



**FACULTE DES SCIENCES ET SCIENCES APPLIQUEES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

**MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE MASTER EN CHIMIE**

SPECIALITE : *Chimie*

OPTION : *Chimie durable et environnement*

THEME

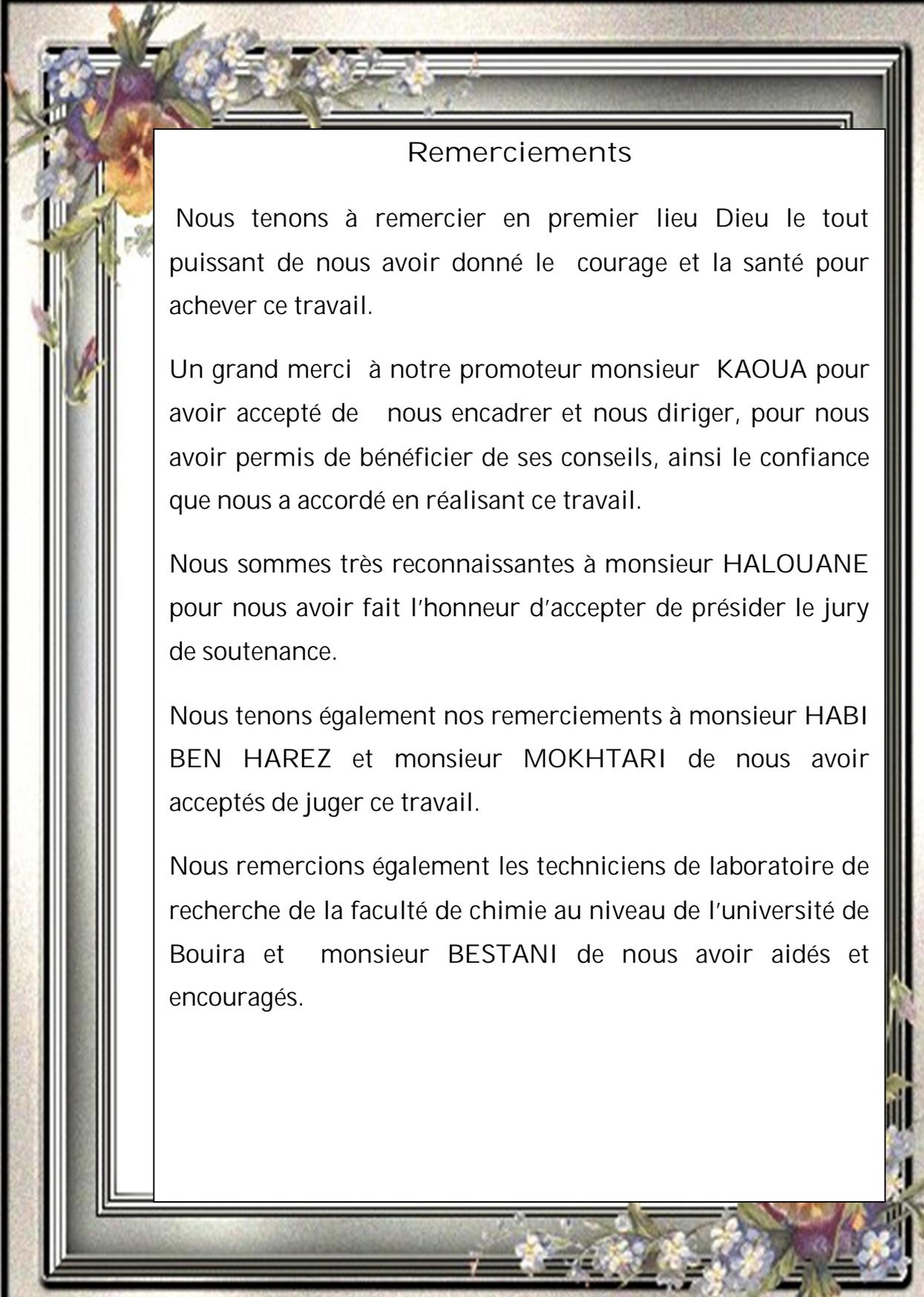
**Synthèse de molécules susceptibles d'intérêt pharmacologique
par des réactions à composants multiples**

Présenté par : Berkane Amel
Midoun Samiha

Soutenu le 02/07/2015

Devant le jury :

Mr. M. HALOUANE	MAA, Université de Bouira	Président
Mr. R. KAOUA	MCB, Université de Bouira	Rapporteur
Mr. S. MOKHTTARI	MAA, Université de Bouira	Examineurs
Mr. S. HABI BEN HARIZ	MAA, Université de Bouira	Examineurs



Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la santé pour achever ce travail.

Un grand merci à notre promoteur monsieur KAOUA pour avoir accepté de nous encadrer et nous diriger, pour nous avoir permis de bénéficier de ses conseils, ainsi la confiance que nous a accordé en réalisant ce travail.

Nous sommes très reconnaissantes à monsieur HALOUANE pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

Nous tenons également nos remerciements à monsieur HABI BEN HAREZ et monsieur MOKHTARI de nous avoir acceptés de juger ce travail.

Nous remercions également les techniciens de laboratoire de recherche de la faculté de chimie au niveau de l'université de Bouira et monsieur BESTANI de nous avoir aidés et encouragés.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Ma mère si chère et précieuse, qui a toujours été là pour moi, et qui m'a donné le courage et le soutien.

La mémoire de mon père

Mes frères : Amrane et sa femme et leurs enfants Amar et Celine.

Ahmed, Oualid et Nacer

Mes sœurs : Nassira et son marie et le petit Yahia.

Saloua, Noura

Ma Copine et sœur Amel qui a été toujours avec moi

Mes cousins

Toutes mes copines

Samiha

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

*Mes très chers parents qui ont sacrifié leurs vies pour donner sens à la
mienne*

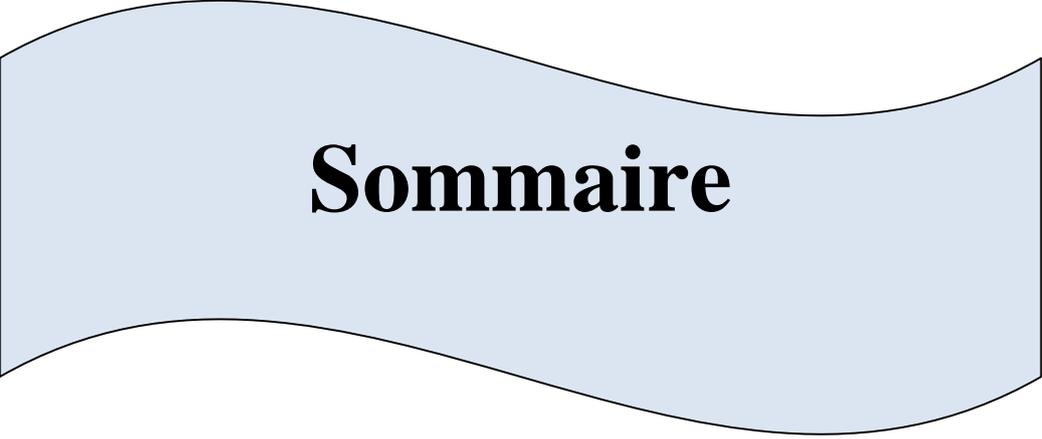
A ma sœur, et mes deux frères

*Ma copine, collègue et sœur samiha qui m'a soutenu et épaulé tout le temps,
je le remercie d'être là pour moi.*

A tous mes oncles, tantes et cousins .

*Merci aussi à tous mes collègues et amis pour leurs encouragements à tous
ceux qui me sont chers.*

Amel



Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction générale 1

Chapitre I : mise au point bibliographie

I.L’histoire des réactions multicomposants..... 3

I.1.Réaction de strecker 1850..... 3

I.2. Réaction de Hantzsch 1882..... 3

I.3. Réaction de Biginelli 1891..... 4

I.4. Réaction de Mannich 1912..... 5

I.5. Réaction de Bucherer-Bergs 1929..... 5

II. Les benzodiazépines..... 6

II.1.synthèse des benzodiazépines..... 8

II.1.1. synthèse des benzodiazépines par DHA et o-PDA..... 8

II.1.2. synthèse des benzodiazépin-2-one..... 13

II.1.3. synthèse des benzodiazépin-2-thione..... 16

II.1.4. synthèse des benzodiazépines par différents réactifs 19

Chapitre II : techniques d’analyse expérimentale

I. La chromatographie sur couche mince (CCM) 28

I.1. Principe de la CCM..... 29

I.2. Ordre des opérations..... 30

II. La spectroscopie infrarouge (IR) 30

II.1.Appareillage..... 31

II.2. Spectromètre et analyseur infrarouge..... 32

II.2.1. Spectromètre IR classiques (scanning) 33

II.2.2. Spectromètres IR à transformée de Fourier..... 34

II.3. Préparation des échantillons 34

II.3.1. L’état gazeuse 34

II.3.2.L’état liquide 35

II.3.3. l’état solide 35

II.4. Les conditions d’interprétation du spectre..... 35

III. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)..... 35

III.1.L'appareillage.....	36
III.2. Le principe de Base	37
III.2.1. La résonance magnétique nucléaire.....	37
III.2.2. Les noyaux capables de fournir une résonance.....	37
III.2.3. Les états énergétiques.....	38
III.2.4. Fréquence de précession	38
III.2.5. La résonance.....	39
III.3.Echantillonnage.....	40
III.4. Les paramètres importants.....	40
III.4.1. Le déplacement chimique.....	40
III.4.2. La densité électronique.....	41
III.4.3. Intensité des signaux.....	41
III.4.4. La constante de couplage(J)	41

Chapitre III : Résultats et discussion

I. Obtention de la benzodiazépine.....	45
I.1.Obtention de la benzodiazépine par voie (a)	45
I.2. Obtention de la benzodiazépine par voie(b)	46
II. Analyses spectroscopiques	47
II.1. Analyses spectroscopiques RMN	47
II.1.1. Analyses spectroscopiques RMN ^1H	47
1.2. Analyses spectroscopiques RMN ^{13}C	50
II.2.Analyse Spectroscopie Infrarouge IR.....	52
III. Discussion sur le mécanisme de la réaction	54
IV. Partie expérimentale.....	55
Conclusion générale.....	57
Les annexes.....	



Liste des abréviations

% mol : Pourcentage molaire

Ac : Acétyle

AcOH : Acide acétique

Ar : Aryle

CH₃ TTF : Triméthyltétrathiafulvalène

DCM : Dichlorométhane

DHA : Déhydroacétique

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

EDT-TTF : EthylènedithioTTF

Et : Ethyle

HPA : Hétéro polyacide

Me : Méthyle

o-PDA : o-rthophénylènediamine

Pd : Palladium

Ph : Phényle

PMo : Molybdophosphorique

Rdt : Rendement

RMC : Réaction multi composant

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMV : Réaction de Mannich vinylogue

TFA : Acide trifluoroacétique

IR : spectroscopie infrarouge

CCM : Chromatographie sur couche mince

Tamb : Température ambiante

DMF: N, N-Diméthylformamide

EtOH: Ethanol

MeOH: Méthanol

DMA : N, N-diméthylacétamide

T : Thymine

H₂SO₄: Acide sulfurique

DABCO: 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octane

THP : tétrahydropyridine

D : chauffage

CS₂ : Sulfure de carbone

PPA : Acide poly phosphorique

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

ppm: Partie par million

THF : tétrahydrofurane

h: heures

Min : minutes

Hz : Hertz

Rf : rapport de frotale

TMS : tétraméthylsilane

μo : μ-ondes

siO₂ : dioxyde de silicium

Liste des figures

Figure 1 : principe de la CCM.....	29
Figure 2 : les étapes de préparation d'une plaque CCM.....	30
Figure 3 : domaines d'absorption correspond à divers types de liaisons chimiques	31
Figure 4 : Appareil Infrarouge.....	32
Figure 5 : Montage schématique d'un spectromètre dispersif (à réseau de diffraction) (à gauche) et d'un spectromètre à transformée de Fourier (à droite).....	33
Figure 6 : appareil de spectromètre RMN.....	36
Figure 7 : phénomène de résonance.....	37
Figure 8 : Les deux états de spin à des énergies différentes.....	38
Figure 9 : Fréquence de précession.....	39
Figure 10 : Représentation vectorielle de l'application d'une radiofréquence B sur un vecteur 1 moment magnétique μ représentant un spin nucléaire de proton.....	40
Figure 11 : les paramètres important de spectre RMN.....	42
Figure 12 : spectre RMN ^1H de composé <u>85</u>	49
Figure 13 : RMN ^1H système AMX de composé <u>85</u>	50
Figure 14 :RMN ^{13}C de système AMX de composé <u>85</u>	51

Introduction générale

L'évolution de l'industrie chimique est basée sur la recherche et le développement des méthodes de synthèse rapides et efficaces, ainsi devenue outil majeur de la chimie combinatoire. Dans ce domaine, les réactions à composants multiples rassemblent dans une seule étape au moins trois produits de départ dans une structure finale. L'intérêt de ces réactions est principalement lié à une grande diversité structurelle atteinte en très peu d'étapes. Elles ont de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et dans l'effort de la découverte des médicaments [1]. Actuellement les chimistes organiciens sont heurtés aux intérêts environnementaux qui exigent de nouvelles procédures améliorées où l'économie de l'atome, minimisent la production des sous produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique, optimisation des synthèses en accord avec les concepts d'économie d'étapes et d'atomes, la perte minimale de production, d'énergie et de frais, la préparation efficace et devraient répondre à des besoins toujours accrus de mise en œuvre des réactions chimiques de façon rapide, sélective, et avec des rendements élevés [2]. Donc ils entendent innover et mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse, leurs permettant de construire élégamment et rapidement des molécules complexes cycliques à partir des précurseurs simples. Ces réactions conduisent à des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique.

Dans ce contexte, nous avons mis au point des réactions multicomposants qui permettent la synthèse de la 1,5-benzodiazépine, les premiers travaux sur cette famille ont fait l'objet de nombreuses études et ce ci l'intérêt qu'ils présentent notamment sur le plan pharmacologique et chimique [3]. Ils sont utilisés comme anticonvulsivants, anxiolytiques et parfois hypnotiques [4].

Le manuscrit s'articule autour de trois chapitres dont le contenu est résumé ci-dessous:

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la synthèse des benzodiazépines par des réactions multicomposants d'où réaction d'acide déhydroacétique, l'ortho-phénylènediamine et d'autres réactifs.

Le deuxième chapitre décrit les différentes méthodes d'analyse usuelle ont été abordées dans ce mémoire, comme la chromatographie sur couche mince, la spectroscopie infrarouge et résonance magnétique nucléaire.

Le troisième chapitre nous nous exposons les résultats d'analyse spectroscopique de notre synthèse. Nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

Références bibliographiques

[1] L. Chouguiat. « Développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de Hantzsch et de Biginelli: Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4-dihydropyridines », thèse de magister, université Mentouri, Constantine ,2010.

[2] M. Gizolme, « Réactions multicomposants et isonitriles », thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, France, 2007.

[3] L. Hammal, « Stratégie de synthèse en série hétérocycliques : Elaboration, caractérisation et fonctionnalisation de nouvelles structures de type Quinoxaline, Benzotriazole, Benzodiazépine et Benzimidazole », thèse de doctorat, USTHB, Alger, 2007.

[4] D. Jung, J. Song, Y. Kim, D. Lee, Y. Lee, Y. Park, S. Choi, J. Hahn ; *Synthesis of 1H-1,5-BenzodiazépineDérivatives and Pyridinylquinoxalines*. Bull. Korean.Chem. Soc. Vol. 28, No. 10. pp1877-1879, 2007.

Chapitre I

Mise au point bibliographique

Les méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique sont développées, dans ce contexte, les réactions à composants multiples à une seule étape au moins trois produits de départ. Ces réactions conduisent à des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique d'où les benzodiazépines qui sont une classe des médicaments psychotropes utilisée dans le traitement de l'anxiété [3] et de l'insomnie, elle s'agit des substances synthétiques produites par l'industrie pharmaceutique, elles sont synthétisées par plusieurs méthodes et réactifs.

I. Historique des réactions multi composants :

I.1. Réaction de strecker 1850 :

L'appellation de réaction à composant multiple est apparue dans les années 60, cependant la première réaction multicomposant a été attribuée à Strecker en 1850, elle consiste à la condensation d'un aldéhyde 1 et de chlorure d'ammonium 2 en présence de cyanure de potassium 3 pour aboutir à un α -aminonitrile 4 [5].

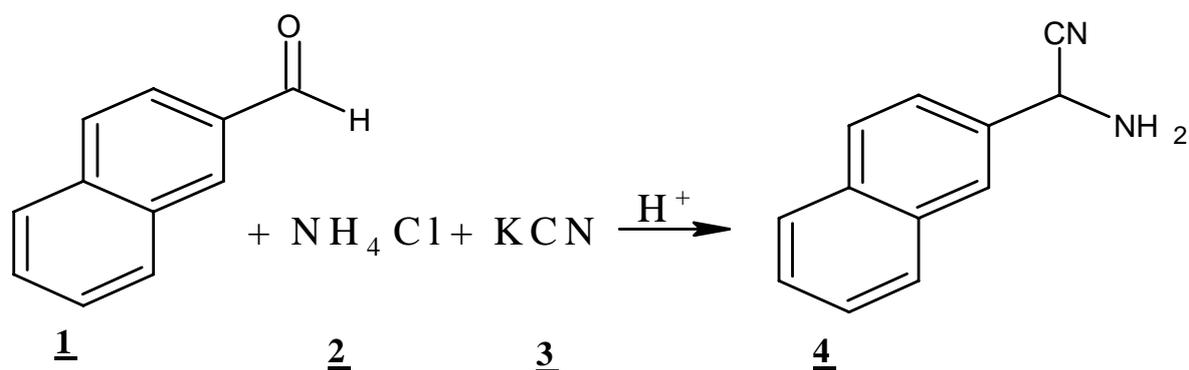


Schéma 1 : Réaction de strecker 1850

I.2. Réaction de Hantzsch 1882 :

La formation des 1,4-dihydropyridines de Hantzsch en 1882 est la première synthèse hétérocyclique multicomposants par condensation d'un aldéhyde 5, l'acétoacétate d'éthyle 6 et l'acétate d'ammonium 7 en présence de 10 mol% de DABCO comme catalyseur. Sous des conditions sans solvant à 80 °C. Cette réaction a

mené à la préparation de toute une série de dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec des rendements acceptables (29-75 %) [1].

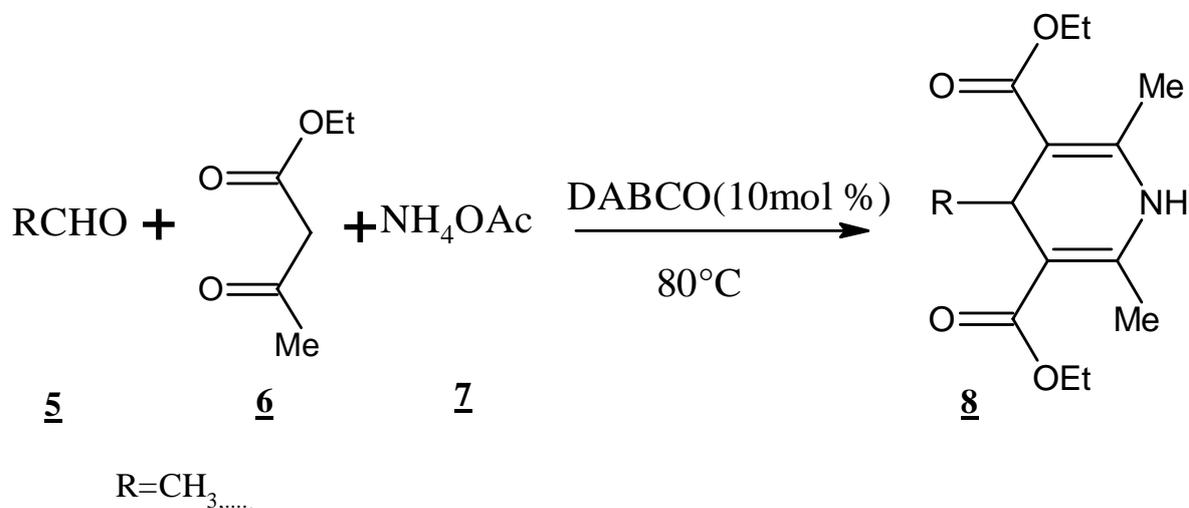


Schéma2 : Réaction de Hantzsch 1882

I.3. Réaction de Biginelli 1891 :

la préparation de dihydropyrimidinones **12** par Biginelli en 1891, à partir d'acétoacétate d'éthyle **10**, d'un aldéhyde aromatique **11** et d'urée **9** en milieu acide, restent des méthodes de choix pour la synthèse de ces composés particuliers[1].

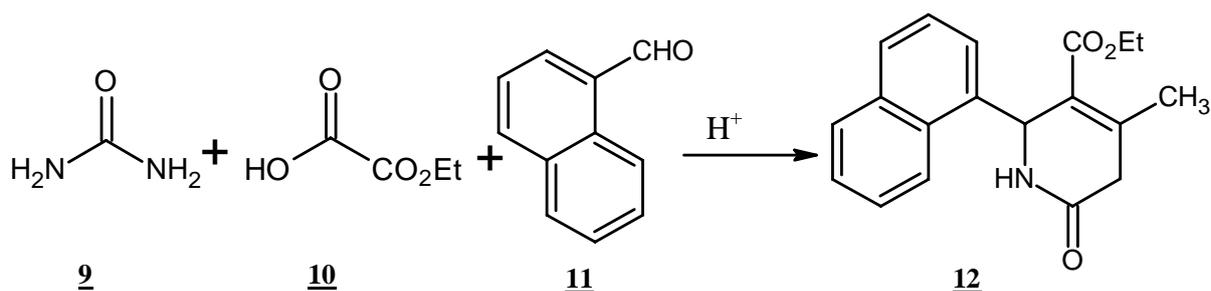


Schéma 3 : Réaction de Biginelli 1891

I.4. Réaction de Mannich 1912 :

La réaction de Mannich (1912) entre le formaldéhyde **14**, une amine **15** et un composé carbonylé **13** est encore largement d'actualité et a connu de nombreuses applications notamment pour la préparation de produits naturels. Elle est par exemple impliquée dans de nombreux processus aboutissant à des alcaloïdes [2].

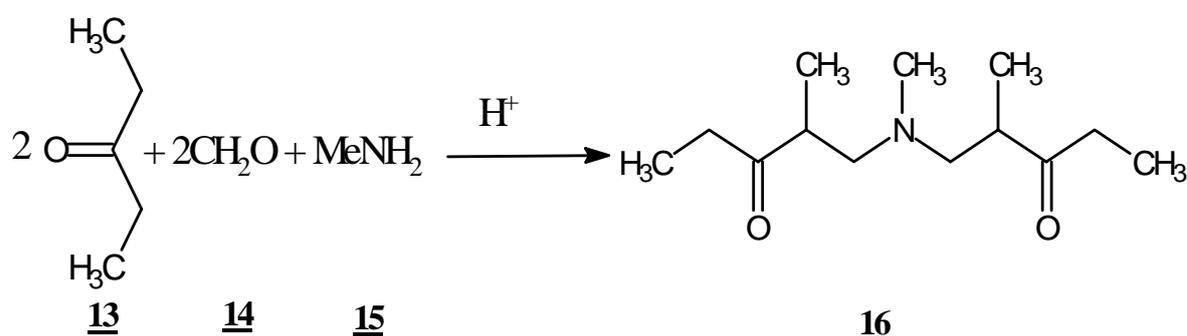


Schéma 4 : Réaction de Mannich 1912

I.5. Réaction de Bucherer-Bergs 1929 :

La réaction de Bucherer-Bergs en 1929 est considérée comme une extension de la synthèse de Strecker, incorporant également le dioxyde de carbone. Mais la conversion est bien meilleure puisque l'étape supplémentaire est irréversible [5].

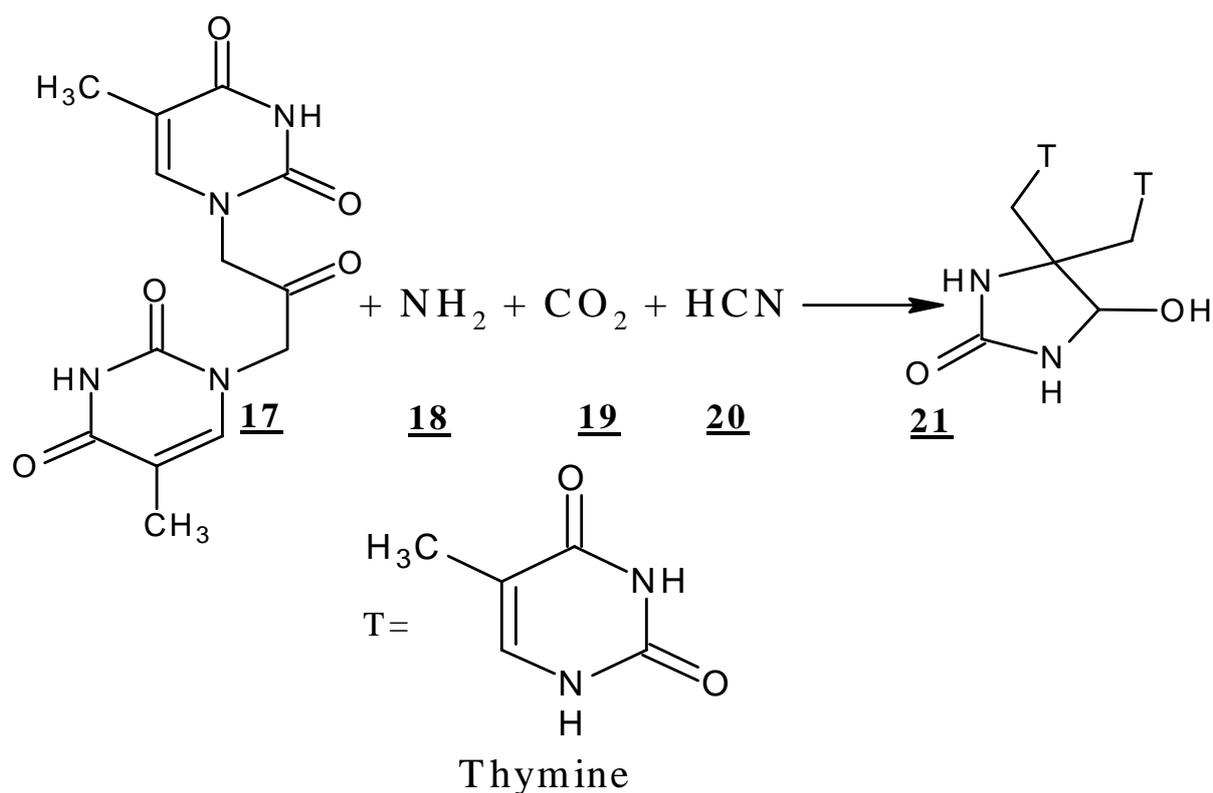
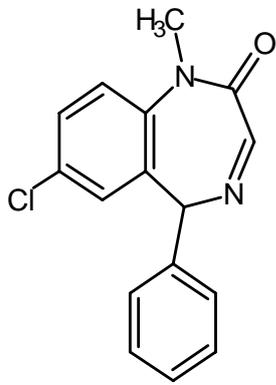


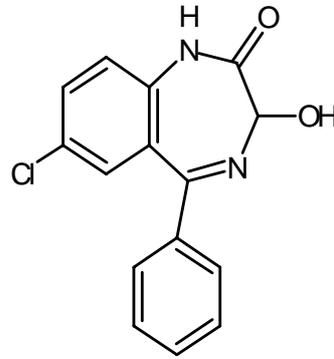
Schéma5 : Réaction de Bucherer-Bergs 1929

II. Les benzodiazépines :

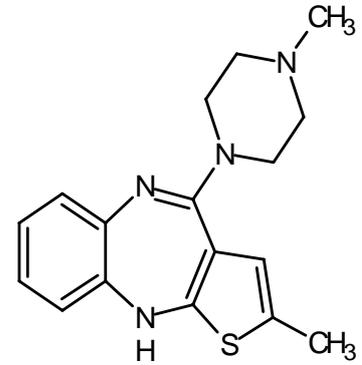
Les benzodiazépines sont des composés chimiques comportant deux parties importantes : un cycle benzène (benzo) et un hétérocycle à sept atomes (diazépine). Les benzodiazépines sont des médicaments actifs sur le système nerveux centrale représentent un large éventuel de molécules et suscitent un grand intérêt pour la recherche, ils ont attiré l'attention comme une classe importante de composés hétérocycliques dans le domaine des médicaments et des produits pharmaceutiques [6].



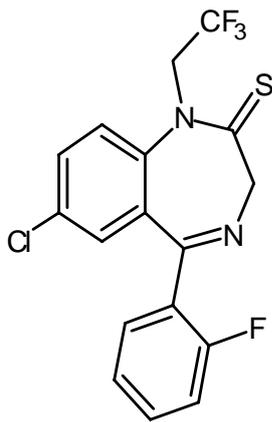
Diazépam



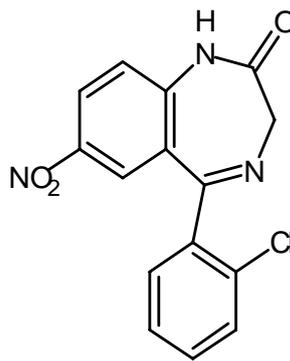
Oxazépam



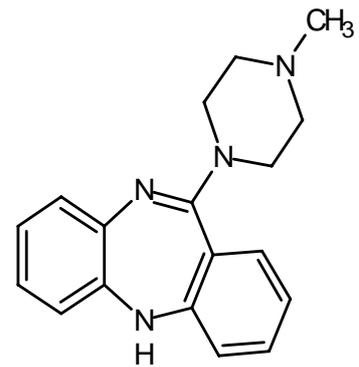
Olanzapine



Quazépam



Clonozépam



Clozapine

Schéma 6 : Les benzodiazépines d'intérêt pharmacologique

II.1.Synthèses des benzodiazépines :

II.1.1. Synthèses des benzodiazépines à partir d'acide déhydroacétique et ortho-phénylènediamine :

L'action de l'ortho-phénylènediamine **23** sur l'acide déhydroacétique **22** dans le toluène en présence de l'acide para-toluène sulfonique comme catalyseur permet d'obtenir le 1,5-pyranobenzodiazépine **24** [7].

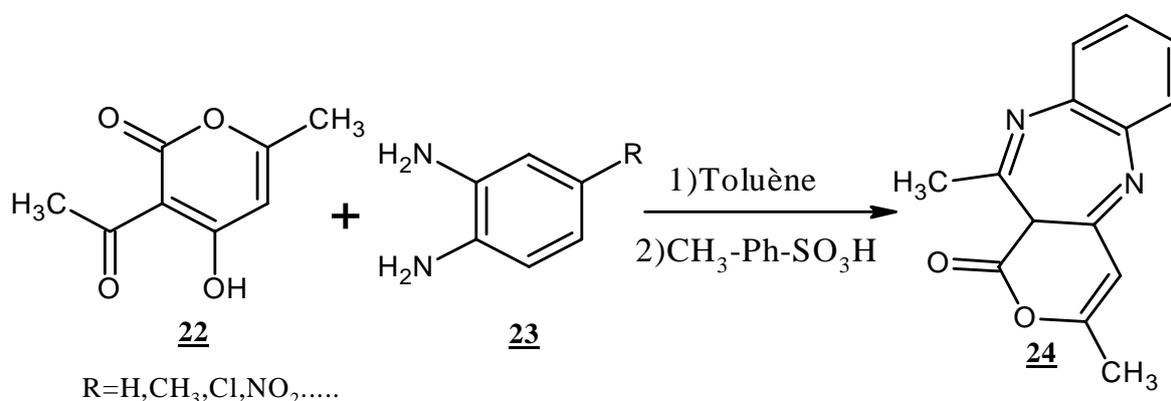


Schéma 7

La benzodiazépine **26** a été obtenue à partir d'un DHA hydrogéné **22'** par la réaction de la diamine aromatique sur ce dernier, en passant par la formation du composé **25** dans l'éthanol à température ambiante [8].

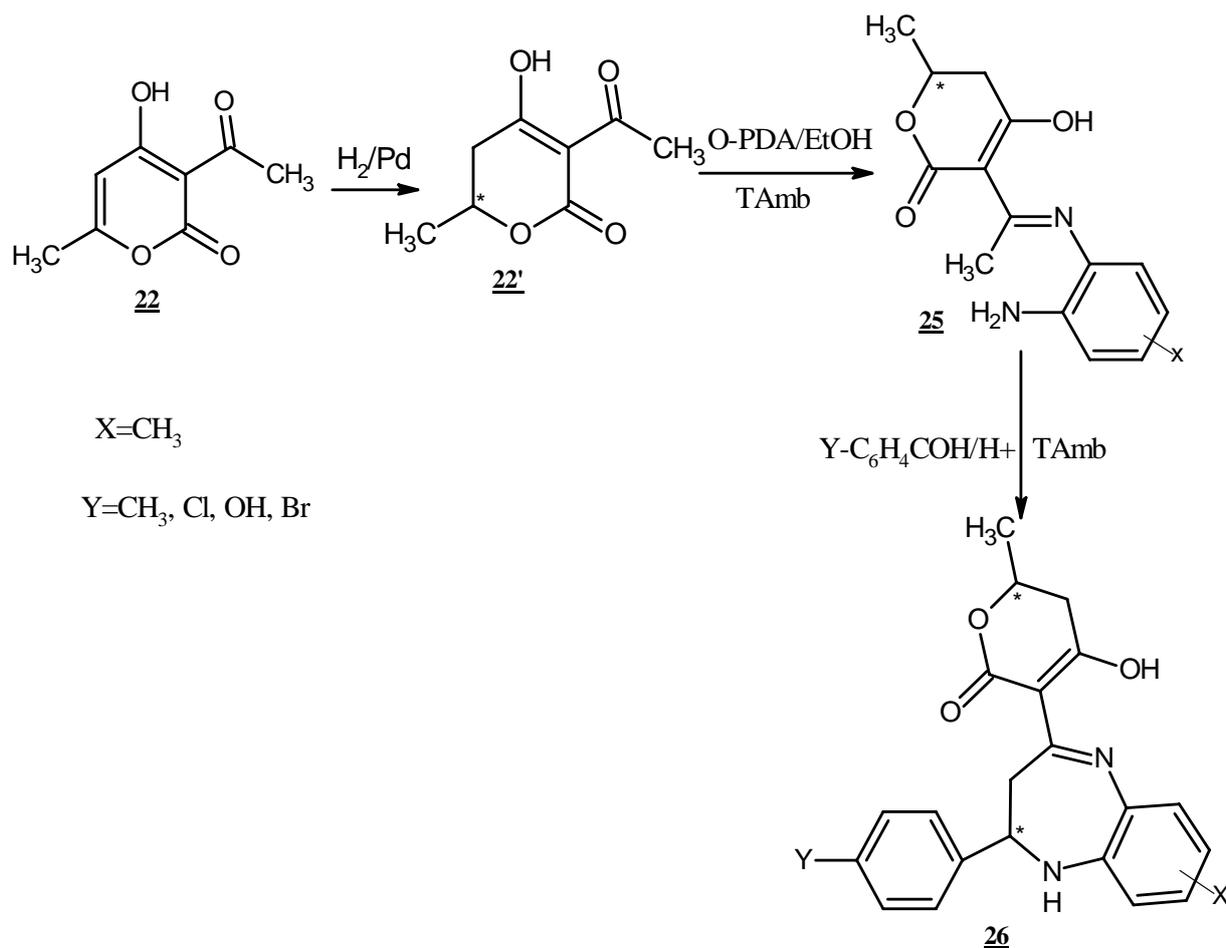


Schéma 8

La diamine **27** est obtenue par l'action de la 1,2-diamine aliphatique (o-PDA) **23** sur l'acide déhydroacétique **22** en présence d'éthanol. Le composé **27** en présence de DMF-DMA à reflux dans l'éthanol conduit à la structure 1,5-benzodiazépine **28** [7].

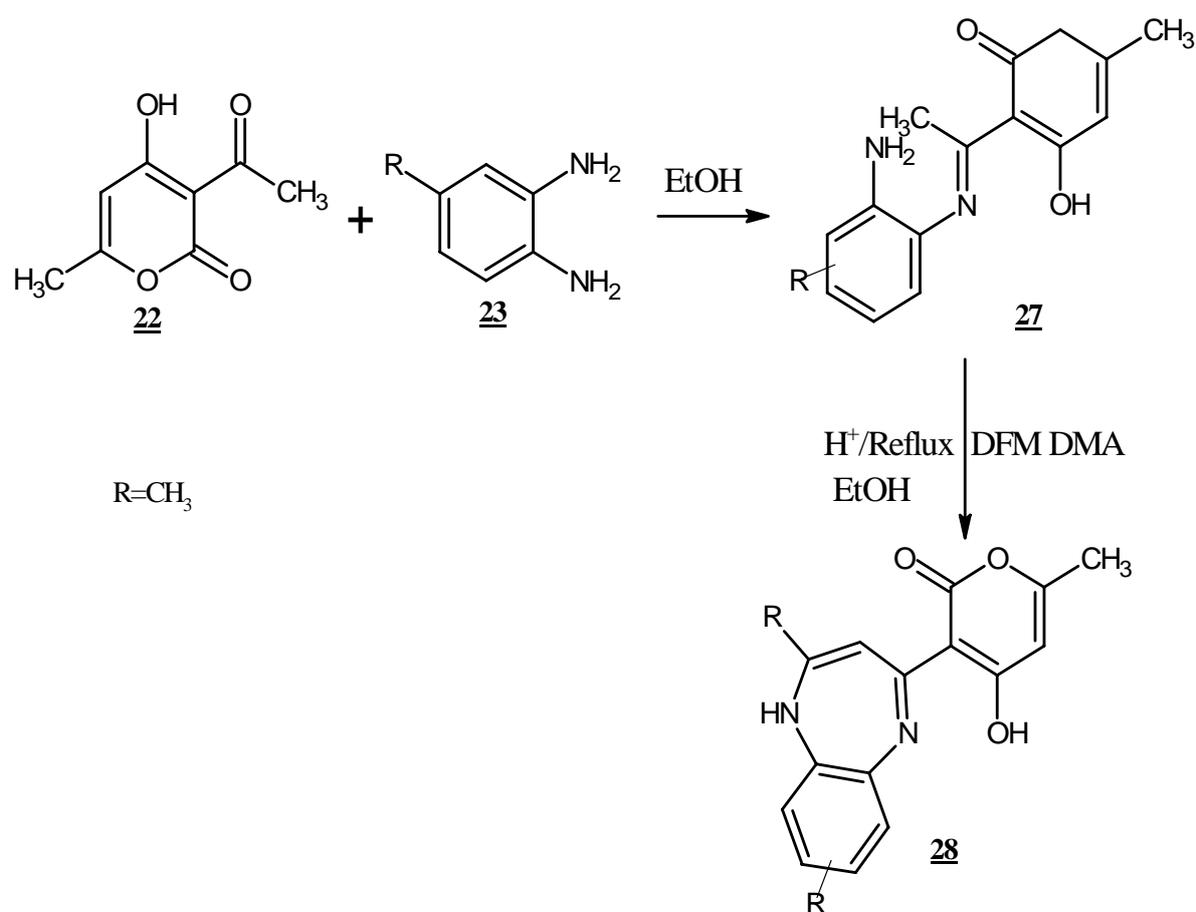


Schéma 9

La condensation des dérivés de l'o-phénylènediamine **23** avec la TAL **29** dans le n-butanol pendant 12h à reflux conduit à l'obtention de la benzodiazépine **30** suivante [10] :

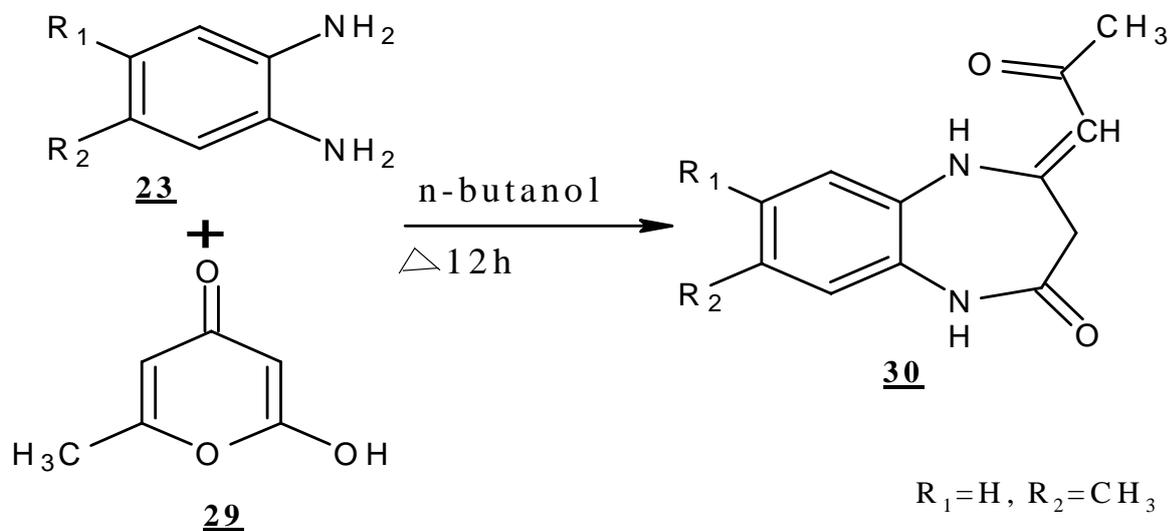


Schéma 10

La condensation de l'o-phénylènediamine **23** avec DHA **22** dans le xylène à reflux pendant 2h conduit à 4-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazépin-2-one **31** [10].

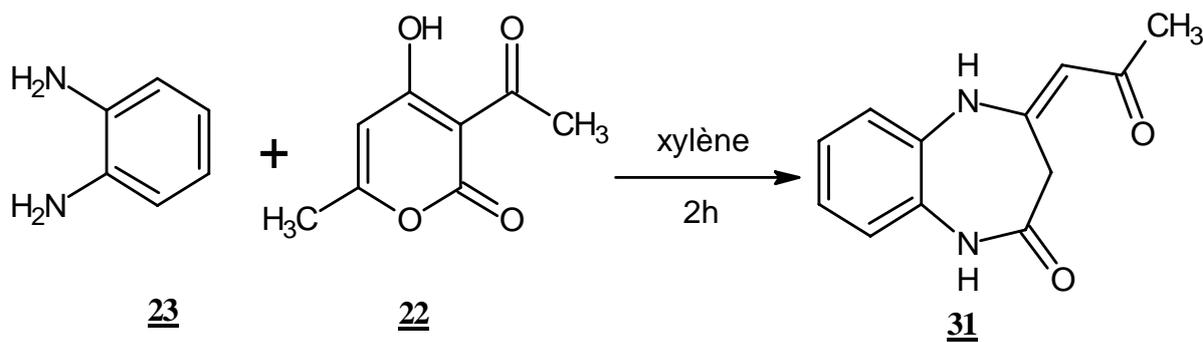


Schéma 11

L'action de l'o-phénylènediamine **23** sur les pyrazolyl-pyrazolopyranes **32**, conduit au mélange de deux dérivés dont l'un est une benzodiazépine **33** [11].

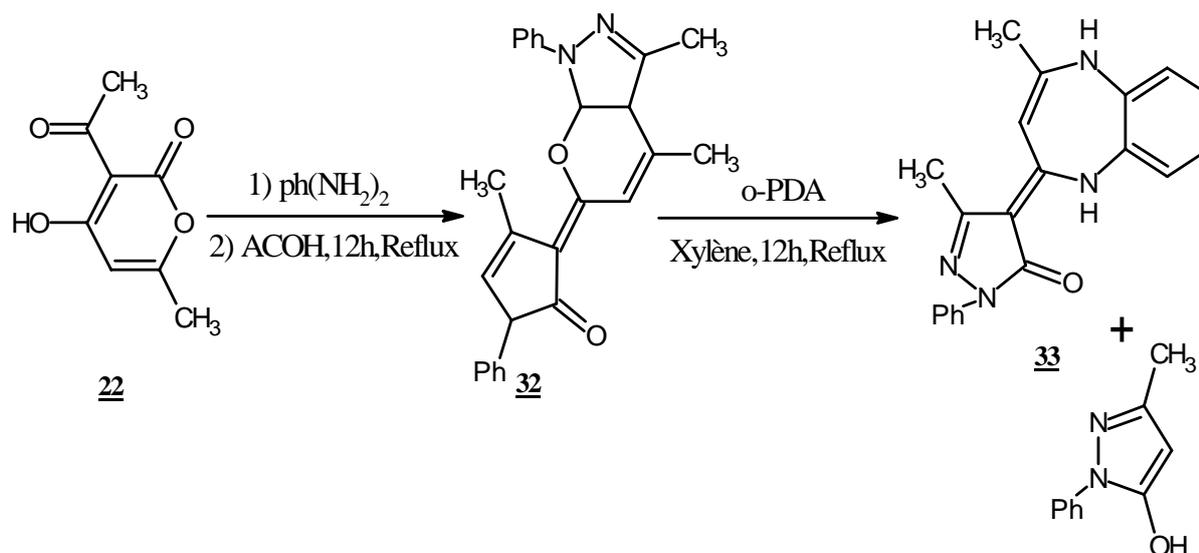


Schéma 12

D'autres réactions réalisées selon des voies d'accès simples de synthèse permettent d'isoler une série de composés de structures 1,5-benzodiazépines (**34**, **35**, **36**) à partir de DHA **22**. Les différentes réactions effectuées sont résumées dans le schéma général suivant [11] :

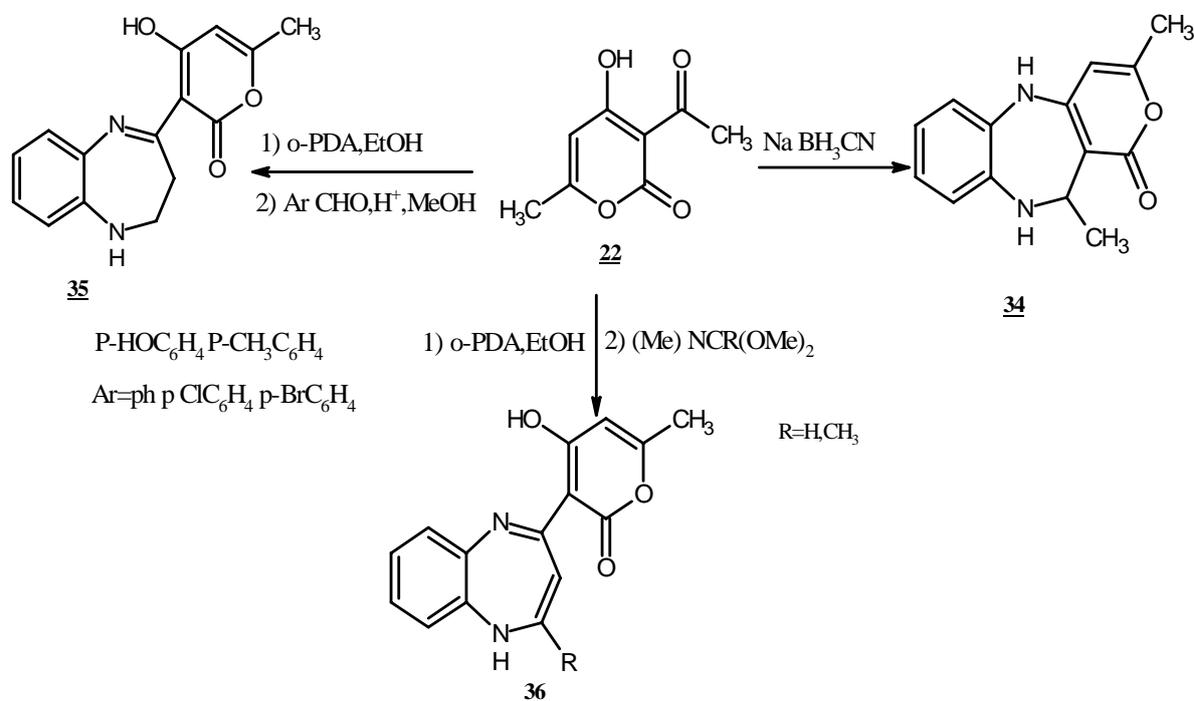


Schéma 13

Le composé **38** a été obtenu par l'action de l'ortho-phénylènediamine **23** sur les cinamoyles, dérivés de l'acide déhydroacétique **37** [11].

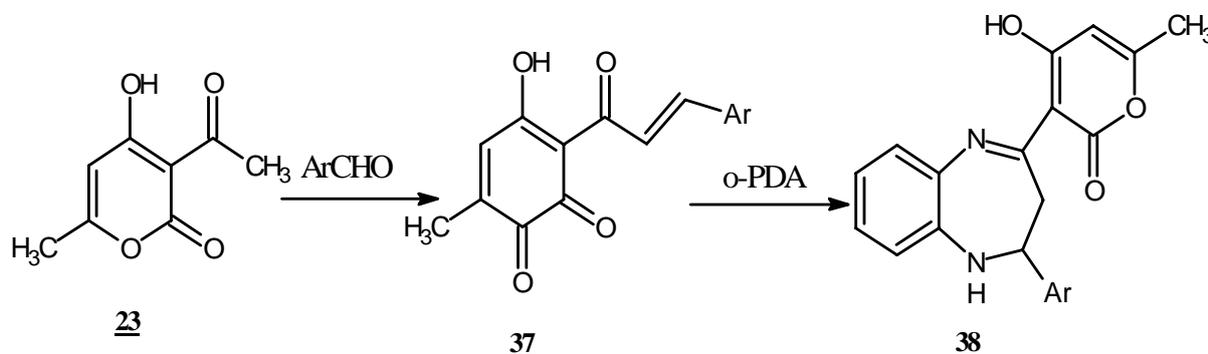


Schéma 14

II.1.2. synthèses des benzodiazépin-2-one:

La formation de la THP-benzodiazépin-2-one **40** est réalisée par la condensation de l'ortho-phénylènediamine **23** sur le céto-ester **39** en présence de xylène à 180°C avec un rendement 59-75% [12].

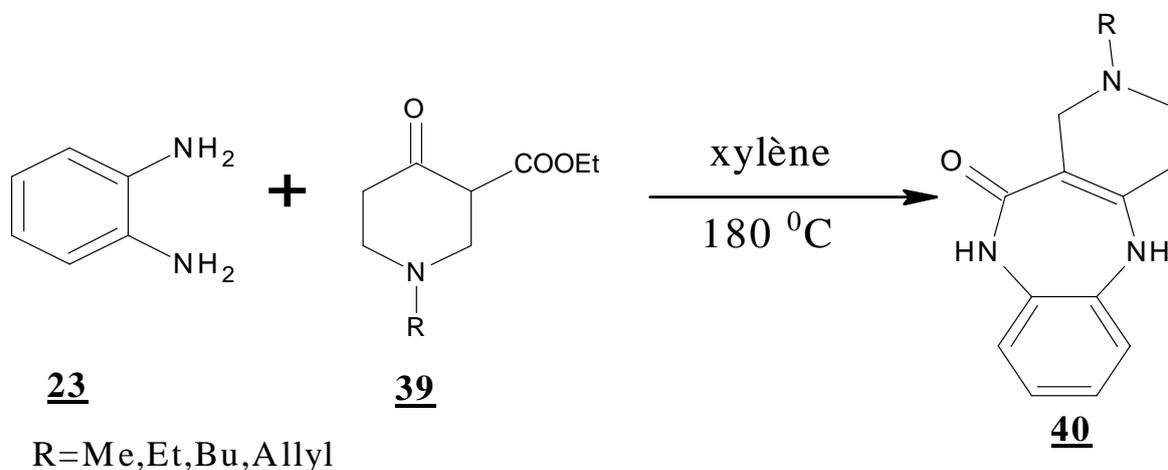


Schéma 15

La 4-phényle-1,5-benzodiazépin-2-one **43** ont été synthétisées par la condensation de l'o-phénylènediamine **23** avec le benzoylacétate d'éthyle **41** dans le

xylène pendant 1h. Le produit obtenu **42** a été soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur le charbon actif [13].

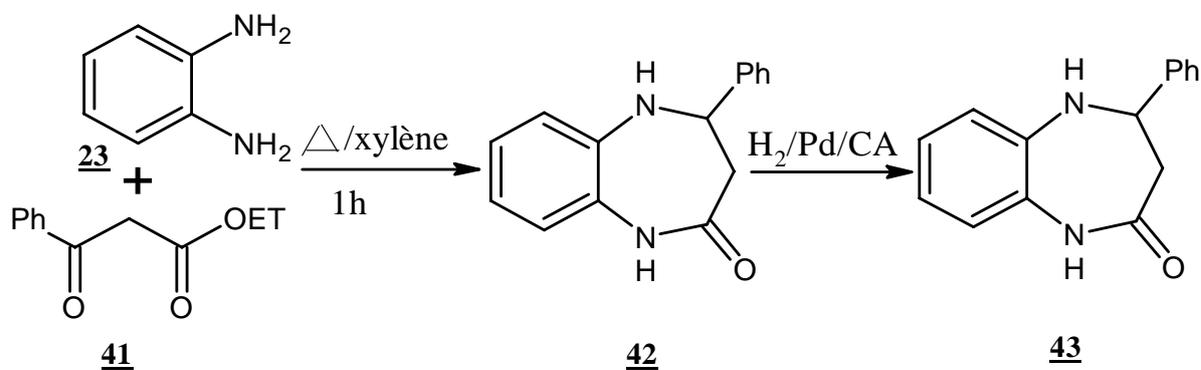


Schéma 16

L'addition d'o-PDA **23** avec le céto-ester **44** et soumis à un chauffage micro-ondes à 180°C pendant 30 minutes. la réaction est réalisée en présence de sulfate de sodium (Na_2SO_4) comme un catalyseur donne le composé **45** à un rendement de 69% [12].

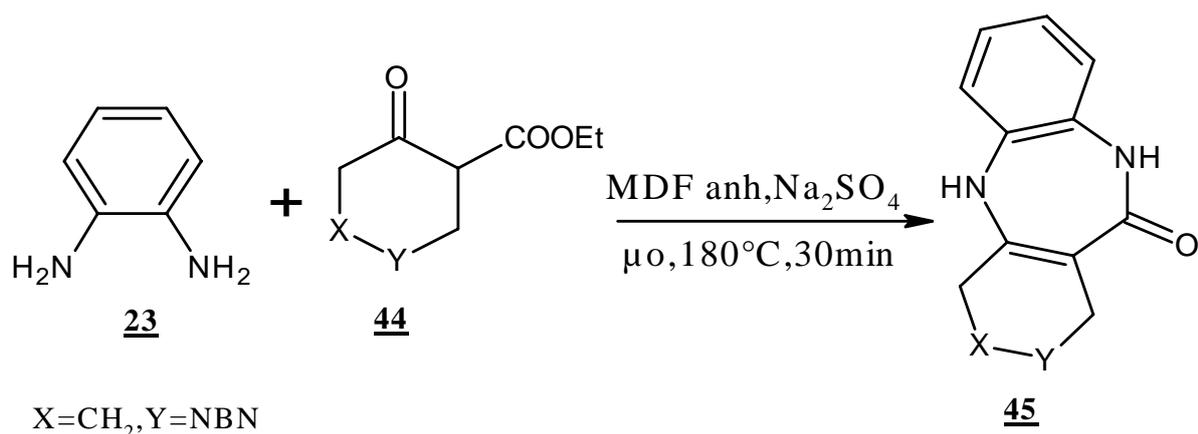


Schéma 17

L'addition de deux composés **46** et **47** donne le composé **48** et la condensation de ce dernier avec l'hydrazine donne les benzodiazépines **49** au présence de groupement alkoxy [14].

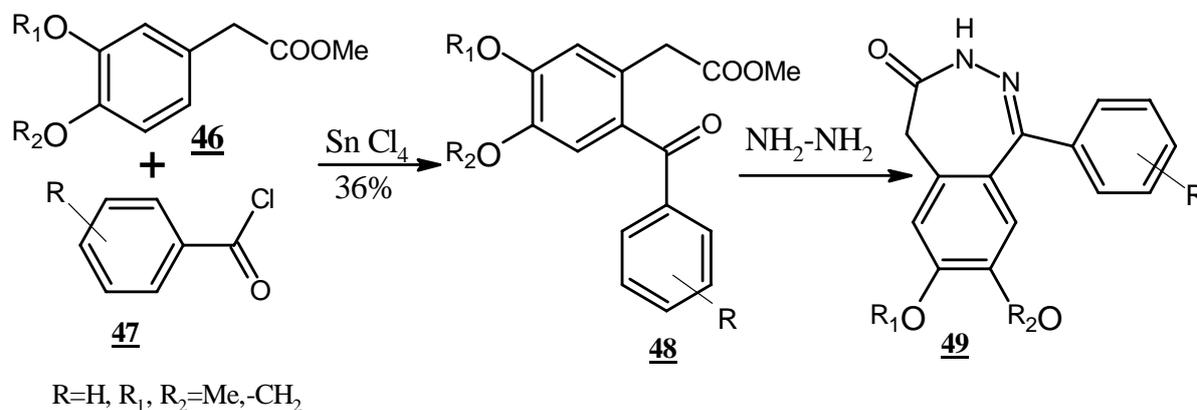


Schéma 18

La 2,3-benzodiazépine-1,4-dione **52** a été préparée par la condensation dans l'éthanol à reflux entre l'anhydride homophlique **50** et l'hydrazine hydrate **51** pendant 6h [14].

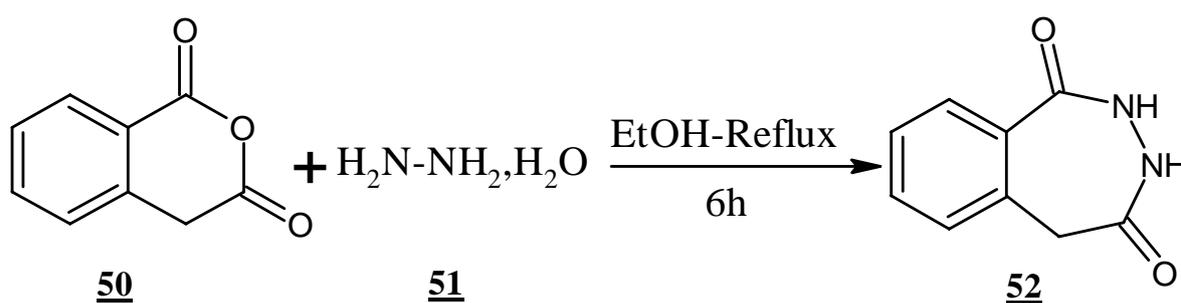


Schéma 19

Ainsi le 4-méthyletetrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one **54** est obtenu à partir de l'acide crotonique **53** et l'ortho-phénylènediamine **23**, selon la réaction ci-dessous [11]:

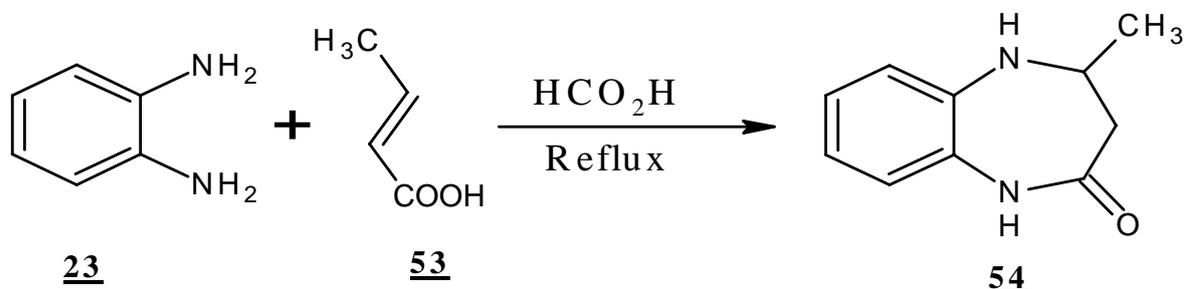


Schéma 20

La réaction de Baylis Hillman conduit à 1, 5- benzodiazépin-2-one **56** par l'action o-PDA **23** sur le composé **55** selon le schéma suivant [11] :

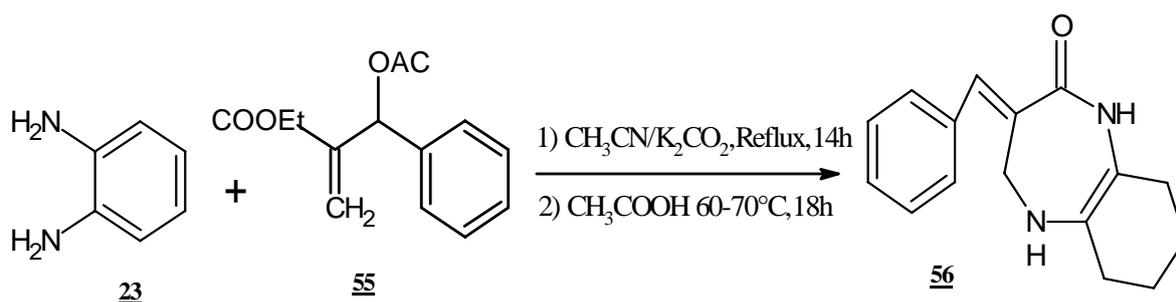


Schéma 21

II.1.3.Synthèse des benzodiazépin-2-thiones :

On décrit une nouvelle méthode de synthèse des benzodiazépines en deux étapes, par la cyclocondensation du composé **57** en présence d'un excès de l'hydrazides dans l'acide acétique glacial et en second étape on traite le composé formé par le réactif de Lawesson, qui conduit à la formation de la triazolobenzodiazépinethione **58** [15].

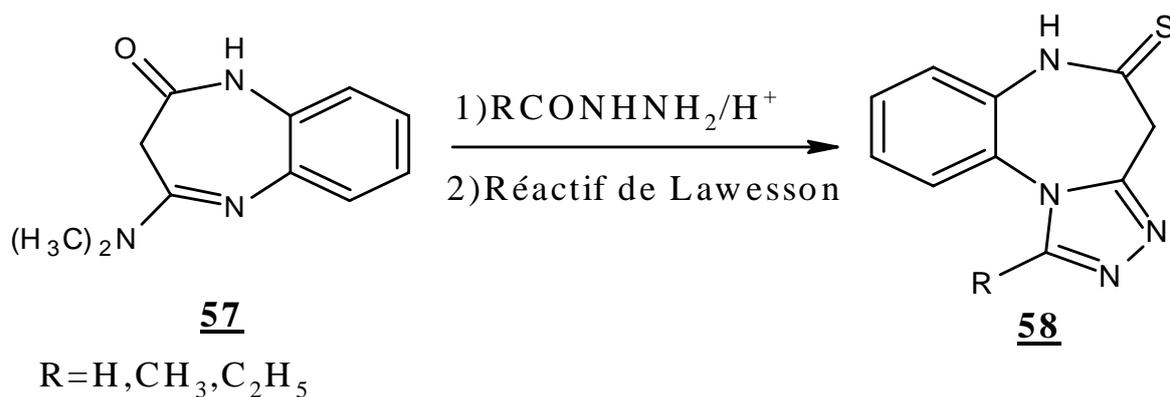


Schéma 22

La condensation de la structure N-[éthylidène] naphthalène-2,3-diamine **59** avec le sulfure de carbone (CS_2) à reflux dans le toluène en présence de la pyridine conduit à la structure benzodiazépine-thione **60**. Ces derniers dérivés ont montré une activité anti-inflammatoire [4].

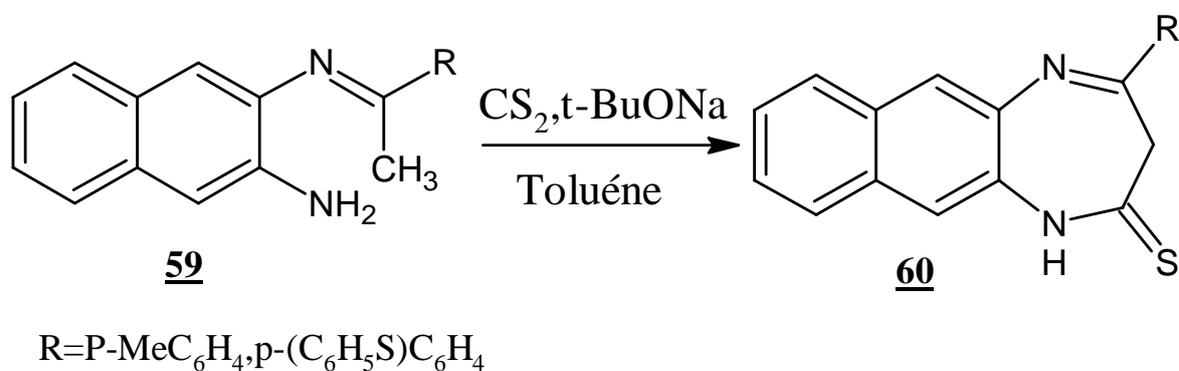


Schéma 23

La benzodiazépine-2-thione **62** est synthétisée par la dissolution des énamines **61** dans le minimum de DMS et le carbone sulfure CS_2 en présence de la pyridine [4].

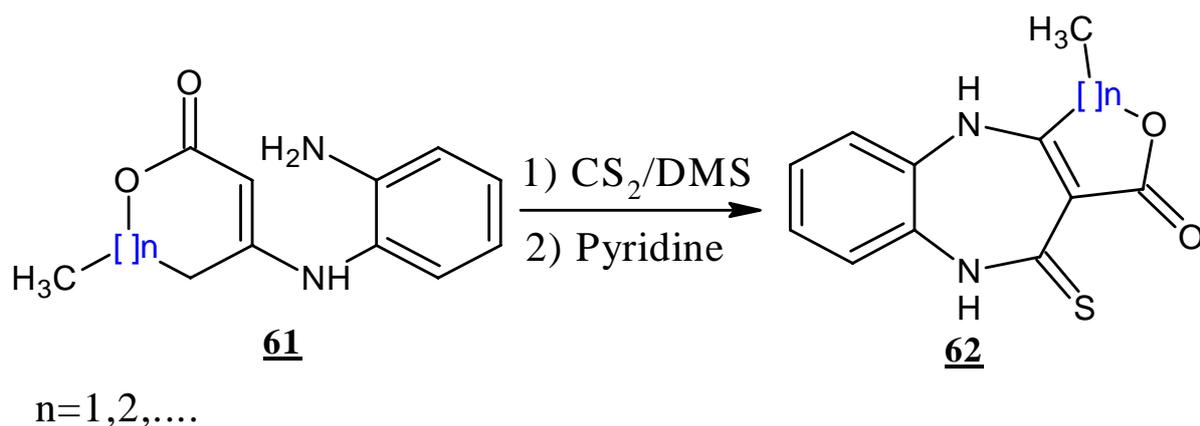


Schéma 24

L'obtention de la benzodiazépin-thione **64** avec des rendements autour de 71%, a été préparée par la condensation de réactif **63** avec l'ortho-phénylène diamine **23** substituée à reflux du CHCl_3 [3].

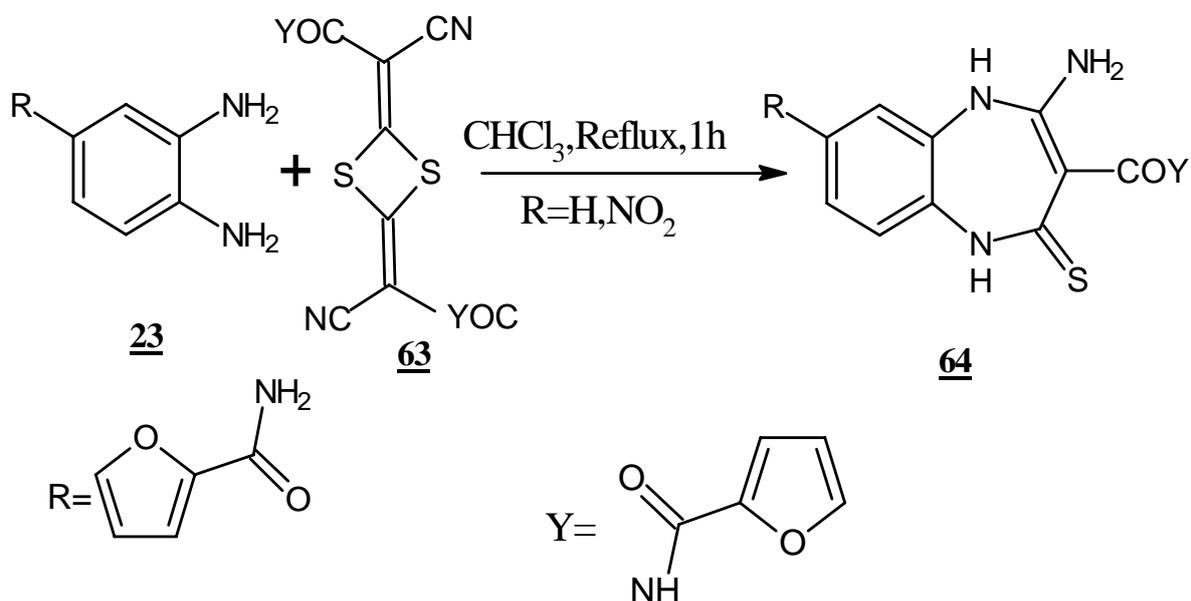
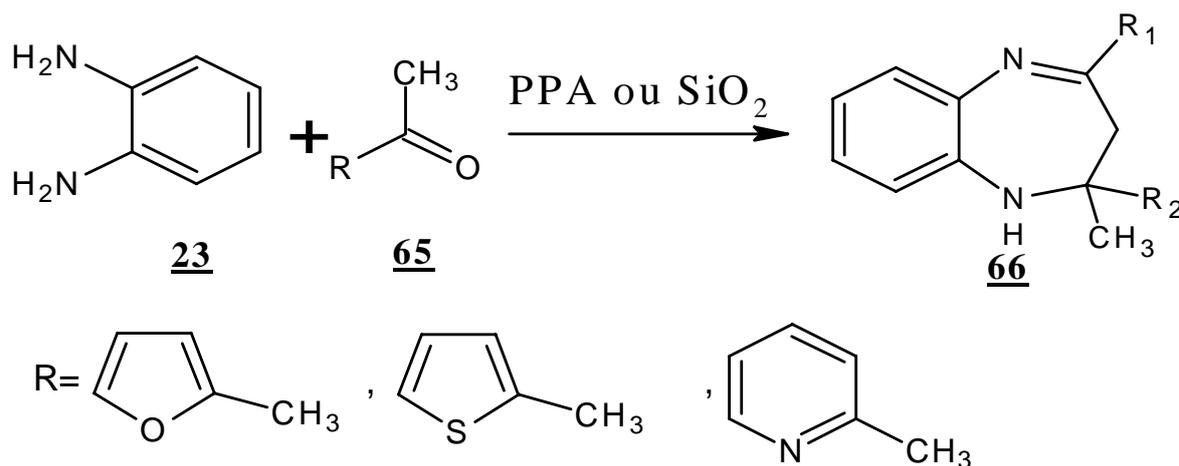


Schéma 25

II.1.4.Synthèse des benzodiazépines par différentes réactif :

La synthèse de la 1,5 benzodiazépine **66** par l'action de l'o- phénylènediamine **23** sur l'acétyle **65** en présence d'une quantité catalytique d'acide poly phosphorique (PPA) ou SiO₂ [16].

**Schéma 26**

Pour réaliser la synthèse de la benzodiazépine **68** à partir de l'o-phénylène diamine **23** dans les cétones méthyle (la Khillinone) **67** en présence d'un catalyseur acide (macromolécule sulfonée) [16].

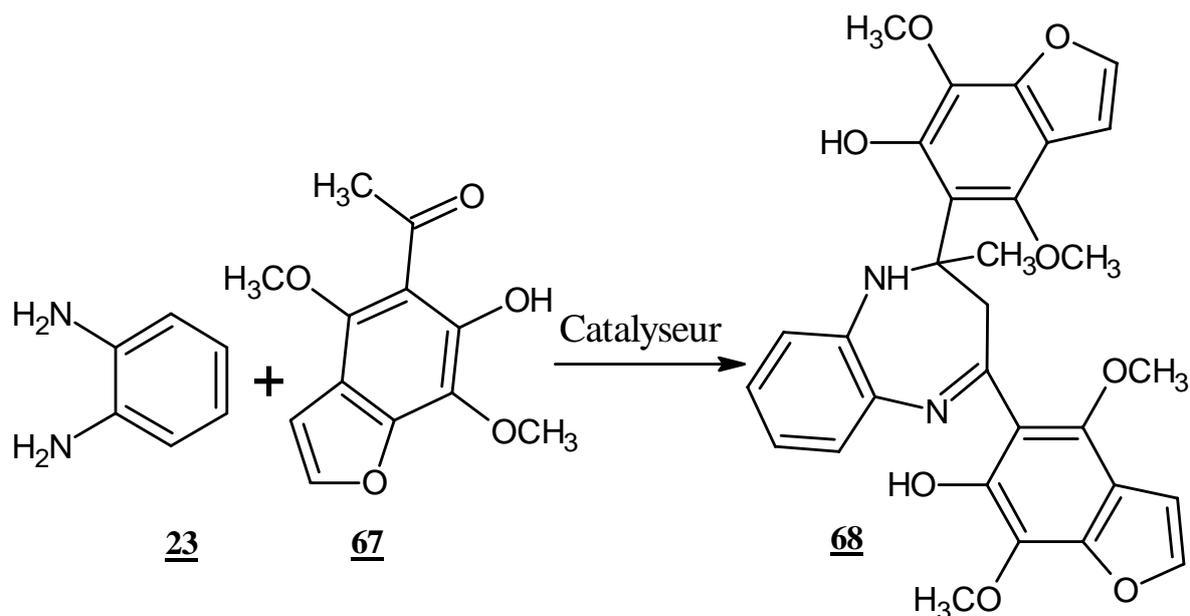


Schéma 27

L'ortho-phénylènediamine **23** réagit sur l'acétophénone **69** dans le méthanol en milieu acide (H_2SO_4) pour donner directement une dihydrobenzodiazépine **70** [11].

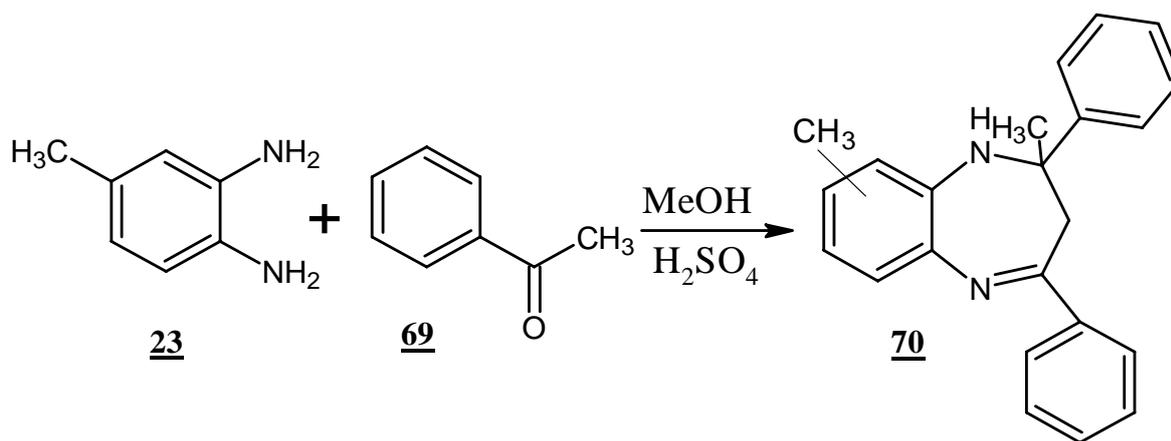


Schéma 28

La cyclopentanone **71** opposée à l'ortho-phénylènediamine en présence d'éthérate de BF₃ conduit après une réaction de condensation à la benzodiazépine **72** correspondante [11].

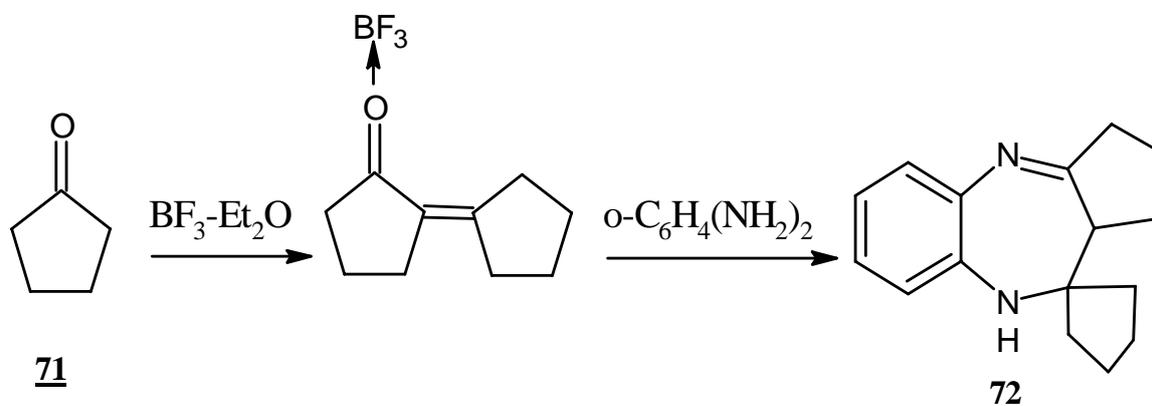


Schéma 29

Une synthèse a été effectuée, par condensation de l'ortho-phénylènediamine **23** sur les cétones cycliques **73** permettant d'accéder à des produits benzodiazépines **74**, sous l'influence d'une quantité catalytique de bromure de dibutylimidazolium [11].

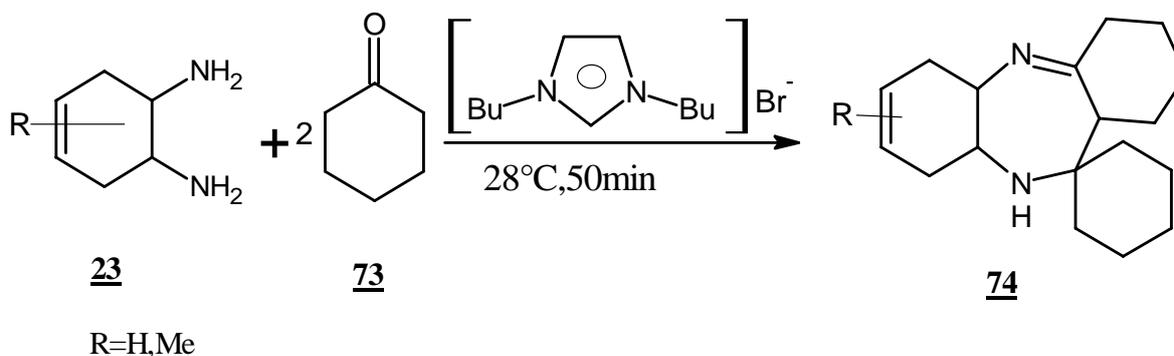


Schéma 30

L'obtention du trimethyldihydro-1,5-benzodiazépine **76** a été réalisée par condensation de l'ortho-phénylènediamine **23** sur un diacide organique carbonylé **75** en présence de l'acide polyphosphorique, est décrit comme suit [11] :

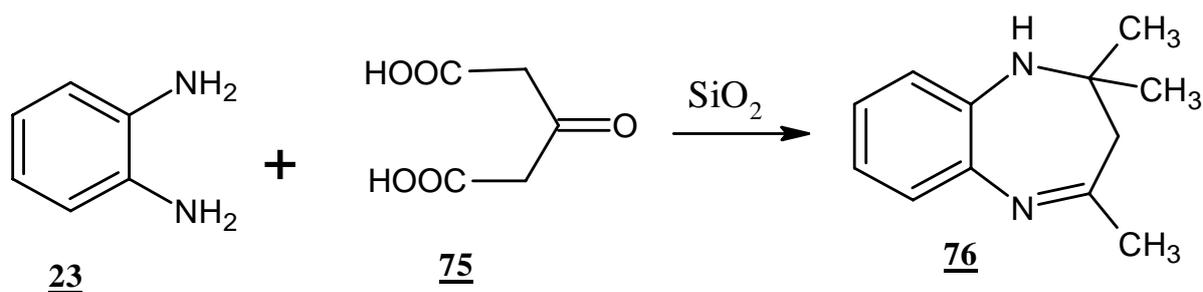


Schéma 31

Le composé **77** conduit au motif pyrano-1,5-benzodiazépine **78** après une réaction de condensation avec l'ortho-phénylènediamine [11].

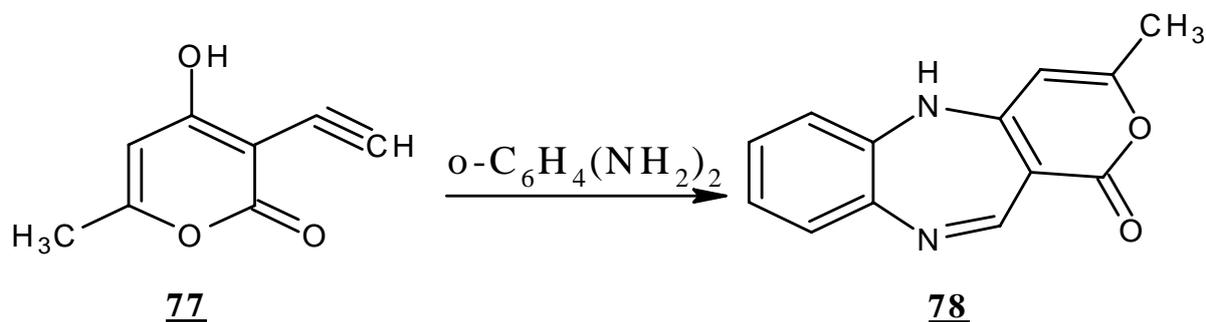


Schéma 32

Lorsque le composé **79** est porté à reflux avec l'ortho-phénylènediamine **23** en quantité équimolaire, dans une solution éthanoïque en présence de triéthylamine pendant 6h, permet la synthèse la benzodiazépine **80** [11].

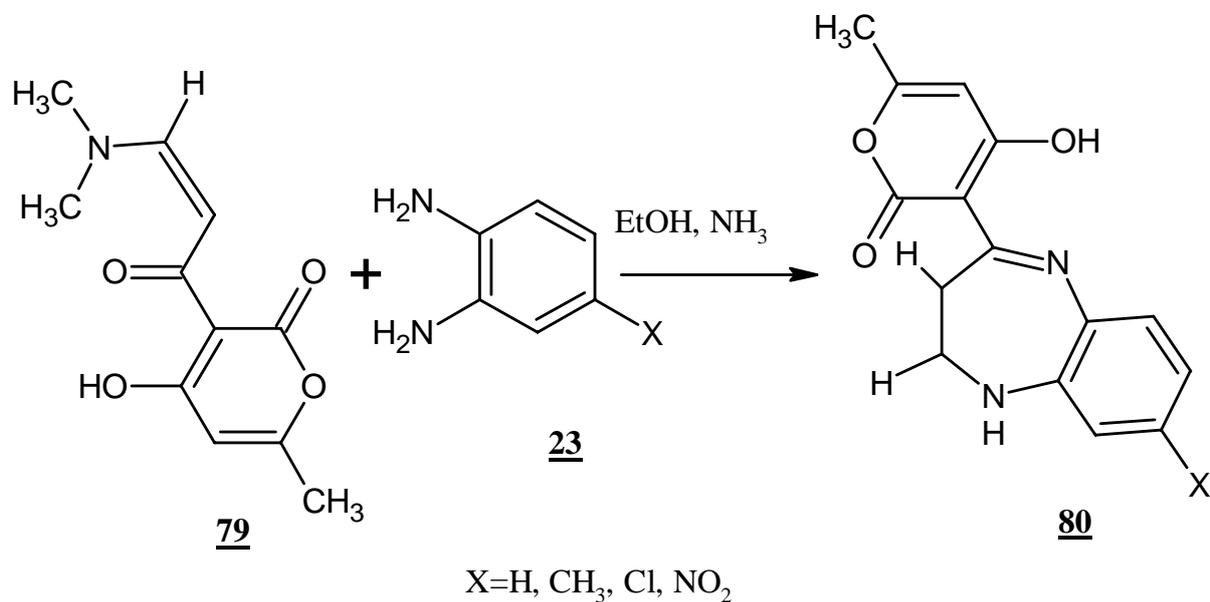


Schéma 33

Les 1,5-benzodiazépines (**81**, **82**, **83**) présentant la fonction amidine sont généralement obtenues par l'action de l'o-phénylènediamine **23** sur un substrat portant le groupe cyano [1-3] comme nous indique le schéma suivant [3] :

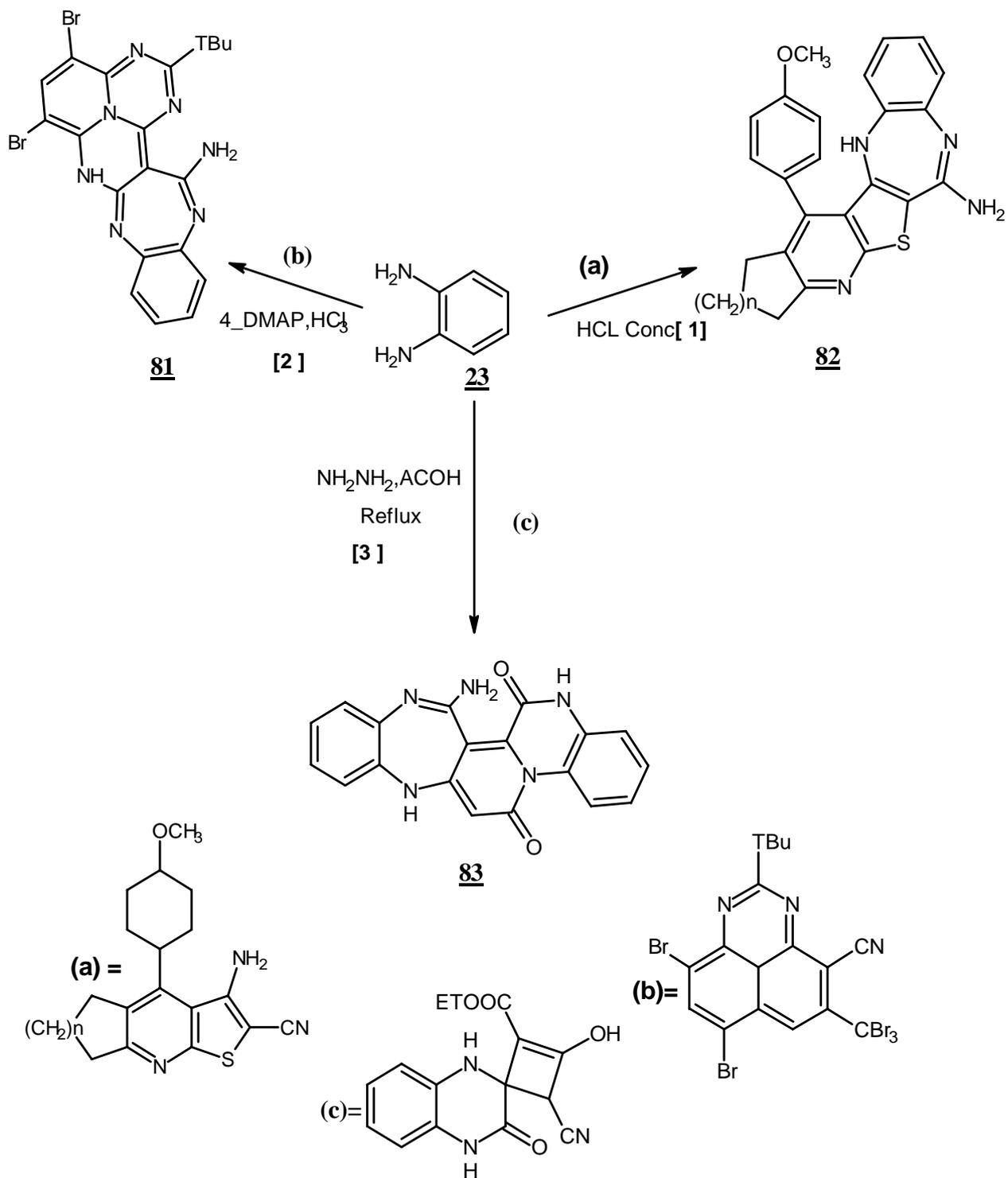
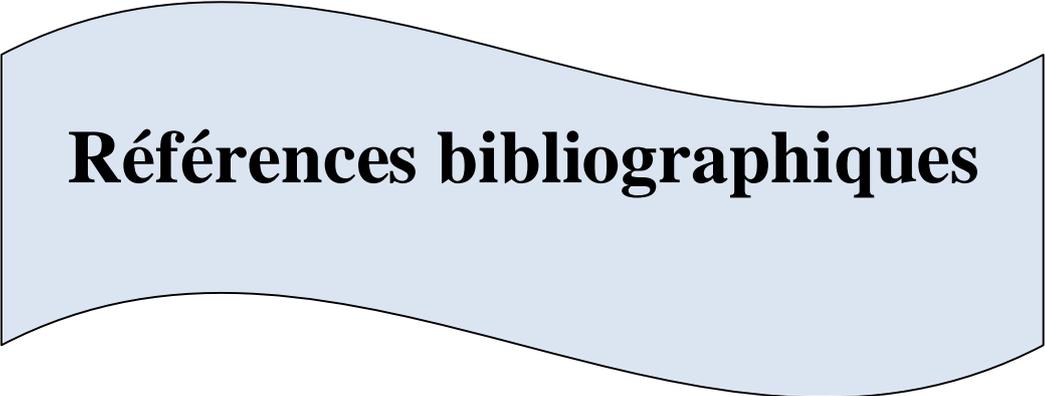


Schéma 34



Références bibliographiques

[1] L. Chouguiat. « Développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de Hantzsch et de Biginelli: Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4-dihydropyridines », thèse de magister, université Mentouri, Constantine, 2010.

[2] M. Gizolme, « Réactions multicomposants et isonitriles », thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, France, 2007.

[3] L. Hammal, « Stratégie de synthèse en série hétérocycliques : Elaboration, caractérisation et fonctionnalisation de nouvelles structures de type Quinoxaline, Benzotriazole, Benzodiazépine et Benzimidazole », thèse de doctorat, USTHB, Alger, 2007.

[4] D. Jung, J. Song, Y. Kim, D. Lee, Y. Lee, Y. Park, S. Choi, J. Hahn ; *Synthesis of 1H-1,5-Benzodiazépine Derivatives and Pyridinylquinoxalines*. Bull. Korean.Chem. Soc. Vol. 28, No. 10. pp1877-1879, 2007.

[5] C. Ronsseray, « Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et synthèses d'hétérocycles », thèse de doctorat, école polytechnique paristechX, France, 2011.

[6] S. L. MacQuarrie. « Design and Synthesis of Novel Benzodiazepines », thèse de doctorat, University in partial fulfillment of the requirements for the degree, Blacksburg, Virginia, 2005.

[7] R. Kaoua, « Contribution à la réactivité de quelques hétérocycles diazotes : Synthèse et caractérisation de quelques dérivés de structure 1,4 diazépine », Thèse de Magister, USTHB, Alger, 2005.

- [8] O. Bouaziz, F. Abboub , N. Bayou-Khier , M. FodiliP Hoffmann , M. Amari . *Réactivité de l'acide dehydroacétiquehydrogené en c5-c6 : obtention des pyrano-1,5-benzodiazé pines différemment substitué es et de la structure enaminone*. El sevier.pp774-778.2012
- [9] N. Aït-Baziz, Y. Rachedi,Artur, S. Silva. *Reactivity of some structural analogs of dehydroacetic acid with o-phenylenediamine*.Arkivoc .vol. (x) .pp.86-97, 2010.
- [10] M.El Abbassi, E.M.Essassi, J.Fifani. *Nouvelle synthèse des benzodiazépines-1,5à partir de γ -pyrone*. Tetrahydron letters.vol.28.No.12.pp 1389-1392,1987.
- [11] M.B. El hadad. « L'acide déhydroacétique Précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques », thèse de magistère, université kasdimerbah, Ouargla, 2005.
- [12] P. Benderitter, « Synthèse et intérêt pharmacologique d'analogues aza-hétérocycliquesde la tétrahydroisoquinoline », thèse de doctorat, L'université Louis Pasteur, Strasbourg, 2006.
- [13] P. M. Kanyonga ; A. Zellou ; Y.Cherrah; M. Essassi ; *Synthèse et Etude pharmacologique de la 4-phényl-1, 5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés*.Cameroon Journal of Experimental Biology.vol .05. No. 02. pp 104-111, 2009.
- [14] M. Hallal, « Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine: Synthèses et activités anti-cytokine », thèse de doctorat, L'université Louis Pasteur, Strasbourg, 2007.
- [15] G. Romal, G.C. Grossil, M .Di.Braccio, M. Ghia, F. Mattiol ; *1,5Benzodiazepines IX. A new route to substituted 4H-[1, 2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin-5-amines with analgesic and/or anti-inflammatory activities*. Eur. J. Med. Chem..Vol. 26. P.489-496, 1991

- [16] K .Sadouki, A. Tizioualou, « Synthèse de la 1,5 Benzodiazépine et de 1,5 – Diazépine par catalyse acide hétérogène », mémoire de licence, USTHB, Alger, 2012.

Chapitre II

Techniques d'analyse expérimentale

Dans ce chapitre, nous exposerons les techniques physico-chimiques de caractérisation structurales et texturales utilisées dans ce travail : la chromatographie sur couche mince (CCM), spectroscopie infrarouge (IR) et la résonance magnétique nucléaire (RMN).

I. La chromatographie sur couche mince :

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse qui a été découverte en 1938 par (Izmailov et Scraiber) [1]. Elle repose principalement sur des phénomènes d'adsorption dont la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants qui progresse le long d'une phase stationnaire (gel de silice, polyamide, cellulose...) fixée sur une plaque de verre (20x20 cm) ou sur feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium. Les substances à analyser déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (Rf) qui est défini par le rapport suivant [2] :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par une molécule}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$

Cette technique prise dans sa forme préparative est souvent utilisée en dernier lieu. En effet, lorsque le système de solvant ou l'éluant est bien choisi, cette technique utilisée sous sa forme préparative, et souvent très avantageuse car la transposition à partir de C.C.M analytique est facile. Le procédé est rapide et permet d'isoler des quantités de substances suffisantes pour des analyses de structures. L'application de ces techniques chromatographiques, d'une manière systématique ou sélective permet à coup sûr d'obtenir des produits purs. A ce stade, le degré de pureté est apprécié par les résultats de différents contrôles chromatographiques effectués sur les produits isolés. Ces contrôles doivent nécessairement être effectués dans au moins deux ou trois systèmes de solvants différents. Ce n'est qu'à ce moment que les produits isolés seront enfin prêts (purs et propres) pour l'opération d'identification structurale.

I.1. Principe de CCM :

Le mélange est fixé sur un support appelé phase stationnaire (un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium). Il est entraîné par un solvant approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle : chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé sur la phase stationnaire.

Après migration les taches doivent être révélées ; c'est la détection qui peut se faire soit :

- ✓ Pulvérisation d'un réactif caractéristique.
- ✓ Par immersion dans un bain de permanganate de potassium.
- ✓ Par pulvérisation de vapeur de diode.
- ✓ Par observation à la lumière UV si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence.

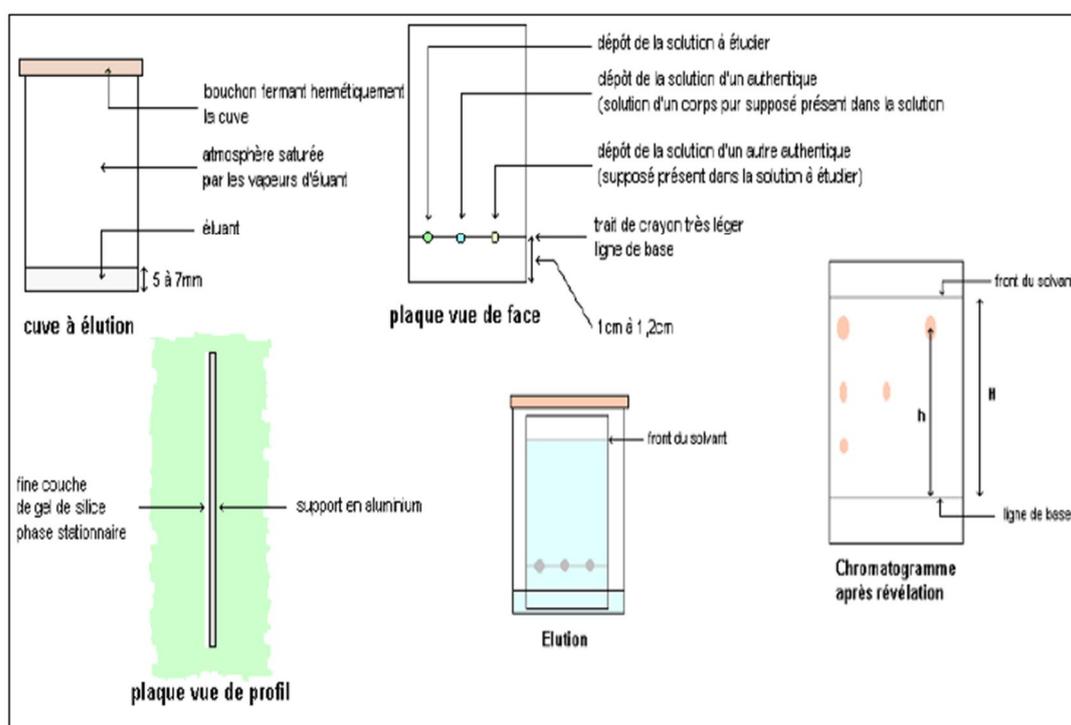


Figure 1 : principe de la CCM

I.2. Ordre des opérations :

- ✓ Verser le solvant au fond de la cuve. (pas plus que 0,5 cm de hauteur de liquide).
- ✓ Tracer la ligne de dépôt sur la plaque. (à au moins 1 cm du bord).
- ✓ Faire les dépôts sans trembler (espèces étudiées et références, séparées d'au moins 1,5 cm sur la ligne de dépôt).
- ✓ Sécher. (Afin d'évaporer le solvant qui a servi aux dépôts).
- ✓ Déposer délicatement la plaque dans la cuve.
- ✓ Laisser le front de solvant progresser.
- ✓ Quand le front de solvant est arrivé à peu près en haut (environ à 1 cm du bord supérieur), retirer la plaque et la sécher.
- ✓ Révéler (différentes techniques possibles...).
- ✓ observer et interpréter le chromatogramme, conclure.

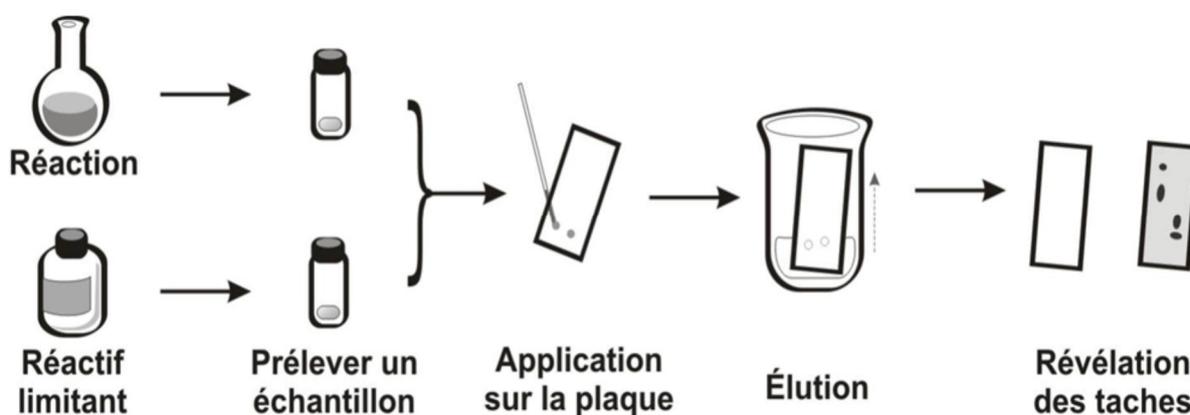


Figure 2 : les étapes de préparation d'une plaque CCM

II. La spectroscopie infrarouge :

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert par Frédéric Wilhelm Herschel en 1800. La spectroscopie infrarouge (IR) est l'observation de l'absorption de radiation

infrarouge par les modes de vibration moléculaire [3]. Les radiations infrarouges (IR) se situent dans la partie du spectre électromagnétique comprise entre la région visible et celle des micro-ondes. La région limitée entre 4000 et 400 cm^{-1} est la plus utile d'un point de vue pratique pour le chimiste organicien [4]. La spectroscopie infrarouge est employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon.

La région IR du spectre électromagnétique peut être divisée en trois domaines principaux :

1. IR proche (région harmonique) dont le nombre d'onde varier entre 4000 et 12500 cm^{-1} .
2. IR moyen (région de vibration rotation) dont le nombre d'onde varier entre 200 et 4000 cm^{-1} .
3. IR lointain (région de rotation) dont le nombre d'onde varier entre 10 et 200 cm^{-1} .

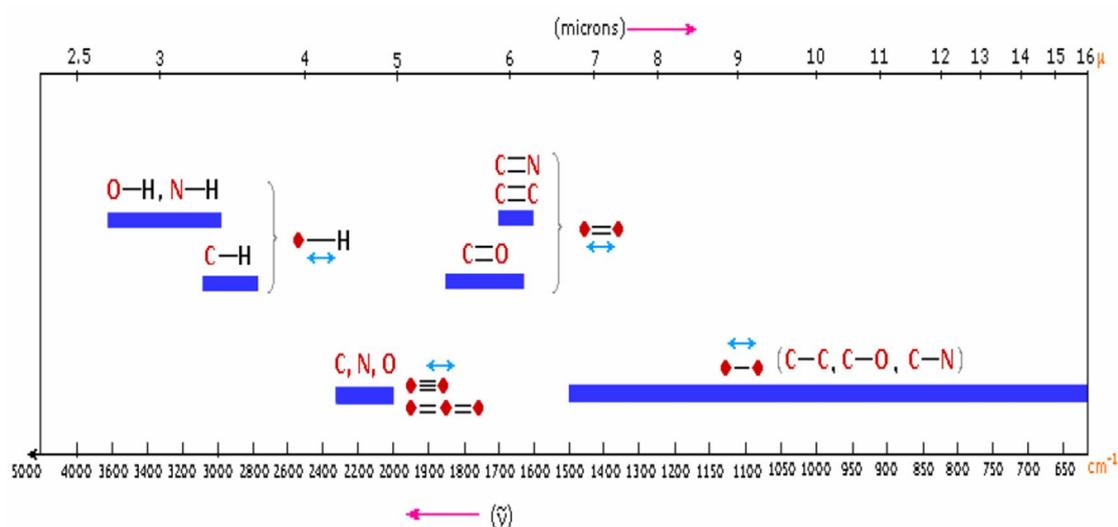


Figure 3 : domaines d'absorption correspond à divers types de liaisons chimiques

II.1.Appareillage :

Les éléments principaux d'un spectromètre IR sont :

- ✓ Une source de rayonnement infrarouge (Globar à base de carbure de silicium).

- ✓ Un système de séparation, des rayonnements (monochromateur).
- ✓ Un détecteur de signal.



Figure 4: FT/IR-4200 Fourier transform infrared spectrometer.

II.2. Spectromètre et analyseur infrarouge :

Deux types fondamentalement différents de spectromètres IR sont encore utilisés. Les appareils classiques à réseau de diffraction ou à prismes (scanning) ont largement été supplantés par les spectromètres à transformée de Fourier (IRTF) [5].

Le principe fonctionnel est commun aux deux types de spectromètres : une source de lumière IR émet un rayonnement qui est affaibli en fonction des fréquences par la traversée de l'échantillon. Le rayonnement résultant est enregistré dans un détecteur et

transformé électroniquement en un spectre figure 3 ci-dessous :

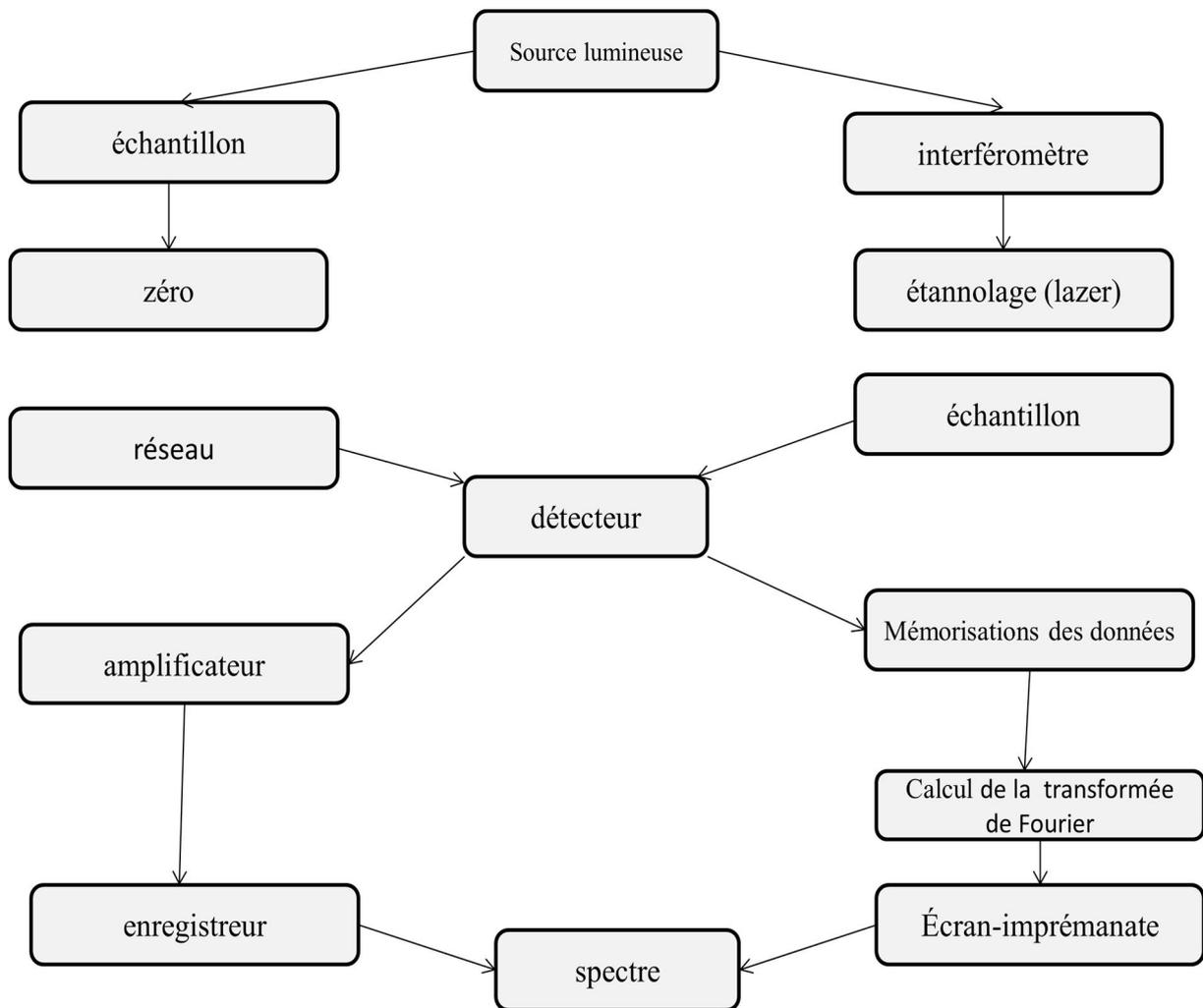


Figure 5: Montage schématique d'un spectromètre dispersif (à réseau de diffraction) (à gauche) et d'un spectromètre à transformée de Fourier (à droite).

II.2.1. Spectromètre IR classiques (scanning) :

Les appareils fonctionnent la plus part des temps selon le principe d'un double faisceau : un séparateur divise le rayonnement continu issu de la source lumineuse en deux faisceaux de même intensité [6]. L'un des faisceaux traverse l'échantillon, l'autre sert de référence et traverse l'air ambiante ou, pour les mesures en solution, une cuvette contenant du solvant pur. Après ajustement du zéro optique dans le photomètre, les faisceaux sont à nouveau réunifiés [7]. Le monochromateur (un prisme ou un réseau de diffraction) décompose spectralement le rayonnement résultant.

Le détecteur enregistre ainsi le spectre en fonction des longueurs d'onde (scanning) de telle façon qu'à chaque instant est enregistrée la lumière correspondant à une unique longueur d'onde. Après amplification, les signaux sont reportés sur un enregistreur sous la forme d'un spectre. La prise du spectre dure typiquement 10 minutes environ [8].

II.2.2. Spectromètres IR à transformée de Fourier :

La technique à transformée de Fourier est un développement ultérieur de la spectroscopie IR grâce aux possibilités des techniques informatiques modernes d'enregistrement et du traitement de grandes quantités de données [8]. Son principe de base est la saisie simultanée de toutes les fréquences du spectre IR dans le détecteur qui rend superflu le scan des longueurs d'onde qui nécessitait du temps. Cela est possible en transformant, grâce à un interféromètre, le rayonnement de la source lumineuse multifréquencielle et d'intensité égale dans le temps en un interférogramme, qui n'est pas une fonction de la fréquence mais du temps. Après traversée par le rayonnement ainsi préparé de l'échantillon, l'interférogramme est à nouveau traduit en un spectre (donc dans le domaine des fréquences) par une opération mathématique appelée transformée de Fourier [9].

II.3. Préparation des échantillons :

Les spectres IR peuvent être obtenus à partir d'une substance dans n'importe quelle phase physique (gazeuse, liquide ou solide). Le choix de la méthode appropriée s'effectue en fonction de la nature et des propriétés physiques de l'échantillon, comme le point de fusion et la solubilité [10].

II.3.1. L'état gazeux :

Les gaz sont analysés dans des cellules à gaz fermées par des robinets, terminés par des plaques en NaCl perméables aux IR. En raison de la faible densité des gaz, on choisit la longueur de parcours optique à travers l'échantillon la plus grande possible (habituellement dix centièmes) [7].

II.3.2. L'état liquide :

Une goutte est comprimée entre des plaques planes de NaCl (perméable dans la région de 4000 à 667 cm^{-1}). C'est la plus simple de toutes les méthodes [8].

II.3.3. l'état solide :

Environ 1 mg de substance solide est pulvérisé et mélangé finement avec une goutte d'huile de paraffine dans un petit mortier agathe. La pâte ainsi confectionnée est alors comprimée entre deux plaques de chlorure de sodium de sorte que se forme un film sans bulle [7].

II.4. Les conditions d'interprétation du spectre :

Il n'y a pas de règles strictes pour l'interprétation d'un spectre IR. Cependant, avant toute interprétation, certaines conditions doivent être remplies :

- ✓ Le spectre doit présenter une résolution et une intensité adéquate.
- ✓ Le spectre doit être celui d'un composé raisonnablement pur.
- ✓ Le spectromètre doit être calibré pour que les bandes soient observées à leur propre fréquence ou longueur d'onde.
- ✓ Le conditionnement de l'échantillon doit être spécifié. Si un solvant est employé, il faut préciser le type de solvant, la concentration de l'échantillon et l'épaisseur de la cellule devra être indiqués [11].

III. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La Résonance Magnétique Nucléaire est une technique spectroscopique qui a subi un essor considérable au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle depuis les premières observations d'un signal de résonance nucléaire en 1945 [12], sont dus aux physiciens Bloch et Purcell, est très vite devenue une méthode spectroscopique polyvalente irremplaçable dans divers secteurs de la chimie et de la biologie. La RMN permet l'étude des composés en solution ou à l'état solide. Elle sert aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale.

La résonance magnétique nucléaire résulte de l'absorption de l'énergie par un noyau changeant son orientation de spin dans un champ magnétique. Les protons sont les noyaux les plus généralement étudiés et leur spectre de résonance est caractéristique des divers groupes dans la molécule. La RMN du proton est une technique analytique valable [13].

Les noyaux plus utilisés sont : ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P . Ils possèdent tous un spin nucléaire (I) de $\frac{1}{2}$. Le deutérium et l'azote ont un spin nucléaire.

III.1. L'appareillage :

Les éléments indispensables pour un spectromètre sont :

- ✓ Une source de radiations électromagnétiques de fréquence appropriée.
- ✓ Une unité de balayage de fréquence dans tout le domaine des absorptions.
- ✓ Une cellule contenant l'échantillon.
- ✓ un détecteur qui mesure la quantité de radiation absorbée par la cellule.
- ✓ un enregistreur qui trace l'énergie absorbée en fonction de la fréquence.

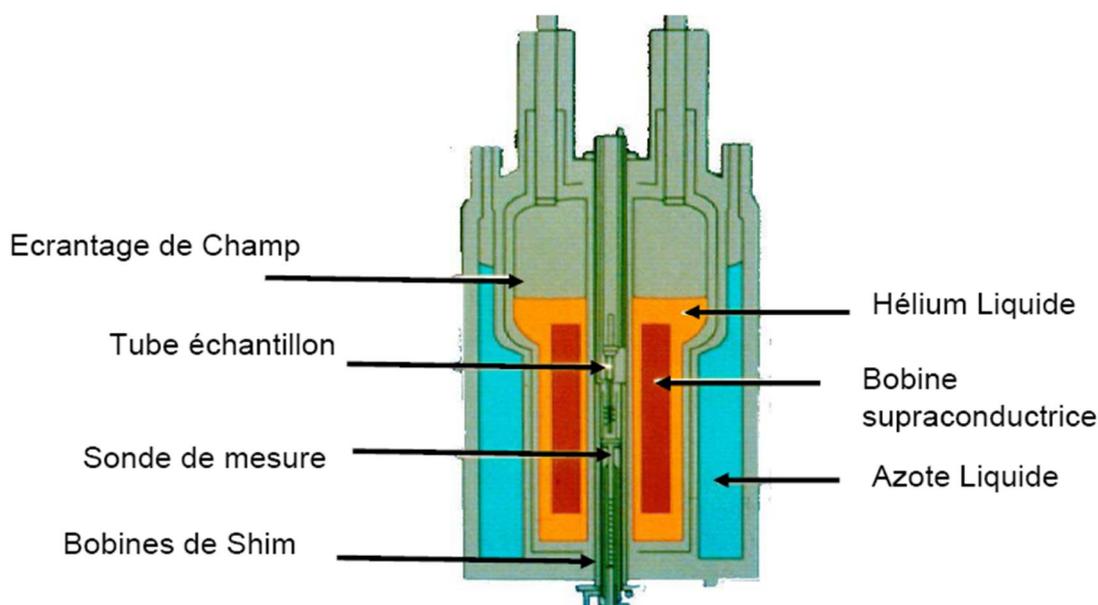


Figure 6 : appareil de spectromètre RMN

III.2. Le principe de Base :

III.2.1. La résonance magnétique nucléaire :

Certains noyaux sont comparables à de petits aimants, qui soumis à un champ magnétique intense peuvent sous l'action d'un champ de radio fréquence (RF) convenable, absorber une certaine quantité d'énergie : c'est le phénomène de résonance. Il se traduit par le passage des noyaux d'un état énergétique favorable à un état énergétique défavorable.

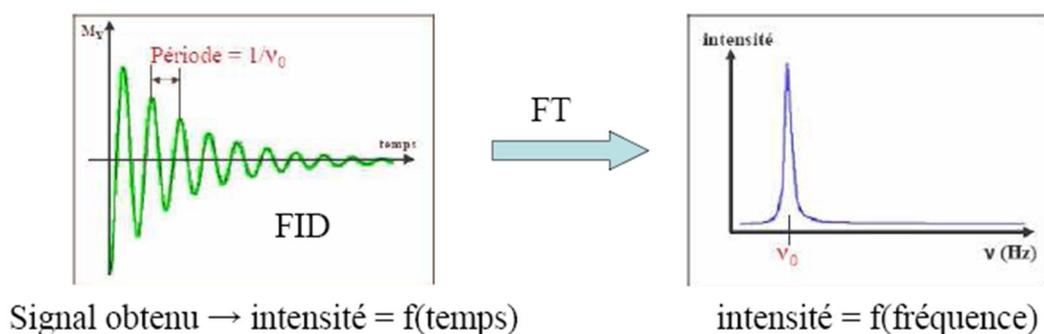


Figure 7 : phénomène de résonance

III.2.2. Les noyaux capables de fournir une résonance :

Tous les noyaux ne présentent pas de résonance, il existe deux types :

- ✓ Les noyaux sensibles au champ magnétique externe qui possèdent un spin nucléaire I égal à $\frac{1}{2}$ comme le proton ^1H , le carbone ^{13}C . Ils ont une circulation de charge sphérique, et possèdent deux moments magnétiques.
- ✓ Les noyaux à spin I supérieur à $\frac{1}{2}$: le deutérium ^2H l'azote ^{14}N ont une circulation de charge non sphérique et possèdent un moment quadripolaire nucléaire. Tous ces noyaux sont capables de résonner mais dans des conditions différentes.
- ✓ Les noyaux non sensibles possèdent tous un nombre de masse et un nombre atomique pairs. La parité de ces deux valeurs entraîne un moment magnétique nucléaire unique. Les noyaux de carbone ^{12}C ou d'oxygène ^{16}O possèdent un spin I égal à zéro.

III.2.3. Les états énergétiques :

Soumis à un champ magnétique B_0 , un noyau de spin I non nul peut prendre $2I+1$ orientations par rapport à la direction de ce champ.

Exemple du proton (^1H) qui possède un spin nucléaire $I = 1/2$ prend deux orientations, celles-ci correspondent au nombre quantique m :

$m = +1/2$ lorsque le spin nucléaire est dans la même direction que le champ appliqué, il est alors dans un état énergétique favorable $+\mu\beta_0$.

$m = -1/2$ lorsque le spin nucléaire à une orientation antiparallèle au champ appliqué. Il est alors dans une position énergétique défavorable $-\mu\beta_0$.

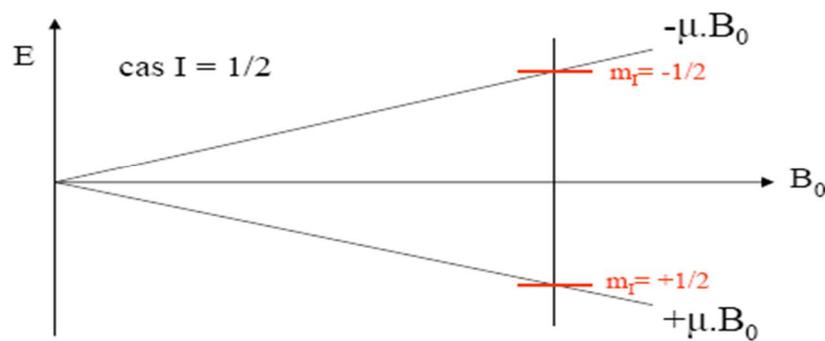


Figure 8 : Les deux états de spin à des énergies différentes

III.2.4. Fréquence de précession :

Le noyau peut être représenté par un vecteur de moment magnétique μ (avec une direction et une intensité). Ce moment magnétique tourne autour d'un axe dirigé suivant la direction du champ appliqué B_0 , à la vitesse $\omega_0 = 2\pi\nu_0$, ou ν_0 est la fréquence de Larmor du noyau, elle est également appelée fréquence de précession, celle-ci est fonction du champ B_0 . ($\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$).

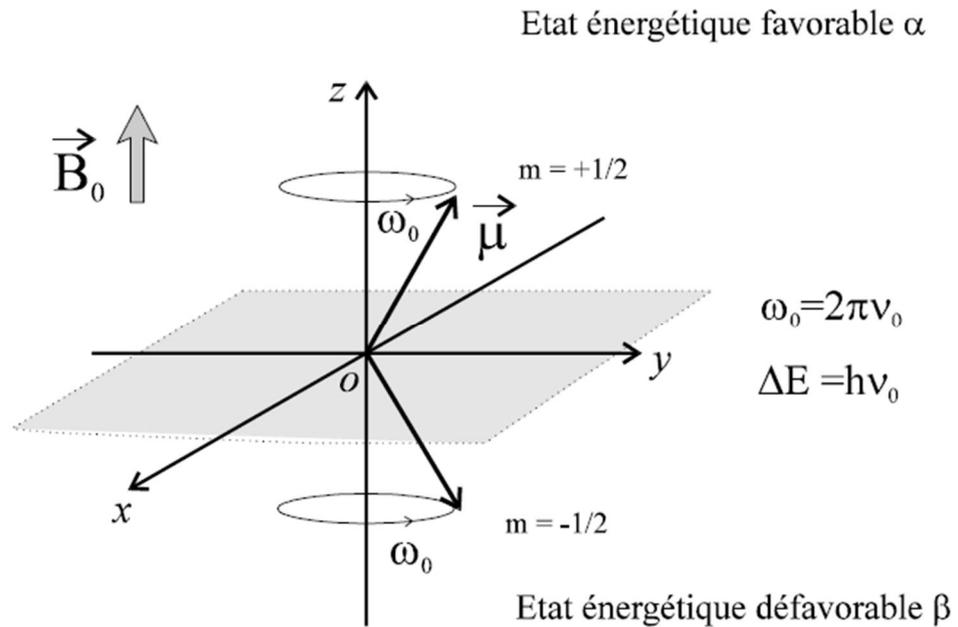


Figure 9 : Fréquence de précession.

III.2.5. La résonance :

La résonance consiste donc au passage du noyau d'un état énergétique favorable α à un état énergétique défavorable β . Cette transition est induite par l'application ponctuelle d'un champ magnétique B_1 perpendiculaire à B_0 et de radiofréquence (RF) choisie νB_1 . Pour avoir résonance du noyau, il faut que la RF appliquée soit égale à la fréquence de précession du noyau : $\nu B_1 = \nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$. L'arrêt de l'application de la

RF va permettre le retour à l'équilibre des noyaux, c'est le phénomène de relaxation (Figure 9).

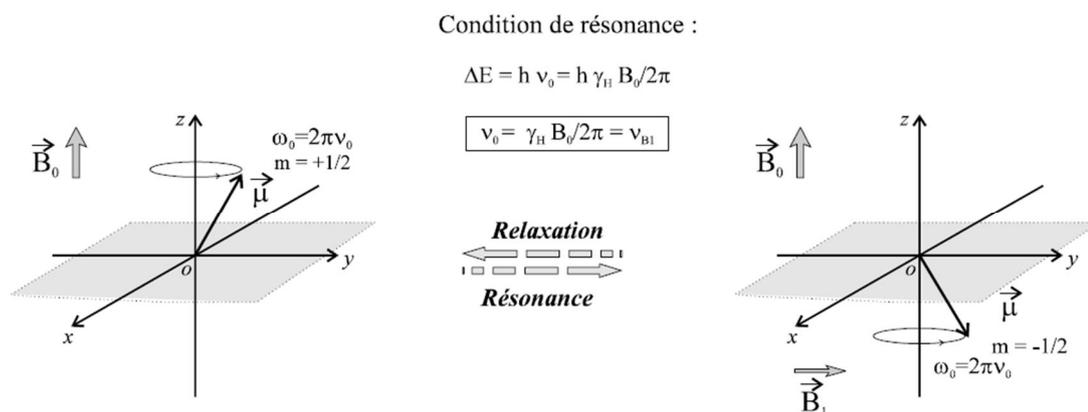


Figure 10 : Représentation vectorielle de l'application d'une radiofréquence B sur un vecteur 1 moment magnétique μ représentant un spin nucléaire de proton

III.3. Echantillonnage :

Pour l'étude en solution, l'échantillon est dissous dans un solvant. La quantité de produit nécessaire pour la RMN du proton est de 10 à 50 mg. L'échantillon est placé dans un tube en verre mis en rotation au centre d'une bobine magnétique.

Le solvant choisi doit être dépourvu d'hydrogènes. En effet, les protons du solvant ne doivent pas masquer les protons de l'échantillon examiné [8].

III.4. Les paramètres importants :

Chaque signal RMN est caractérisé par plusieurs grandeurs qui sont caractéristiques de chaque noyau considéré. Ces paramètres donnent des informations sur le proton et son environnement. La détermination de structure des composés se repose sur les différents critères que sont :

III.4.1. Le déplacement chimique :

Un noyau dans un environnement chimique particulier est caractérisé par un déplacement chimique. Nous désignons arbitrairement la position de résonance du composé de fréquence interne le tétraméthylsilane ((Me)₄Si) comme zéro.

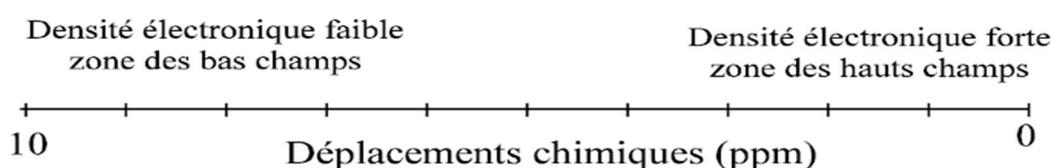
Le déplacement chimique d'un échantillon du proton est alors défini dans les termes de δ tel que :

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{ref}}}{\nu_{\text{ref}}} \times 10^6$$

L'unité est en Hz/MHz. L'expression de δ en partie par million (ppm) donne des nombres convenables [13].

III.4.2. La densité électronique :

La densité électronique est responsable du « blindage » ou du « déblindage » des atomes observés. Pour évaluer la densité électronique il faut prendre en compte les propriétés électro-attractives ou électro-répulsives des atomes et des groupements chimiques.



III.4.3. Intensité des signaux :

Les protons chimiquement identiques ont la même fréquence de précession (ou fréquence de résonance) et ont de ce fait le même déplacement chimique. L'intensité du signal considéré sera directement proportionnelle au nombre de protons impliqués dans ce signal.

III.4.4. La constante de couplage(J) :

Cette entité est fondamentale dans la détermination structurale et conformationnelle des molécules. Cette valeur prend en considération deux éléments :

- ✓ Le nombre de noyaux voisins, c'est à dire les noyaux couplés au noyau observé.
- ✓ L'angle qui existe entre les deux noyaux considérés, la valeur de cet angle est important puisqu'elle détermine la largeur du signal observé.

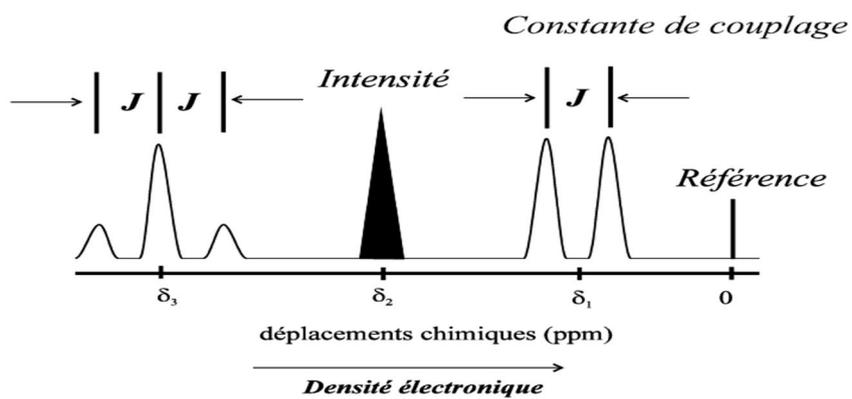
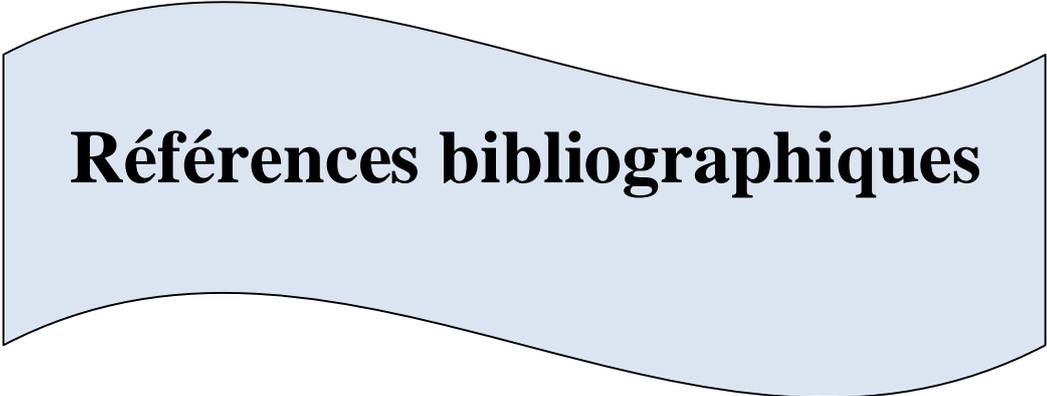


Figure 11 : les paramètres important de spectre RMN



Références bibliographiques

- [1] L. Hadeif, « optimisation des paramètres de détection et de quantification par chromatographie liquide haute performance (HPLC) résidus d'antibiotique dans la viande », thèse de magistère, université Mentouri Constantine, 2009.
- [2] J.M. Bobbitt, A.E. Soh Waring, R.J. Grityter, Introduction à la chromatographie, Gauthier-villar Editeur, 1972.
- [3] J.R. Lalanne, F. Carmona, L. Servant, Spectroscopies optiques d'absorptions électronique.
- [4] P. W. Atkins, « les concepts de chimie physique », Paris, 1998.
- [5] Y. Cohen, M. Adolphe, Pharmacologie moléculaire, 1978.
- [6] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Méthodes spectroscopiques pour la chimie Organique, Masson, Paris, 1997.
- [7] R.M. Silverstein., G.C. Bassler, C. Morrill, Identification spectrométriques de composés organiques. 5^{ème} édition, 1991.
- [8] F. Rouessac, A. Rouessac, G. Ourisson, Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales moderne, 5^{ème} édition, Paris, 2000.
- [9] Y.A. Matatsu, Y. Hamada, M. Tsuboi, J. Mol, Spectrosc., 123-276, 1987.
- [10] M. Laurence, D. Harwood, W. Timothy, Introduction to organic
- [11] R.A. Nyquist, « the Interpretation Of Vapour-Phase Spectra », Sadtler, 1985. Spectroscopy Oxford Chemistry Primers 43 Oxford Sciences Publication.

[12] Mouni.L Directeur du laboratoire de recherche LGVRNAQ

[13] J. M. BROWN. Molecular Spectroscopy. Oxford University Press, **1998**.

Chapitre III

Résultats et discussions

Notre contribution consiste à rechercher des voies d'accès simples à des 1,5-benzodiazépines en partant les réactions multicomposants (MCR) qui permettent l'obtention de molécules cibles à partir de trois composants ou plus. Dans ce contexte nous avons réalisé la synthèse des benzodiazépines à partir de l'o-phénylènediamine, l'acide dehydroacétique et le benzaldéhyde en présence des différents catalyseurs.

I. Obtention de la benzodiazépine :

La benzodiazépine **85** ainsi sera obtenue par deux méthodes de synthèse différentes : méthode classique (a) et multicomposant (b).

I.1.Obtention de la benzodiazépine par voie (a):

Dans un premier temps, on fait réagir l'o-PDA **23** sur le DHA **22** sous agitation magnétique à température ambiante en présence de l'éthanol comme solvant. Après 3h la diamine **84** est obtenue par précipitation. Elle est isolée par filtration. Les éléments structuraux de cet intermédiaire **84** ont été caractérisés par RMN¹H dans CDCl₃.

Dans le deuxième temps, la diamine est dissoute avec le benzaldéhyde dans l'éthanol à reflux pendant 4 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. La benzodiazépine **85** attendue , précipite ensuite elle est filtrée.

Tous ces dérivés ont été soumis à une analyse IR.

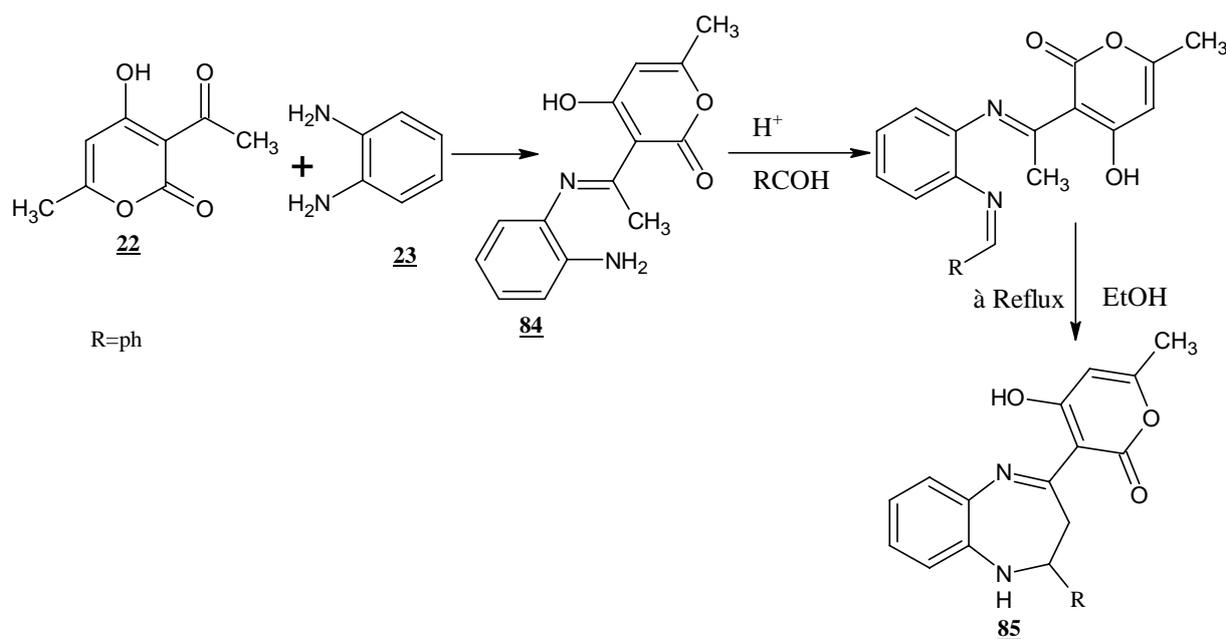


Schéma 35: synthèse de la 1,5- benzodiazépine **85** par voie (a)

I.2. Obtention de la benzodiazépine par voie(b) :

On fait réagir trois composants o-phényldiamine **23**, l'acide dehydroacétique **22** et benzaldéhyde **86** dans l'éthanol, le mélange réactionnel est porté à reflux en présence de catalyseur, après 4 heures la benzodiazépine **85** précipite qui a été séparé par filtration.

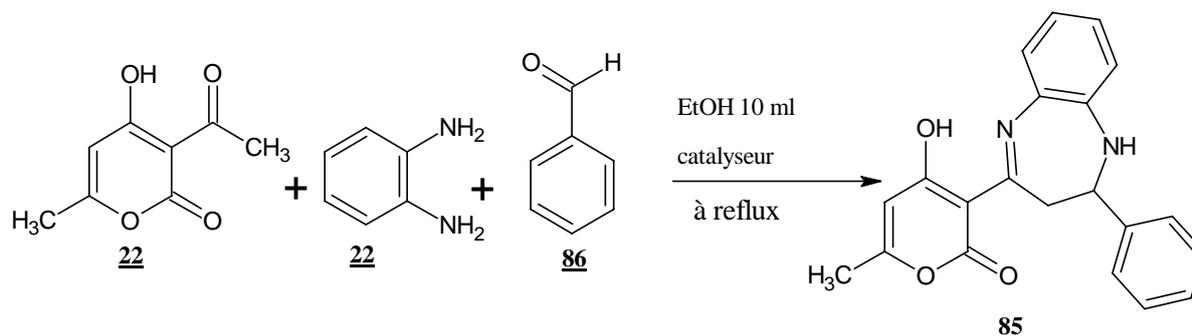


Schéma 36 : synthèse de la 1,5-benzodiazépine par voie (b)

II. Analyses spectroscopiques :

II.1. Analyses spectroscopiques RMN :

II.1.1. Analyses spectroscopiques RMN ^1H

Les données des spectres de RMN ^1H dans CDCl_3 à 300MHz confirment la structure du composé **85**.

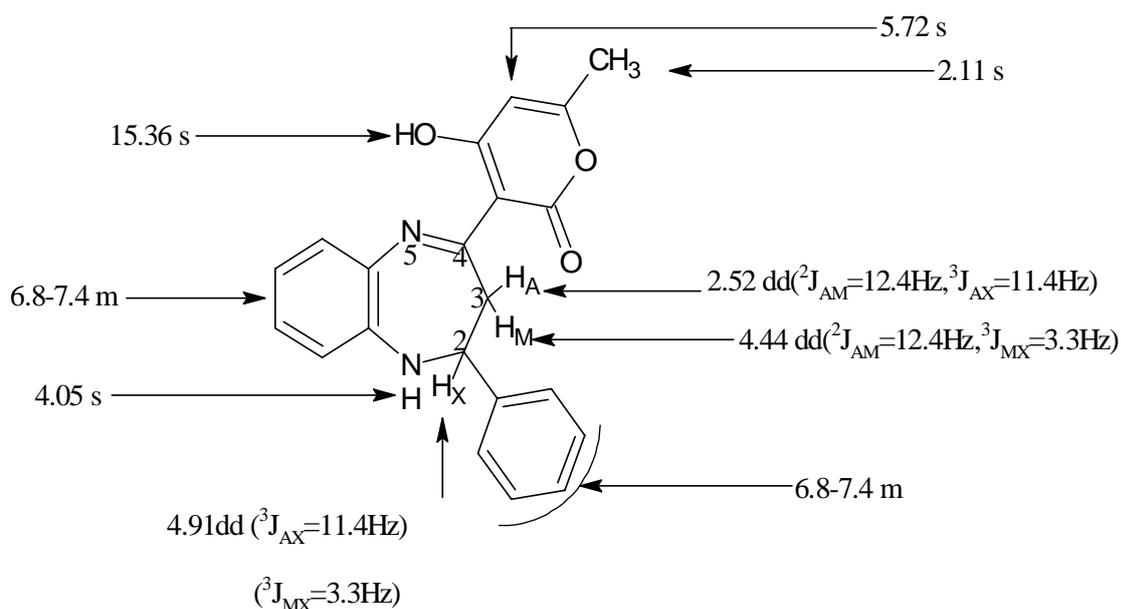


Schéma 37 : RMN ^1H de composé **85**

Tous les signaux sont en accord avec la structure **85** proposée, Cette structure est confirmée par les éléments suivants :

- ✓ La disparition du signal attribuable aux protons du $-\text{CH}_3$ du groupement acétyle de DHA à environ 2.5ppm.
- ✓ La disparition des protons des fonctions amine NH_2 de l'*o*-phénylènediamine.

L'apparition de nouveaux protons caractéristiques du composé **85** :

- ✓ Un singulier attribué à la fonction OH à 15.36 ppm.
- ✓ Un pic singulier attribuable au proton du NH à 4.05 ppm.
- ✓ Trois protons dus au $-\text{CH}_2\text{CH}-$ du cycle diazépine qui résonnent à 2.52, 4.44 et 4.91 ppm sous la forme de trois doublets dédoublés.
- ✓ Les trois signaux multiplets aux environs de 6.81-7.4 d'intensités respectives 9 protons sont attribués aux protons aromatiques.
- ✓ De même, le proton éthylénique $=\text{C}-\text{H}$ du DHA qui apparaît à 5.72 ppm sous forme d'un singulier.
- ✓ Le singulier blindé à 2.11 ppm d'intensité trois protons est attribué aux protons du méthyle du DHA (CH_3).

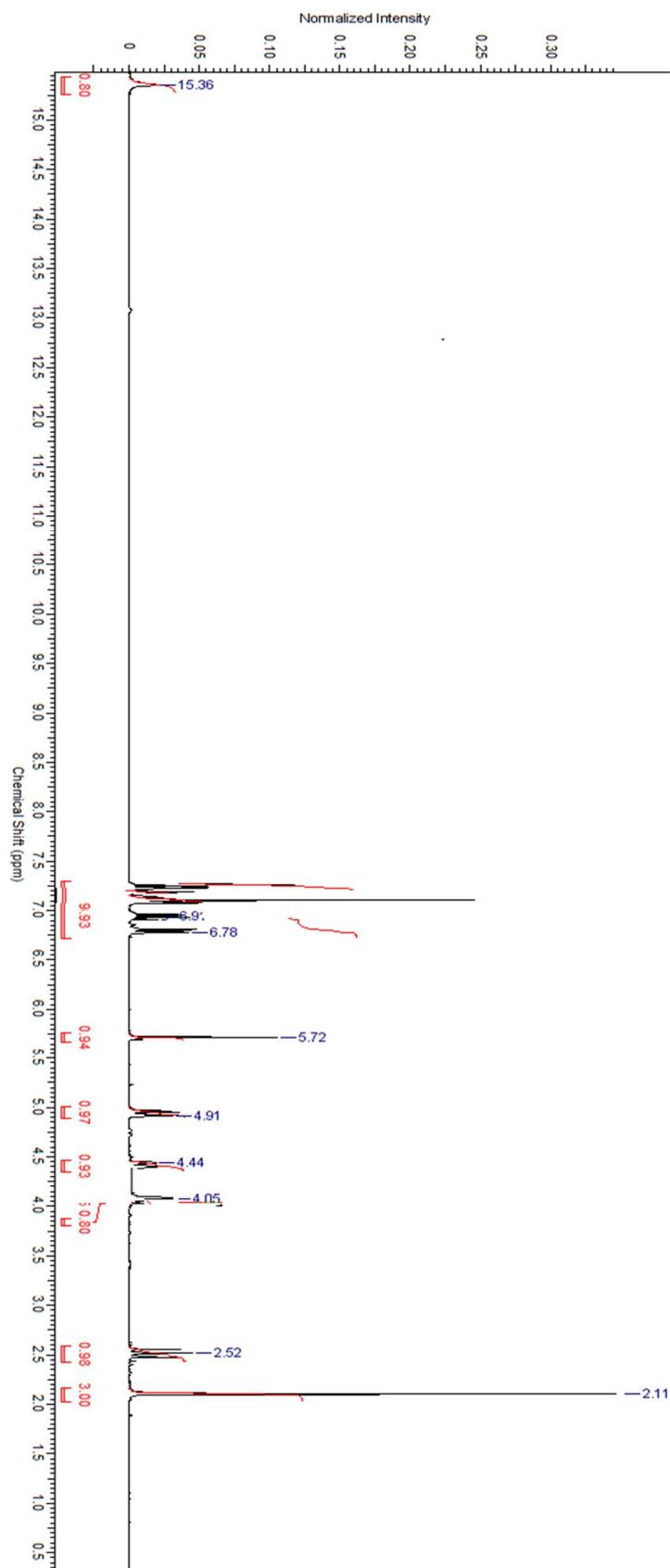


Figure 12 : spectre RMN ^1H de composé **85**

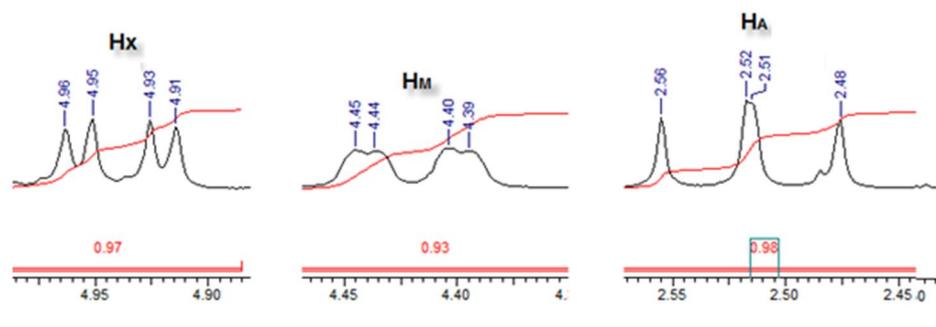


Figure 13 : RMN ^1H système AMX de composé **85**.

II.1.2. Analyses spectroscopiques RMN ^{13}C :

Les données des spectres de RMN ^{13}C dans CDCl_3 à 300MHz confirment la structure du composé **85** schémas 38.

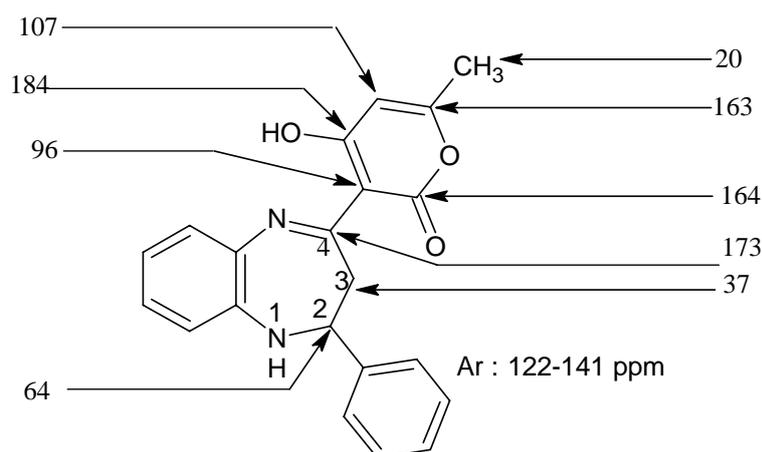


Schéma 38 : RMN ^{13}C du composé **85**.

Les données spectrales de RMN ^{13}C sont en accord avec la structure proposées pour **85**, particulièrement par l'apparition de nouveaux pics attribuables aux carbones C_2 et C_3 du cycle diazépine, qui sont respectivement à 64 et 37 ppm. L'existence d'un signal à champ magnétique faible 184 ppm correspond au carbone de la fonction alcool du DHA, alors que le carbone quaternaire correspondant au C_4 du cycle diazépine, résonne à 173 ppm. Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 122 ppm et 141 ppm.

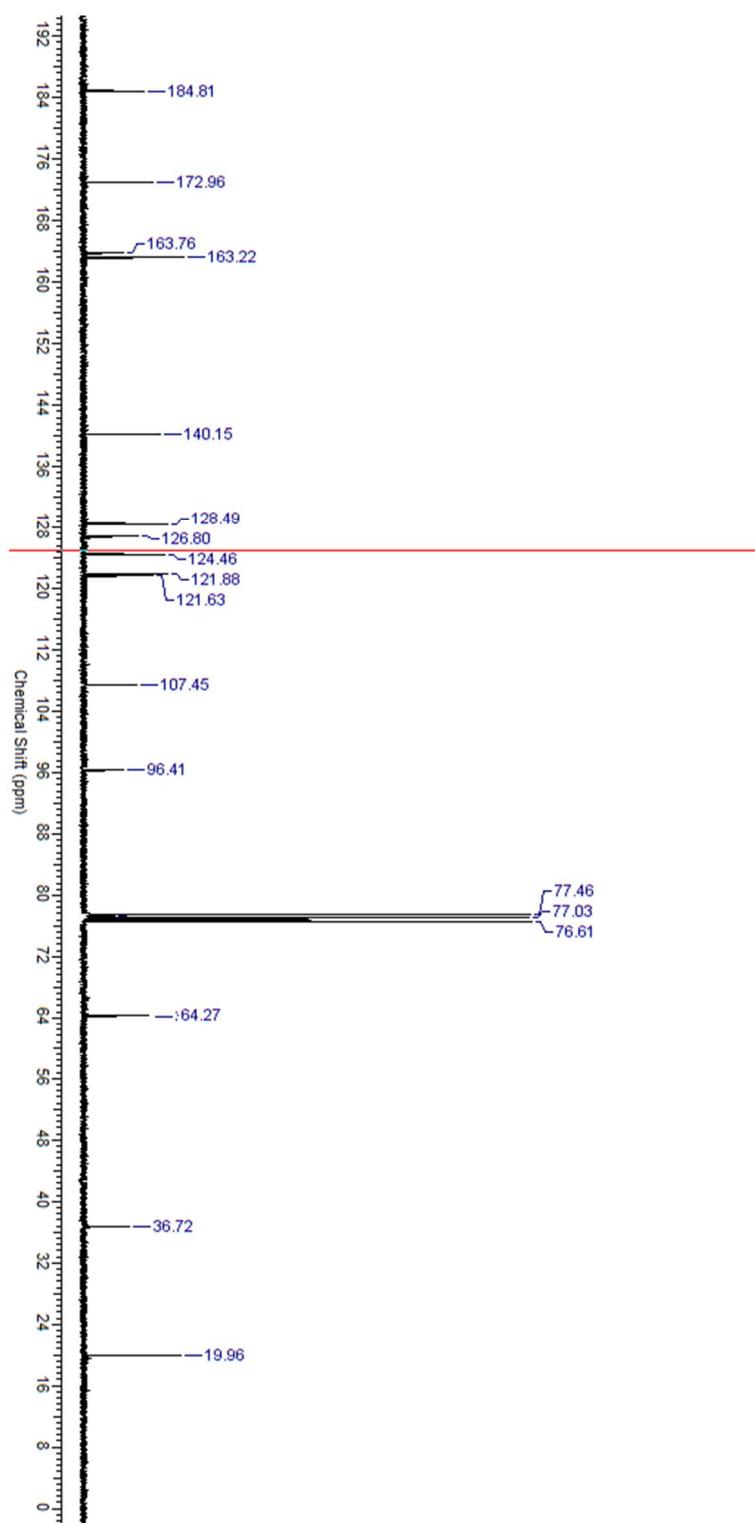


Figure 14 :RMN¹³C de composé 85.

II.2. Analyse Spectroscopie Infrarouge IR :

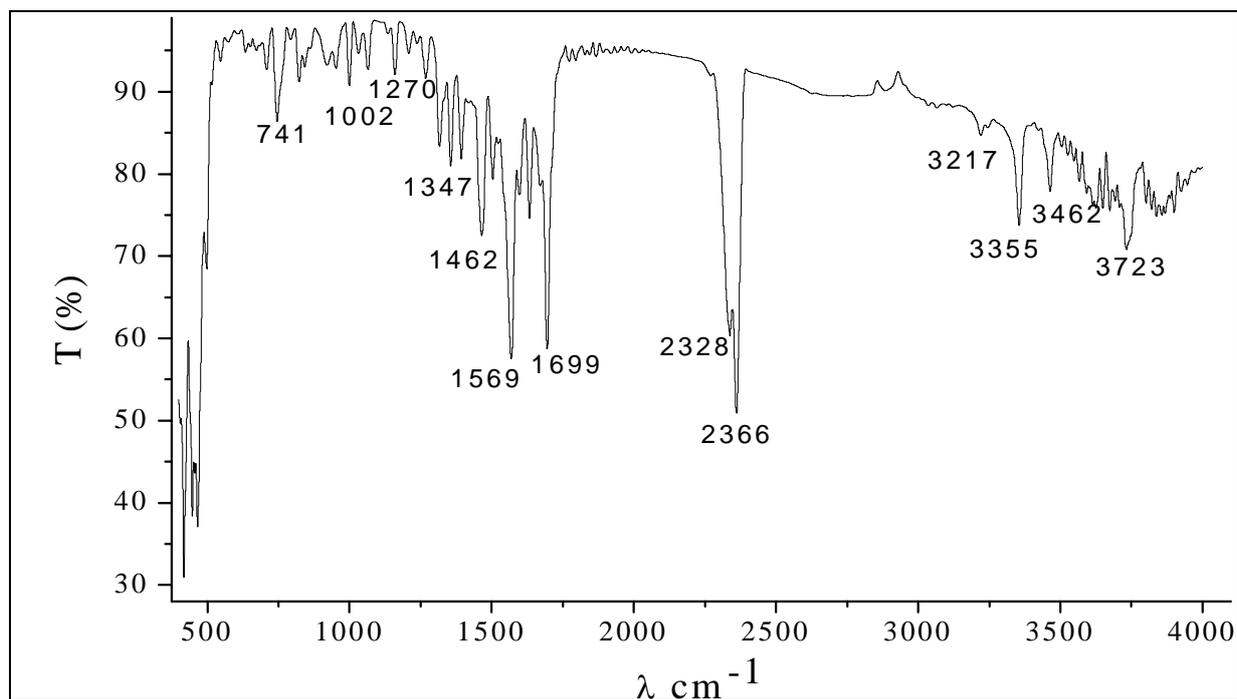
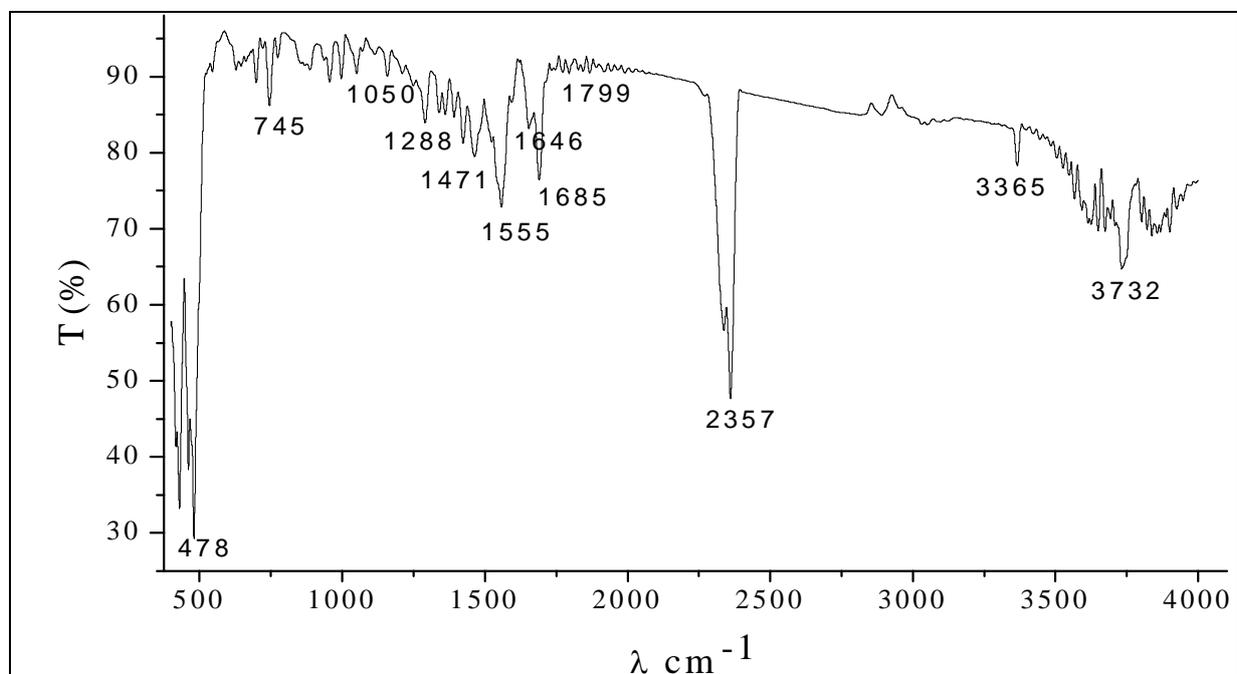


Schéma39 : spectre infrarouge de diamine.

Schéma40 : spectre infrarouge de la benzodiazépine R₁.

Sur tous les spectres IR, réalisés en suspension solide, on observe une bande large aux environs de 3732cm^{-1} attribuable au $-\text{OH}$ du cycle pyronique et l'apparition d'un pic à environ 3365cm^{-1} compatible avec le $-\text{NH}$ en position 1. La bande à 1799cm^{-1} caractéristique de la fonction $\text{C}=\text{O}$ et une autre bande située à 1685cm^{-1} qui caractérisant le groupement $\text{C}=\text{N}$ et à 1646cm^{-1} est attribuée à la fonction $\text{C}=\text{C}$ l'absorption enregistrée 1471cm^{-1} correspondant à la vibration de déformation des groupements méthylène (CH_2).

Les résultats de l'infrarouge sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Types de liaisons	V (cm^{-1}) Les valeurs théoriques	V (cm^{-1}) Les valeurs expérimentales				
		Imine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
OH libre	3125-3700	3723	3732	3730	3735	3733
N-H	3250-3450	3217,3355 et 3462	3365	3441	3445	3451
C=O	1725-1850		1799		1788	1797
C=N	1630-1700	1699	1685	1634	1694	1705
C=C	1580-1660	1569	1646	1525	1537	1644
C-O	1000-1300	1347,1270	1288,1050	1039	1325	
C-N	1020-1220	1002		1227		1004
déformation de CH_2	1450	1462	1471	1391	1451	1453

Tableau 1 : les résultats IR.

Tous les dérivés **85** sont obtenus par l'action de l'intermédiaire **84** sur l'aldéhyde aromatique **86** en présence d'une quantité catalytique d'acide.

III. Discussion sur le mécanisme de la réaction :

Compte tenu de la catalyse acide mise en jeu, on peut penser que la cyclisation se fait par interaction entre une extrémité aldiminium d'une part et la fonction énamine d'autre part schéma41.

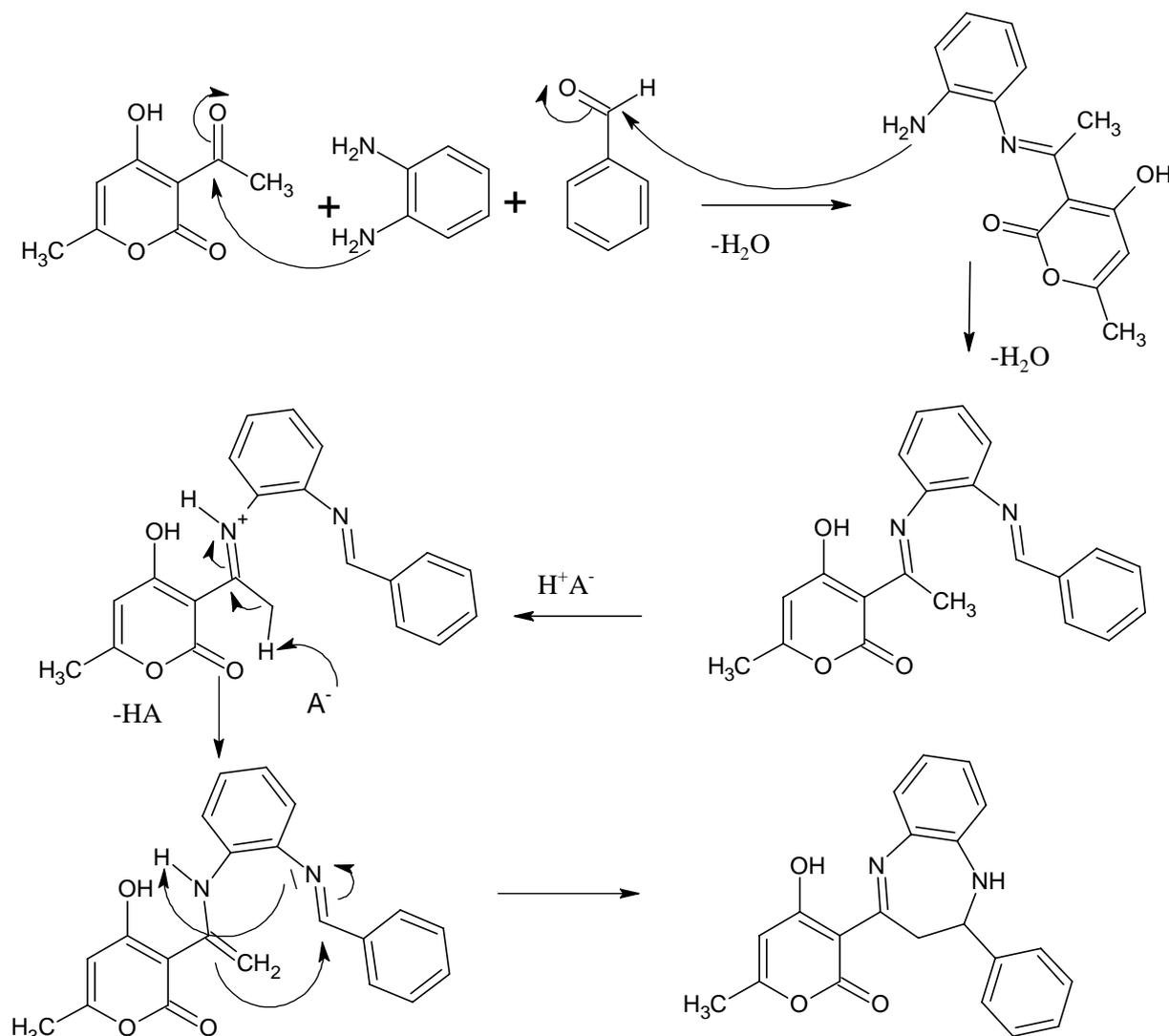


Schéma 41 : mécanisme réactionnelle.

L'obtention de cette dihydrobenzodiazépine dans des conditions simples et non optimisées (rendement global plus de 89%) montre le bien fondé de notre hypothèse de travail concernant la mobilité, par hyperconjugaison, des hydrogènes du CH₃ qui a permis d'envisager la cyclisation en produit **85**.

IV. Partie expérimentale :

➤ Résonance Magnétique Nucléaire ¹H et ¹³C :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 300P à 300 MHz pour H¹ et 75MHz pour ¹³C, de l'université de Rennes 1 en France. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Le solvant déterré utilisé est le chloroforme (CDCl₃).

➤ Point de fusion :

Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés sur un Banc Köfler.

Pf = 225°C

➤ Réaction1 :

3-[(1E)-N-(2-aminophenyl) ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-3, dihydro-2H-pyran-2-one

Le composé **84** est synthétisé en deux étapes dont la 1^{ère} étape commence par l'addition de 0.56g (168M) d'acide déhydroacétique **22** et 0.36g (108M) d'ortho-phénylènedaimine **23** en présence d'éthanol (10ml) à froid sous l'agitation. Au début de la réaction la couleur est marron, après 15min début de précipitation sous forme d'un solide marron caramel on filtre la réaction et la sécher dans l'étuve, le rendement obtenu est de 51%.

3-hydroxy-5-methyl-2-(2-phenyl-2, 3-dihydro-1H-1, 5-benzodiazepin-4-yl) cyclohex-2-en-1-one

Dans la seconde étape, on met dans un ballon 0.25g de composé **84** et 0.15g de benzaldéhyde dans 10ml de méthanol et on ajoute deux gouttes d'acide sulfurique .on porte le mélange sous l'agitation et chauffage pendant 3h. Après 1h on observe un précipite rouge brique qu'on le filtre et on le laisse à sécher. A un rendement de 33%.

➤ **Réaction 2 :**

3-hydroxy-5-methyl-2-(2-phenyl-2, 3-dihydro-1*H*-1, 5-benzodiazepin-4-yl)cyclohex-2-en-1-one

on met dans un ballon sec de 100ml 0.17g d'acide dehydroacétique **22** , 0.15g de benzaldéhyde **86** et 0.11g de o-phénylènediamine **23** dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique ,le mélange réactionnel est porté à reflux sous l'agitation magnétique, le mélange est précipite puis filtré. De même protocole pour toutes les réactions.

Réaction	3	4	5
Catalyseur	H ₂ SO ₄	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀
Rendement	11%	75%	89%
Le temps	5h	4h	3h

Tableau 2 : les propriétés des déférentes réactions.

P.F (°C) =192° RMN ¹H (CDCI₃, 300MHz): 2.11(s, 3H, CH₃), 2.52-4.91(dd, 3H, -CH₂ CH-), 4.05(s, 1H, NH), 5.72(s, 1H, CH=C), 6.81-7.4(m, 9H, arom), 15.36(s, 1H, OH).

Conclusion :

Au cours de ce chapitre nous avons mis au point une méthode de synthèse qui permette l'accès à une nouvelle structure de type 1,5-benzodiazépine par l'action de o-phénylènediamine sur l'acide dehydroacétique et benzaldéhyde en présence de différents catalyseurs conduit à chaque fois à un seul produit de structure 1,5-benzodiazépine avec de bon rendement.

Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif principal, l'élaboration de nouvelles méthodes de synthèse de molécules hétérocycles à partir du DHA dont les potentialités synthétiques sont remarquables.

En nous basant sur des analogies structurales avec des séries de composés présentant des activités biologiques intéressantes, nous avons élaboré un programme visant des molécules hétérocycliques pouvant faire l'objet d'applications potentielles intéressantes.

Au cours de ce travail, le choix des voies de synthèse s'est opéré sur la base d'un éventuel développement des produits obtenus en vue d'applications industrielles. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à préciser les conditions expérimentales permettant de nous situer au plus près de la faisabilité industrielle.

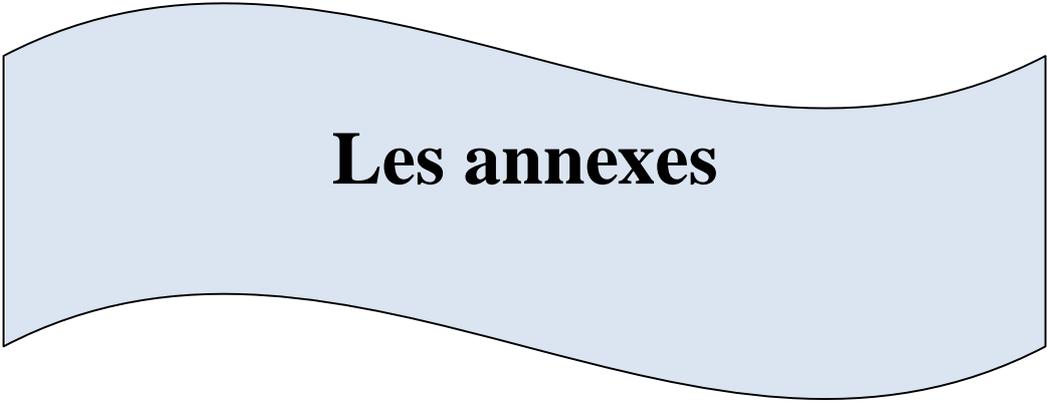
Dans un premier temps, nous avons montré que l'acide déhydroacétique et l'ophénylénédiamine, deux produits commerciaux et bon marché, réagissent pour donner l'imine **84** correspondante dans des conditions simples et avec de très bons rendements. L'utilisation de la fonction amine résiduelle de ce composé nous a permis d'accéder à un motif dihydrobenzodiazépine **85** porteurs d'un résidu pyronique selon la voie (a).

Dans un second temps, nous utilisons des conditions opératoires très différentes. Ce travail sera donc développé dans ce sens afin de pouvoir réaliser la réaction multicomposant selon la voie (b) qui donne le meilleur résultat par rapport à la réaction classique (voie a) en terme de temps et de rendement.

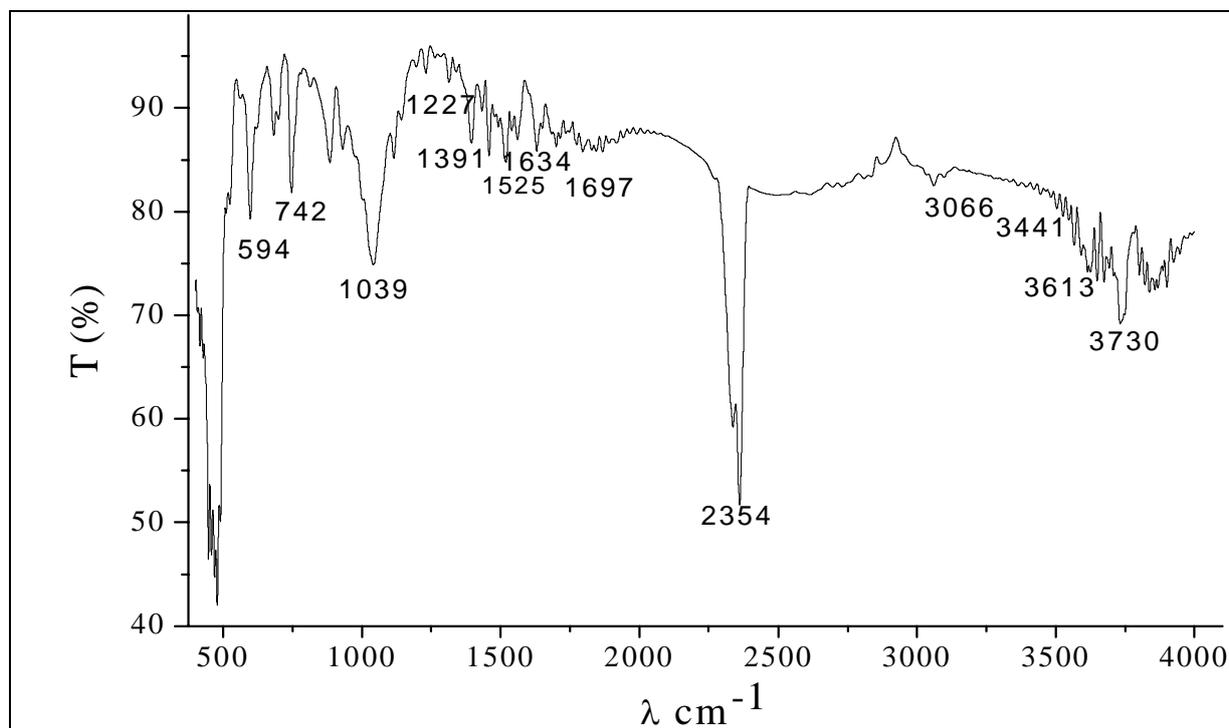
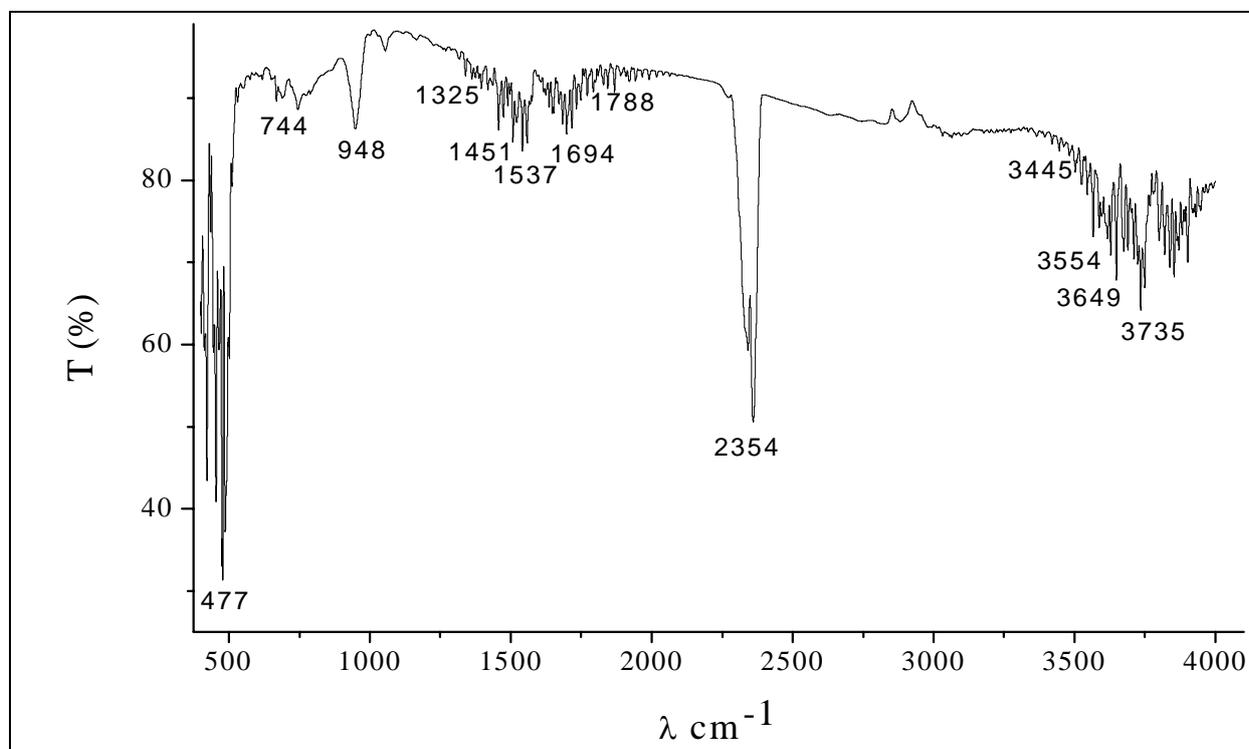
Nous avons montré aussi que les acides de Kiggen catalysent efficacement la réaction avec un meilleur rendement et un temps plus court.

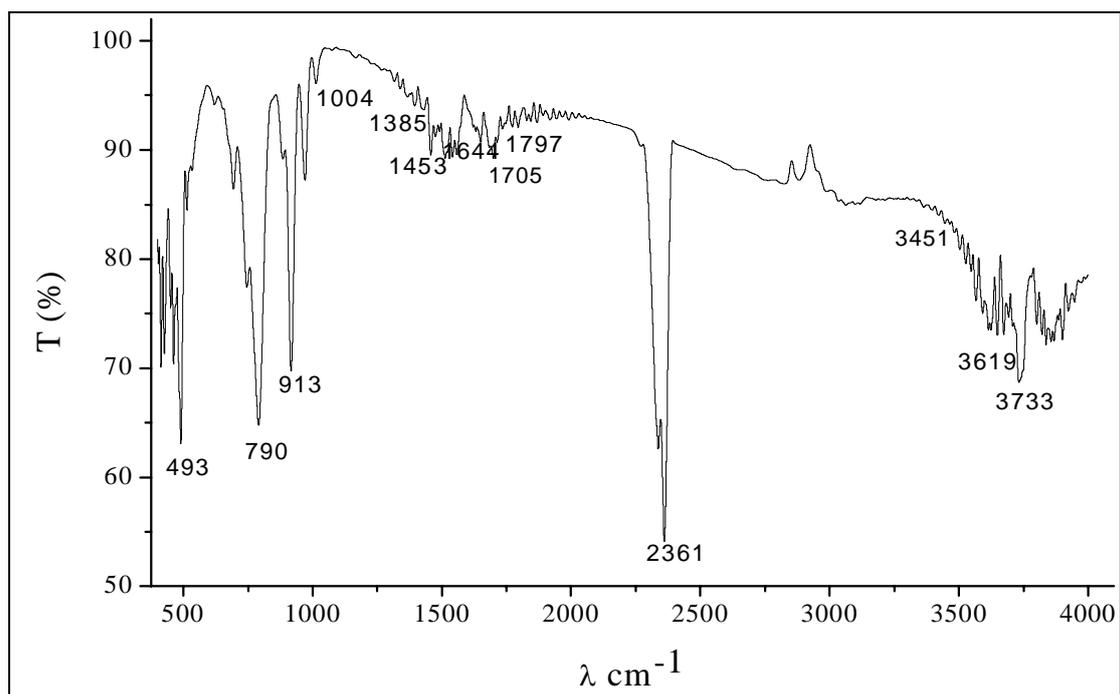
Les analyses spectroscopiques IR et RMN nous ont permis de confirmer la présence de la benzodiazépine dans nos produits.

Ce travail présente un double intérêt pharmacochimique d'une part, par la conception de nouveaux hétérocycliques biologiquement actifs et synthétiques d'autre part, par le développement de nouvelle voie réactionnel dans le domaine de la chimie verte.

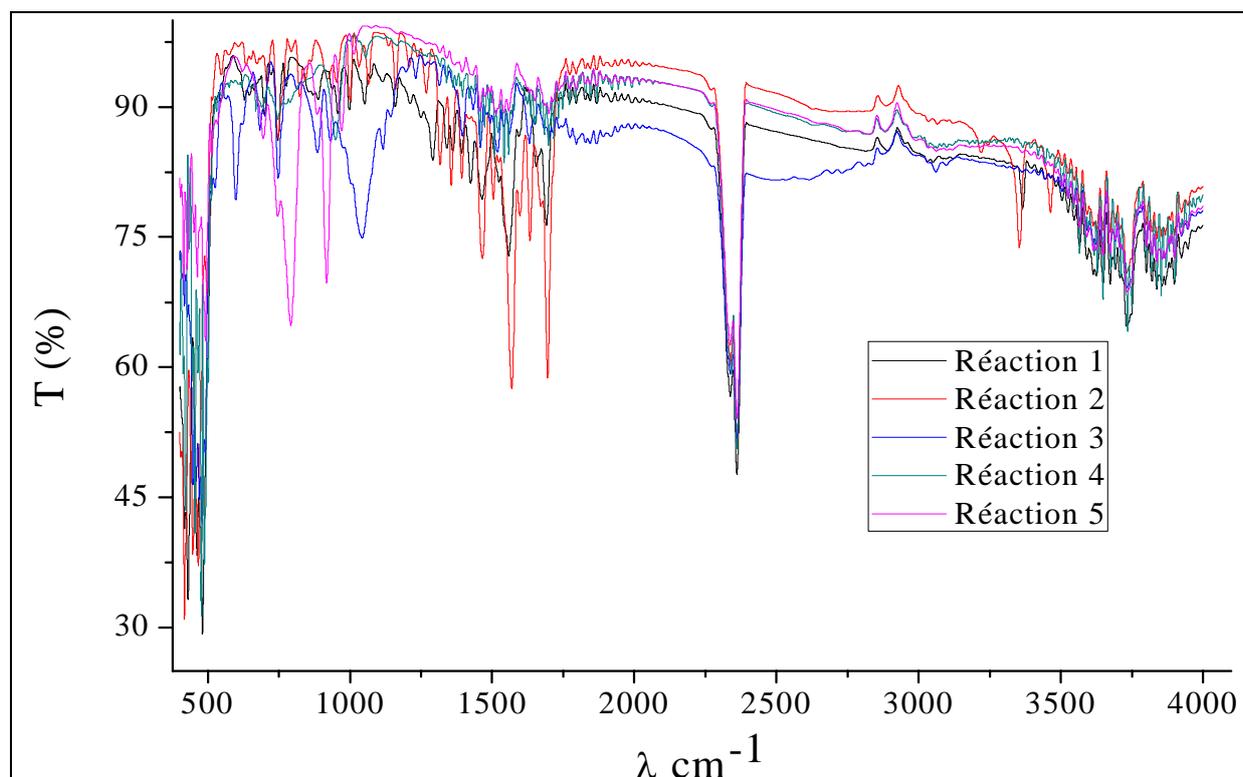


Les annexes

Résultats des analyses par spectroscopie Infrarouge**Analyse par spectroscopie Infrarouge de l'échantillon de la Réaction 3****Analyse par spectroscopie Infrarouge de l'échantillon de la Réaction 4**



Analyse par spectroscopie Infrarouge de l'échantillon de la Réaction 5



La superposition de l'analyse par spectroscopie Infrarouge de tous les échantillons