

Synthèse, caractérisation et calculs DFT sur de nouveaux 1-arylimidazoles

Madalina-Marina Hrubaru

C.D Nenitzescu "Institut de Chimie Organique
et Supramoléculaire"
Académie Roumaine
Ecole Doctorale Génie Chimique et
Biotechnologies
Université Nationale des Sciences et
Technologies Politehnica de Bucarest
madalina_marina@yahoo.com

Eleonora-Mihaela Ungureanu

Ecole Doctorale Génie Chimique et
Biotechnologies
Université Nationale des Sciences et
Technologies Politehnica de Bucarest
em_ungureanu2000@yahoo.com

Robert Tincu

C.D Nenitzescu "Institut de Chimie Organique
et Supramoléculaire" Académie Roumaine
tincurobert@gmail.com

Amalia Stefaniu

Institut National de Recherche et
Développement Chimique et Pharmaceutique
(ICCF) de Bucarest
astefaniu@gmail.com

Mihai Raduca

C.D Nenitzescu "Institut de Chimie Organique
et Supramoléculaire"
Académie Roumaine
fiidemn@gmail.com

Constantin Drăghici

C.D Nenitzescu "Institut de Chimie Organique
et Supramoléculaire"
Académie Roumaine
cst_drag@yahoo.com

Andrei Slabu

C.D Nenitzescu "Institut de Chimie Organique
et Supramoléculaire", Académie Roumaine
slabuandrei94@gmail.com

Lionel Delaude

Centre d'Enseignement et de Recherche sur les
Macromolécules (CERM), Institut de Chimie (B6a),
Université de Liège
l.delaude@uliege.be

Résumé—Les propriétés moléculaires et les paramètres quantiques de réactivité des structures optimisées de deux composés dérivés de 1-arylimidazoles ont été calculés par la théorie fonctionnelle de la densité en utilisant le niveau de théorie 6-311G (d, p). Les résultats des calculs computationnels réalisés ont permis d'obtenir une géométrie moléculaire optimisée, l'énergie de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée, l'énergie de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse et d'autres descripteurs moléculaires liés à la stabilité chimique.

Mots-clés—1-aryl-imidazoles, réactivité, théorie fonctionnelle de la densité, calcul computationnel.

I. INTRODUCTION

L'imidazole est présent dans un large éventail de molécules naturelles [1], mais il constitue également une sous-structure commune à de nombreux composés synthétiques, tels que les fongicides [2], les herbicides [2] les régulateurs de croissance des plantes [4] et les agents thérapeutiques [5]. Les progrès récents de la chimie verte et de la chimie des composés organométalliques ont étendu le domaine d'utilisation des imidazoles à la synthèse d'une grande classe d'imidazoles sous forme de liquides ioniques [5] et de carbènes N-hétérocycliques apparentés à l'imidazole [6], catalyseurs de Grubbs [7]. Bien que les 1-aryl imidazoles substitués soient des éléments constitutifs importants pour la synthèse des composés mentionnés ci-dessus, peu de méthodes de préparation ont été rapportées dans la littérature [8].

Les protocoles connus ont un faible rendement en produit [7a,b] ou ne sont pas rentables à réaliser à grande échelle [7c] (un catalyseur et un ligand sont nécessaires, ainsi qu'une quantité de 1,10-phénanthroline). Les protocoles simples et flexibles pour la synthèse des imidazoles 1-aromatiques sont toujours nécessaires. Dans cet article, nous rapportons l'utilisation de la procédure modifiée de Liu [9] pour la synthèse de nouveaux composés de cette classe.

Pour la synthèse des 1-arylimidazoles, une première tentative a été faite pour traiter les arylamines avec de l'ammoniac et du glyoxal dans des conditions basiques [8c]. Ce protocole a bien fonctionné pour la préparation d'imidazoles substitués par 1-alkyle, par exemple le 1-tert-butyl-1H-imidazole (rendement de 71 %), mais pas pour la synthèse de 1-aryle-imidazoles, lorsque cette procédure a abouti à un mélange complexe contenant moins de 1 % des produits souhaités (Schéma 1).

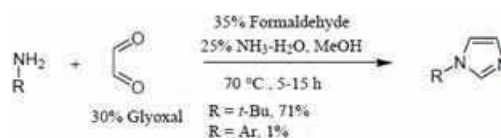


Schéma 1. Synthèse des 1-alkyle-imidazoles

En utilisant les méthodes rapportées par Gridnev [8a] et Hermann [8b], des 1-aryle imidazoles substitués ont été obtenus, mais avec des rendements relativement faibles dans les cas où des 1-aryl imidazoles substitués présentaient des obstacles stériques, ce qui prolonge le temps de réaction et augmente les températures de réaction. La réaction était encore pire lorsqu'on utilise du butane-2,3-dione, de l'hexane-3,4-dione ou du benzyle à la place du glyoxal.

Plusieurs tentatives ont été faites pour modifier les conditions réactionnelles, sans succès. Enfin, Liu [8a] a développé une procédure en deux étapes qui a fourni un meilleur rendement en imidazoles 1-substitués à encombrement stérique (Schéma 2). La réaction a été initialement réalisée dans du méthanol, mais l'éthanol et le n-butanol pourraient également être utilisés comme solvants, avec un rendement amélioré observé dans certains cas. Cette méthode pourrait être étendue pour synthétiser des 1-alkyle-imidazoles qui ne pourraient pas être obtenus par d'autres méthodes rapportées dans la littérature [8].

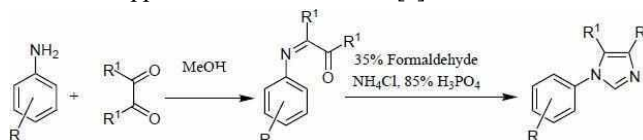


Schéma 2. Synthèse des 1-aryle-imidazoles

Dans cette étude, nous rapportons la synthèse de nouveaux imidazoles 1-aryle substitués pour lesquels nous avons utilisé la procédure modifiée de J. Liu [9].

II. DETAILS EXPERIMENTAUX ET COMPUTATIONNELS

La synthèse des composés étudiés a été réalisée selon la méthode décrite par Liu [9]. L'acétonitrile (CH₃CN) et le diméthylformamide (DMF) de Sigma Aldrich avec une pureté chromatographique ont été utilisés tels que reçus comme solvants dans les études électrochimiques. Les spectres ¹H et ¹³C RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Gemini 300 BB fonctionnant à 300 MHz pour ¹H et 75 MHz pour ¹³C dans du DMSO-d₆, en utilisant le TMS comme référence interne. Un

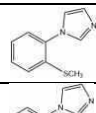
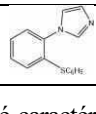
spectromètre de masse triple quadripôle Varian 310 – MS LC/MS/MS équipé d'une interface d'ionisation par électrospray (ESI) a été utilisé. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker FT-IR tensor 27 directement sur de petits échantillons des composés dans la plage de 4 000 à 400 cm^{-1} . Les spectres UV-Vis ont été enregistrés sur le spectromètre JASCO V-670 dans des cuvettes de quartz de 1 cm de longueur de trajet.

Le calcul computationnel sur les structures étudiées a été réalisé avec le logiciel Spartan14 (Wavefunction, Inc. Irvine CA, USA) [10], pour les conformères de plus basse énergie de chaque structure, dans des conditions de vide, à l'état fondamental en utilisant des modèles DFT [11]. Les niveaux de théorie B3LYP (la fonctionnelle d'échange hybride à trois paramètres de Becke avec la fonctionnelle de corrélation Lee – Yang – Parr) [12] avec l'ensemble de base 6-311G (d, p) [13] ont été choisis pour les calculs des propriétés.

III. RESULTATS

Synthèses. Des 1-aryl-imidazoles 1-(2-(methylthio)phenyle)-1H-imidazole (AI1) et 1-(2-(phenylthio)phenyle)-1H-imidazole (AI2) ont été synthétisés par une procédure générale de la méthode de Liu [9]. L'aniline substituée (0,1 mmol) dans MeOH (50 mL) a été traitée avec du glyoxal 30 % aq (16,2 mL, 0,1 mmol) et après 16 heures à température ambiante, pendant lequel la réaction a été laissée à l'équilibre, au mélange jaunâtre formé on ajoute du NH_4Cl (10,7 g, 0,2 mol), puis 37 % de formaldéhyde aqueux (16 mL, 0,2 mole). Le mélange a été dilué avec MeOH (400 mL), maintenu à reflux pendant 1 heure puis H_3PO_4 (14 mL, 85%) a été ajouté sur une durée de 10 minutes. La masse réactionnelle a été maintenue au reflux sous agitation vigoureuse pendant encore 4 à 8 heures. La réaction a été suivie par chromatographie à couche mince (CCM). Après l'élimination du solvant, le résidu sombre formé a été versé sur glace (300 g) et neutralisé avec une solution aqueuse à 40 % de KOH à pH 9. Le mélange résultant a été extrait avec Et_2O (5 x 150 mL). Les phases organiques ont été combinées et lavées avec H_2O , de la saumure et séchées (Na_2SO_4). Le solvant a été éliminé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (éther de pétrole- EtOAc) pour donner les produits purs (Tableau 1).

Tableau 1. Bilan des synthèses

Code	RNH_2	Formule du produit	Rendement (%)
AI1			39
AI2			35

Tous les composés ont été caractérisés par des données ^1H -RMN, ^{13}C -RMN et GC-MS.

Calculs DFT

Les résultats des calculs de propriétés illustrant les propriétés moléculaires et les énergies des orbitales moléculaires frontières obtenus à l'aide du logiciel Spartan 14 sont présentés dans le Tableau 2 et le Tableau 3.

Le Tableau 2 montre les valeurs calculées des paramètres quantiques globaux de réactivité chimique dérivés des énergies des orbitales HOMO et LUMO. Les cartes de potentiel électrostatique pour AI1 et AI2 sont présentées respectivement par la Figure 1. La couleur indique la valeur du potentiel électrostatique, selon l'échelle latérale donnée. Les zones rouges suggèrent des potentiels négatifs, la couleur qui tend vers le bleu désigne des régions de potentiel positif. Le potentiel augmente dans l'ordre : rouge < orange < jaune < vert < bleu.

Tableau 2. Propriétés moléculaires des composés

Crt. Nr.	Paramètre \ Composé	AI1 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	AI2 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$
1	Masse molaire (g mol^{-1})	190.27	252.07
2	Énergie (u.a.)	-894.76	-1086.67
5	Moment dipolaire (D)	5.05	5.76
6	E_{HOMO} (eV)	-5.97	-6.17
7	E_{LUMO} (eV)	-0.95	-1.12
8	Aire ($\text{\AA}^2$)	217.31	239.43
9	Volume ($\text{\AA}^3$)	197.80	262.84
10	PSA ^{*c} ($\text{\AA}^2$)	8.915	8.649
11	Indice d'ovalité	1.32	1.40
12	Polarisabilité (10^{-30} m^3)	56.23	61.50
13	$\log P^{\text{a}}$	2.28	3.43
14	Nombre de HBD ^b	0	0
15	Nombre de HBA ^{*c}	2	2
16	MinElPot (kJ mol^{-1}) ^{*d}	-227.91	-232.49

^a $\log P$ = coefficient de partage eau-octanol; ^b HBD = donneurs de liaisons hydrogène; ^c HBA = accepteurs de liaisons hydrogène; ^d MinElPot = valeur minimale du potentiel électrostatique; PSA^{*c} - surface polaire.

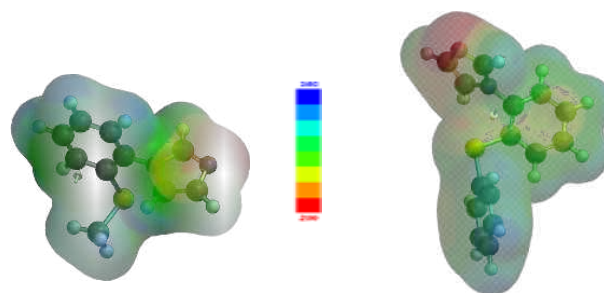
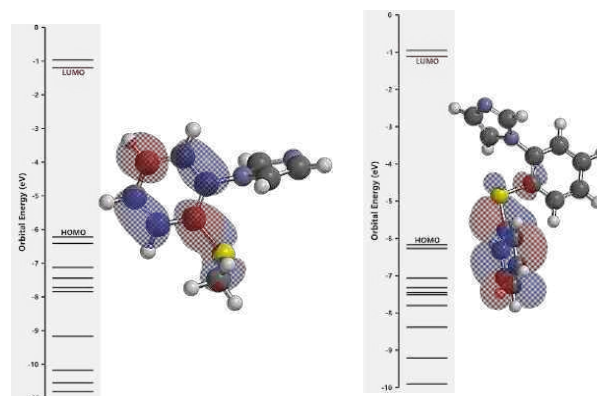
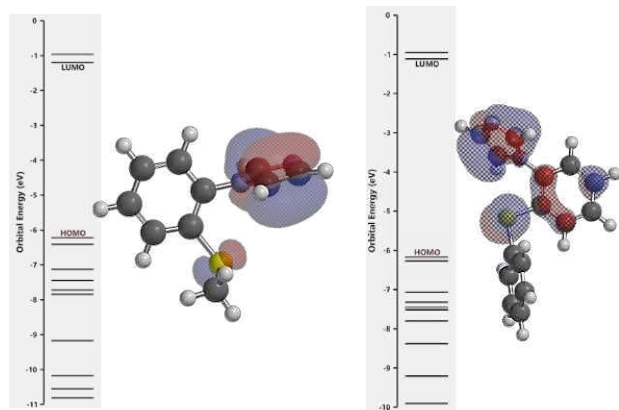


Fig. 1. Cartes de potentiel électrostatique pour AI1 (gauche) et AI2 (droite)

Tableau 3. Paramètres de réactivité

<i>Crt. Nr.</i>	<i>Paramètre \ Composé</i>	AI1	AI2
1	$I = -E_{HOMO}$ Potentiel d'ionisation	5.97	6.17
2	$A = -E_{LUMO}$ Affinité électronique	0.95	1.12
3	$\Delta E = I - A$ Écart énergétique	5.02	5.05
4	$\chi = (I + A)/2$ Électronégativité	3.46	3.64
5	$\eta = (I - A)/2$ Dureté globale	2.51	2.53
6	$\sigma = 1 / \eta$ Douceur globale	0.398	0.395





Diagrammes des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires de frontière pour A11 (gauche) et A12 (droite)

CONCLUSIONS

Le procédé utilisé pour la synthèse des imidazoles substitués par 1-aryle a fourni un rendement rentable à réaliser à grande échelle d'imidazoles substitués A11 et A12 encombrés stériquement. Étant donné que les imidazoles 1- substitués sont des sous-structures importantes pour les liquides ioniques et les ligands de carbènes N- hétérocycliques, cette procédure modifiée pourrait trouver une application pour la synthèse d'imidazoles substitués. Les valeurs des paramètres de réactivité chimique sont assez proches pour les deux imidazoles synthétisés. Pourtant, les propriétés moléculaires des composés varient d'une manière importante, ce qui est important pour les applications ponctuelles de ces deux imidazoles substitués. Le moment dipolaire pour A12 est supérieur à celui de A11, ainsi que les valeurs absolues de l'énergie HOMO et LUMO, de l'aire et du volume, de l'indice d'ovalité, du coefficient de partage eau-octanol et de la polarisabilité, situées au contraire des valeurs de PSA. L'étude électrochimique et spectral qui vient de confirmer les calculs DFT est en progrès. Tous ces résultats seront utiles afin de synthétiser les nouveaux sels d'imidazolium qui sont des précurseurs pour la synthèse des complexes de Grubbs.

REFERENCES

[1] J. Z.Ho, R. M. Mohareb, J. H. Ahn, T. B. Sim, H. J. Rapoport, "Enantiospecific Synthesis of Carbapentostatins", *J. Org. Chem.* 2003, vol. 68, pp.109.
[2] T. Maier, R. Schmierer, K. Bauer, H. Bieringer, H. Buerstell, B. Sachse, US Patent 4820335, 1989; *Chem. Abstr.* 1989, vol.111, pp.19494.
[3] R. Schmierer, H. Mildenberger, H. Buerstell, German Patent 3614364, 1987; *Chem. Abstr.* 1988, vol.108, pp. 37838.
[4] J. L. Adams, J. C. Boehm, T. F. Gallagher, S. Kassiss, E. F. Webb, R. Hall, M. Sorenson, R. Garigipati, D. E. Griswold, J. C. Lee, "Pyrimidinylimidazole inhibitors of P38: cyclic N-1 imidazole substituents enhance P38 kinase inhibition and oral activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, vol.11(21), pp.

2867-2870.
[5] W. Bao, Z. Wang, Y. Li, "Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids", *J. Org. Chem.* 2003, vol.68, pp 591-593.
[6] Y. Zhao, Y. Zhou, D. Ma, J. Liu, L. Li, T. Y. Zhang, H. Zhang, "Suzuki cross-coupling mediated by tetradentate N-heterocyclic carbene (NHC)-palladium complexes in an environmentally benign solvent", *Org. Biomol. Chem.* 2003, vol.1, pp.1643-1646.
[7] (a) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, "Synthesis and applications of $RuCl_2(=CHR)(Pr_3)$: the influence of the alkylidene moiety on metathesis activity", *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, vol.118, pp.100-110; (b) E.L. Dias, S.T. Nguyen, R.H. Grubbs, "Well-Defined Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts: Mechanism and Activity", *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, vol. 119, pp. 3887-3897; (c) S. Chow, W. Kitching, "Hydrolytic kinetic resolution of terminal mono- and bis-epoxides in the synthesis of insect pheromones: routes to (-)-(R)- and (+)-(S)-10- methyldecyl acetate, (-)-(R)-10-methyl-2-tridecanone, (-)-(R)-(Z)-undec-6-en-2-ol (Nostrenol), (-)-(1R,7R)-1,7-dimethylnonyl propanoate, (-)-(6R,12R)-6,12-dimethylpentadecan-2-one, (-)-(2S,11S)-2,11-diacetoxytridecane and (+)-(2S,12S)-2,12-diacetoxytridecane", *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, vol. 13(7), pp.779-793; (d) J. O. Krause, O. Nuyken, K. Wurst, M.R. Buchmeiser, "Synthesis and reactivity of homogeneous and heterogeneous Ruthenium based metathesis catalysts containing Electron-Withdrawing Ligands", *Chem. Eur. J.*, 2004, vol.10, pp.777-784; (e) P. L. Chiu, C.Y. Chen, J.Y. Zeng, C.Y. Lu, H. M. Lee, "Coordination polymers of silver(I) with bis(N-heterocyclic carbene): Structural characterization and carbene transfer", *J. Organomet. Chem.*, 2005, vol. 690, pp.1682-1687; (f) S. Kumar, M. M. Shaikh, P. Ghosh, "Palladium complexes of amido-functionalized N-heterocyclic carbenes as effective precatalysts for the Suzuki-Miyaura C-C cross-coupling reactions of aryl bromides and iodides", *J. Organomet. Chem.*, 2009, vol. 694, pp.4162-4169; (g) Y. Li, X. Chen, Y. Song, L. Fang, G. Zou, "Well-defined N-heterocyclic carbene silver halides of 1-cyclohexyl-3-arylmethylimidazolylidenes: synthesis, structure and catalysis in A3-reaction of aldehydes, amines and alkynes", *Dalton Trans.*, 2011, vol.40, pp. 2046-2052; (h) F. Mazars, M. Hrubaru, N. Tumanov, J. Wouters, L. Delaude, "Synthesis of Azolium-2- dithiocarboxylate Zwitterions under Mild, Aerobic Conditions", *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, vol. 13, pp. 2025-2033.
[8] (a) A. A. Gridnev, I. M. Mihalteva, "Synthesis of 1- Alkylimidazoles", *Synth. Commun.* 1994, vol. 24(11), pp.1547- 1555. doi.org/10.1080/00397919408010155. (b) M. G. Gardiner, W. A. Hermann, C.- P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, "N-heterocyclic carbenes: 19 - Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C_2H_4 and CO", *J. Organomet. Chem.* 1999, vol. 572, pp. 239-247. (c) A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, "An efficient copper- catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles", *Tetrahedron Lett.* 1999, vol.40, pp. 2657-2660.
[9] J. Liu, J. Chen, J. Zhao, Y. Zhao, H. Zhang, "A Modified Procedure for the Synthesis of 1-Arylimidazoles", *Synthesis*, 2003, pp. 2661-2666.
[10] R. G. Parr, and W. Yang, "Density Functional Theory of Atoms and Molecules," vol.16, Oxford University Press: Oxford, UK, 1989.
[11] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the Colle- Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Phys. Rev. B*, 1988, vol. 37, pp. 785-789.
[12] W. J. Hehre, "A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations," Wavefunction, Inc.: Irvine, CA, USA, 2003.
[13] A. Zarrouk, H. Zarrok, R. Salghi, B. Hammouti, S.S. Al-Dey ab, R. Touzani, M. Bouachrine, and I. Warad, T.B. Hadda, "A theoretical investigation on the corrosion inhibition of copper by quinoxaline derivatives in nitric acid solution," *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2012, vol. 7, pp. 6353-6364.