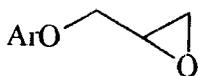
Dans un ballon, on place 1g (1éq) d'orthophénylène diamine, 11,5 ml (2éq) d'acide acétique glacial, et 30 ml d'eau, en chauffant légèrement, une solution claire est obtenue, en suite le bécher est placé dans un bain de glace, et le contenu est refroidi à 5 °C (effet thermique). Une solution froide de 75 g de nitrite de sodium dans 120 ml d'eau est additionnée d'un seul coup, le mélange agité devient vert foncé, la température s'élève rapidement jusqu'à atteindre 70-80 °C, la coloration de la solution vire vers un rouge clair qu'on laisse reposer pendant une heure à température ambiante. L'huile qui en résulte est placée dans un bain de glace sous agitation durant trois heures ; le solide obtenu est filtré sur büchner, et lavé plusieurs fois à l'eau froide. Le benzotriazole est séché à l'air. (70 %, 65 °C).

Rdt = 70 %

 $T_f = 65\text{ °C}$ $T_f(\text{litt}) = 66-67\text{ °C}$.

II- SYNTHÈSE DES EPOXYDES:

Les époxydes qui ont fait la base de notre sujet, ont été préparés à partir de l'épichlorhydrine ⁽⁶⁾ qui est un oxirane commercial. Cependant, nous avons été amenés à suivre divers modes opératoires afin d'obtenir de meilleurs résultats. Nos essais sont indiqués ci-après.



Procédé A :

Le procédé qui a donné un produit pur consiste à introduire dans un bicol, du sodium (0,02 mole, 0.5g) et l'éthanol, laisser sous courant d'azote, jusqu'à épuisement total du sodium. On y ajoute l'alcool aromatique (0,025 mole) afin de former l'anion sodique correspondant, auquel, on additionne l'épichlorhydrine (0,05 mole, 4 ml) à froid. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante durant environ vingt-quatre heures. Le sel formé au cours de la réaction (NaCl) est filtré, le maximum de solvant est chassé. Le produit est extrait au chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium ; après évaporation du solvant, une distillation sous pression réduite mène au produit pur.

En ce qui concerne les alcools aliphatiques, il suffit de mettre en contact le sodium (0,02 mole), et l'alcool correspondant, en agitant sous courant d'azote, jusqu'à formation du sel sodique, puis on ajoute l'épichlorhydrine (0,05 mole) à froid, l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant vingt-quatre heures.

Procédé B :

Dans un ballon, on dissout de la soude en pastilles ($2,34 \cdot 10^{-2}$ mole) dans l'eau. Le dérivé phénolique choisi ($2,12 \cdot 10^{-2}$ mole) est additionné. Il se solubilise immédiatement avec un léger effet thermique. L'épichlorhydrine (0,127 mole) est ajoutée au mélange réactionnel ; l'agitation est poursuivie à température ambiante durant vingt-quatre heures. La phase organique est alors extraite trois fois au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le résidu huileux obtenu est distillé sous pression réduite.

Procédé C :

L'épichlorhydrine et l'alcool sont agités dans la triéthylamine pendant environ vingt-quatre heures. La solution résultante est traitée comme précédemment.

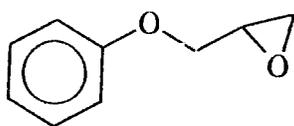
Procédé D :

Cette même manipulation a été effectuée avec du carbonate de potassium comme base.

Procédé E :

Une cinquième méthode a consisté à former l'anion du dérivé phénolique. A une suspension de l'hydruire de sodium (0,12 mole) dans le tétrahydrofurane, on additionne goutte à goutte, sous courant d'azote, une solution d'alcool (0,1 mole) dans le T.H.F. L'échange est terminé par un chauffage au reflux du T.H.F. pendant trentes minutes. Après refroidissement de la solution, on ajoute l'épichlorhydrine (0,8 mole). La réaction est poursuivie à température ambiante pendant vingt-quatre heures. On filtre alors le sel formé, et on ajoute du chloroforme. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est distillée sous vide.

1a- 3-phénoxy-1,2-époxypropane



$C_9H_{10}O_2$

$M = 150,18 \text{ g/mol}$.

Rdt (%) = 54 %

$T_{cb} = 138 \text{ °C/ } 08 \text{ mmHg}$.

$T_{cb} \text{ (litt)} = 138 \text{ °C/ } 03 \text{ mm Hg}$.

$R_f = 0,69, CHCl_3$.

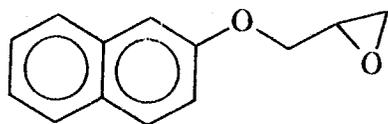
I.R (cm^{-1}) :

1490-1590 (cycle aromatique) ; 1250-800 (époxyde).

R.M.N.¹H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

2,60-3,00 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 3,20-3,50 (m, 1H, CH époxyde) ;
3,80-4,40 (m, 2H, O - CH_2 éther) ; 6,93-7,17 (m, 5H, C_6H_5).

1b- 3-(2-naphtoxy)-1,2-époxy propane



$C_{13}H_{12}O_2$ $M = 200$ g/mol.

Rdt = 12,5 %

$T_f = 60 - 61$ °C.

$R_f = 0,15$, hêptane/ $CHCl_3$ (5/ 95).

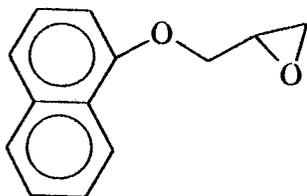
I.R. (cm^{-1}) :

1501-1580 (cycles aromatiques) ; 1265-835-902 (époxyde).

R.M.N.¹H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

3,50-3,82 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 3,95-4,35 (m, 3H, CH époxyde et CH_2 éther) ;
7,10-7,71 (m, 7H, $C_{10}H_7$).

1c- 3-(1-naphtoxy)-1,2-époxy propane



$C_{13}H_{12}O_2$ $M = 200$ g/mol.

Rdt = 36 %

$T_{eb} = 190 - 194$ °C/ 3 mmHg.

$T_{cb} = 190 - 194 \text{ } ^\circ\text{C} / 3 \text{ mmHg}$.

$R_f = 0,48, \text{CHCl}_3 (100 \%)$.

I.R. (cm^{-1}) :

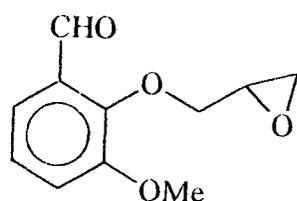
1504-1554 (cycles aromatiques) ; 1263-870 (époxyde).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

2,80-2,97 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 3,04-3,60 (m, 1H, CH époxyde) ;

4,20-4,54 (m, 2H, CH_2 éther) ; 7,52-8,41 (m, 7H, C_{10}H_7).

1d- 3-(1'-formyl-3'-méthyl) phénoxy-1,2-époxy propane



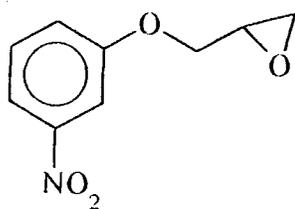
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ $M = 208 \text{ g/mol}$.

Rdt = 33 % (produit brut).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

3,68 (s, 3H, OMe); 4,00-4,15 (m, 2H, CH_2 époxyde); 4,30-4,47 (m, 1H, CH époxyde);
4,60-5,08 (m, 2H, CH_2 éther); 6,03-6,95 (m, 3H, C_6H_3); 7,15-7,36 (m, 1H, CHO).

1e- 3-(m-nitro)-phénoxy-1,2-époxy propane.



$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ $M = 195 \text{ g/mol}$.

Rdt = 18 %

$T_f = 103 - 104 \text{ } ^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,14$, CHCl_3 (100 %).

I.R. (cm^{-1}) :

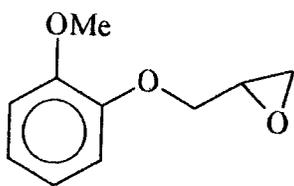
1478-1520 (cycle aromatique) ; 1250-904-863 (époxyde).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,80-2,03 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 4,00-4,23 (m, 3H, CH époxyde et CH_2 éther) ;

7,17-7,47 (m, 3H, C_6H_3).

1f- 3-(o-méthoxy) phénoxy-1,2-époxy propane.



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $M = 180 \text{ g/mol}$.

Rdt = 32 %

$T_{\text{ab}} = 150 - 152 \text{ } ^\circ\text{C} / 1 \text{ mm Hg}$.

$R_f = 0,50$, CHCl_3 .

I.R. (cm^{-1}) :

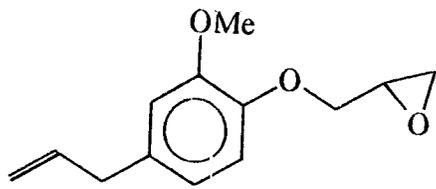
1469 – 1555 (cycle aromatique) ; 1264-963-867 (époxyde).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

2,60-2,85 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 3,13-3,41 (m, 1H, CH époxyde) ;

3,84 (s, 3H, OMe). 4,00-4,21 (m, 2H, CH_2 éther) ; 6,80-7,17 (m, 4H, C_6H_4).

1g- 3-(o-méthoxy, p-allyl) phénoxy-1,2-époxy propane.



$C_{12}H_{16}O_3$ $M = 208 \text{ g/mol}$.

Rdt = 41,5 %

$T_f = 38 - 40 \text{ }^\circ\text{C}$. $T_f (\text{litt}) = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1459-1589 (cycle aromatique) ; 992 (époxyde) ; 3072 ($CH=CH_2$).

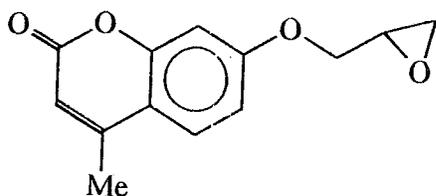
R.M.N. 1H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

2,45-2,80 (m, 2H, $H_2C - C=C$) ; 2,80-3,05 (m, 2H, CH_2 époxyde) ;

3,10-3,50 (m, 1H, CH époxyde) ; 3,86 (s, 3H, OMe) ; 4,00-4,30 (m, 2H, CH_2 éther) ;

4,80-5,30 (m, 2H, $CH_2=C$) ; 5,70-6,20 (m, 1H, $CH=C$) ; 6,60-7,00 (m, 3H, C_6H_{13}).

1h- 3-(4'-méthyl)coumarine-1,2-époxy propane



$C_{13}H_{12}O_4$ $M = 232 \text{ g/mol}$.

Rdt = 46,5 %

$T_f = 96 - 97 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,42, CHCl_3$.

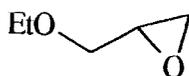
I.R. (cm^{-1}) :

1421-1509 (cycle aromatique) ; 1260-908-908 (époxyde) ; 1719-1026 (lactone).

*R.M.N.*¹*H* (δ p.p.m., CDCl_3) :

2,25-2,34 (m, 3H, Me) ; 3,24-3,45 (m, 2H, CH_2 époxyde) ;
4,00-4,37 (m, 3H, CH époxyde et CH_2 éther) ; 5,01-5,47 (m, 1H, CH lactonique) ;
6,93-7,52 (m, 3H, C_6H_3).

1i- 3-éthoxy-1,2-époxy propane



$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$

$M = 102 \text{ g/mol}$.

Rdt = 87 %

$T_{\text{eb}} = 122 - 124 \text{ }^\circ\text{C} / 760 \text{ mmHg}$.

$T_{\text{eb}} (\text{litt}) = 128 \text{ }^\circ\text{C} / 760 \text{ mm Hg}$.

$R_f = 0,44, \text{CHCl}_3$.

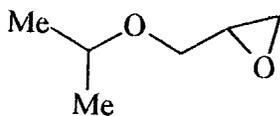
I.R. (cm^{-1}) :

2927 (C - H) ; 1228-915-821 (époxyde).

*R.M.N.*¹*H* (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,21 (t, 3H, Me) ; 2,60-2,80 (m, 2H, CH_2 époxyde) ; 3,21-3,38 (m, 2H, CH époxyde) ;
3,50-3,59 (m, 1H, CH_2 éthyl) ; 3,62-3,70 (m, 2H, CH_2 éther).

1j- 3-isopropoxy-1,2-époxy propane



$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 116 \text{ g/mol}$.

Rdt = 61 °C

$T_{cb} = 122 \text{ °C} / 01-02 \text{ mmHg}$.

$T_{cb} (\text{litt}) = 130 \text{ °C} / 03 \text{ mm Hg}$.

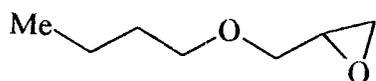
$R_f = 0,56, \text{CHCl}_3$.

R.M.N.¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,06-110 (m, 6H, 2Me); 2,37-2,47 (m, 1H, CH isopropyl);

2,50-2,76 (m, 2H, CH_2 époxyde); 3,22-3,66 (m, 3H, CH époxyde et CH_2 éther).

Ik- 3-butoxy-1,2-époxy propane



$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$

$M = 130 \text{ g/mol}$.

Rdt = 50 %

$T_{cb} = 151-152 \text{ °C} / P = 01-02 \text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1259-911-803 (époxyde) ; 2930 (C - H).

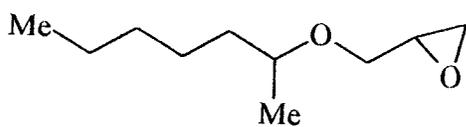
R.M.N.¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

0,94 (s, 3H, Me) ; 1,46-1,57 (m, 4H, $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ butyl) ;

1,95-2,21 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$ butyl) ; 2,66-3,21 (m, 2H, CH_2 époxyde) ;

3,30-3,51 (m, 1H, CH époxyde) ; 2,57-3,75 (m, 2H, CH_2 éther).

II- 3-[2'-octoxy]-1,2-époxy propane



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$

$M = 186 \text{ g/mol}$.

Rdt = 74 %

$T_{cb} = 100-101\text{ }^{\circ}\text{C} / 0,1-0,2\text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1257-910 (époxyde) ; 2962 (C - H).

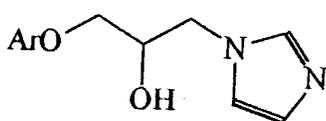
R.M.N. ^1H (δ p.p.m., CDCl_3) :

0,78-0,90 (m, 3H, Me) ; 1,05-1,21 (m, 3H, Me) ; 1,45-1,71 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$) ;

2,58-2,67 (m, 1H, CH iso-octyl) ; 2,74-3,15 (m, 2H, CH_2 époxyde) ;

3,40-3,64 (m, 3H, CH époxyde et CH_2 éther).

III-SYNTHESE D'ALCOOLS-IMIDAZOLES: (7)



Cette étape a été faite suivant plusieurs procédures, toujours dans le but d'améliorer les rendements.

Procédé A :

La solution d'époxyde ($1,33 \cdot 10^{-2}$ mole), d'imidazole ($3,33 \cdot 10^{-2}$ mole), et de triéthylamine dans le diméthylformamide, est chauffée pendant vingt-quatre heures. Evaporer le maximum de solvant, et on extrait au chloroforme, on lave à l'eau, et à l'eau saturée en chlorure de sodium, puis on sèche sur du sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et une fois trituré dans l'éther on obtient un produit poudreux.

Procédé B :

Le même procédé a été adopté, en utilisant du carbonate de potassium comme base, à la place de la triéthylamine.

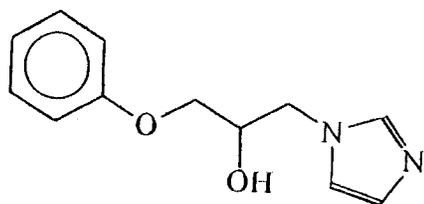
Procédé C :

Une troisième méthode a consisté à former le dérivé sodé de l'imidazole ($1,73 \cdot 10^{-2}$ mole) avec du sodium ($1,73 \cdot 10^{-2}$ mole) dans le tétrahydrofurane. Après l'ajout de l'époxyde mis en excès, on chauffe pendant deux heures. Le milieu est alors dilué dans l'eau, puis extrait plusieurs fois avec du chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium, et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu obtenu est trituré dans l'éther jusqu'à cristallisation.

Procédé D :

Nous avons commencé par former l'éthylate de sodium (1,5 éq); puis on ajoute l'imidazole (1,5 éq), et enfin l'époxyde (1 éq). La réaction est amorcée sous atmosphère d'azote et à température ambiante; ensuite on chauffe au reflux de l'éthanol pendant deux à trois heures. On traite la réaction comme pour les autres procédés.

2a- 3-imidazolyl-1-phénoxy propan-2-ol



$C_{12}H_{14}N_2O_2$ $M = 218 \text{ g/mol}$.

Rdt = 84 %

$T_f = 104-105 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,28$, $CHCl_3$ / Ethanol (95/ 5)

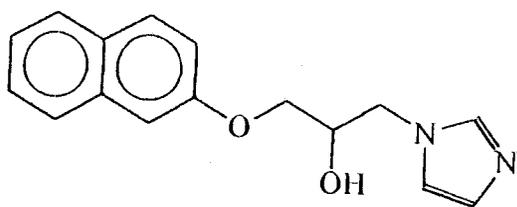
I.R. (cm^{-1}) :

1470 – 1520 (cycles aromatiques) ; 3000-3500 (fonction alcool).

R.M.N. 1H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

3,79-3,86 (m, 1H, CH) ; 4,01-4,17 (m, 2H, $CH_2 - N$) ; 4,27-4,33 (m, 2H, $CH_2 - O$) ;
5,75 (s, 1H, OH) ; 6,95-7,38 (m, 8H, aromatiques et imidazoliques).

2b- 3-imidazolyl-1-(2-naphtoxy)-1,2-époxy propan-2-ol



$C_{16}H_{16}N_2O_2$ $M = 268 \text{ g/mol}$.

Rdt = 29,5 %

$T_f = 153 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,06$, $CHCl_3$ / Ethanol (90/ 10)

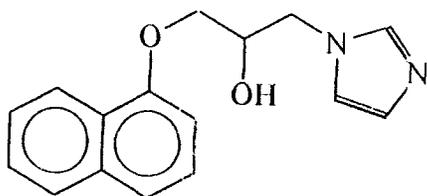
I.R (cm^{-1}) :

1432-1505 (cycles aromatiques) ; 3000-3500 (fonction alcool).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

1,71-1,98 (m, 2H, $CH_2 - N$) ; 2,76-2,97 (m, 2H, $CH_2 - O$) ; 3,41-4,02 (m, 2H, CH et OH) ; 6,50-7,31 (m, 10H, aromatiques et imidazoliques).

2c- 3-imidazolyl-1-[1-naphtoxy]-propan-2-ol



$C_{16}H_{16}N_2O_2$ $M = 268$ g/ mol.

Rdt = 39 %

$T_f = 129-130$ °C.

$R_f = 0,43$, $CHCl_3$ / Ethanol (90/ 10)

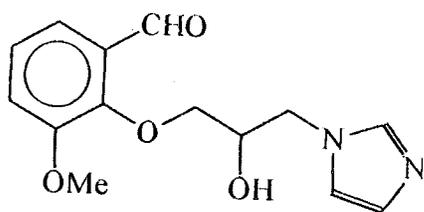
I.R (cm^{-1}) :

1504-1540 (cycles aromatiques) ; 3000-3500 (fonction alcool).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

1,90-2,10 (m, 2H, $CH_2 - N$) ; 3,10-3,40 (m, 3H, $CH_2 - O$ et CH) ; 5,01 (s, 1H, OH) ; 6,99-7,40 (m, 10H, aromatiques et imidazoliques).

2d- 3-imidazolyl-1-(1'-formyl-3'-méthoxy) phénoxy propan-2-ol



$C_{14}H_{16}N_2O_4$

$M = 244$ g/ mol.

Rdt = 11 %

$T_f = 101-102\text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,47$, $\text{CHCl}_3/\text{Ethanol (90/10)}$.

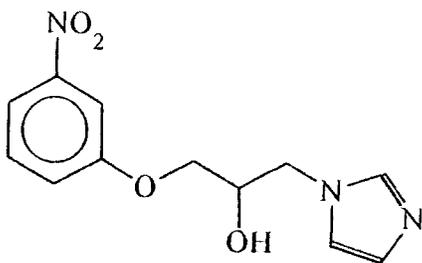
I.R. (cm^{-1}) :

1469–1540 (cycles aromatiques) ; 3000-3500 (fonction alcool).

R.M.N. ^1H (δ p.p.m., CDCl_3) :

3,88 (s, 3H Me) ; 4,09-4,13 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 5,28-5,39 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
5,74-5,88 (m, 2H, CH et OH) ; 6,35-6,90 (m, 6H, aromatiques et imidazoliques) ;
7,55 (s, 1H, CHO).

2e- 3-imidazolyl-1-(3'-nitro) phénoxy propan-2-ol



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 263\text{ g/mol}$.

Rdt = 98 %

$T_f > 260\text{ }^\circ\text{C}$.

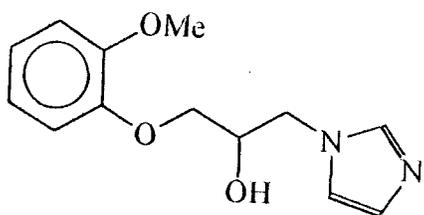
I.R. (cm^{-1}) :

1504–1570 (cycles aromatiques) ; 3200-3500 (fonction alcool).

R.M.N. ^1H (δ p.p.m., $\text{D.M.S.O.}d_6$) :

3,65-3,71 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 5,20-5,29 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
5,97-6,07 (m, 2H, CH et OH) ; 6,70-7,18 (m, 7H, aromatiques et imidazoliques).

2f- 3-imidazolyl-1-(2'-méthoxy) phénoxy propan-2-ol



$C_{13}H_{16}N_2O_3$ $M = 248 \text{ g/mol}$.

Rdt = 26 %

$T_f = 93 - 94 \text{ }^\circ\text{C}$.

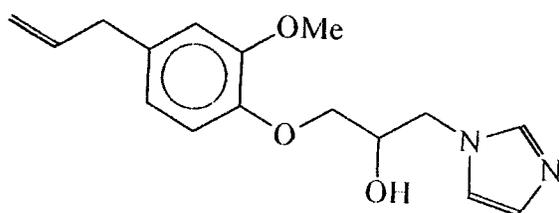
I.R. (cm^{-1}) :

1457-1553 (cycles aromatiques) ; 3100-3500 (fonction alcool).

R.M.N. ^1H ($\delta \text{ p.p.m.}$, *D.M.S.O.* *d*6) :

3,81 (s, 3H, OMe) ; 4,05-4,15 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 5,41-5,49 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
6,31-6,40 (m, 2H, CH et OH) ; 6,90-7,51 (m, 7H, aromatiques et imidazoliques).

2g- 3-(2'-méthoxy-4'-allyl) phénoxy propan-2-ol



$C_{16}H_{20}N_2O_3$ $M = 288 \text{ g/mol}$.

Rdt = 51 %

$T_f = 53 - 54 \text{ }^\circ\text{C}$.

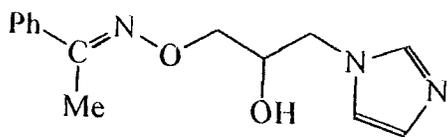
I.R. (cm^{-1}) :

1511-11590 (cycles aromatiques) ; 3200-3500 (fonction alcool).

R.M.N. ^1H (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,95 (s, 1H, OH) ; 3,30 (d, 2H, $\text{CH}_2 - \text{C}=\text{C}$) ; 3,78 (s, 3H, OMe) ;
 3,60-3,90 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 3,95-4,30 (m, 3H, CH et $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
 4,90-5,60 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 5,85-6,40 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) ;
 6,96-7,55 (m, 6H, aromatiques et imidazoliques).

2h- 3-imidazolyl-1-(O-acétophénone oxime) propan-2-ol



$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $M = 283 \text{ g/mol}$.

Rdt = 64,6 %

$T_f = 96 \text{ }^\circ\text{C}$.

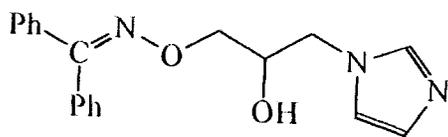
I.R. (cm^{-1}) :

1432-1517 (cycles aromatiques) ; 3100-1500 (fonction alcool).

R.M.N. ^1H (δ p.p.m., $\text{D.M.S.O.}d_6$) :

3,31-3,49 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 3,84 (s, 3H, Me) ; 4,19-4,28 (m, 1H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
 5,17-5,36 (m, 2H, CH et OH) ; 6,45-7,56 (m, 8H, aromatiques et imidazoliques).

2i- 3-imidazolyl-1-[O-benzophénone oxime] propan-2-ol



$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $M = 321 \text{ g/mol}$.

Rdt = 10 %

$T_f = 135-136 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,65$, $\text{CHCl}_3/\text{Ethanol}$ (90/ 10)

I.R. (cm^{-1}) :

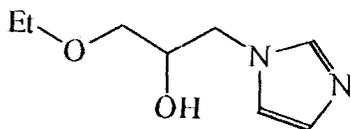
1469-1555 (cycles aromatiques) ; 3100-3500 (fonction alcool).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., D.M.S.O. *d*6) :

3,81-3,95 (m, 2H, CH₂ - N) ; 4,15-4,29 (m, 2H, CH₂ - O) ;

5,22-5,35 (m, 2H, CH et OH) ; 6,77-7,48 (m, 13H, aromatiques et imidazoliques).

2j- 3-imidazolyl-1-éthoxy propan-2-ol



C₈H₁₄N₂O₂ M = 170 g/ mol.

Rdt = 53,6 %

T_{eb} = 40 °C/ P = 1-2 mm Hg.

I.R. (cm^{-1}) :

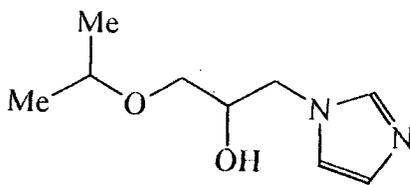
3100-3500 (fonction alcool) ; 1469-1572 (imidazole).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl₃) :

1,21 (t, 3H, Me) ; 2,58-2,63 (m, 2H, CH₂ - N) ; 3,40-3,51 (m, 2H, CH₂ - O) ;

3,99-4,20 (m, 1H, CHO) ; 3,52 (s, 1H, OH) ; 7,06-7,22 (m, 3H, imidazoliques).

2k- 3-imidazolyl-1-propoxy propan-2-ol



C₉H₁₆N₂O₂ M = 184 g/ mol.

Rdt = 40 %

$T_{cb} = 45\text{ }^{\circ}\text{C} / P = 1-2\text{ mm Hg}$.

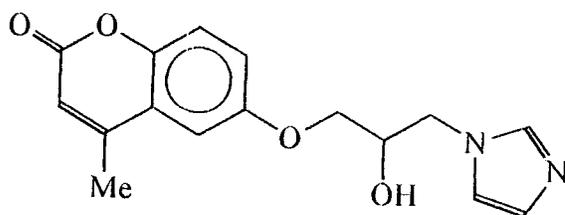
I.R. (cm^{-1}) :

3200-3500 (fonction alcool) ; 1418-1518 (imidazole).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,21 (s, 6H, 2Me); 3,94-4,05 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$); 5,28-5,36 (m, 3H, $\text{CH}_2 - \text{O}$ et CH isopropyl); 6,09-6,18 (m, 2H, CH - OH); 7,30-7,53 (m, 3H, imidazoliques).

2l- 3-imidazolyl-1-(4'-méthoxy) coumarine propan-2-ol



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 300\text{ g/mol}$.

Rdt = 32,3 %

$T_f = 107-108\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0,45$, CHCl_3 / Ethanol (90/ 10)

I.R. (cm^{-1}) :

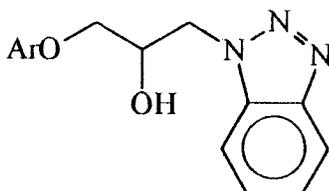
3406 (fonction alcool) ; 1504-1595 (imidazole).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

2,29-2,34 (m, 3H, Me) ; 4,02-4,17 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 4,68-4,77 (m, 3H, CH et $\text{CH}_2 - \text{O}$) ; 5,75-5,83 (m, 2H, OH et H lactonoque) ; 6,79-7,52 (m, 6H, aromatiques et imidazoliques).

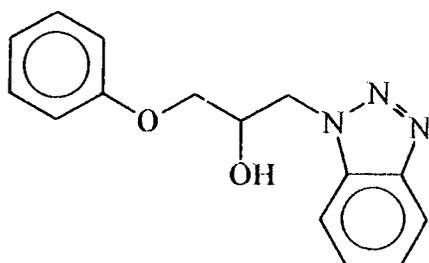
IV- PREPARATION DE COMPOSES POSSEDANT D'AUTRES HETEROCYCLES AZOTES:

1- Synthèse d'alcools-benzotriazoles :



Une solution d'époxyde ($1,33 \cdot 10^{-2}$ mole), de benzotriazole ($2,66 \cdot 10^{-2}$ mole), et de triéthylamine dans le diméthylformamide, est portée au reflux pendant vingt-quatre heures. Le maximum de solvant est évaporé ; le résidu est repris au chloroforme, et la phase organique est lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant, on obtient une poudre, qui représente l'alcool-benzotriazole.

3-benzotriazolyl-1-phénoxy propan-2-ol



$C_{15}H_{15}N_3O_2$ $M = 269 \text{ g/mol}$.

Rdt = 32 %

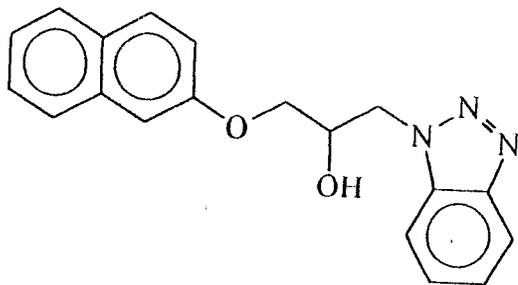
$T_f = 82 \text{ }^\circ\text{C}$

I.R. (cm^{-1}) :

1450-1593 (cycles aromatiques) ; 3100-3500 (fonction alcool).

(Produit non confirmé par R.M.N. ^1H).

3-benzotriazolyl-1-[2-naphtoxy] propan-2-ol



$C_{19}H_{17}N_3O_2$ $M = 319 \text{ g/mol}$.

Rdt = 62 %

$T_f = 98 - 100 \text{ }^\circ\text{C}$

I.R. (cm^{-1}):

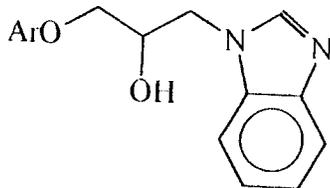
1457-1504 (cycles aromatiques) ; 3100-3500 (fonction alcool).

R.M.N. 1H (δ p.p.m., $CDCl_3$):

3,10 (s, 1H, OH) ; 4,00-4,40 (m, 2H, $CH_2 - N$) ; 4,60-4,70 (m, 1H, CH) ;

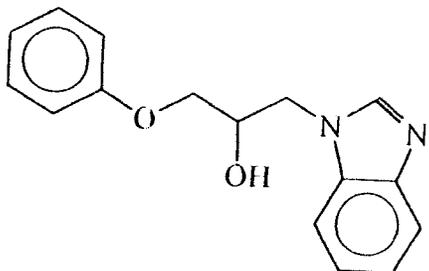
4,80-5,10 (m, 2H, $CH_2 - O$) ; 7,00-7,95 (m, 11H, aromatiques et benzotriazoliques).

2- Synthèse d'alcools-benzimidazoles :



Le même mode opératoire qu'avec le benzotriazole (cf IV.1 page 23) est suivi avec le benzimidazole, pour aboutir aux alcools-benzimidazoles.

3-benzimidazolyl-1-phénoxy propan-2-ol



$C_{16}H_{16}N_2O_2$

$M = 268 \text{ g/mol}$.

Rdt = 74 %

$T_f = 101 - 102 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,66$, $\text{CHCl}_3/\text{Ethanol}$ (90/10).

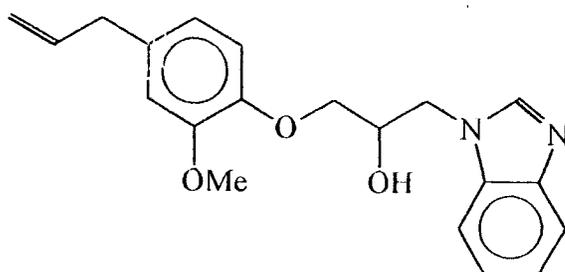
I.R. (cm^{-1}) :

1496–1595 (cycles aromatiques) ; 3100–3500 (fonction alcool).

*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

3,21 (d, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 3,69–3,76 (m, 2H, CH et OH) ; 4,19 (d, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
6,77–7,94 (m, 5H, aromatiques et benzimidazoliques).

3-benzimidazolyl-1-(2'-méthoxy-4'-allyl) phanoxy propan-2-ol



$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 322 \text{ g/mol}$.

Rdt = 90 %

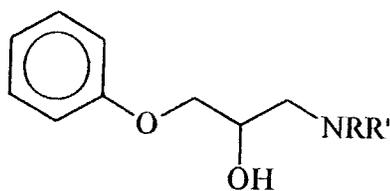
$T_f = 106 - 108 \text{ }^\circ\text{C}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1417–1511 (cycles aromatiques) ; 3200–3500 (fonction alcool).

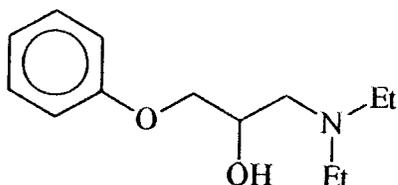
*R.M.N.*¹H (δ p.p.m., CDCl_3) :

1,85 (s, 1H, OH) ; 3,28 (d, 2H, $\text{CH}_2 - \text{C}=\text{C}$) ; 3,81 (s, 3H OMe) ;
3,90–4,07 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{N}$) ; 4,19–4,30 (m, 1H, CH) ; 4,42–4,60 (m, 2H, $\text{CH}_2 - \text{O}$) ;
4,90–5,18 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$) ; 5,18–6,00 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$) ;
6,60–7,83 (m, 8H, aromatiques et benzimidazoliques).

V – PREPARATION DES β - AMINO-ALCOOLS: ⁽⁸⁾

Dans un tricol muni d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à addition et d'un thermomètre, on introduit $1,33 \cdot 10^{-2}$ mole d'époxyde, $2,33 \cdot 10^{-2}$ mole d'amine (primaire ou secondaire), et environ 10 ml d'eau. cette solution est portée au reflux pendant environ six heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 20 °C, et une solution de 1.1 g de soude (50 %) est additionnée, pendant 40 minutes. On ajoute de l'eau, et la phase aqueuse est extraite avec trois portions de tétrachlorure de carbone, les phases organiques sont séchées sur l'hydroxyde de potassium. Après avoir filtré le desséchant, on évapore le solvant, et le résidu obtenu est distillé sous pression réduite.

3-diéthylamino-1-phénoxy propan-2-ol



$C_{13}H_{21}NO_2$ $M = 223 \text{ g/mol.}$

Rdt = 24 %

$T_{cb} = 95 \text{ °C/ P} = 1\text{-}2 \text{ mm Hg.}$

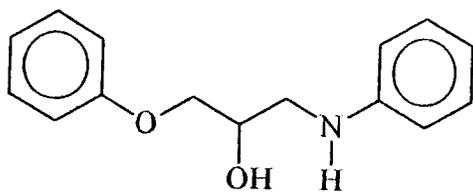
I.R. (cm^{-1}) :

1469–1555 (cycle aromatique) ; 3200-3500 (fonction alcool) ; 3600-4000 (amine).

R.M.N.¹H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

1,06 (t, 2H, 2Me). 2,57-2,64 (m, 6H, 3 $CH_2 - N$) ; 3,96-4,03 (m, 4H, $CH_2 - O$ et $CH - OH$) ; 6,98-7,26 (m, 5H, C_6H_5).

1-phénoxy-3-anilino propan-2-ol



$C_{15}H_{17}NO_2$ $M = 243 \text{ g/mol}$.

Rdt = 28 %

$T_{eb} = 65 \text{ °C} / P = 2-3 \text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1418-1555 (cycles aromatiques) ; 3000-3500 (fonction alcool) ; 3600-4000 (amine).

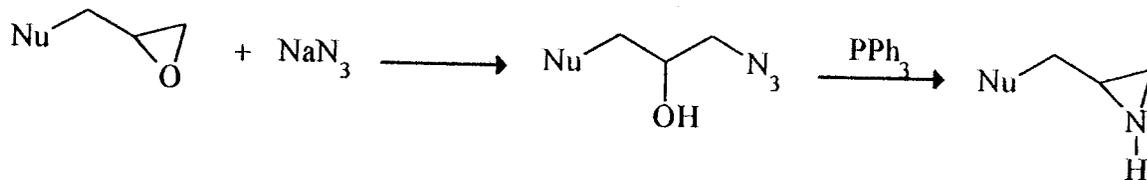
R.M.N. 1H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

3,47-3,52 (m, 4H, $CH_2 - N$ et $CH_2 - O$); 3,97-4,02 (m, 2H, CH et OH);

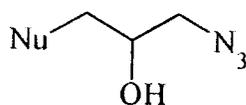
6.71-7,18 (m, 11H, aromatiques et N - H)

VI- PREPARATION D'ETHYLENIMINE: ⁽⁹⁾

La préparation des éthylénimines se fait en deux étapes : la première consiste à synthétiser l'azide correspondant qui permettra au cours d'une seconde étape, d'obtenir :

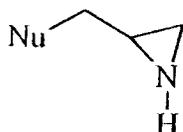


1-Synthèse de l'azide :



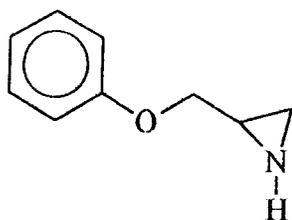
Une solution d'époxyde (0,01 mole), et d'azide de sodium (0,02 mole) dans 30 ml d'un mélange eau/ acétone (50/ 50), est portée au reflux pendant trois heures. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris au chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau, et séchée sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant, l'azide obtenu est engagé sans purification dans l'étape suivante qui consiste à former l'aziridine.

2-Synthèse de l'éthylénimine :



Une solution de $1,99 \cdot 10^{-2}$ mole d'azide, et de $1,99 \cdot 10^{-2}$ mole de triphénylphosphine dans 25 ml d'éther diéthylique anhydre est portée au reflux pendant une heure. Le mélange est conservé à 5 °C durant une nuit, jusqu'à précipitation totale de l'oxyde de triphénylophosphine dans l'éther. Après filtration et évaporation de l'éther, le résidu huileux obtenu est distillé sous pression réduite.

3-phénoxy-1,2-éthylénimine



$C_9H_{11}NO$ $M = 149 \text{ g/mol}$.

Rdt = 10 %

$T_{eb} = 99 - 100 \text{ }^\circ\text{C} / P = 2-3 \text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

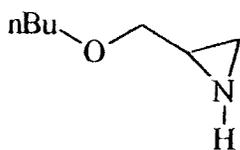
1419-1539 (cycle aromatique) ; 3500-4000 (N - H).

R.M.N. 1H (δ p.p.m., $CDCl_3$) :

1,80-1,91 (m, 3H, CH et CH_2 aziridine) ; 2,86-2,92 (m, 1H, N - H) ;

3,94-4,00 (m, 2H, $CH_2 - O$ éther) ; 7,01-7,28 (m, 5H, C_6H_5).

3-butoxy-1,2-aziridine



$C_7H_{15}NO$ $M = 129 \text{ g/mol}$.

Rdt = 12 %

$T_{eb} = 50 - 51 \text{ }^\circ\text{C} / P = 1-2 \text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

3600-4000 (N - H).

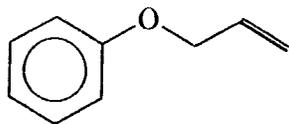
Remarque :

Malgré toute l'attention que nous avons portée à notre distillation nous observons que le produit final (l'éthylénimine) n'est pas tout à fait pure ; il contient du $POPh_3$ qui n'a pas précipité et du PPh_3 qui n'a pas réagi. Nous avons préféré ne récupérer qu'environ 10 % du produit pur (monotache en C.C.M.).

VII- PREPARATION DES ALCENES :⁽¹⁰⁾

De la même manière ; les alcènes résultent de l'action du PPh_3 (1 éq) sur les époxydes (1 éq) dans l'éther au reflux pendant environ quatre heures. L'élimination de l'oxyde de triphénylphosphine se fait par précipitation dans l'éther à froid. Le résidu est purifié par distillation sous vide pour aboutir à :

Allyl phényl éther



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$

$M = 134 \text{ g/mol}$.

Rdt = 35 %

$T_{\text{cb}} = 70 \text{ }^\circ\text{C} / P = 2\text{-}3 \text{ mm Hg}$

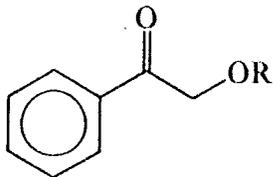
$T_{\text{cb}} (\text{litt}) = 74 \text{ }^\circ\text{C} / 5 \text{ mm Hg}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1489-1594 (cycle aromatique); 3126 ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

VIII- PREPARATION ET REACTIVITE DE CETONES-IMIDAZOLES:

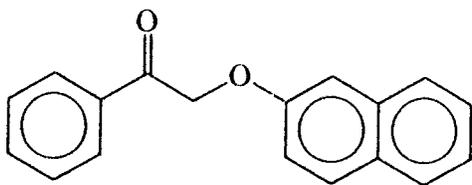
1-Synthèse d'aryloxy-cétones :



Au sodium (0,025 mole) dans l'éthanol absolu, on ajoute à température ambiante le 2-naphtol ou le tertiobutanol (0,025 mole) dissous dans l'éthanol. La réaction est terminée par un léger chauffage, jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. La cétone α - bromée (0,02 mole), en solution dans l'éthanol est ajoutée peu à peu au milieu réactionnel, et la réaction est terminée par un chauffage à 40 °C pendant une heure. Après filtration du sel formé, le résidu est repris dans le chloroforme, lavé plusieurs fois à l'eau, puis séché sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant donne le produit sous forme de poudre.

Résultats :

Naphtoxyacétophénone

 $C_{18}H_{14}O_2$

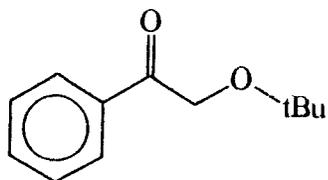
M = 262 g/ mol

Rdt = 14 %

 $T_f = 100-2\text{ }^\circ\text{C}$.I.R. (cm^{-1}) :

1431-1505 (cycles aromatiques) ; 1698 (cétone).

tétiobutoxy acétophénone



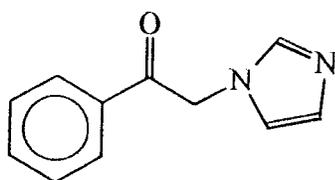
$C_{11}H_{16}O_2$ $M = 180 \text{ g/mol}$.

Rdt = 10 %, (produit gommeux).

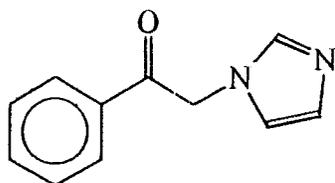
I.R. (cm^{-1}) :

1454–1558(cycle aromatique) ; 1686 (cétone).

2- Synthèse de la cétone-imidazole: ⁽¹¹⁾



L'imidazole (0,6 mole, 40,8g) et la triéthylamine (0,6 mole, 60,6g) sont dissous dans le chloroforme et l'ensemble est chauffé à 60 °C. La 2-bromoacétophénone (0,5 mole, 99,5g) est dissoute dans le chloroforme, additionnée goutte à goutte à la solution précédente en maintenant la température à 60 °C. La réaction est poursuivie pendant une heure à cette température, il y a peu à peu précipitation du sel triéthylammonium. Après avoir refroidi la solution, on filtre le sel et on évapore le chloroforme. Le résidu gommeux est repris au chlorure de méthylène et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau pour éliminer l'excès d'imidazole. Après séchage sur du sulfate de magnésium et évaporation du solvant, une poudre de couleur marron apparaît. Cette dernière est lavée à l'éther qui entraîne la 2-bromoacétophénone n'ayant pas réagi. Obtention d'une poudre de couleur marron qui est mise à sécher sous vide.



Résultats :

$C_{11}H_{10}N_2O$ $M = 186 \text{ g/mol}$.
Rdt = 71 %
 $T_f = 117 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_f(\text{litt}) = 117\text{-}118 \text{ }^\circ\text{C}$.

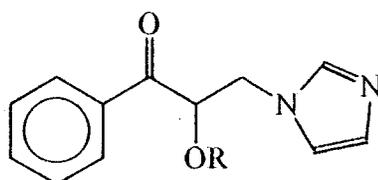
I.R. (cm^{-1}) :

1503-1597 (cycle aromatique) ; 1693 (cétone).

R.M.N.¹H (δ ppm, $CDCl_3$) :

5,74 (s, 2H, $CH_2 - N$) ; 7,60-8,05 (m, 5H, aromatiques et imidazoliques)

3- Synthèse d'aryloxy-cétones-imidazoles :

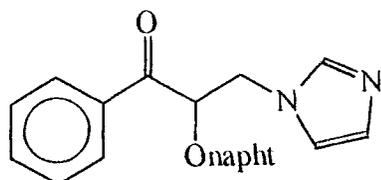


L'imidazole (0,025 mole), l'aryloxy cétone α - bromée (0,02 mole), préparée juste avant à partir de l'aryloxy cétone sous l'action du brome (cf I-1 page) engagé en cette étape sans purification, et la triéthylamine (0,025 mole), sont dissous dans le chloroforme et l'ensemble est chauffé au reflux pendant deux heures. Il y a alors formation d'un précipité que l'on filtre. Le résidu est repris, et lavé à l'eau, puis séché sur le sulfate de magnésium.

Le solvant est évaporé et le résidu huileux obtenu est trituré à l'éther anhydre ; il y a formation d'une poudre qui est lavée à l'éther.

Résultats :

Imidazolyl (2-naphtoxy) acétophénone



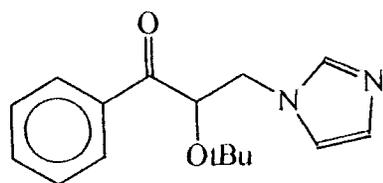
$C_{22}H_{18}N_2O_2$ $M = 342 \text{ g/mol}$.

Rdt = 50 % (produit gommeux).

I.R. (cm^{-1}) :

1489–1595 (cycles aromatiques) ; 1690 (cétone).

Imidazolyl tértiobutoxy acétophénone



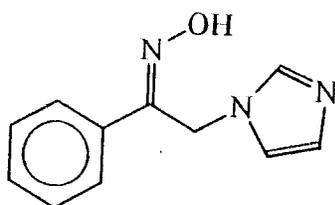
$C_{16}H_{20}N_2O_2$ $M = 272 \text{ g/mol}$

Rdt = 46 % (produit gommeux).

I.R. (cm^{-1}) :

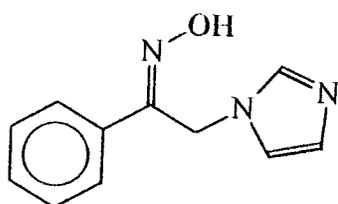
1463–1555 (cycle aromatique) ; 1693 (cétone).

4- Oximation de cétones-imidazoles :



Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, du chlorhydrate d'hydroxylamine (0,11 mole, 8,5g) et de la soude (0,3 mole, 12g), sont dissous dans 20 ml d'eau. La cétone-imidazole (0,085 mole), en solution dans 20 ml d'éthanol, est ajoutée au mélange précédent et le tout est porté au reflux pendant une heure.

L'acide chlorhydrique (0,3 mole) permet de neutraliser le milieu et fait précipiter l'oxime.

**Résultats :**

2-imidazolyl-1-phényl éthylénoxime.

$C_{11}H_{11}N_3O$ $M = 201 \text{ g/mol}$.

Rdt = 75 %

$T_f = 163 \text{ }^\circ\text{C}$ $T_f \text{ (litt)} = 165-166 \text{ }^\circ\text{C}$.

I.R. (cm^{-1}) :

1514-1440 (cycles aromatiques) ; 2500-2900 (C=N oxime).

R.M.N. 1H (δ ppm, $CDCl_3$) :

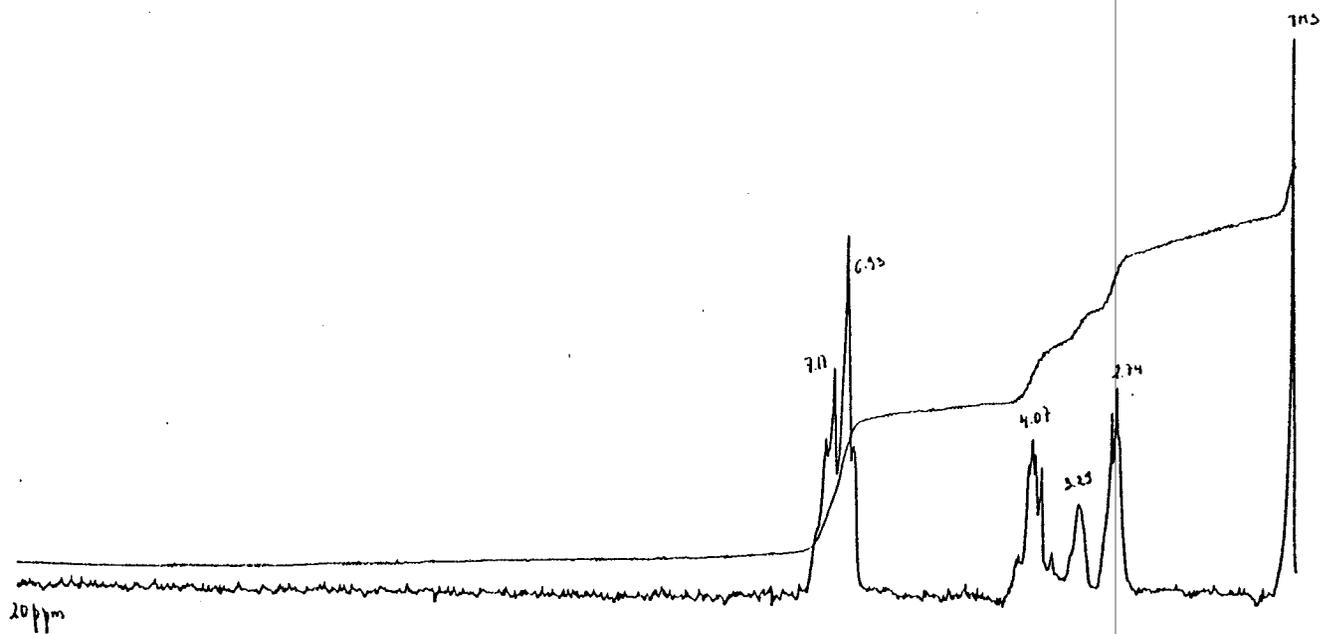
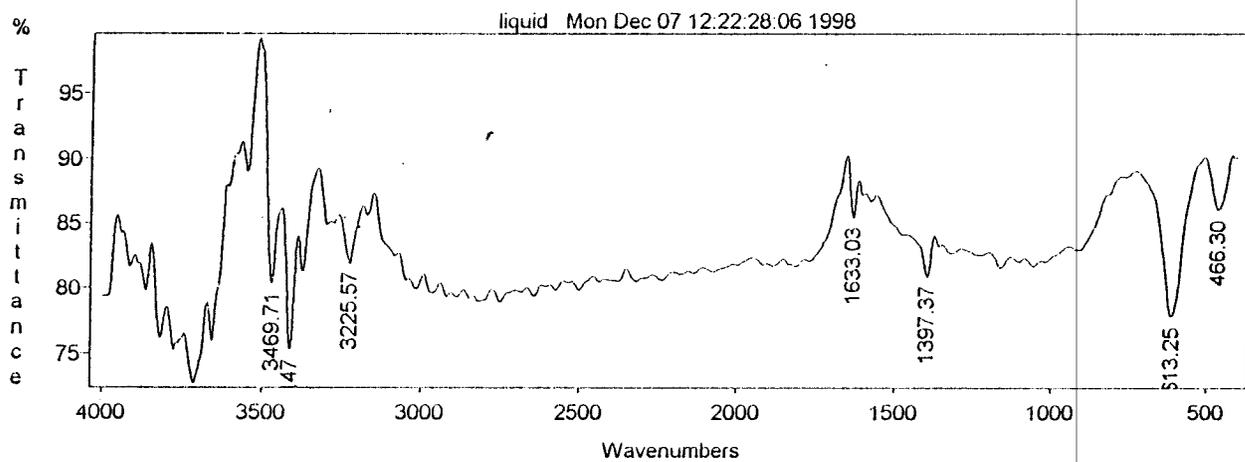
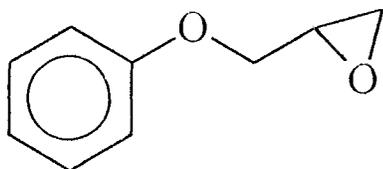
5,33 (s, 2H, $CH_2 - N$) ; 7,04-7,69 (m, 5H, aromatiques et imidazoliques) ;

12,68 (s, 1H, OH).

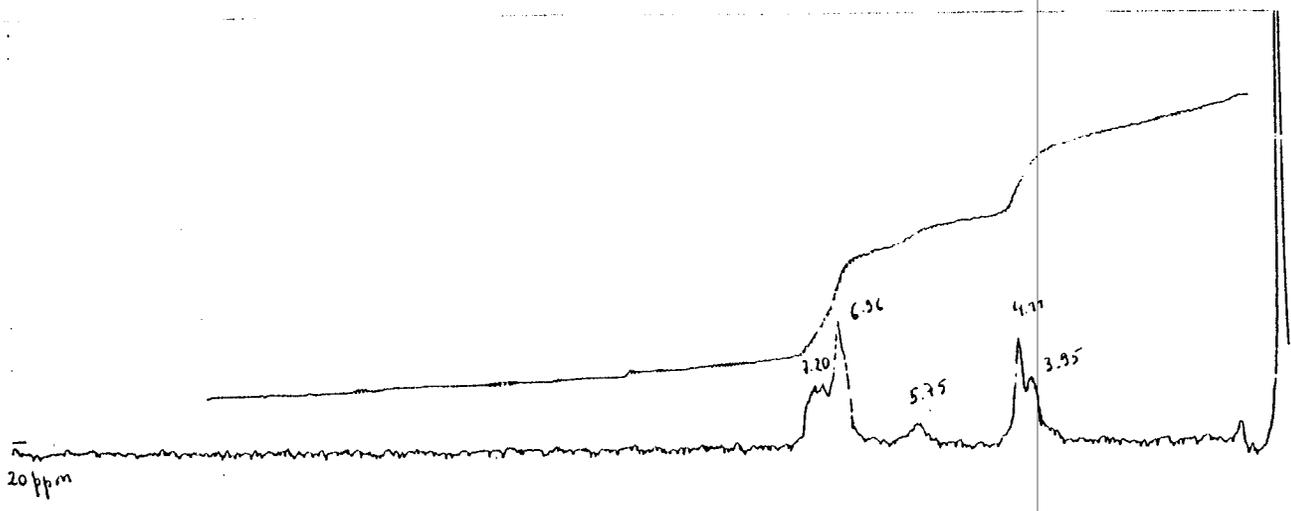
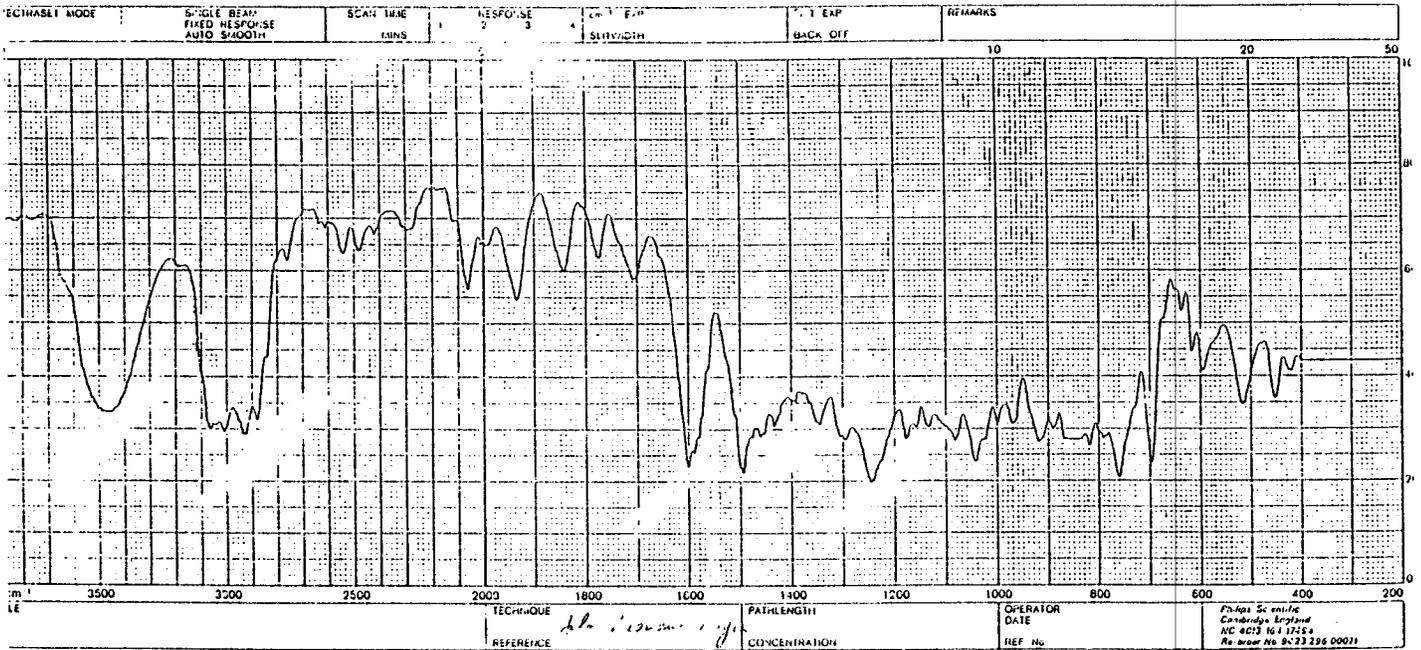
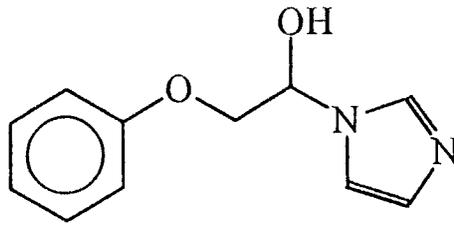
BIBLIOGRAPHIE

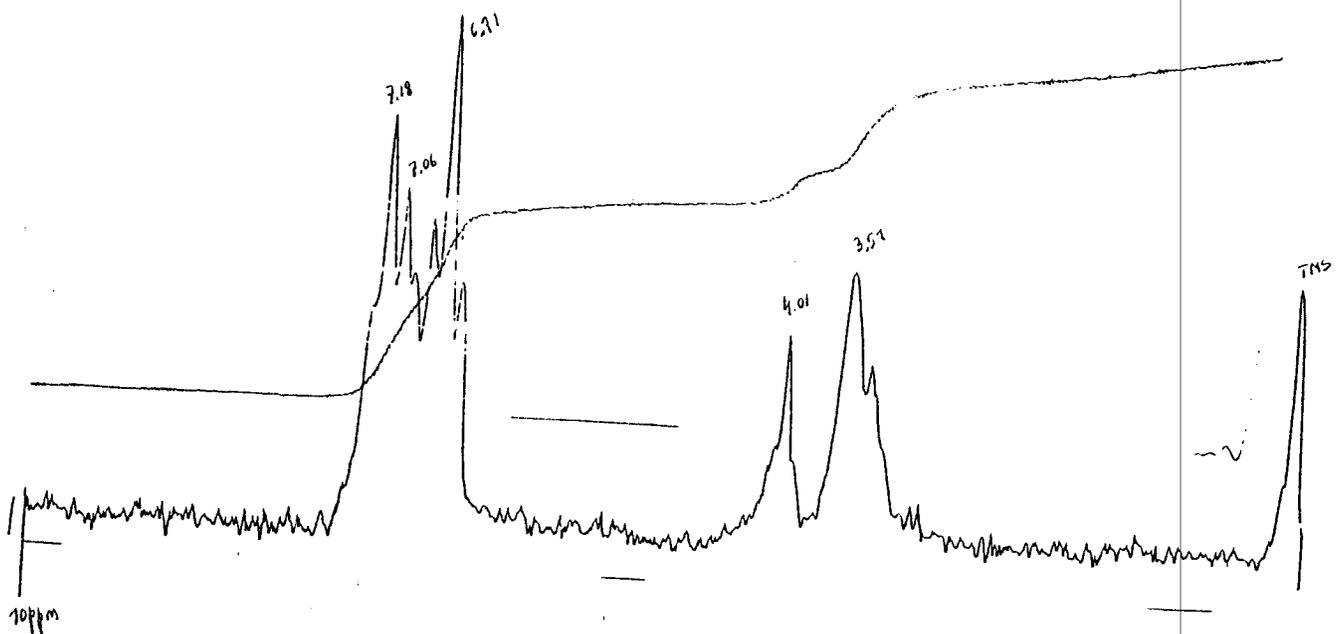
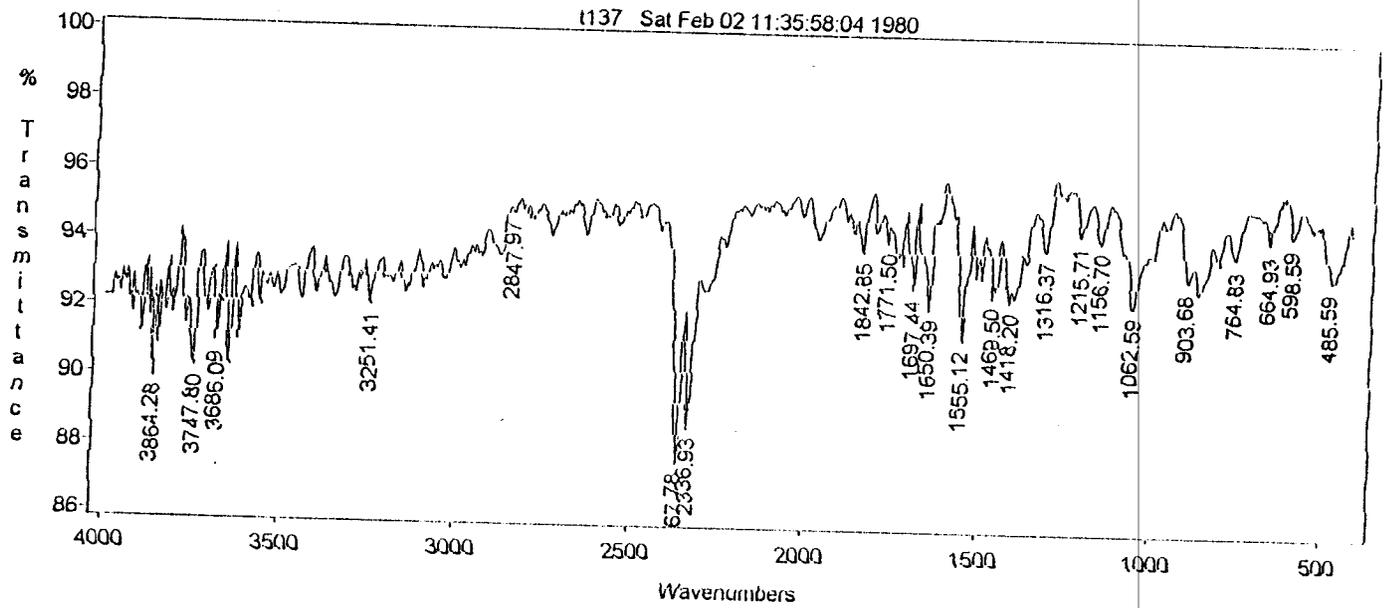
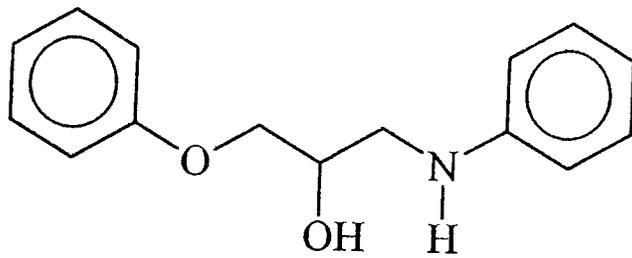
- 1 – Organic Syntheses ; Vol. I. 127.
- 2 – Organic Syntheses ; Vol. II. 70.
- 3 – Organic Syntheses ; Vol. III. 281.
- 4 – Organic Syntheses ; Vol. II. 65.
- 5 – Organic Syntheses ; Vol. III. 106.
- 6 – Z.Zhong Liu, H.Chang Chen., *Synthetic Communications*, 1994, 24 (6), 833-838.
- 7 – A.Banfi, F.Benidini and A.Sala., *J.Heterocyclic.Chem.*, 1991, 28, 401.
- 8 – Drozdov and Cherntsov, *J.Gen.Chem. U.S.S.R.*, 4, 969 (1934).
- 9 – Ytzhak Ittah, Yoel Sasson, Israel Shahak, Shalom Tsaroom, and Jochanan Blum, *J.Org.Chem.*, 1978, 43, 22.
- 10 – Wittig ; Haag., *Chem. Ber.* 1955, 88, 1654.
- 11 – A.R.Patel et J.F.Oneto, *J. Pharm. Sci.* 1963, 52, 588.

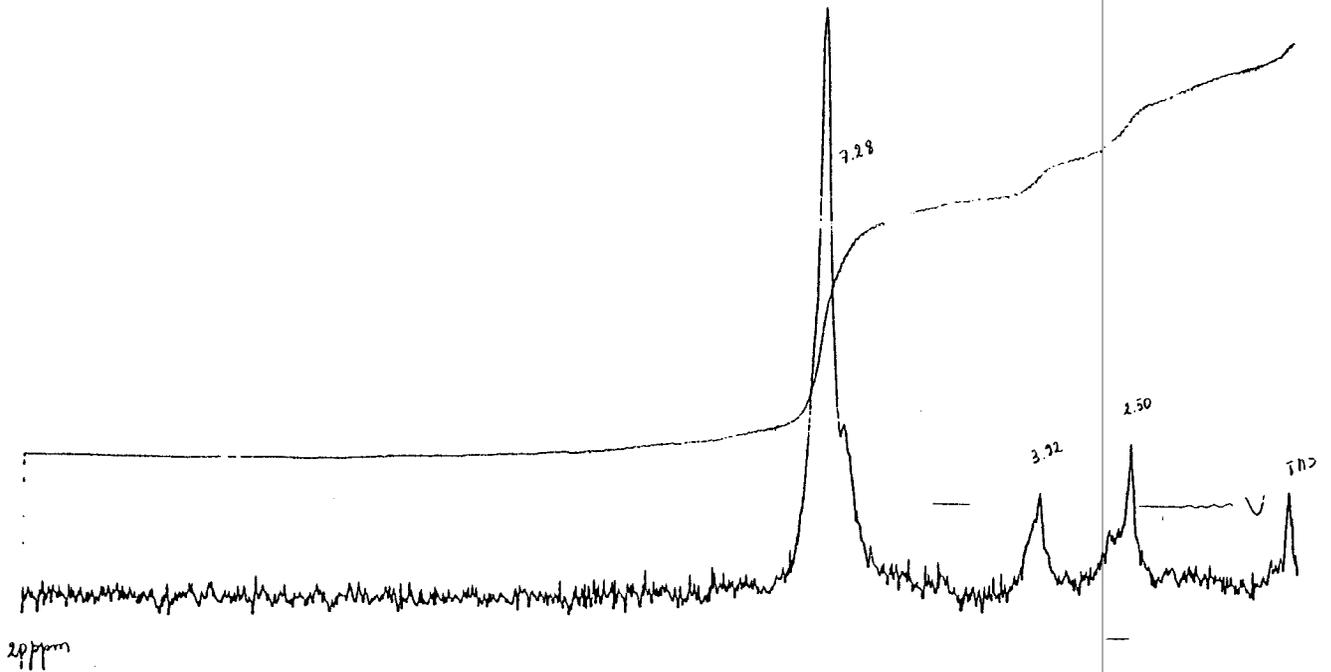
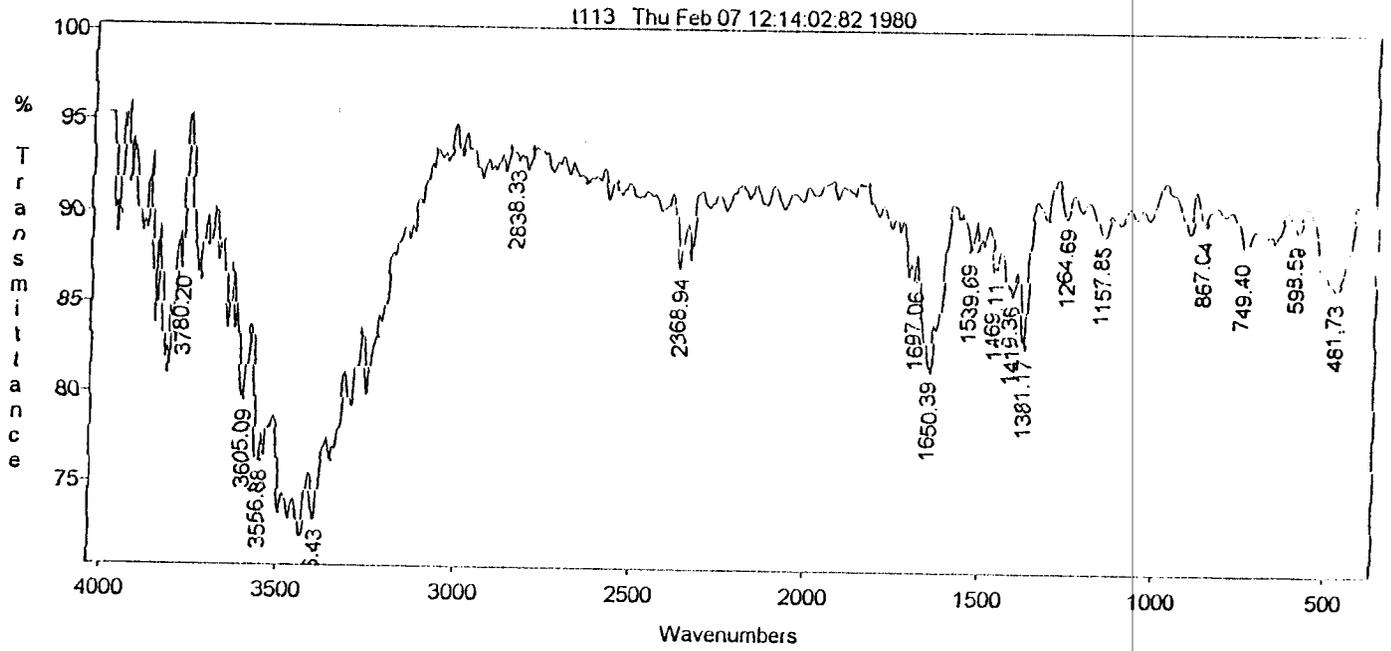
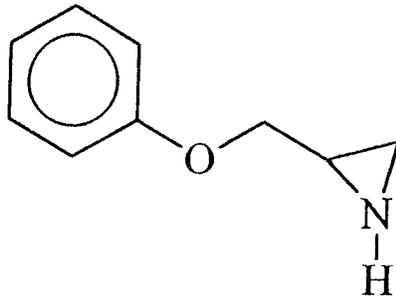
ANNEXE 1



ANNEXE 1 : Spectres I.R. et R.M.N.¹H.







20 ppm

ANNEXE 2

I- GENERALITES :

Les produits fongicides peuvent agir de deux façons différentes, soit en restant à la surface des feuilles traitées, soit en pénétrant dans la plante et en migrant vers d'autres organes que ceux soumis au traitement (1, 2, 3).

Les premiers produits sont dits de « contact » et ils agissent en formant un écran toxique, empêchant ainsi toute pénétration du champignon nuisible au sein des tissus de la plante. Leur action ne peut être que préventive et pour être efficace, le traitement doit obligatoirement être effectué avant la contamination cryptogamique. Ces produits très efficaces et polyvalents furent les premiers employés avec notamment la famille des dithiocarbamates (4).

Au fil des années, les inconvénients de ces produits furent mis en lumière et principalement le lessivage lors des pluies et le non-protection des parties qui n'avaient pas reçu le traitement. La stratégie s'orienta alors vers des produits palliant ces défauts. Ceux-ci sont qualifiés de « systémiques » ou « endothérapiques » et après absorption et migration au sein de la plante, ils sont capables de protéger les organes non traités notamment les organes jeunes et ils sont beaucoup moins sensibles aux conditions météorologiques que leurs prédécesseurs. Les efforts sont actuellement concentrés sur l'obtention de composés à fortes systémie, ceci permettant de réduire les doses efficaces et par conséquent, de diminuer le coût et la toxicité des traitements. Après avoir vu brièvement dans notre première partie de synthèse, les différents types de produits systémiques et les caractéristiques relatives à l'imidazole, rappelons maintenant les différentes barrières que doivent franchir les produits phytosanitaires et les mécanismes impliqués lors de l'absorption de ces molécules.

II- Pénétration et migration des produits phytosanitaires (5, 6, 7) :

1-Pénétration cuticulaire :

La cuticule est la première barrière que doivent franchir les pesticides. Elles recouvrent tant les tissus foliaires que les tissus racinaires.

La cuticule foliaire peut se décomposer en deux zones :

- Les cires épicuticulaires forment une couche hydrophobe matérialisée sous forme de dépôts à la surface de la cuticule.
- La cuticule vraie formée de la cutine et des dépôts de cire qui y sont inclus. La cutine est un polymère d'acides gras (C16 ou C18) avec deux ou trois fonctions alcools en position médiane (C9 ou C13) et terminale (8, 9).

La pénétration cuticulaire du pastiche (fongicide) dépend essentiellement des propriétés intrinsèques de la cuticule. On distingue généralement deux modes de pénétration cuticulaire : la voie lipidique et la voie aqueuse. La voie aqueuse est favorisée par la présence de charges qui retiennent des molécules d'eau et créent un espace libre dit de « DONNAN ». On préfère cependant jouer sur la lipophilie des molécules afin que celles-ci empruntent la voie lipidique. La pénétration cuticulaire peut être affectée par divers facteurs :

a- Facteurs liés à la plante :

Bien que l'épaisseur de la cuticule puisse jouer un rôle, c'est surtout sa composition qui affecte la pénétration des pesticides (10). Cette composition est très variable non seulement selon les espèces, mais également au sein d'une même plante selon l'âge (11), et la position de la feuille, et la face foliaire considérée.

La concentration des cires dans la cuticule augmente généralement avec l'âge de la feuille, mais elle peut rester constante, comme elle peut parfois diminuer. Les dépôts de cire, isolés chez la jeune feuille, ont tendance à former un film continu sur la surface foliaire lors du vieillissement de la feuille. Une absorption plus intense des pesticides est donc généralement observée chez les jeunes feuilles, bien que ce ne soit pas la règle absolue.

b- Facteurs liés au pesticide :

Les modifications structurales favorisant la lipophilie des molécules ont tendances à accroître la pénétration cuticulaire. Ces modifications consistent le plus souvent en l'addition d'atomes d'halogènes sur un noyau aromatique, en l'estérification de fonctions acides ou en incluant un groupe lipophile tel que le triméthysilyle, noyau aromatique, tertiobutyl ou alkyl à longue chaîne (13).

La solubilité lipidique favorise la pénétration cuticulaire (14), mais elle ne doit pas dépasser un certain seuil sous peine de voir le produit piégé par la cuticule, empêchant ainsi tout relargage ultérieur dans l'apoplaste (15).



c- Facteurs climatiques :

La pénétration cuticulaire est d'autant plus importante, la température est élevée, en raison de la moindre viscosité des cires.

L'augmentation de l'humidité relative favorise la pénétration cuticulaire (16). Les groupements hydrophiles de la cuticule absorbant ainsi des molécules d'eau, ceci ayant un effet bénéfique pour la « voie aqueuse ».

La lumière stimule le passage des herbicides à travers la cuticule.

2-Pénétration des pesticides dans la cellule végétale :

a- Passage par diffusion à travers la couche lipidique :

Ce transfert ne nécessitant pas l'intervention d'un transporteur, sa principale caractéristique est d'être non saturable (17, 18).

b- Transports catalysés par des protéines : (19) :

La plus part des molécules naturelles ne peuvent traverser la membrane que grâce à l'intervention de protéines spécifiques (transporteurs) incluses dans ces membranes. La caractéristique essentielle de ce type de transport est d'être saturable en raison du nombre limite de transporteurs.

L'acceptation par la plante de « faux » substrats pourrait ainsi conduire par exemple à d'excellentes propriétés herbicides. Ce transport des pesticides par les protéines membranaires, encore inexploité, est certainement une voie particulièrement prometteuse pour permettre la systémie de ces produits.

3-Devenir des pesticides dans la cellule végétale :

Une fois à l'intérieur de la cellule végétale, les pesticides peuvent subir divers sorts. Ils peuvent tout d'abord s'accumuler dans les mitochondries ou les chloroplastes, organites où les herbicides vont exercer leurs effets toxiques. Les pesticides peuvent également être compartimentés à l'intérieur de la vacuole. A titre d'exemple, les champignons résistants au triadimefon accumulent celui-ci dans leur vacuole, le rendant ainsi inactif (20). Enfin la métallisation est le dernier phénomène qui dans certains cas peut nuire à l'activité toxique ou au contraire, augmenter celle-ci. Ainsi le triadimefon peut être transformé en triadiménole très actif, ou au contraire en isomère pratiquement inactif.

Les pesticides actuellement commercialisés empruntent la voie de la diffusion lipidique. On voit donc que l'idéal est d'avoir des composés ayant une vitesse de diffusion moyenne à travers la membrane : Ces molécules pénètrent suffisamment rapidement pour ne pas être lavées par le flux apoplastique, mais en ressortent suffisamment lentement, de façon à être exportées sur une certaine distance dans le phloème.

MATERIELS ET METHODES

I- Matériel biologique :

Dans ce travail, nous avons utilisé deux microorganismes, il s'agit de deux levures à savoir *Candida. albicans* et *Saccharomyces. cerevisiae* et deux champignons, *Aspergillus. niger* et *Penicillium. gensenii*.

Ces souches sont entretenues par repiquage régulier sur milieu Sabouraudgélosé pour les levures et sur milieu P.D.L (Potatoes Dextros Liquid), pour les champignons, puis conservées à +4 °C après culture à température ambiante.

II- Méthodes :

II-1- Préparation des solutions antifongiques :

Les dérivés azoliques utilisés dans ce travail sont dissous dans du D.M.F. (diméthyl formamide). Les solutions ainsi préparées sont gardées à l'abri de la lumière à +4 °C, pendant au moins 12 heures avant leur utilisation, ceci pour assurer une meilleure stabilité et une bonne solubilisation.

II-2- Culture des levures :

II-2- 1- Milieu de culture :

La culture des levures dans le milieu liquide a été effectuée dans le milieu Sabouraud (glucose 2%, peptone 1%, extrait de levure 0,3%).

La stérilisation du milieu s'effectue par autoclavage à 120 °C pendant 20 minutes.



II- 2- 2- Culture et mesure de la croissance :

a- Culture en erlen-meyer :

Les cultures sont menées dans trois erlen-meyers stériles de 500 ml contenant 100 ml du milieu Sabouraud.

Les erlens sont ensemencés par 6 ml d'une préculture de 18 heures et incubés à 37 °C dans une étuve avec agitation continue.

Le premier erlen est considéré comme témoin, alors qu'on ajoute respectivement au deuxième et au troisième une concentration finale d'antifongique de 100 µg/ ml et 150 µg/ ml.

b- Mesure de la croissance :

la numération des levures s'effectue dans une cellule de Thomas à l'aide d'un microscope binoculaire. Après prélèvement et une série de dilutions , le comptage se fait en présence de bleu de bromothymol colorant vital, servant d'indicateur de la viabilité des cellules.

III- 3- Culture des champignons :

II- 3- 1- Milieu de culture :

La culture des champignons a été effectuée dans le milieu P.D.L. (Potatoes Dextrose Liquid), dont la composition est la suivante (20% de pomme de terre, 3% de saccharose) stérile.

II- 3- 2- Culture et mesure de la croissance :

a- Culture en flacons :

les cultures en flacons des champignons sont effectuées dans trois flacons de 250 ml contenant 100 ml du milieu P.D.L.

Les flacons sont ensemencés par des disques prélevés aseptiquement, à l'aide du revers d'une pipette Pasteur, d'une boîte de Pétri contenant une préculture du champignon choisi et incubés à 25 °C pendant 4 à 5 jours.

Le premier flacon servira de témoin, alors qu'on rajoute au deuxième et au troisième une concentration finale d'antifongique de 100 µG/ ml et 150 µG/ ml.

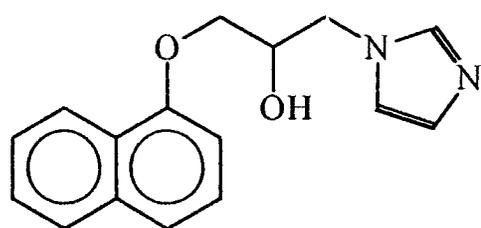


b- Mesure de la croissance :

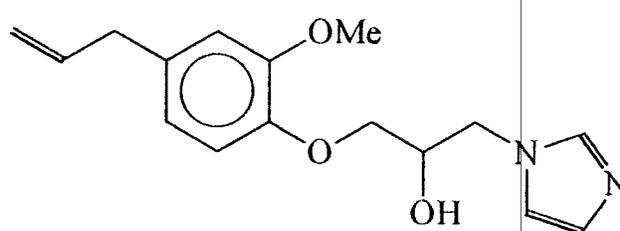
La croissance des champignons est suivie par une évaluation de la biomasse

Les cultures sont filtrées, la biomasse récupérée est pesée après séchage à 103 °C, pendant 5 heures.

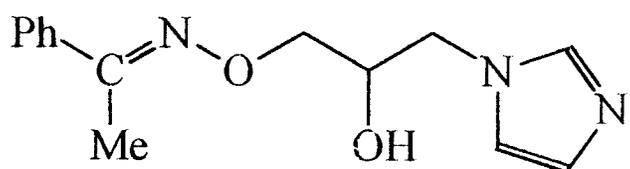
LISTE DES PRODUITS TESTES



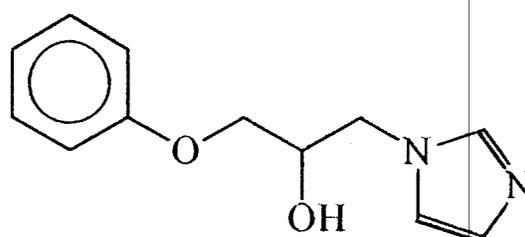
(1)



(2)



(3)



(4)

Résultats et discussions

Notre travail a porté essentiellement sur l'évaluation de l'activité biologique de quelques dérivés azoliques de synthèse sur la croissance de deux souches de levures et deux souches de champignons.

I-Effet des produits sur les champignons :

I- 1- *Aspergillus. niger* :

Les quatre produits de synthèse testés n'ont aucun effet sur la croissance de l'*Aspergillus*, ceci est en accord avec les données de la bibliographie (I. CANNIAUX et Col., 1984).

I- 2- *Penicillium. gensenii* :

Pour cette souche, nous avons constaté une légère inhibition pour les deux fongicides pour une concentration finale de 100 µg/ ml :

(1) : 2,02 % d'inhibition.

(2) : 0,38 % d'inhibition.

II- Effet des produits sur la croissance des levures :

L'activité antifongique des dérivés azoliques de synthèse est testées à deux concentrations finales (100 et 150 µG/ ml), les résultats obtenus sont représentés sur des courbes.

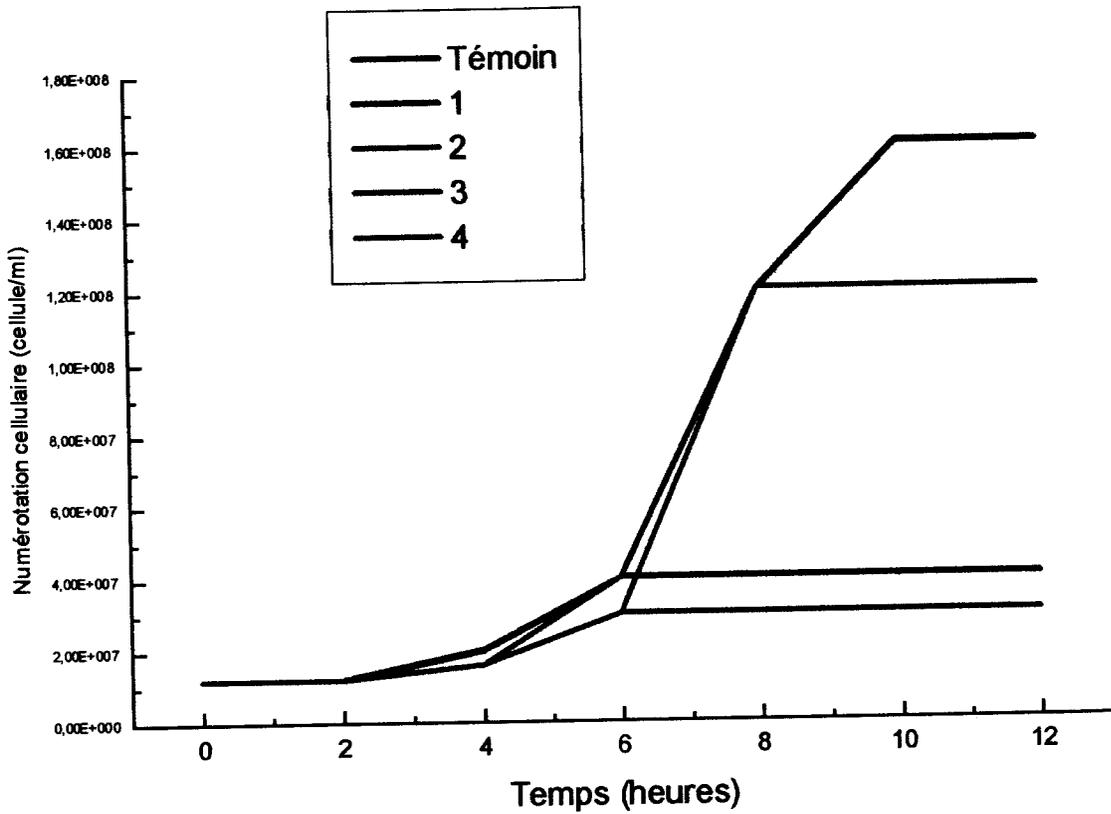


II-1- Effet la croissance du *C. Albicans* :

Nous remarquons qu'à une concentration finale d'antifongique égale à 100 µG/ ml, le dérivé inhibe plus ou moins la croissance de la souche utilisée. En effet, le degré d'inhibition vari de 25% à 81%, pour le (1) et le (2).

En revanche, lorsque la concentration finale des dérivés azoliques est de 150 µG/ ml, on remarque un effet fongicide pour le produit (1).

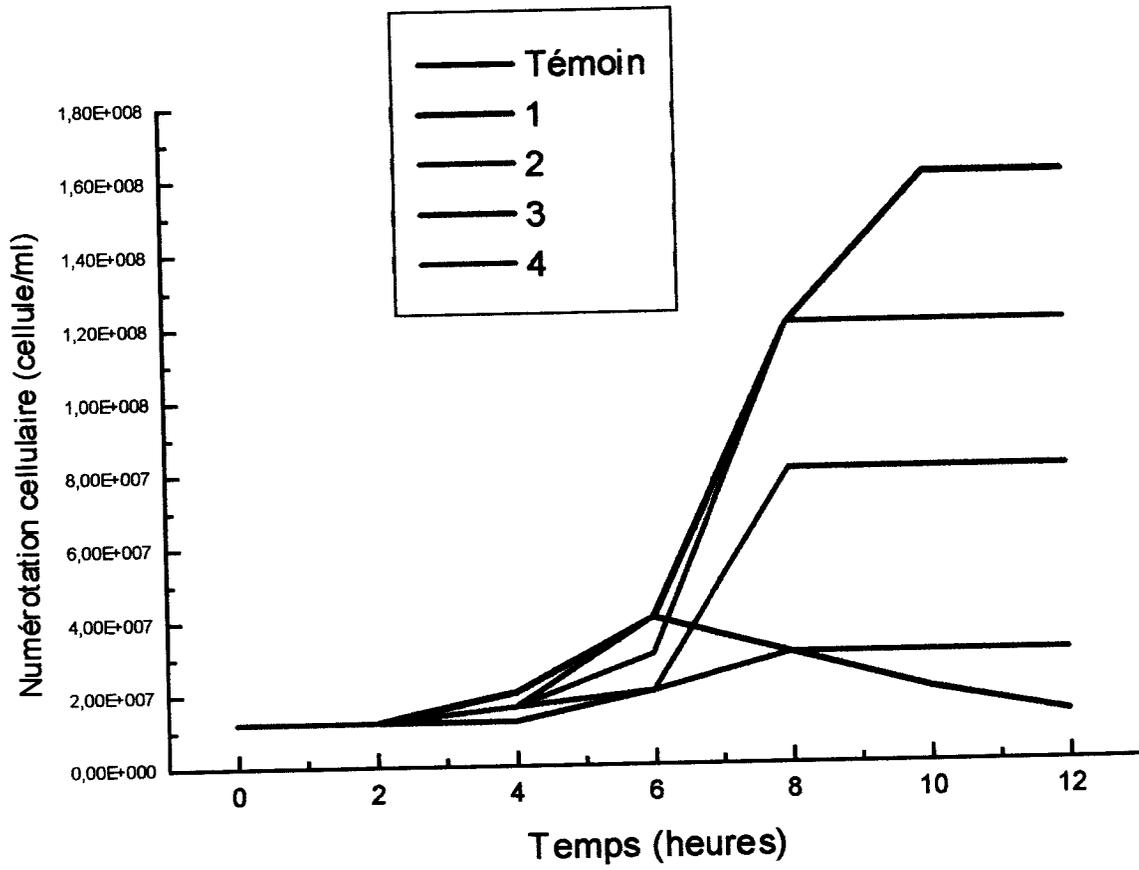
- Concentration finale = 100 µg/ ml :



Effet de (1), (2), (3) et (4) sur la croissance du *C. Albicans*.

A concentration finale = 100 µg/ml

- Concentration finale = 150 µg/ml :



Effet de (1), (2), (3) et (4) sur la croissance du C. Albicans.

A concentration finale = 150 µg/ml



II- 2- Effet sur *Saccharomyces. cerevisiae* :

Les résultats obtenus avec les produits (1) et (2) ont perturbé la croissance de la levure, mais aucun effet inhibiteur n'a été observé. Par conséquent, nous pouvons émettre une hypothèse qui suggère que le système enzymatique de la biosynthèse de lérogostérol chez le *Saccharomyces* est plus développé que celui existant chez le *Candida*, et par la suite, elle peut shunter les zones d'action des dérivés azoliques de synthèse testés.

CONCLUSION :

Les produits testés agissent sur les levures et les champignons.

Les concentrations (100 $\mu\text{G}/\text{ml}$), utilisées sont équivalents aux concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) des dérivés azoliques déjà commercialisés.

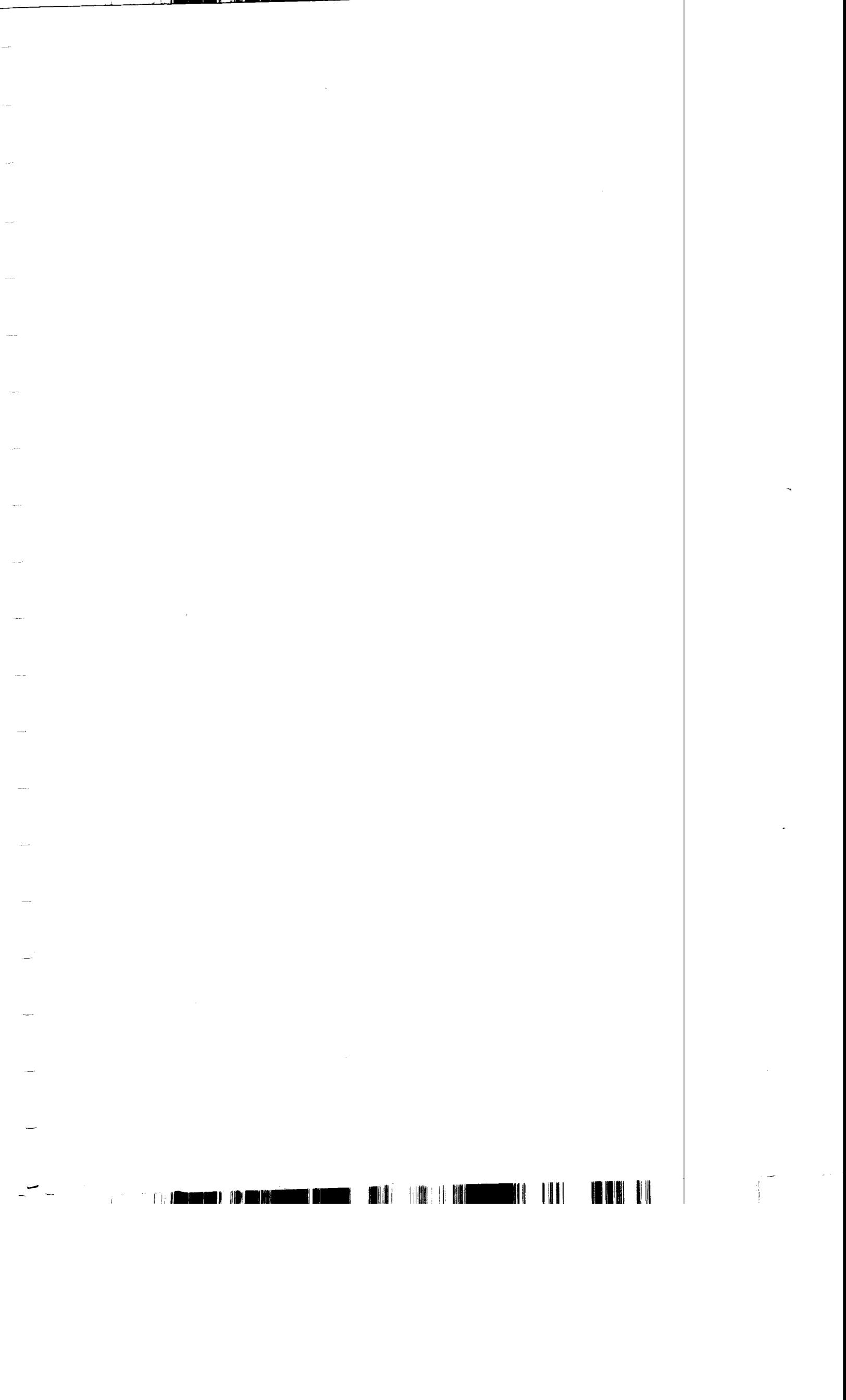


BIBLIOGRAPHIE

- 1 – P. LEROUX, Les modes d'action des substances antifongiques à usages agricoles. *Defense des végétaux*, 1981, 207, 59-83.
- 2 – P. LEROUX, Les fongocodes. *Perspectives agricoles*, 1980, 41, 22-38.
- 3 – SIEGEL.M.R. and SISLER.H.D., *Antifungal Compounds. Vol. 1 : Discovery, development and uses*. Dekker, New-York
- 4 – N.R. McFARLANE, *Herbicides and Fungicides. Factors affecting their activity*. Chemical Society, London, 1977.
- 5 – S. DALROT et J.L. BONNEMAIN, *Absorption et Migration des Herbicides*, 1988 (à paraître).
- 6 – M.R. SIEGEL.M.R. and H.D. SISLER.H.D., *Antifungal Compounds. Vol. 2 : Interactions in Biological Systems*, Dekker, New-York, 1977.
- 7 – L.C. DAVIDSE and M.A. WAARD, 1984., *Systemic Fungicides. Advances in Plants Pathology*, 2, 191-259.
- 8 – P.E. KOLATTUDUKY.P.E. and T.J. WALTON, 1972., *Structure and Biosynthesis of Cuticular Lipids. Plants Physiol.*, 54, 670-77.
- 9 – P.E. KOLATTUDUKY and J. WALTON, *Structure and Biosynthesis of the Hydroxyfatty Acids of Cutin in Vicia Faba Leaves. Biochemistry*, 1972, 11, 1897-1907.
- 10 – R.F. NORRIS, *Am.J.Bot.*, 1974, 61, 74.
- 11 – R.A. LANGFORD, *J.Range Manage*, 1972, 25, 260.
- 13 – A. MATTA and I.A. GANTILE, *Mededel. Ryksfac. Landbouwwetenschap., Gent.*, 1971, 36, 1151.
- 14 – J.C. DEARDEN and M.J. TOWNEND, *A Theoretical Approach to Structure-Activity Relationships. Some Implications for the Concept of Optimal Lipophilicity. Special Publication 1977, n° 29 of the Chemical Society.*, P. 135.
- 15 – G.G. BRIGGS, R.H. BROMILOW, R. EDMONDSON and M. JOHNSTON, *Distribution Coefficients and Systemic Activity, Special Publication 1977, n° 29 of the Chemical Society.*, P. 129.
- 16 – G.T. COOK., A.G.T. BABIKER and H.J. DUNCAN., *Penetration of Bean Leaves by Aminotriazole as Influenced by Adjuvants and humidity. Pest. Sci.*, 1977, 8, 137.

- 17 – H. EL IBAOUI., Contribution à l'étude des Mécanismes de l'Absorption de deux herbicides Phloème-Mobiles (Amitrole, Glyphosate) et d'un Fongicide non Phloème-Mobile (Iprodione) par les tissus foliaires de fève (*Vicia Faba L.*). Thèse de Doctorat d'Université, Poitiers, 1987.
- 18 – C.E. CRISP., Insecticides, In A.H.Tahori, ed, Proceeding of the 2nd International IUPAC Congress on Pesticide Chemistry., 1972, 1, PP. 211-264.
- 19 – S. DELROT and J.L. BONNEMAIN., Mechanism and Control of Phloem Transport. *Physiol. Vég.*, 1985, 23, 199-220.
- 20 – S. HIPPE.S., Combined Application of Low Temperature Preparation and Electron Microscopic Autoradiography for the Localisation of systemic Fungicides. *Histochemistry.*, 1987, 87, 309.





CHIRANI Naziha.

Magister de chimie organique appliquée.

Synthèse et étude de la réactivité des époxydes.

Application à la synthèse de fongicides.

RESUME

Le travail réalisé a pour but la préparation et l'étude de la réactivité des époxydes obtenues par substitution de l'épichlorhydrine en milieu basique.

L'ouverture des époxydes, ainsi obtenus, par les hétérocycles : imidazole, benzimidazole et benzotriazole, nous a permis d'accéder de manière simple et efficace aux alcools secondaires correspondants qui sont testés en tant que fongicides potentiels.

L'étude de la réactivité des époxydes nous a conduit à préparer des β -amino-alcools, des éthylènimines et des alcènes qui pourrait constituer d'excellents précurseurs pour des synthèses de produits biologiquement actifs.

L'accès aux alcools-imidazoles secondaires peut aussi se faire à partir des cétones-imidazoles.

Une partie de notre travail a donc été consacrée à la préparation de cétones-imidazoles et de leurs oximes correspondantes.

Mots clefs

Fongicides

Epoxydes

Cétones-imidazoles

Oximes

Alcools-imidazoles

β -amino-alcools

Aziridines

Ergostérol.

