



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

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

SPECIALITE : *Chimie*

OPTION : *Chimie des Matériaux et Nanomatériaux*

THEME

Etude et caractérisation de la 1,5-benzodiazépine

Présenté par : M^{elle} Djdid Karima

Soutenu le: 08/11/2017

Devant le jury:

Président: M^r. K. SBARGOUD

Maître de conférences, Université de Bouira

Rapporteur: M^r. R. KAOUA

Maître de conférences, Université de Bouira

Co-Rapporteur: M^{me}. D. IKHLEF

Maître de conférences, Université de Bouira

Examineur: M^{me}. N. IDJERI

Maître assistant, Université de Bouira

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

A mon frère ainsi qu'à mes belles sœurs pour leur tendresse, leur complicité et leur présence malgré la distance qui nous sépare.

AUX fils de ma sœur, la plus grande source de bonheur, j'espère que la vie leur donnera le meilleur.

À tous mes amis et collègues surtout : HALIM et SARA

À tous les étudiants de la promotion 2016/2017

Option : chimie matériaux et nanomatériaux

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

KARIMA

REMERCIEMENT

La réalisation de ce mémoire à la Faculté des sciences et des sciences appliquées de l'Université de Bouira a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à Monsieur R. KAOUA, Maître de conférences à l'université de Bouira, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je tiens à remercier vivement Madame D. IKHLEF, Maître de conférences à l'université de Bouira, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et pour la confiance qu'elle m'a accordée au cours de ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie également Monsieur K. SBARGOUD, Maître de conférences à l'université de Bouira, pour avoir accepté de présider ce jury.

J'exprime aussi mes remerciements à Madame N. IDJERI, Enseignante à l'université de Bouira, pour avoir accepté d'examiner ce travail et participer à ce jury.

Je tiens également à remercier tous les professeurs du département de chimie de l'Université de Bouira.

A toute la promo du mastère de l'année 2016-2017, et tous les membres du staff technique et administratif du département de chimie.

Sommaire

Dédicaces	
Remerciement	
Sommaire	
Liste des figures	
Liste des schémas	
Liste des tableaux	
Abréviations	
Introduction générale	1
Chapitre I : Etude Bibliographique	
I. Aperçus bibliographiques	2
I.1. Historique	2
I.1.2. Classes des benzodiazépines	2
I.1.2.1. Les 1,4-benzodiazépines	2
I.1.2.2. Les 1,5-benzodiazépines	3
I.1.2.3. Les 2,3-benzodiazépines	3
I.2. Domaines d'utilisation des benzodiazépines	5
I.3. Les risques d'une consommation de benzodiazépines à long termes	5
I.4. Mécanisme d'action de la benzodiazépine	6
I.4.1. Système GABA	6
I.3. Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépines	7
Chapitre II: Synthèse et caractérisation de la 1.5-benzodiazépine électroactive	
II.1. Introduction	12
II.2. Méthode de synthèse de la benzodiazépine <u>28</u> électroactive à partir du DHA	15
II.2.1. Synthèse du férrocène carboxaldéhyde <u>27</u>	15
II.2.2. Synthèse de la benzodiazépine <u>28</u>	15
II.3. Etude spectroscopique	16
II.3.1. Résultats et discussions	16
II.3.1.1. RMN du proton du dérivé <u>28</u>	16
II.3.1.2. Spectrométrie de masse	19

II.3.1.3. Détermination structurale par rayons X du composé 28	19
II. 4. Conclusion	22
Partie expérimentale	23
Chapitre III: Etude Théorique de RMN ¹H	
III.1. Les méthodes de chimie théoriques	26
III.1.1. Introduction	26
III.1.2. Les méthodes théoriques	26
III.1.2.1 L'approximation de Born-Oppenheimer	26
III.1.2.2. L'approximation orbitalaire	27
III.1.2.3. La méthode de Hartree-Fock	27
III.1.2.4. L'approximation LCAO et les équations de Hartree-Fock Roothaan	28
III.1.2.5. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	28
III.1.2.5.a L'approximation locale LDA	29
III.1.2.5.b L'approximation des gradients généralisés GGA	29
III.1.3. Le mécanisme d'une réaction en chimie théorique	30
III.1.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)	31
III.1.3.2. Théorie de l'état de transition (TST)	32
III.2.Résultats théoriques	33
III.2.1. Les paramètres géométriques	34
III.2.1.1. Les distances interatomiques	34
III.2.1.2. Angles des liaisons	34
III.2.3. Les orbitales moléculaires frontières	35
III.2.4. Calcul RMN	36
III.2. 5. Conclusion	37
Conclusion générale	38
Références bibliographiques	40

Listes de figures

Figure 1	Structure générale de la 1,4-benzodiazépine	02
Figure 2	Le Chlordiazépoxyde	02
Figure 3	Le Tofisopam	03
Figure 4	Récepteur GABA _A	06
Figure 5	Structure hypothétique et des fonctions du complexe récepteur GABA _A / récepteur BZD / canal chlorure	07
Figure 6	Spectre RMN ¹ H de l'intermédiaire 23	14
Figure 7	La structure de visualisation des molécules indépendantes (A et B) de composé 28 par logiciel MERCURY.	21
Figure 8	Illustration schématique du chemin de la réaction.	32
Figure 9	Géométrie optimisée de la 1,5-benzodiazépine	33
Figure 10	Structures de la molécule de la 1,5-benzodiazépine	35
Figure 11	Orbitales moléculaires frontières de la molécule 1,5-benzodiazépine.	36
Figure 12	La structure de visualisation de molécule BZD indépendante après les calculs RMN avec logiciel Gaussian 09.	37

Liste Des Schémas

Schéma 1	Le produit de décarboxylation de l'acide glutamique.	06
Schéma 2		08
Schéma 3		08
Schéma 4		08
Schéma 5		09
Schéma 6		09
Schéma 7		09
Schéma 8		10
Schéma 9		10
Schéma 10		10
Schéma 11		11
Schéma 12	Synthèse de l'intermédiaire énaminone <u>23</u>	12
Schéma 13	Les déplacements chimiques en RMN ¹ H de la kétamine	12
Schéma 14	Synthèse du ferrocène carboxaldéhyde <u>27</u>	15
Schéma 15	Synthèse de 1,5-benzodiazépine à partir de ferrocène	15
Schéma 16		16
Schéma 17	Les trois formes tautomères de 1,5-benzodiazépine <u>28</u>	19
Schéma 18	Configurations énamine de la benzodiazépine <u>28</u>	21

Les Tableaux

Tableau 1	Les Benzodiazépines commerciales	4
Tableau 2	Caractéristiques spectrales RMN ^1H (δ en ppm et J en Hz) des dérivés <u>28</u> dans le CDCl_3 .	18
Tableau 3	Spectrométrie de masse HRMS des molécules <u>28</u> .	19
Tableau 4	Longueurs des liaisons (\AA) de l'anneau diazepine de la molécule <u>28</u> .	20
Tableau 5	Angles ($^\circ$) de l'anneau diazepine de la molécule <u>28</u>	20
Tableau 6	Longueurs théorique des liaisons (\AA) de l'anneau diazepine de la molécule benzodiazépine	34
Tableau 7	Angle théorique des liaisons ($^\circ$) de l'anneau diazepine de la molécule benzodiazépine.	34

Abréviations

Å	Angström (10^{-10} mètre)
AcOH	Acide acétique
AMM	Autorisations de Mise sur le Marché
BZD	Benzodiazépine
B₃LYP	Fonctionnel hybride à trois paramètres de Becke utilisant la fonctionnelle de corrélation LYP
CDCl₃	Chloroforme deutéré
CHCl₃	Trichlorométhyl = Chloroforme
DHA	Acide déhydroacétique
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
DMSO-d₆	Diméthyl sulfoxyde
E	Energie
Et	Éthyl
EtOH	Ethanol
Et₂O	Ether diéthylique
Fc	Férocène
FcCHO	Férocène carboxaldéhyde
FMO	Orbitale Moléculaire Frontière
GABA	L'acide γ -aminobutyrique
GABA_A	Récepteurs ionotropes
GABA_B	Récepteur métabotropes
Ĥ	Hamiltonien
H	Proton
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbitale la plus Haute Occupée)
H₂SO₄	Acide sulfurique
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
J	Constante de Couplage
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbitale la plus Basse Vacante)

n-BuOH	Butan-1-ol
NaBH₄	Tétrahydruroborate de sodium
m	Multiplet
m/z	masse/ charge
[M⁺]	L'ion quasi moléculaire
Me	Méthyl
MeOH	Méthanol
MgSO₄	Sulfate de magnésium
MQBD	La méthyl quinoline (3,2-b) (1,5) benzodiazépine
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
O-PDA	L'o-phénylène diamine
ppm	Partie par million
P_f	Point de fusion
POCl₃	Oxychlorure de phosphore
PhBr₄	Tetrabromophényl
PhCl₃	Tetrachlorophényl
Pt	Platine
Rh	Rhodium
RMN	La résonance magnétique nucléaire
RMN ¹H	La résonance magnétique nucléaire d'un proton
RMN ¹³C	La résonance magnétique nucléaire d'un carbone 13.
s	Singulet
SO₄²⁻	Ion sulfate
UV	Ultraviolet
ZrO₂	Dioxyde de zirconium
T	Température
TMS	Tétra-méthylsilane
TFA	Acide trifluoroacétique
TST	Théorie de l'état de transition
δ	Déplacement chimique
Ψ	Fonction d'onde

INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chimie hétérocyclique a connu un essor considérable grâce au profil multi-appliqué que présente la majorité des composés hétérocycliques et particulièrement les hétérocycles azotés qui représentent une classe de composés très recherchés, en raison de leurs diversité structurale et de leurs multiples utilisations. Ce sont des motifs présents dans de nombreuses molécules naturelles et jouent un rôle vital dans les processus biologiques (glucides, acides nucléiques, hormones, antibiotiques, vitamines...). Ils sont, par ailleurs, à l'origine de nombreux médicaments (neuroleptiques, antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques, antihistaminiques, anti-HIV...). Aussi, les hétérocycles azotés à 5, 6, et 7 chaînons constituent la source privilégiée de nombreux sujets de recherche de notre équipe. En effet, une partie de notre activité est orientée vers la préparation de nouvelles structures hétérocycliques azotées en vue d'applications potentielles au niveau biologique et/ou thérapeutique.

Le travail que nous avons entrepris porte sur la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques azotées de type benzodiazépines électroactives. Ces molécules possèdent à la fois un potentiel biologique et des propriétés électroactives qui présentent un champ d'intérêt croissant en recherche, développement ou dans des entreprises pharmaceutiques.

Nous aborderons, dans un premier chapitre, le contexte de ce travail et les travaux méthodologiques réalisés sur les réactions hétérocycles azotés en particulier la synthèse des benzodiazépines.

Le deuxième chapitre, comporte la synthèse et la caractérisation de la benzodiazépine obtenue. Pour accéder à cette molécule, nous avons réalisé la synthèse d'un produit précurseur présentant la fonction énamine qui conduit par la suite à une nouvelle 1,5-benzodiazépine électroactive d'intérêt pharmacologique.

Le troisième chapitre, sera réservé à l'étude théorique des propriétés structurales et optoélectroniques de la molécule 1,5-benzodiazépine, au moyen de la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT) du programme Gaussian 09, en utilisant la fonctionnelle hybride B₃LYP associée à la base double zêta LANL₂DZ.

Nous terminerons notre manuscrit par une conclusion générale.

Chapitre I

Etude Bibliographique

I. Aperçus bibliographiques

I.1. Historique

Les benzodiazépines sont des médicaments psychotropes les plus souvent prescrits dans le traitement de l'anxiété et des troubles de sommeil [1] (Figure 1).

Leurs noms doivent à leur structure chimique comme : le noyau benzodiazépine telle qu'associe par un motif de benzène (**benzo-**) plus un hétérocycle dont deux atomes sont des azotes (**-diaz**), présents en position 1,4 ; 1,5 ; 1,2 ; 1,3 ; 2,4 et 2,3. Les 1,4 et 1,5-benzodiazépine ont été trouvées dans l'ensemble d'applications dans les médicaments; comme des agents thérapeutiques à forte diffusion biologique y compris les hypnotiques, les sédatifs, les anxiolytiques et l'anti-anxiété...etc [1].

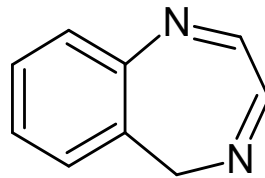


Figure 1: Structure générale de la 1,4-benzodiazépine

I.1.2. Classes des benzodiazépines

Selon la position des atomes d'azotes sur l'hétérocycle hepta atomique, on distingue les 1,5 ; 1,4 et 2,3-benzodiazépines, sont également d'importance commerciale.

I.1.2.1. Les 1,4-benzodiazépines

➤ **Chlordiazépoxyde:** De formule chimique $C_{16}H_{14}ClN_3O$. C'est la première benzodiazépine découverte en 1957. Pour traiter l'anxiété, le nom commercial est LIBRAX^R (Figure 2). Il a des effets anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivant...etc. [2]

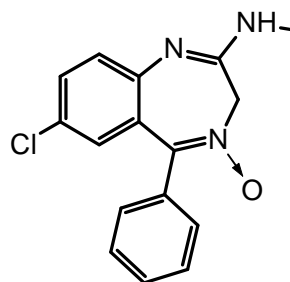


Figure 2: Le Chlordiazépoxyde

I.1.2.2. Les 1, 5-benzodiazépines

➤ **Clobazem:** Est une substance chimique qui appartient à la classe des benzodiazépines, se commercialise sous le non URBANYL^R. Comme toutes les benzodiazépines, elle a une activité myorelaxante, anxiolytique, anticonvulsive et une activité hypnotique [3], est un traitement des épilepsies généralisées réservés chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

I.1.2.3. Les 2,3-benzodiazépines

➤ **Tofisopam (SERIAL^R):** De formule chimique C₂₂H₂₆N₂O₄. C'est une molécule de synthèse. Son nom commercial est SERIAL^R (Figure 3). Il est un sédatif de relaxant du muscle squelettique, d'habilitation motrice ou des propriétés amnésiques [4].

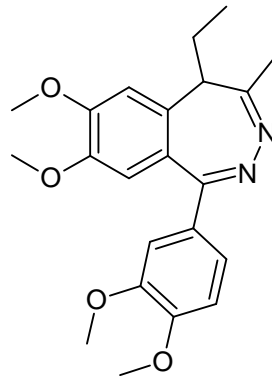


Figure 3: Le Tofisopam

Nous présentons quelques familles de la benzodiazépine commerciale dans le tableau 1 :

Tableau 1: Les Benzodiazépines commerciales [5].

BZD	Pic plasmatique (Début d'action)	Demi-vie (Moyenne)	Indication Principale	Équivalence (= 10 mg de diazépam)	Dose maximale Par jour	Date de la première AMM
Alprazolam	Rapide	10-20 heures (15 heures=0,62 j)	Anxiolytique, Utile associé à un Traitement Antidépresseur. Antidépresseur	1 mg	4 mg	1982
Estazolam	Rapide	10-31 heures (20,5 heures=0,85 j)	Anxiolytique et Hypnotique (Officiellement) Antidépresseur	2 mg	3	1977
Loprazolam	Rapide	3,3-14,8 heures (9,05 heures=0,38 j)	Hypnotique	1 mg	2 mg	1981
Pyrazolam	Rapide	16-18heures (17 heures=0,71 j)	Anxiolytique, Amnésiant, Hypnotique	0,51 mg	2 mg	Commercialisée Pour la recherche Scientifique
Tétrazépam (Rare)	Moyen	10-25 heures (17,5heures=0,73 j)	Myorelaxant	100 mg	150-800 mg	1974.

I.2. Domaines d'utilisation des benzodiazépines

Les benzodiazépines et leurs dérivées sont largement utilisées pour traiter les troubles suivantes:

- ❖ Troubles anxieux: trouble d'anxiété généralisée; phobie sociale ; trouble de stress post-traumatique (TSPT); attaque de panique ou trouble panique, anxiété excessive avant une intervention chirurgicale.

- ❖ Troubles du sommeil: difficulté à dormir (insomnie) ; réveil brutal avec grande frayeur (terreurs nocturnes), somnambulisme.

- ❖ Troubles épileptiques (épilepsie)

- ❖ Sevrage alcoolique

- ❖ Traitement des périodes d'activité motrice excessive sans but ou extrêmement lente (catatonie). Ton médecin pourrait prescrire ce traitement pour une autre raison. Si tu ne sais pas exactement pourquoi il l'a prescrit, tu peux le lui demander [5].

I.3. Les risques d'une consommation de benzodiazépines à long terme

Des chercheurs de l'Insem ont mis en évidence que les personnes âgées consommant d'une manière répétée des benzodiazépines présentaient 50% plus de risques de développer une démence dans les 15 années suivant le début du traitement. C'est le résultat d'une étude publiée dans le British Medical Journal [6].

➤ **Les effets à long terme:** Au-delà des inconvénients inhérents à la dépendance physique d'un produit. La consommation chronique des benzodiazépines pose des problèmes de santé publique depuis quelques années, Les études se multiplient pour démontrer les conséquences à long terme de ces psychotropes avec plus ou moins de succès [7].

Parmi les effets indésirables des benzodiazépines, on peut citer:

- ❖ L'amnésie antérograde: base de l'utilisation de ces molécules pour des usages de soumission.

- ❖ Des troubles de comportement: agressivités, hallucinations, comportements antisociaux, le tout corrélé avec l'amnésie et risques pour le patient ou autrui.

- ❖ Des altérations de fonctions neuromatrices comme la somnolence et risques avec la conduite automobile.

- ❖ Une dépendance, une accoutumance et un syndrome de sevrage comme une véritable drogue [5].

I.4. Mécanisme d'action de la benzodiazépine

Elles agissent sur des sites de liaison spécifiques aux BZD qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA_A.

I.4.1. Système GABA

L'acide γ-aminobutyrique est le produit de décarboxylation de l'acide glutamique. La première démonstration de sa propriété de neuromédiateur « inhibiteur » selon LANDRY et GIES a été faite en 1967 par KANJEVIC et SCHWIZ [8].

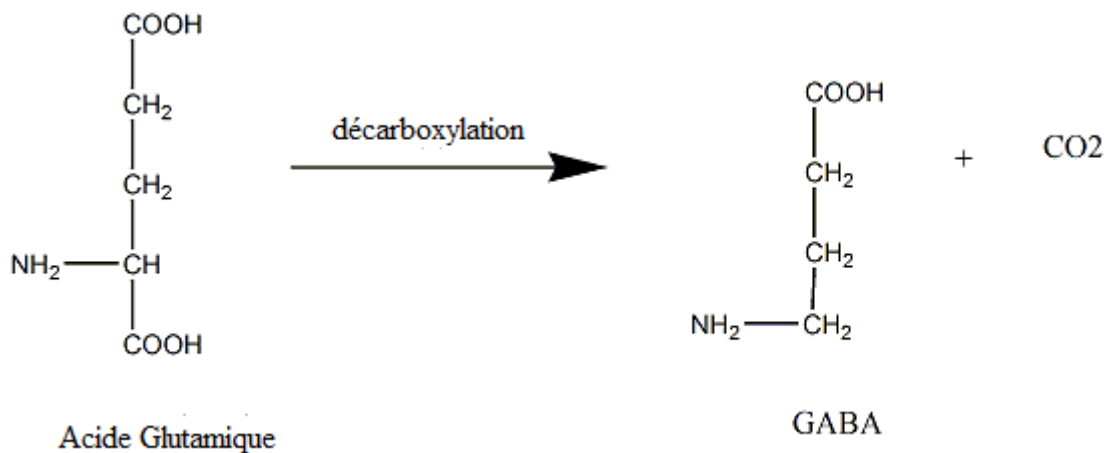


Schéma 1: Le produit de décarboxylation de l'acide glutamique.

On distingue deux types de **GABA**

➤ **GABA_A (récepteur ionotropes) :** Ce complexe récepteur GABA_A-Canal chlore est formé de cinq sous-unités (deux chaînes alpha, deux chaînes beta et une chaîne gamma).

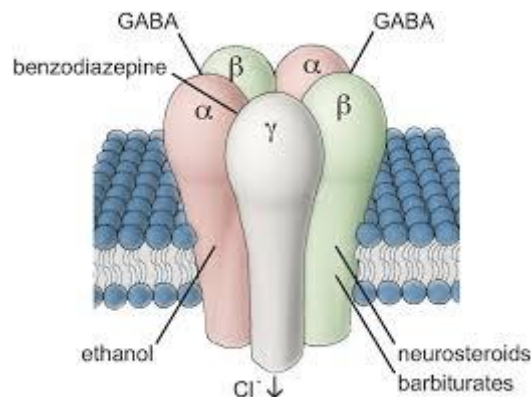


Figure 4: Récepteur GABA_A [9].

Ce récepteur est favorisé par les BDZ, il comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlores dont l'ouverture est contrôlée par le GABA_A et modulée par

différentes substances dont les barbituriques et les benzodiazépines. En se fixant sur leur site, les BZD facilitent l'action GABA_A responsable de l'inhibition pré et post-synaptiques par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlores (hyperpolarisation) [10-11].

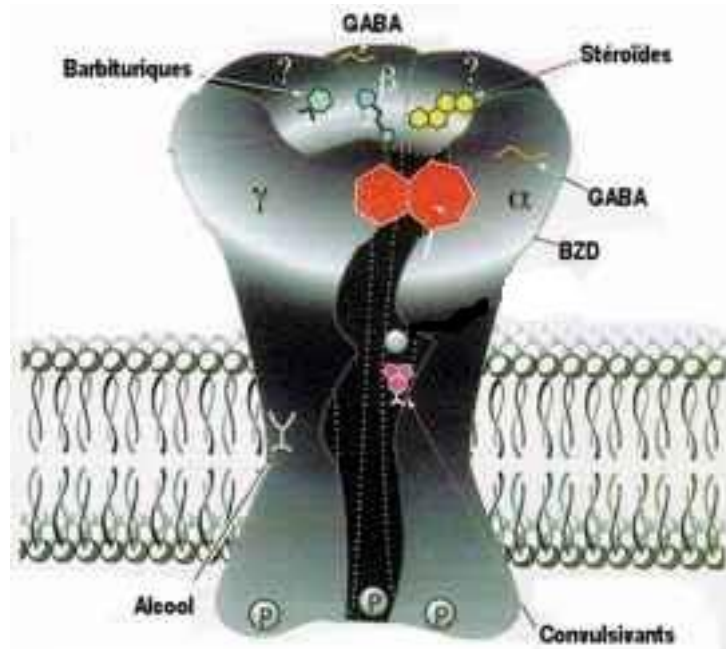


Figure 5: Structure hypothétique et des fonctions du complexe récepteur GABA_A / récepteur BZD / canal chlorure [12].

➤ **GABA_B (Récepteur métabotropes):** Sont des récepteurs transmembranaires qui sont liés par des protéines G aux canaux de potassium.

I.3. Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépines

La synthèse des 1,5-benzodiazépines a été largement étudiée. Elle consiste en action des diamines aliphatique ou aromatique sur des composés bifonctionnels, tel que: les composés dicarbonylés, les composés α , β -éthylénique et les acétals. Quelques exemples sont cités ci-dessous:

✓ En 1907, Théine et Steimmig ont réalisés la synthèse de la 1,5-benzodiazépine, en faisant réagir l'o-PDA **1** avec les 1,3-dicétones **2** dans l'éthanol en présence de l'acide acétique [13].

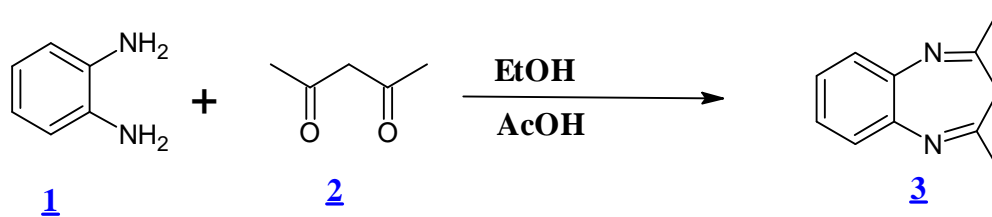


Schéma 2

✓ L'o-PDA **1** réagit sur l'acétophénone **4** pour donner directement une di-hydro benzodiazépine **5'** et **5''** [13].

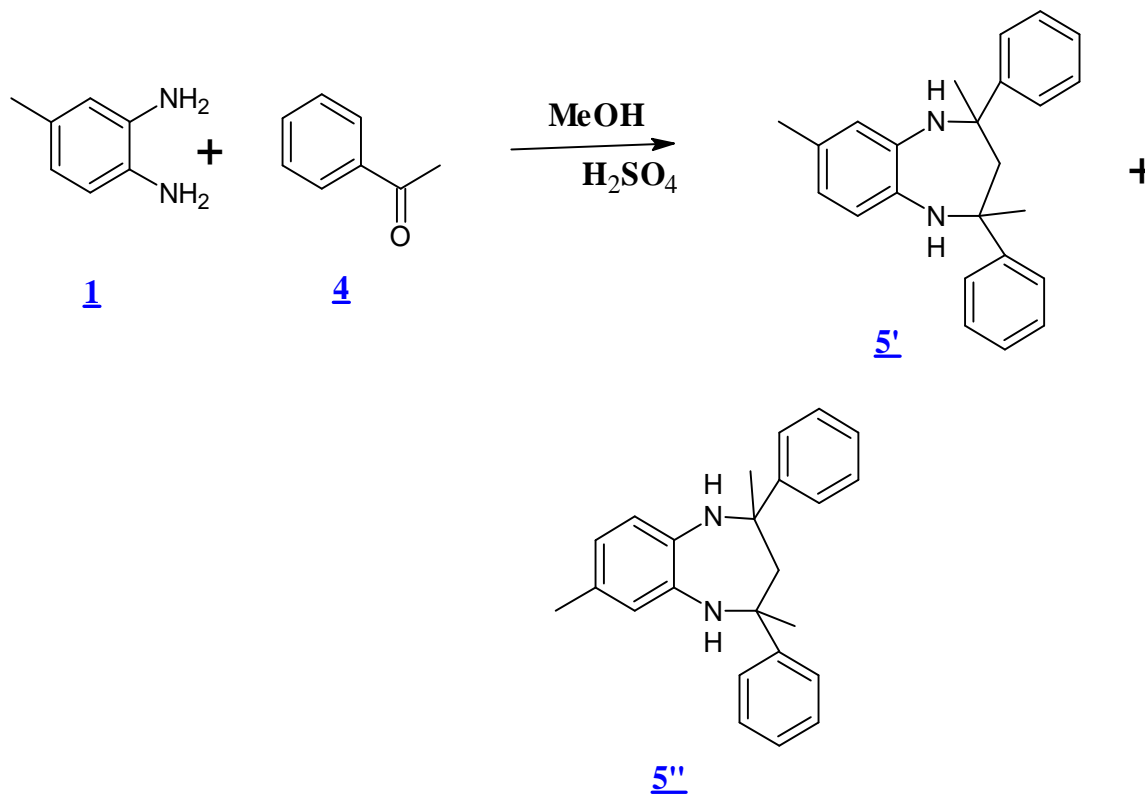


Schéma 3

✓ La cyclopentanone **6** opposée à l'o-PDA **1** en présence d'éthérate de BF₃ conduit, après une réaction de condensation aux benzodiazépines correspondantes **7** [13].

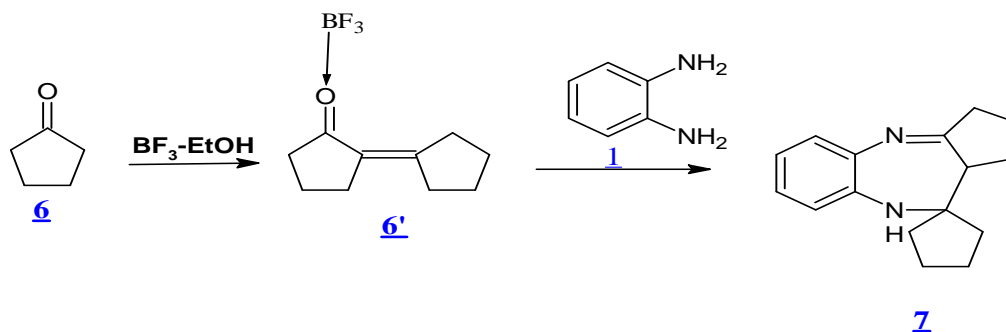
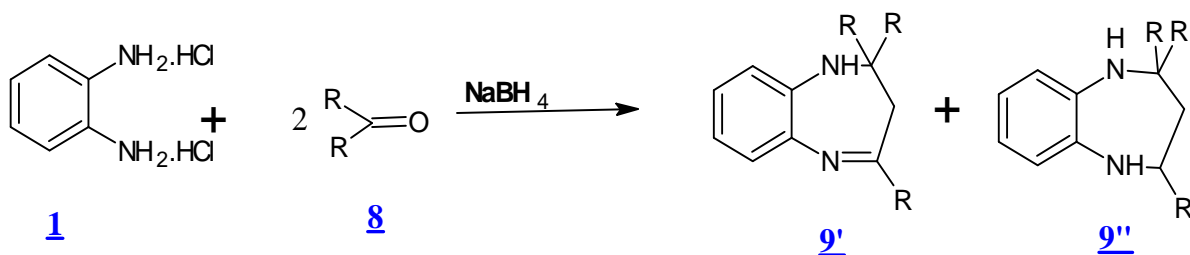


Schéma 4

✓ Deux équivalents d'une cétone aliphatique **8** réagissent avec un équivalent de l'o-PDA **1** en présence de NaBH_4 comme catalyseur, pour donner un mélange de deux composés benzodiazépines **9'** et **9''** [13].



R=Me,Et,MeCO

Schéma 5

✓ Une synthèse de la benzodiazépine **11** a été reprise en présence d'acide de Lewis et alumine (neutre)[13].

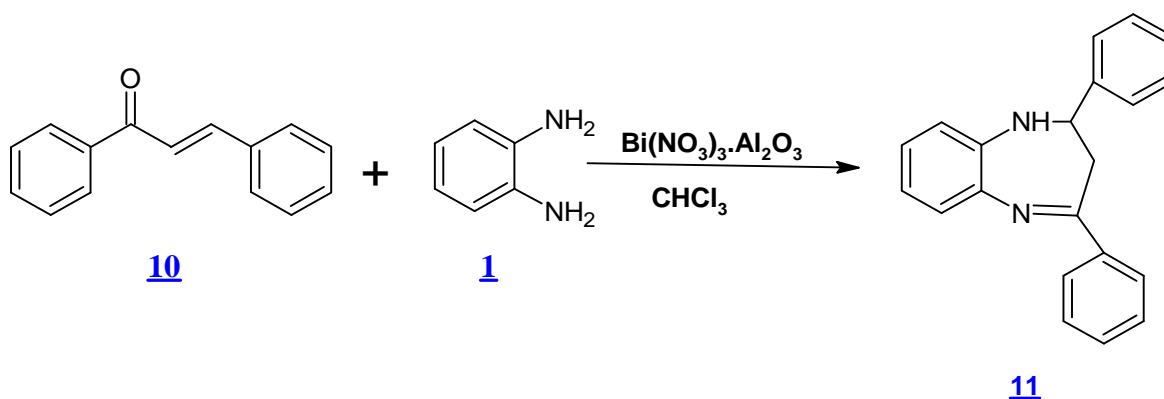


Schéma 6

✓ Namhoff a préparé la 4-méthyl-3-propylamino-1,5-benzodiazépin-2-one **13** par action de l'o-PDA **1** sur l' α -acétyl pyridine **12** [14].

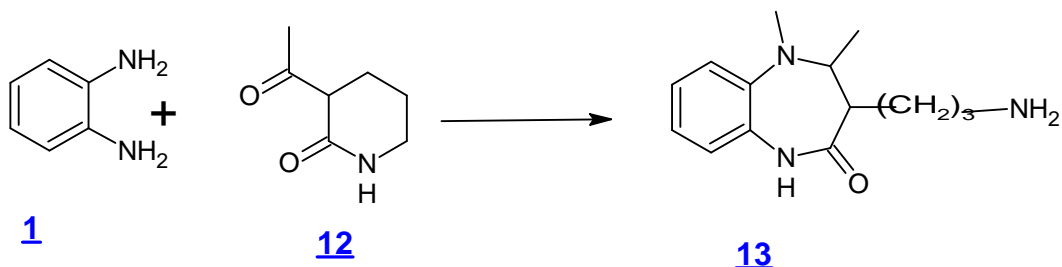


Schéma 7

✓ Essassi et col. ont mis au point une méthode originale de synthèse de la benzodiazépine en utilisant comme précurseur les dérivés de la pyrone **14** et l'o-PDA **1** [14].

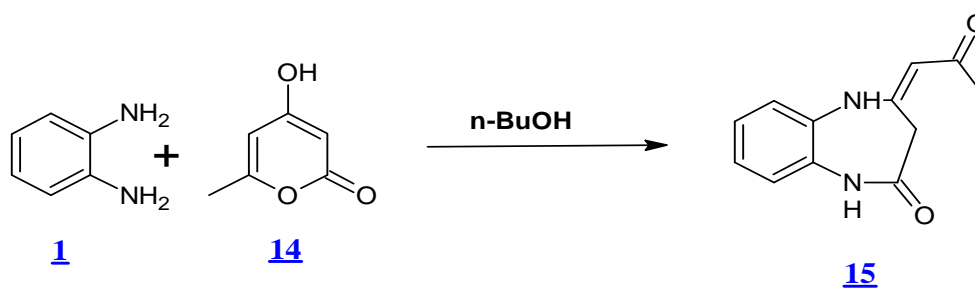


Schéma 8

✓ Carlos et col. ont étudié l'aminolyse des chalcones **16** par l'o-PDA **1** dans divers conditions (reflux du méthanol, en milieu sec) [14].

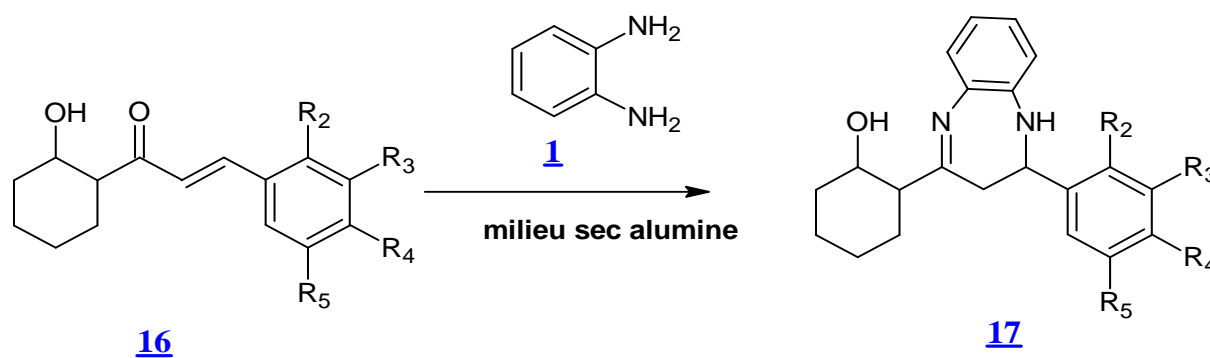
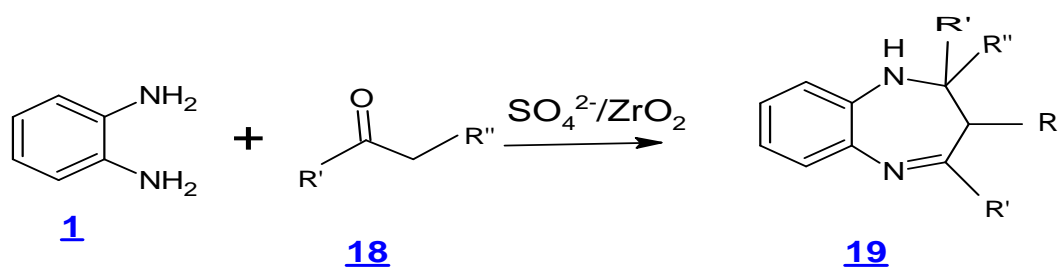


Schéma 9

✓ L'o-PDA **1** réagit en présence de sulfate de Zirconium sur support solide et sans solvant pour donner un dérivé de la 1,5-benzodiazépine **19** [15].



R' = Me, Et, Pt, PhCl₄, PhBr₄, Rh.

R'' = H, Me, (CH₂)₂, (CH₂)₄

Schéma 10

✓ Préparation d'un nouveau composé 2-méthyl-4-pyridin-2-yl-1,5-benzodiazépine **21** par condensation de l'o-PDA **1** et la 1-(pyridin-2-yl) butane-1,3-dione **20**, à reflux pendant 2 heures [16].

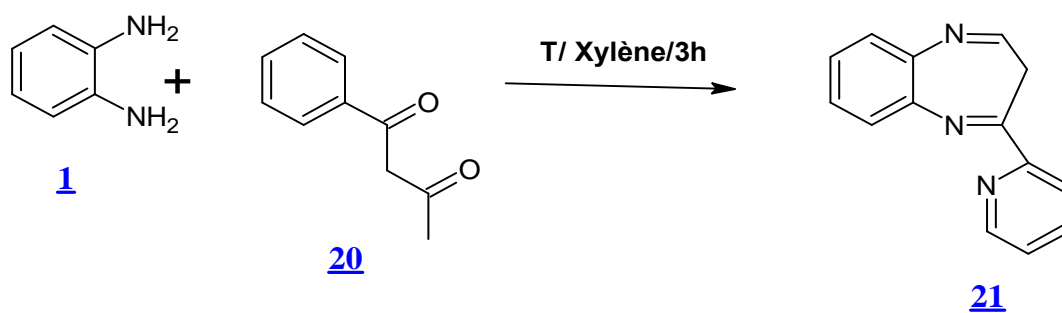


Schéma 11

En conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé l'aspect bibliographique des benzodiazépines d'intérêt pharmacologique et aussi la synthèse de quelques composés organiques à partir du DHA et l'o-PDA comme réactifs de base.

Chapitre II

Synthèse et Caractérisation de la 1,5-benzodiazépine électroactive

II.1. Introduction

La cétamine **23** de l'acide déhydroacétique **22** a été employée comme intermédiaire réactionnel dans la préparation des hétérocycles. Cette cétamine a été largement utilisée dans l'élaboration de nombreuses structures hétérocycliques et offrent de nombreuses possibilités réactionnelles conduisant à différents produits d'utilisation pratique. L'intérêt que suscite ce système conjugué s'explique par sa réactivité versatile due à la combinaison à la fois de sites nucléophiles et électrophiles. Cette caractéristique leur confère une stabilité qui les rend facile à préparer, à être isolés et conservés à température ambiante.

La séquence réactionnelle que nous avons définie ici consiste à préparer l'intermédiaire réactionnel **23**, par action de la diamine (l'ortho phénylènediamine) sur l'acide déhydroacétique (DHA). (Schéma12).

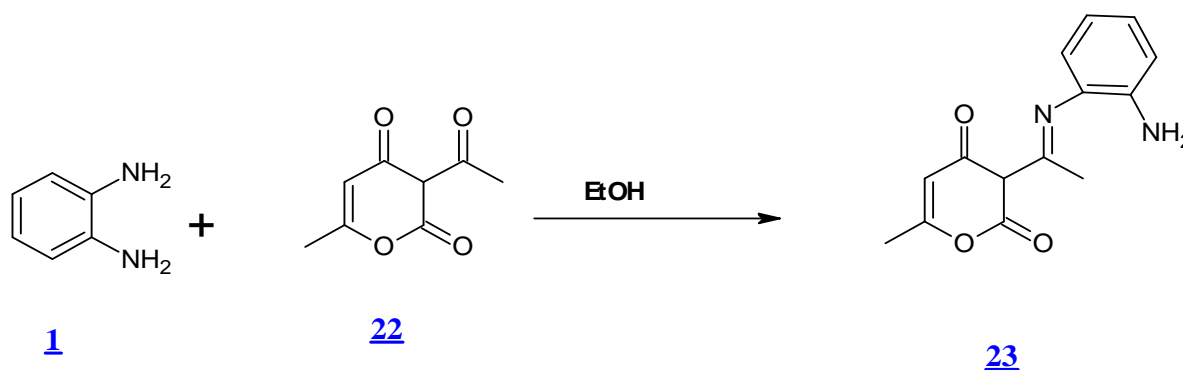


Schéma 12: Synthèse de l'intermédiaire énamine **23**

Le produit **23** de la réaction a été caractérisé par RMN ^1H :

RMN ^1H de la cétamine

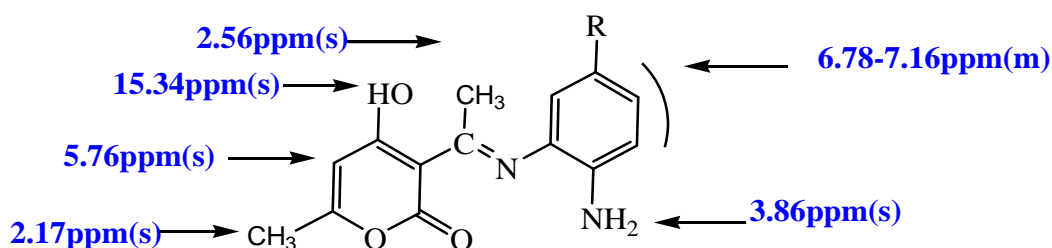


Schéma13: Les déplacements chimiques en RMN ^1H de la cétamine

Tous les signaux sont en accord avec la structure 23 proposée.

Cette structure est confirmée par les éléments suivants :

- L'apparition de cycle aromatique d'intégration 4 protons à environ 6.78ppm-7.27ppm
- La disparition des protons de la seule fonction amine NH₂ de l'ortho-phénylène diamine.

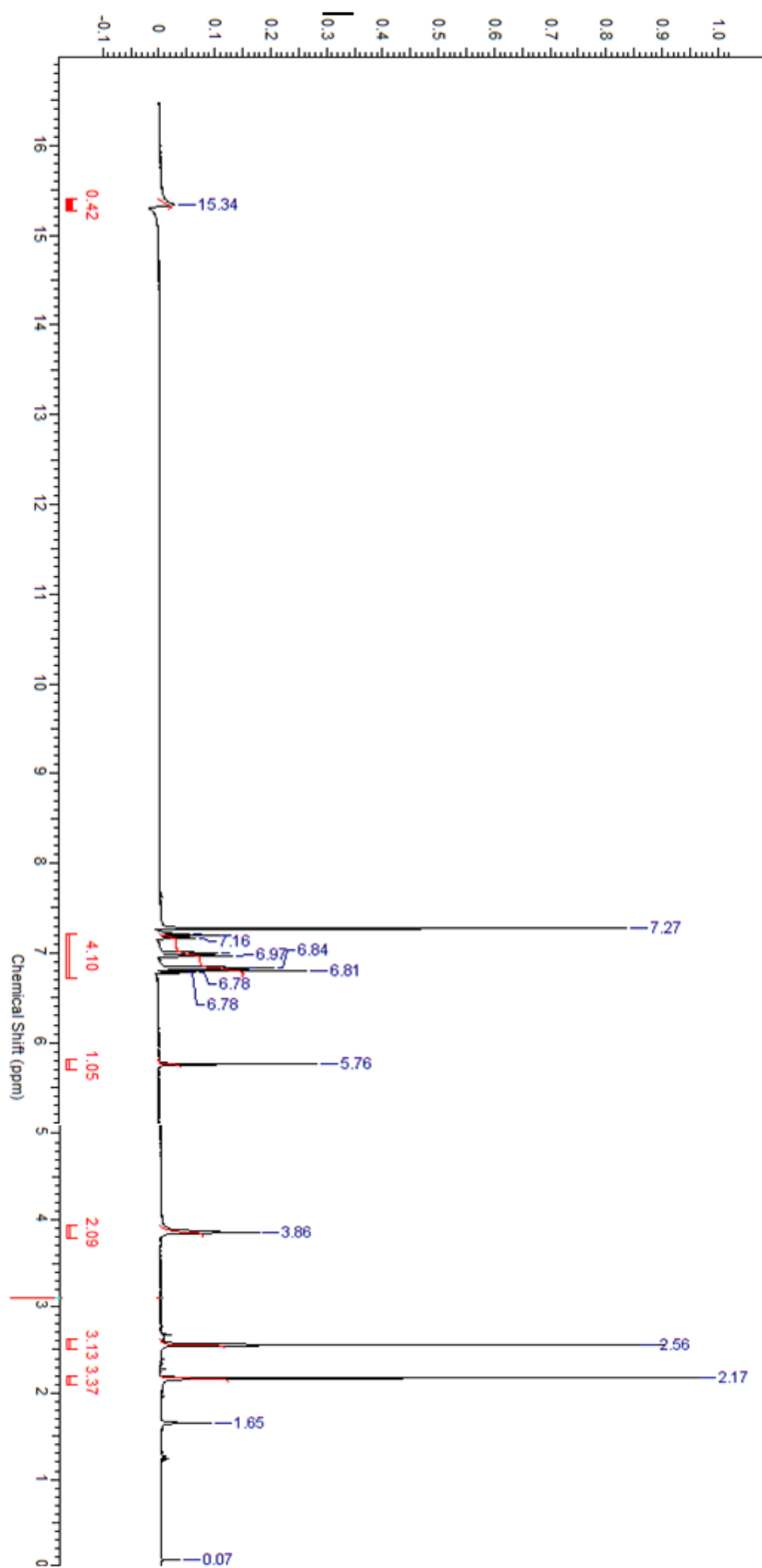


Figure 6: Spectre RMN ^1H de l'intermédiaire **23**.

II.2. Méthode de synthèse de la benzodiazépine **28** électroactive à partir du DHA

La stratégie de synthèse que nous avons utilisée pour l'élaboration de la 1,5-benzodiazépine électroactive **28** portant le motif DHA et le ferrocène (Fc) **27**, s'appuie sur la réaction de Mannich qui consiste à faire réagir le dérivé **23**, obtenu par action de l'o-PDA **1** sur le DHA **22** dans l'éthanol, avec le FcCHO **27** en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. (Schéma 15).

II.2.1. Synthèse du ferrocène carboxaldéhyde **27**

La synthèse du Ferrocène carboxaldéhyde **27** a été réalisée au départ du Ferrocène **24**, du méthylformanilide et de l'oxychlorure de phosphore selon le procédé décrit antérieurement par Broadhead et al. modifier par Alonso et al.

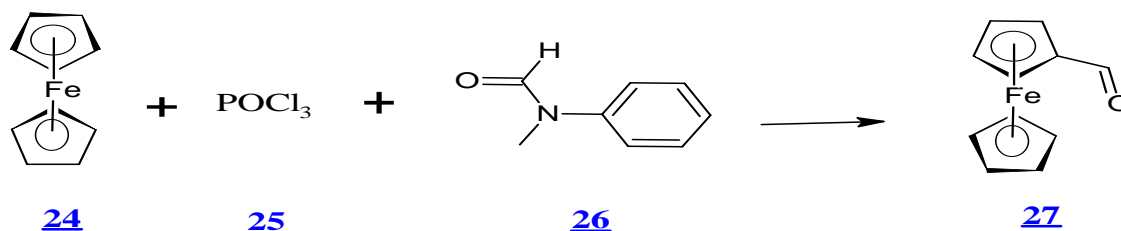


Schéma14 : Synthèse du ferrocène carboxaldéhyde **27**.

II.2.2. Synthèse de la benzodiazépine **28**

L'intermédiaire énamine **23** est porté au reflux dans l'éthanol en présence d'un équivalent du FcCHO **27** et une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. Après 6 heures de reflux, les pyrano-benzodiazépine **28**, précipitent au refroidissement. Ce dernier est isolé par filtration et recristallisation dans l'éthanol. (Schéma 15)

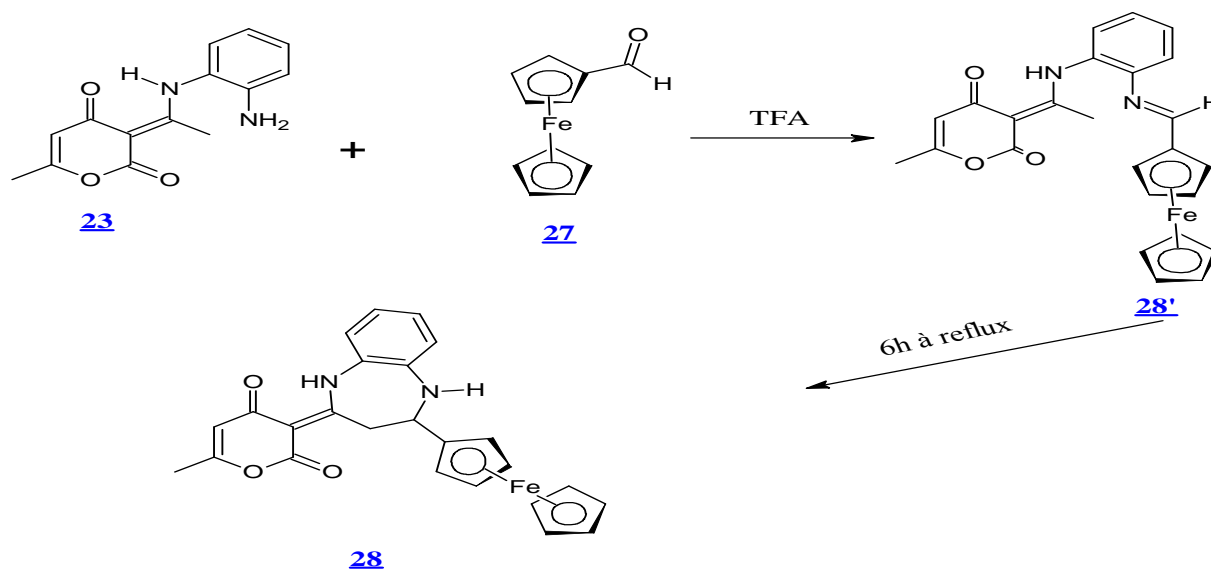


Schéma 15: Synthèse de 1,5-benzodiazépine à partir de ferrocène

II.3. Etude spectroscopique

La structure des composés obtenus a été établie par les techniques spectroscopiques usuelles, telles que la RMN, la spectrométrie de masse, la spectroscopie Uv_visible, et l'analyse élémentaire. Les structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X confirment les structures attendues. Leurs présentations sont réalisées au moyen du logiciel Mercury.

II.3.1. Résultats et discussions

II.3.1.1. RMN du proton du dérivé **28**

Le dérivé de la benzodiazépine obtenu est caractérisé en RMN ^1H notamment par :

- La disparition du signal attribuable aux protons du $-\text{CH}_3$ du groupement imine dans l'intermédiaire **23**.
 - La disparition des protons de la fonction amine NH_2 observés sur l'intermédiaire **23**.
 - L'apparition de nouveaux protons caractéristiques du dérivé **28**
 - ✓ Un singulet attribué à la fonction amine N_1H à 15.43 ppm.
 - ✓ Un pic singulet attribuable au proton du N_5H à 4.13 ppm.
 - ✓ Trois protons dus au $-\text{CH}_2\text{CH}-$ du cycle diazépine qui résonnent à 2.58, 4.50 et 5.02 ppm sous la forme de trois doublets dédoublés.
 - Les trois signaux multiplets aux environs de 6.81-6.93, 6.94-7.07 et 7.12-7.25 d'intensités respectives 1 : 1 : 2 protons, sont attribués aux quatre protons aromatiques.
 - De même, le proton éthylénique $=\text{C}_5'-\text{H}$ apparaît à 5.80 ppm sous forme d'un singulet.
- Le singulet blindé à 2.18 ppm d'intensité trois protons est attribué aux protons du méthyle du DHA (CH_3 en 6').
- La partie Férocène est signalée par la présence sur le spectre, des neuf protons qui apparaissent sous forme d'un multiplet entre 4.16-4.23 et un singulet à 4.28 ppm d'intensités quatre et cinq protons, respectivement.

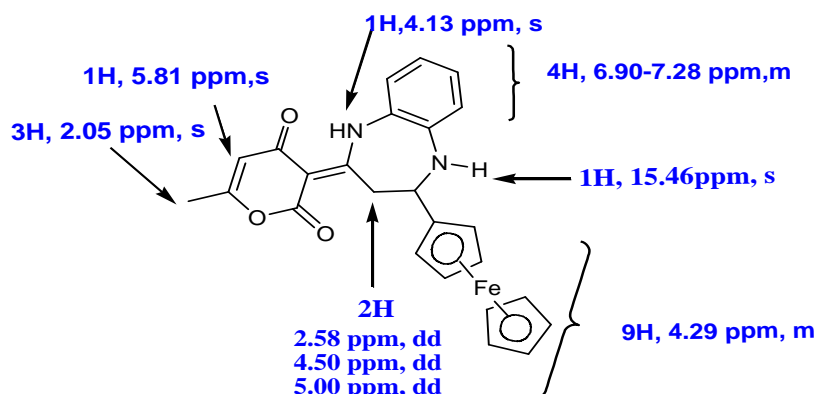


Schéma 16

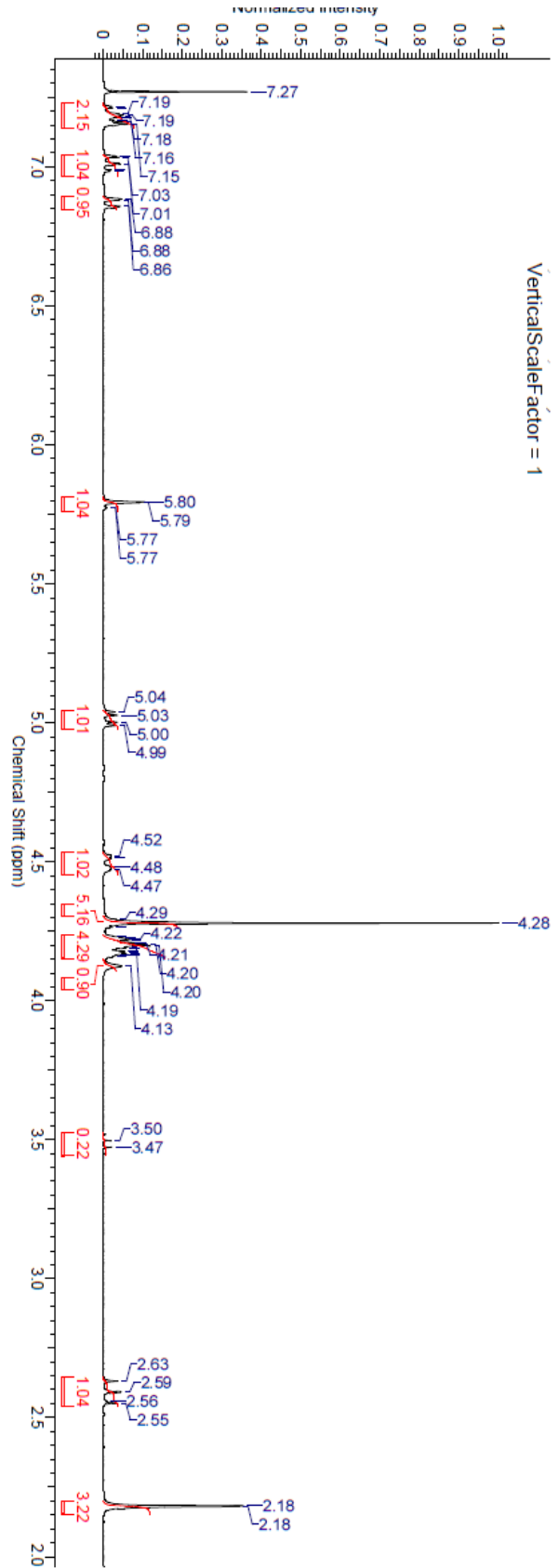
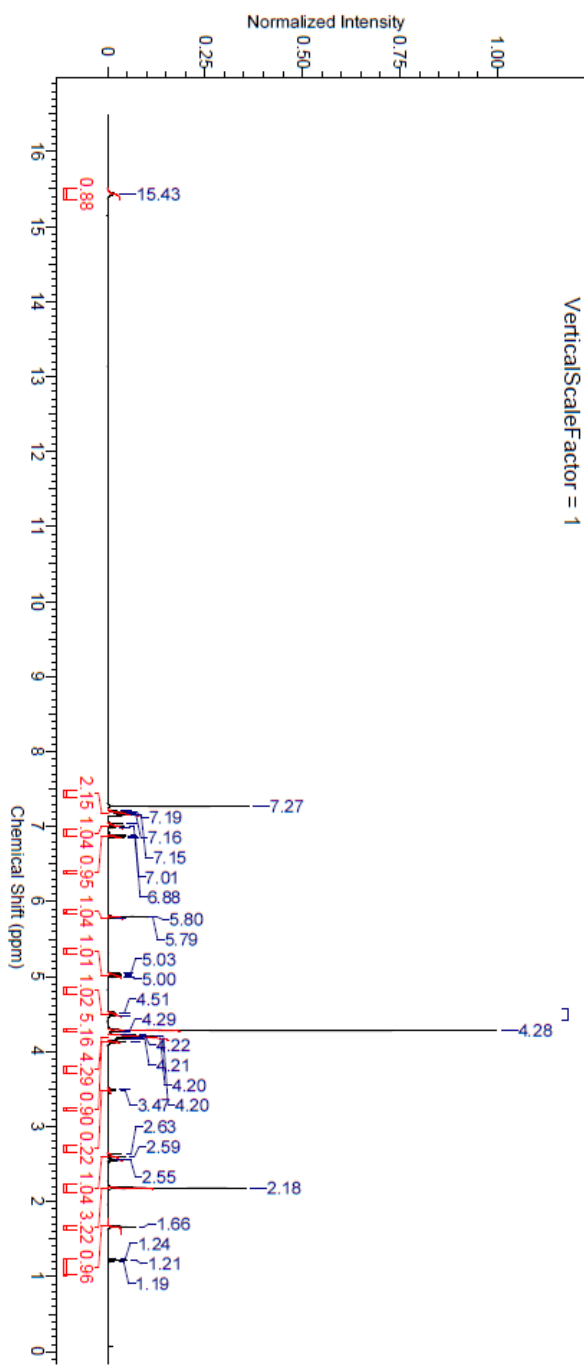
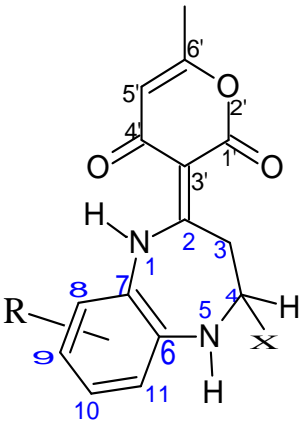
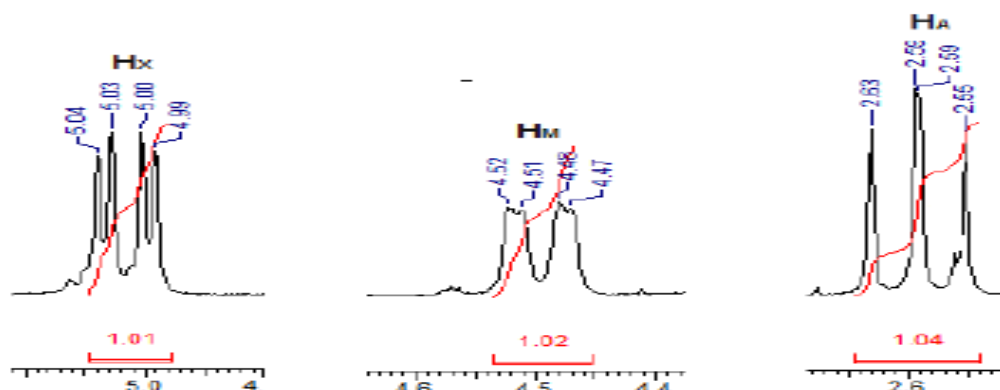


Tableau 2 : Caractéristiques spectrales RMN ^1H (δ en ppm et J en Hz) des dérivés **28** dans le CDCl_3 .

 <p>R= H X= FC</p>	ATOME	δ en ppm ; J en Hz
	H1(NH)	15.43
	H_A	2.58(dd) $^2J_{AM}=12.4$ $^3J_{AX}=11.4$
	H_M	4.5 (dd) $^2J_{AM}=12.4$ $^3J_{MX}=11.4$
	H_X	5.0(dd) $^3J_{AX}=11.4$ $^3J_{MX}=3.3$
	H5(NH)	4.13
	H5'	5.80(s)
	CH₃ en 6'	2.10
	H-Fc	4.16-4.28

L'analyse RMN ^1H de ce dérivé révélé que le $\text{CH}_2\text{-CH}$ du cycle a sept chaînons apparaît comme un système AMX avec une grande anisochronie compatible avec les structures 1,5-benzodiazépine décrites dans la littérature.

Les déplacements chimiques observés pour les protons du système AMX pour le dérivé **28** (H_A , $\delta= 2,58$ ppm ; H_M , $\delta= 4,50$ ppm, H_x , $\delta= 5,02$ ppm) peuvent être déduits du caractère donneur d'électrons.



Le proton déblindé a 15.43 ppm pour **28** suggère une liaison hydrogène intramoléculaire entre le carbonyle de la 2-pyrone et l'hydrogène N5-H du cycle diazépine. Cette liaison peut impliquer l'une des trois formes tautomères: l'énol et l'énamine dans les deux configurations Z et E (schéma 17). Cependant, quelques études, menées antérieurement sur des systèmes analogues, montrent que l'équilibre tautomère est déplacé vers la structure énamine de configuration E plutôt que la structure énolique **28**. Cette étude s'est faite au moyen de la méthode DFT (B₃LYP/6-311G**) ; elle appuie la conformation E par le calcul des énergies relatives des formes énamine E (0 KJ mol⁻¹) par rapport à l'énamine Z (4.6 KJ mol⁻¹) [17].

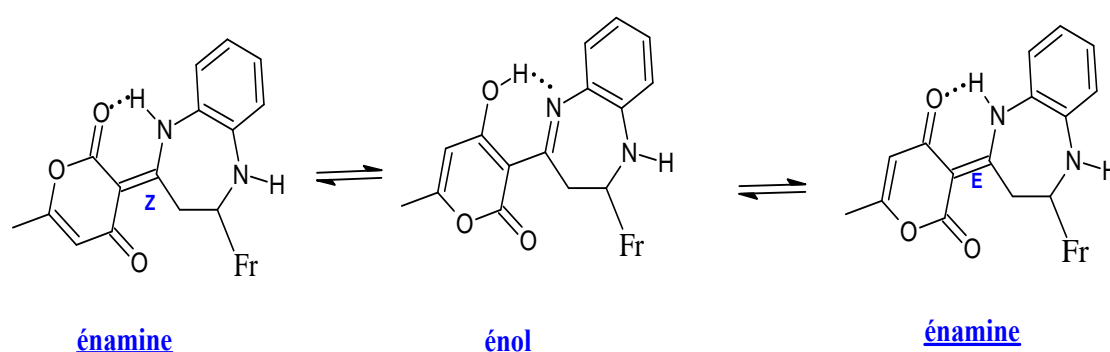


Schéma 17: Les trois formes tautomères de 1,5-benzodiazépine **28**.

II.3.1.2. Spectrométrie de masse

Le spectre de masse du composé confirme la structure obtenue par la présence systématique de l'ion quasi moléculaire [M⁺] correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau 4.

Tableau 3 : Spectrométrie de masse HRMS de la molécule **28**.

Composés	Formule brute	m/z (M ⁺) Théor.	m/z (M ⁺) Exp.
29	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ Fe ⁵⁶	454.09798	454.0977

II.3.1.3. Détermination structurale par rayons X du composé **28**

La recristallisation du dérivé **28** a permis l'obtention de monocristaux appropriés pour une étude par diffraction des rayons X (recristallisation dans l'éthanol pour le composé **28**). Le composé **28** portant un groupe caractéristique Férocène cristallise dans le système monoclinique en deux molécules indépendantes (**A** et **B**) avec un groupe P21/c.

Tableau 4: Longueurs des liaisons (Å) de l'anneau diazépine de la molécule **28**.

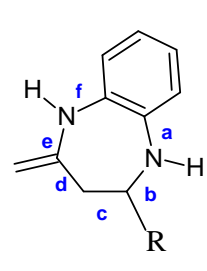
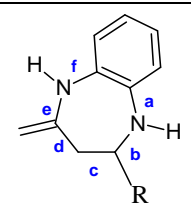
	C-N(a)	N-C(b)	C-C-(d)	C-C(c)	C-N(e)	N-C(f)
X(A)	1.408(7)	1.479(4)	1.532(5)	1.501(5)	1.334(5)	1.415(6)
X(B)	1.412(7)	1.486(4)	1.517(6)	1.493(5)	1.323(5)	1.418(6)

Tableau 5: Angles (°) de l'anneau diazépine de la molécule **28**

	CNC (ab)	NCC (b c)	CCC (c d)	CCN (de)	CNC (e f)	NCC (f g)
X(A)	123.73	109.72	111.72	116.28	126.03	122.66
X(B)	125.57	115.75	112.65	109.55	121.62	122.35

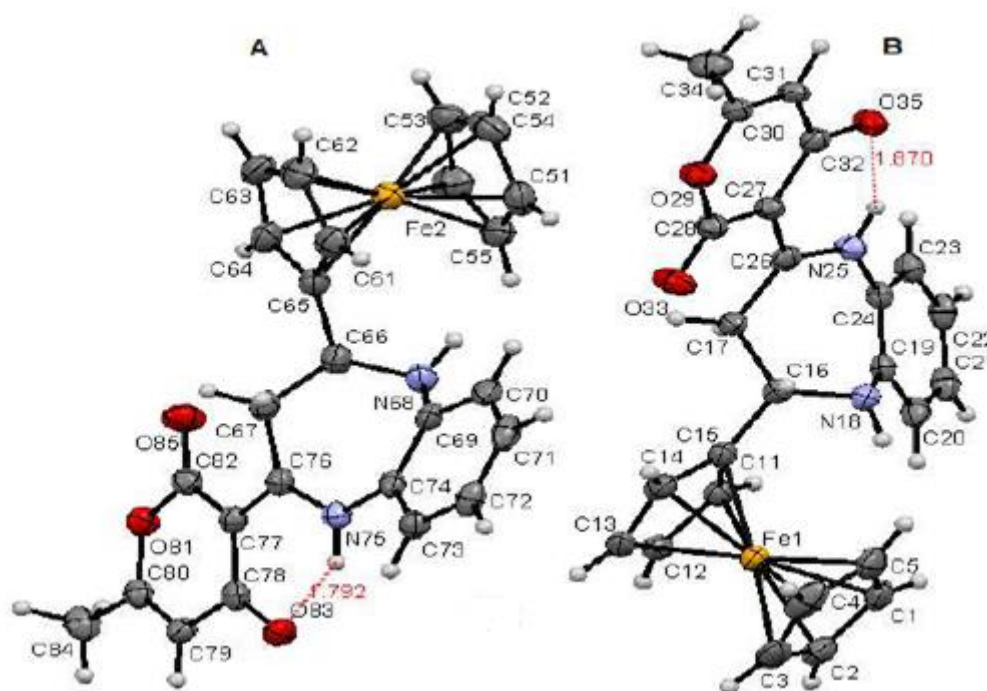


Figure 7: La structure de visualisation des molécules indépendantes (A et B) de composé **28** par logiciel MERCURY.

Nous affirmons, sans ambiguïté, que les deux benzodiazépines A et B cristallisent sous la forme énamine dans sa configuration E (schéma 23), en accord avec les distances de liaison du pont hydrogène N-H...O=C, 1.870(38), 1.792(36) et 1.829(34) pour les molécules **A** et **B** respectivement.

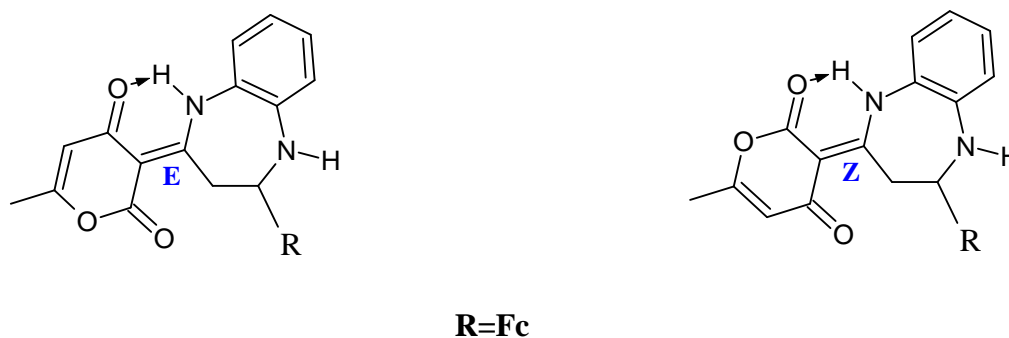


Schéma 18: Configurations énamine de la benzodiazépine **28**.

II. 4. Conclusion

Le produit **28** synthétisé est isolé et caractérisé par les méthodes spectroscopiques UV, RMN, spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire. Les cristaux de bonne qualité pour ce nouvel hétérocycle ont permis une détermination structurale au moyen des rayons-X.

Partie expérimentale

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 300P à 300 MHz pour H^1 . Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au tétraméthyl silane (TMS). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les solvants deutérés utilisés sont le chloroforme (CDCl_3) et le diméthyl sulfoxyde (DMSO- d_6).

Spectrométrie de masse

Les spectres de masse (EI) ont été enregistrés sur un spectromètre à haute résolution VARIAN MAT 311 (Geometry BE of NIER-JOHNSON Inverse), l'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission est de 300 u.a, la tension d'accélération des ions est de 3000V.

Point de fusion

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

Procédé général de synthèse des intermédiaires 23

On solubilise 1.08 g (0.01 mol) d'o-phénylènediamine et 1.68 g (0.01 mol) de DHA dans 50 ml d'éthanol. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 3 h. Le précipité obtenu est séparé par filtration puis recristallisé dans l'éthanol.

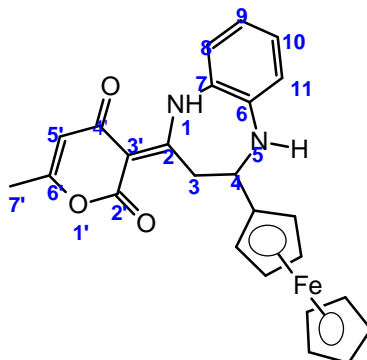
Procédé de synthèse de FcCHO 27

Le mélange réactionnel de la N-méthylformanilide (49.8 ml, 403 mmol, 3 équiv.) et de l'oxychlorure de phosphore (25.1 ml, 269 mmol, 2 équiv.) a été agité, à température ambiante pendant 30 min. Le ferrocène (25.0 g, 134 mmol, 1 équiv.) est ajouté au mélange réactionnel et laissé sous agitation magnétique pendant 3 jours. On ajoute de la glace à la fin de la réaction et on laisse le mélange au repos pendant deux heures. La solution est extraite à l'eau et Et_2O (5×400 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, le produit solide récupéré est purifié sur colonne chromatographique (SiO_2 ; éther de pétrole- Et_2O , 7:3 au 5:5) et recristallisé dans l'éther de pétrole.

Couleur rouge brique, $P_f = 278$ °C, Rdt = 87%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 4.92 (5H, s, H-Fc), 4.63–4.61 (2H, m, H-Fc) et 4.82–4.80 (2H, m, H-Fc), 9.97 (1H, s, CHO).

2E-(6'-methyl-2H-pyran-2',4'(3H)-dion-3'-ylidene)-4-ferrocenyl-1,3,4,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazépine **28**



Couleur Jaune, $P_f=212^\circ\text{C}$, $Rdt=74\%$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 2.18(s, 3H, CH), 2.58(dd, 1H, $J=12.4$, $J=11.4$, $\text{CH}_2(3)$), 4.13(s, 1H, N-H(5)), 4.16-4.23(m, 4H, Fc), 4.5(dd, 1H, $J=12.4$, 3.3, $\text{CH}_2(3)$), 5.02 (dd, 1H, $J=11.4$, 3.3, CH(4)), 5.80(s, 1H,CH(5')),6.81-6.93(m, 1H, H-Ar), 6.94-7.07(m, 1H, H-Ar), 7.12-7.25(m, 2H, Ar), 15.43(s, 1H, NH(1)).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 19.9(7'), 36.6(3), 64.2(Fc), 65.2(4), 66.3(Fr), 68.2(Fr), 68.6(Fr), 92.7(Fr), 92.7(Fr), 96.4(3'), 107.4(5'), 121.6(Ar), 121.8 (Ar),

122.4(Ar),126.7(Ar),128.4(Ar),140.1(6), 140.2(6'),163.2(6'),163.7(2'),172.9(2),184.8(4').

UV_vis (CH_2Cl_2) λ (ϵ L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 238(29,910), 322(11.360), 375(14.940).

HRMS m/z: M pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Fe}^{56}$ (calculée 454.09798, trouvée 454.0977).

Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et d'affinement pour le composé **28**

Empirical formula	$\text{C}_{50}\text{H}_{44}\text{Fe}_2\text{N}_4\text{O}_6$
Extended formula	$2(\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FeN}_2\text{O}_3)$
Formula weight	908.59
Temperature	50(2)K
Wavelength	0.710731
Crystal system, space groupe	monoclinic, $P_{21/C}$
Unit cell dimensions	$a=6.2447(11)$ Å; $\alpha=90^\circ$

	b= 27.047(5) Å ; β = 95.263(9)
	c= 23.789(4) Å ; γ =90°
Volume	4001.0(12) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.508(g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.787mm
F (000)	1888
Crystal size	0.56. 0.12. 0.04mm
Crystal color	yellow
Theta range for data collection	3.43 to 27.48°
h_min, h_max	-7,8
k_min, k_max	-35, 35
l_min, l_max	-30, 30
Reflections collected/ unique	34375/ 9103[R (int)= 0.091]
Completeness to theta_max	0.994
Absorption correction	type multi-scan
Max and min transmission	0.969, 0.641
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameter	9103/0 / 573
Goodness-of-fit	0.9777
Final R indices	[1>2 σ] R1 ^a =0.0492, w R2 ^b = 0.0964
R indices(all data)	R1 ^a = 0.0492, wR2 ^b =0.0964
Largest diff. peak and hole	0.363 and -0.578e.Å ⁻³
^a R1= $\sum F_0 - F_C / \sum F_0 $	
^b wR2= $\{\sum(w(F_0^2 - F_C^2)^2) / \sum(W(F_0^2)^2)\}^{1/2}$	

Chapitre III
Etude Théorique de spectre
RMN¹H

III.1. Les méthodes de chimie théoriques

III.1.1. Introduction

Le développement de nouveaux composés organiques présente des conséquences dans de nombreux domaines de la chimie, telle que la chimie quantique. Cette dernière est une application de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires en déterminant les différentes propriétés chimiques et physiques, elle est basée sur l'équation de Schrödinger pour obtenir une solution plus proche possible de la solution du système physique réel. Actuellement la modélisation moléculaire couvre toutes les branches de la chimie. L'équation de Schrödinger est donnée par la relation suivante:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Le but de la modélisation moléculaire est l'obtention, par le calcul, des résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie [18].

III.1.2. Les méthodes théoriques

III.1.2.1 L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger, en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse des électrons qui est beaucoup plus faible que celle des noyaux (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [19].

Dans ce cas, la fonction d'onde d'une molécule $\Psi(r, R)$ s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques $\Psi_{ele}(r, R)$ par les fonctions nucléaires $\Psi_N(r, R)$.

$$\Psi(r, R) = \Psi_{ele}(r, R) \times \Psi_N(R)$$

r, R Symbolisant les coordonnées des électrons et des noyaux respectivement.

III.1.2.2. L'approximation orbitalaire

La fonction d'onde électronique Ψ_{ele} est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si N est le nombre d'électrons, Ψ est une fonction à $3N$ variables que l'on note $\Psi(1, 2, 3, \dots, N)$.

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree [29] en 1928, consiste à découpler les N électrons en développant la fonction $\Psi(1, 2, 3, \dots, N)$ en un produit de N fonctions mono-électroniques, de sorte que :

$$\Psi(1, 2, 3, \dots) = \phi_1(1) \times \phi_2(2) \times \phi_3(3) \times \dots \phi_n(n)$$

Dans ce cadre, l'énergie électronique est donnée par la somme des énergies orbitalaire

$$E = \sum_{i=1}^n e_i, \text{ } i \text{ désigne l'orbital } i=1, \dots, n.$$

Ce modèle est appelé modèle à particules indépendantes.

III.1.2.3. La méthode de Hartree-Fock

Hartree et Fock [32,33] montrent que la fonction d'onde écrite sous la forme d'un déterminant construit à partir de spin orbitales, respecte le principe de Pauli.

Le déterminant de Slater [34] qui correspond à une configuration électronique s'écrit.

$$\Psi(1, 2, 3, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) \chi_2(1) \dots \chi_n(1) \\ \chi_1(2) \chi_2(2) \dots \chi_n(2) \\ \dots \\ \chi_1(N) \chi_2(N) \dots \chi_n(N) \end{vmatrix}$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$: Facteur de normalisation de la fonction avec N est le nombre d'électrons.

Le problème est de rechercher le meilleur spin orbitale d'énergie les plus basses possibles du système.

III.1.2.4. L'approximation LCAO et les équations de Hartree-Fock Roothaan

L'approximation LCAO proposée par Mulliken en 1941 [20] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques (OA) qui constituera une base sur laquelle seront développés les orbitales moléculaires i . En essayant de résoudre les équations de Hartree-Fock pour des molécules, Hall, et indépendamment Roothaan, ont démontré qu'en introduisant un jeu de fonctions spatiales connues, les équations intégral-différentielles peuvent alors être transformées en un système d'équations algébriques et ainsi être résolues en utilisant la méthode habituelle des matrices [21].

Les nouvelles équations que l'on obtient dans cette approximation sont les équations de Hartree-Fock-Roothaan sous la forme matricielle suivante :

$$FC_k = e_k SC_k$$

C_k : Coefficients des orbitales atomiques.

e_k : est l'énergie de l'OM ϕ_k

S : est la matrice des intégrales de recouvrement.

F : est la matrice de Fock.

III.1.2.5. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [22]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé. Hohenberg et Kohn, en 1964 [23], ont repris la théorie de Thomas-Fermi en montrant qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie associée à un principe variationnel, ce qui a permis d'appuyer sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.

***Les théorèmes de Hohenberg et Kohn :** Les deux théorèmes formulés en 1964 [6] ont permis de donner une cohérence aux modèles développés sur la base de la théorie proposée par Thomas et Fermi à la fin des années 30.

- **Premier théorème :** Le 1^{ère} théorème démontre que pour un système électronique décrit par un Hamiltonien H , le potentiel externe $v(r)$ est déterminé, à une constante additive près, par la densité électronique $\omega(r)$ du système. Comme $\omega(r)$ détermine le nombre d'électrons.
- **Deuxième théorème :** Le 2nd théorème établit le principe variationnel de l'énergie $E_v[\rho]$. Pour une densité électronique d'essai $\rho^\sim(r)$, telle que $\rho^\sim(r) \geq 0$ et $\int \rho^\sim(r) dr = N$, on a toujours : $E_v[\rho] < E_v[\rho^\sim(r)]$.

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contient une composante d'énergie cinétique $T[\rho]$ et une composante d'énergie potentielle $V_{ee}[\rho]$

III.1.2.5.a L'approximation locale LDA

Elles dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. On distingue la contribution à E_{xc}^{LDA} due à l'échange (E_x^{LDA}) et celle due à la corrélation (E_c^{LDA}).

Pour la première, une expression exacte est connue, que l'on doit à Dirac.

$$\varepsilon_x^{LDA} = -C_x \rho^{\frac{1}{3}}; C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}}$$

Avec :

$$E_x^{LDA} = \int \varepsilon_x^{LDA}[\rho] \rho(\vec{r}) d\vec{r}$$

III.1.2.5.b L'approximation des gradients généralisés GGA

Elles introduisent dans leur expression le gradient de la densité permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique et s'écrivent selon la forme suivante :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho) d\vec{r}$$

Il existe plusieurs types de fonctionnelles non locales : les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [24] et de Perdew et Wang (PW91) [25]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [9], de Lee, Yang et Parr (LYP) [27] et de Perdew et Wang (PW91) [25]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Il faut encore citer les fonctionnelles dites « hybrides », basées sur le formalisme de la connexion adiabatique [28]. La première fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50 % d'échange HF ; c'est la fonctionnelle « half and half » [29]. Elle présentait l'inconvénient de contenir une forte proportion d'échange HF, la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP [30]. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr. Enfin, de nouveaux travaux ont récemment été entrepris afin de développer de nouvelles fonctionnelles ab-initio sans paramètres. A l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule fonctionnelle de ce type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [31], qui s'est montrée très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques.

III.1.3. Le mécanisme d'une réaction en chimie théorique

Si la chimie est la science qui traite la construction, la transformation et des propriétés moléculaires, la chimie théorique [34] combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique pour étudier les processus d'intérêt chimique. Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par quelques paramètres, que les chimistes déduisent de leurs expériences et leurs intuitions pour prédire la réactivité chimique [35]. Actuellement, la chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique [36,37] à l'aide de plusieurs théories qui sont basées sur :

- Le calcul des charges atomiques.
- Le calcul des énergies des états de transition ainsi que la représentation de leur structure.
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions.

- La prédiction des chemins réactionnels.

Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories:

1- Les méthodes statiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule à l'état isolé.

2- Les méthodes dynamiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules. Dans ce qui suit, nous présentons les théories les plus utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir :

-La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

-La théorie de l'état de transition (TST).

III.1.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

La théorie des orbitales moléculaires frontières est basée sur l'approche de Coulson et de Longett-Higgins [42]. En utilisant la théorie des perturbations, Klopman [43] et Salem [32] ont donné une équation déterminant l'énergie gagnée ou perdue lors de l'interaction entre deux molécules.

D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : HOMO/ LUMO (la plus haut occupée/ la plus basse vacante). Ces deux orbitales qualifiées de « frontière », jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique.

La théorie FMO basée sur les approximations suivantes :

-Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.

-Toutes les interactions occupée-vacante peuvent être négligées.

-Le système est décrit par une seule configuration électronique.

-Les FMO utilisés sont celles de réactifs de départ.

-Cette théorie ne s'applique qu'aux réactions bi-moléculaires.

III.1.3.2. Théorie de l'état de transition (TST)

La théorie de l'état de transition est la plus importante à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique [38]. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (transition state theory), d'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme la théorie du complexe activé, la théorie de vitesse absolue et TST classique [39,40]. La réaction avance via une « coordonnée de réaction », généralement considérée comme étant négatif au réactif, nul au TS et positif au produit [41]. La coordonnée de réaction conduit le réactif au produit le long d'un chemin où l'énergie est aussi faible que possible, le TS est le point où l'énergie est au maximum. Dans le cas multidimensionnel c'est donc un premier point selle sur la surface d'énergie potentielle, un maximum dans la direction de coordonnée de réaction et un minimum le long de toutes les autres coordonnées (figure 5).

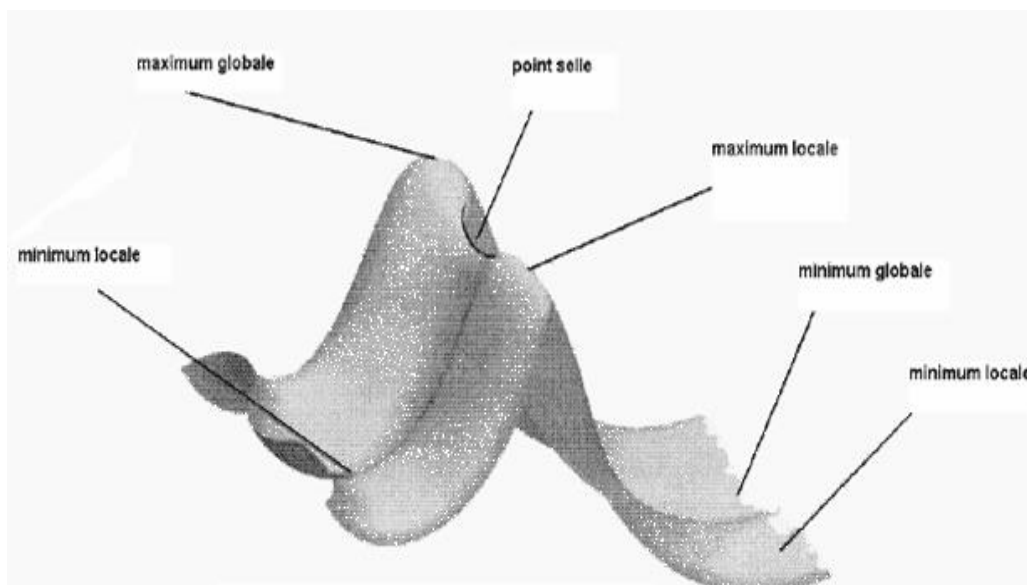


Figure 8: Illustration schématique du chemin de la réaction.

III.2. Résultats théoriques

Dans la section précédente, nous avons décrit les différentes méthodes pour déterminer facilement le calcul de la structure électronique de systèmes moléculaires ou périodiques. A partir de celle-ci, il est possible de calculer de nombreuses propriétés notamment les paramètres RMN relatifs aux interactions de déplacement chimique.

Dans cette section, nous insisterons principalement sur la méthode de calcul des paramètres RMN ^1H pour l'étude de systèmes infinis périodiques, notamment la méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) du programme Gaussian 09 [44] en utilisant la fonctionnelle hybride B₃LYP[45-46] associée à la base double zêta polarisée LANL₂DZ [47] augmentée par les fonction de polarisations issue de la bibliothèque EMSL Basis Set Exchange Library [48].

La structure moléculaire de la 1,5-benzodiazépine optimisée au niveau de calcul DFT (voir figure 9).

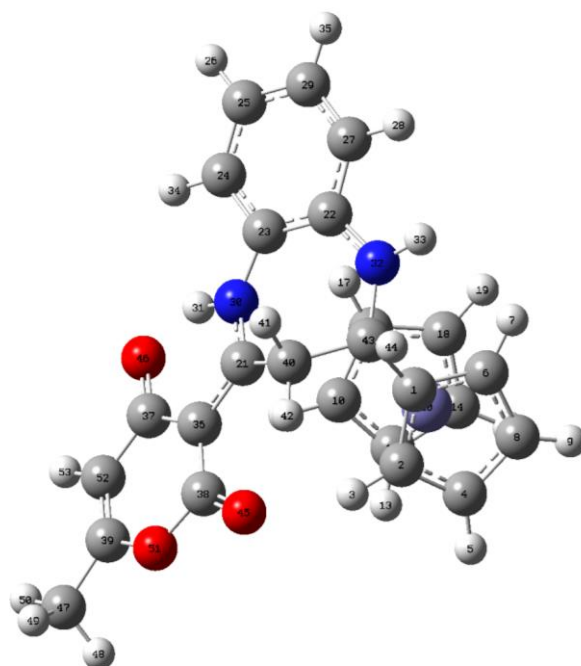


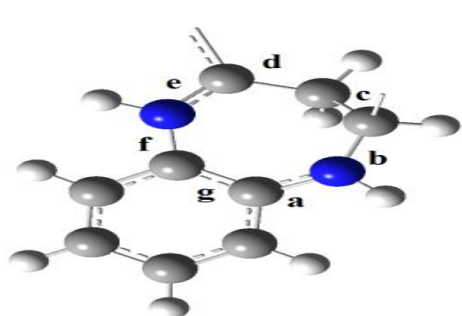
Figure 9: Géométrie optimisée de la 1,5-benzodiazépine.

III.2.1. Les paramètres géométriques

Les tableaux 6 et 7 représentent respectivement les valeurs de longueurs des liaisons (Å) et les angles de valence du cycle diazépine de la molécule 1,5-benzodiazépine.

III.2.1.1. Les distances interatomiques

Tableau 6: Longueurs des liaisons (Å) de l'anneau diazépine de la molécule 1,5-benzodiazépine.

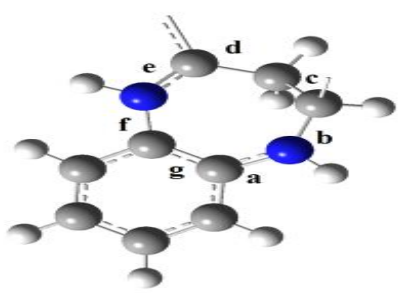


	C-N (a)	N-C(b)	C-C(c)	C-C-(d)	C-N(e)	N-C(f)
X (Å)	1.378	1.458	1.544	1.544	1.330	1.411

III.2.1.2. Angles des liaisons

Nous regroupons l'ensemble des valeurs de L'angle des liaisons (°) comme suit :

Tableau 7: L'angle des liaisons (°) de l'anneau diazépine de la molécule benzodiazépine.



	C-N-C (ab)	N-C-C (b c)	C-C-C (cd)	C-C-N (de)	C-N-C (e f)	N-C-C (f g)
X(°)	132.065	117.690	117.251	112.808	130.320	126.247

D'après ces résultats théoriques, Les longueurs et angles que nous avons obtenus sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

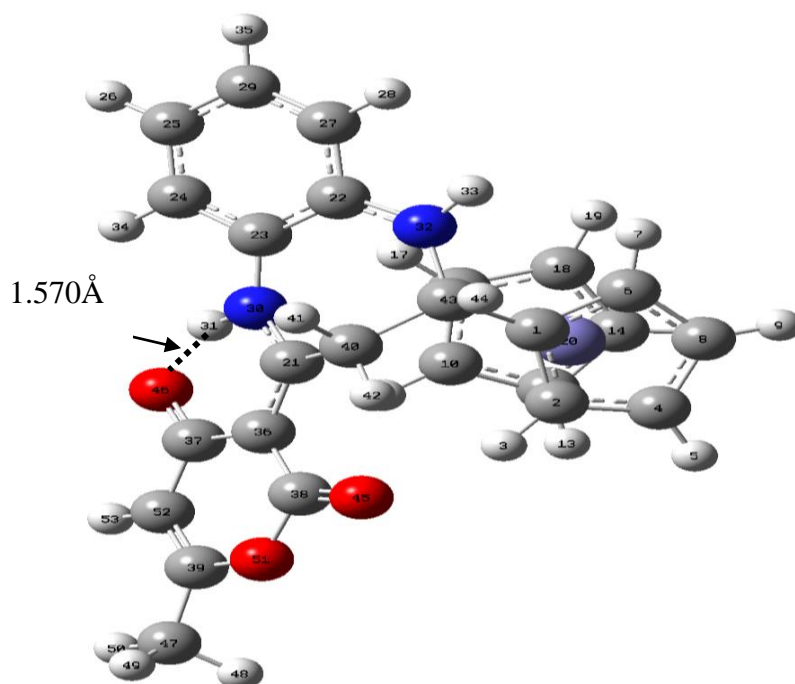


Figure 10: Structures de la molécule de la 1,5-benzodiazépine.

La valeur de liaison entre l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle O46 et l'atome hydrogène H31 (voir figure 10) est de 1.57\AA , ce qui signifie l'existence d'interaction intramoléculaire de type liaison hydrogène.

La valeur de l'angle dièdre entre l'anneau diazépine et le ferrocène (C21-C40-C43-C16) (voir figure 10) est de 63° , donc les deux anneaux se trouvent dans deux plans différents, ce qui confirme que la structure de la 1,5-benzodiazépine n'est pas plane mais de forme bateau équatorial.

III.2.3. Les orbitales moléculaires frontières

L'analyse détaillée de la composition des orbitales moléculaires frontières de la molécule 1,5-benzodiazépine montre que la HOMO est répartie sur le ferrocène(87%) avec une très forte contribution de l'orbitale Pz du carbone C1(23%). La LUMO est répartie sur

l'anneau diazépine, le benzène, le carbone C21 et sur l'azote N30, avec une forte contribution du carbone C21 (21%).

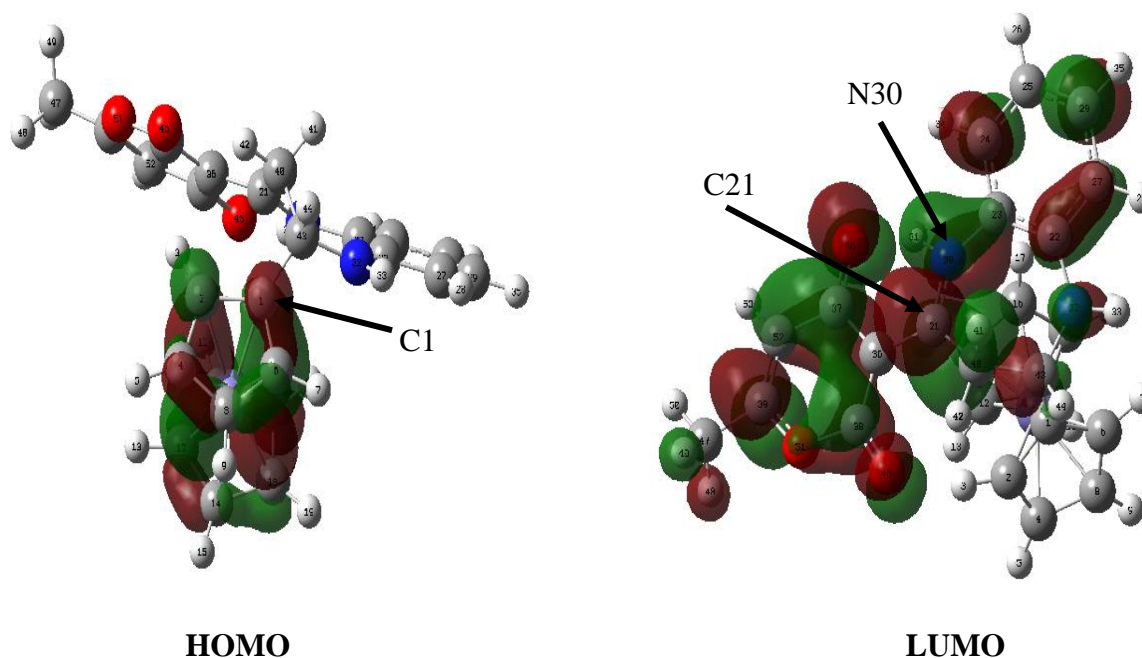


Figure 11: Orbitales moléculaires frontières de la molécule 1,5-benzodiazépine.

Ce résultat précise la nature électrophile et la nature nucléophile de la molécule 1,5-benzodiazépine et montre que le carbone C1 peut être le siège d'une attaque nucléophile et que le carbone C21 est le site d'attaque électrophile.

III.2.4. Calcul RMN

L'analyse du spectre RMN ^1H permet d'identifier la présence du système de deux hydrogènes non équivalents (atome hydrogène H_{41} et H_{42}). Ainsi, le spectre confirme bien la présence de deux pics non équivalents (un pic à 29.4ppm et l'autre à 25.00 ppm). Alors, on peut dire que les résultats théoriques de spectre RMN ^1H vérifient l'existence de système RMN de deux hydrogènes non équivalents.

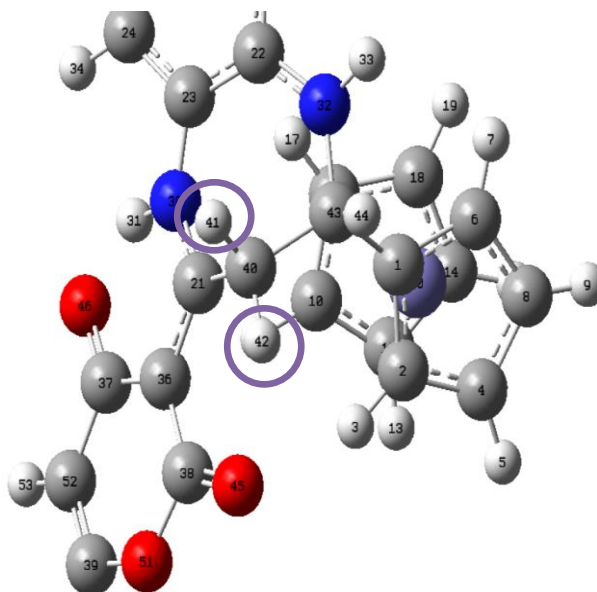


Figure 12: La structure de visualisation de molécule BZD indépendante après les calculs RMN avec logiciel Gaussian 09.

III.2.5. Conclusion

Dans ce travail, nous avons étudié, dans le cadre de la méthode DFT, les propriétés magnétiques nucléaires du proton ^1H de la 1,5-benzodiazépine. Les valeurs obtenues pour les déplacements chimiques sont très proches des valeurs expérimentales et vérifient l'existence d'un système à deux hydrogènes non équivalents (AMX).

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Au terme de ce travail, nous pensons avoir contribué à réaliser quelques objectifs visés en élaborant une benzodiazépine à partir de deux composés réactifs, l'acide déhydroacétique et le ferrocène carboxaldéhyde, ainsi qu'une étude théorique approfondie sur la structure de la benzodiazépine électroactive a été réalisée. Les propriétés structurales et spectrales ont été calculées par la méthode DFT/B₃LYP en utilisant la base LANL₂DZ.

Les résultats essentiels obtenus ont été analysés comme suit :

- Une réaction a été menée sur l'acide déhydroacétique (DHA), en présence de l'ortho-phénylènediamine dans le but d'accéder à la structure intermédiaire **23**. Grâce à la réactivité du système vinylogue présent dans cette dernière structure, des réactions d'hétérocyclisation en dérivés **28** associant deux motifs hétérocycliques, pyrone et diazépine ont été réalisées.

L'énaminone **23** a servi, dans les deux voies comme produit de départ et le réactif FcCHO (ferrocène carboxaldéhyde) a été fraîchement préparé en plusieurs étapes au laboratoire. L'action de **23** en milieu acide sur le FcCHO conduit au dérivé de structure ferrocynyl-pyrano-1,5-benzodiazépine **28** avec un bon rendement.

La forme tautomère énamine a été mise en évidence et confirmée par l'analyse aux rayons X pour le produit **28**. Le cycle diazépine adopte une configuration E (double liaison entre C(2)=C (3')) avec une conformation bateau. L'existence de liaison hydrogène intramoléculaire entre le NH en position 1 et le carbonyle C=O en position 4' du reste DHA a été observée.

Les résultats obtenus par la méthode DFT pour la détermination des paramètres géométriques de la BDZ, montrent que cette dernière n'est pas plane ce qui est vérifié par la valeur de l'angle dièdre (C21-C40-C43-C16) et met en évidence l'existence d'interactions intramoléculaires entre l'hydrogène H31 et l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle O46 (liaison hydrogène).

L'analyse théorique du spectre RMN ¹H met en évidence la présence de deux protons non équivalents sur le même carbone.

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que l'étude expérimentale et l'étude théorique sont de même ordre, avec des incertitudes qui sont dues aux manipes et (ou) à la

CONCLUSION GENERALE

précision des calculs théoriques dûe au manque de moyens informatiques nécessaires pour réaliser des calculs plus avancés.

Ce produit électroactif est digne d'intérêt puisque leurs analogues structuraux sont doués d'activités pharmacologiques variées. Nous projetons dans l'immédiat, de préciser l'intérêt de ce produit en termes d'applications biologiques en les soumettant à des tests sur un certain nombre de cibles biologiques.

références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] J. Marks, Benzodiazepine dependence and the therapeutic contract, *Nervure*, **1991**, 4, 8-9, Special English/French.
- [2] D. J. Greenblatt.; R. I. Shader.; S.M. MacLeod.; E. M. Sellers, *Clin Pharmacokine*, **1978**, 3(5), 381-394.
- [3] V. Kalra.; R. Seth.; D. Mishra.; N.C. Saha, *Indian J. Pediatr.*, **2010**, 77(3), 263-266.
- [4] S. M. Leventer.; K. Raudibaugh.; C. L. Frissora.; N. Kassem.; J. C. Keogh.; J. Phillips.; A. W. Mangel, *Alimentary Pharmacol Ther.*, **2008**, 27(2), 197-206.
- [5] M. Briot, Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, France, **2006**.
- [6] J. Glass, K. L. Lanctôt, N. Herrmann, B. A. Sproule, U. E. J. Busto, *British Medical Journal*. 2005, 19, 331, 7526.
- [7] Benzodiazepine /Driving Collaborative Group (**1993**) Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend.* 33, 19-22.
- [8] M. G. Erlander.; A. J. Tobin, *Neurochem*, 1991, 16, 215-226.
- [9] C. Vale.; M. T. Vilaro.; E. Rodriguez-Farré, and C. Suno11. Effects of the Conformationally Restricted GABA Analogues, *Cis and Trans-4-Aminocrotonic Acid*, on GABA Neurotransmission in Primary Neuronal Cultures. *Journal of Neuroscience Research*, **1999**, 57:95–105.
- [10] S. J. nEnna., H. Mohler, Aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven, New York, **1987**, 265-272.
- [11] [http://www. Pharma études.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazépines-et-apparentes.pdf](http://www.Pharma études.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazépines-et-apparentes.pdf)
- [12] J. Marel, Thèse de doctorat: Utilisation de l'aphaxalone en anesthésie générale chez le chien. Université Paul-Sabatier de Toulouse, France, **2010**.
- [13] B. E. H. Missaoui, Mémoire de magister : L'acide déhydroacétique Précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques. Université Kasdi Merbah Ouargla, Algérie, **2007**.
- [14] D. Ballo, Mémoire de magister : Benzodiazépine, Benzimidazole, Quinoxaline Uinoxaline: Synthèse, Réactivité et étude biologique. Université Mohammed V- Agdal, Maroc, **2013**.
- [15] M. Bradai, Mémoire de Magister: Synthèse et Fonctionnalisation des 1,5-benzodiazépines par deux méthodes. Université Ziane Achour de Djelfa, **2010**.

- [16] R. Mohammed, Thèse de doctorat d'état: 3-Hydroxy-4-Phenyl-1,5-Benzodiazépin-2-one : Synthèse, Réactivité et Analyse spectroscopique, Université Mohammed V, Maroc.2918, **2016**.
- [17] a) R. M. Claramunt, D. Sanz, S. Aggarwal, A. Kumar, O. Prakash, S. P. Singh, J. Elguero, *ARKIVOC*, xiv, 35.(**2006**).
- b) R. M. Claramunt, I. Alkorta, J. O. Elguer, *Computational and Theoretical Chemistry*, **2013**, 1019, 108.
- [18] C. Audouze.; Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud.1-8, (**2003**).
- [19] D. Born.; J.R. Oppenheimer.; *Ann. Phys. Rev.*,1927, 84, 457.
- [20] a) R.S. Mulliken.; *Phys. Rev.*,1928, 32, 186.
- b) R.S. Mulliken. *Phys. Rev.*,**1928**, 32, 761.
- c) R.S. Mulliken.; *Phys. Rev.*,**1929**, 33, 730.
- [21] C.C.J. Roothaan. ; *Rev. Mod. Phys.*,**1951**, 23, 9.
- [22] a) Thomas, L.H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*,**1927**,23, 452.
- b) E. Fermi.; *Rend. Accad.*, **1927**,6, 602.
- c) E. Z. Fermi.; *Phys.*, **1928**,48, 73.
- d) E. Fermi.; *Rend. Accad.*, 1928, 7, 342.
- [23] Hohenberg, P; Kohn, W. *Phys. Rev.*, 1964, A, 136, 864.
- [24] A. D. Becke.; *Phys. Rev. A*, .1988, 38, 3098.
- [25] J.P. Perdew. P. Ziesche, H. Eschrig, *Electronic Structure of Solids '91*, Akademie Verlag, Berlin.**1991**.
- [26] J.P. Perdew. ; *Phys. Rev.*, **1986**, B, 33, 8822.
- [27] C. Lee. ; W. Yang. ; R.G. Parr. *Phys. Rev.*, **1988**,B, 37, 785.
- [28] J. Harris.; R. O. J. Jones. ; *Phys.*, **1974**, 4, 1170.
- [29] A. D. Becke. ; *Phys. Rev.*, **1993**, A, 98, 1372.
- [30] A. D. Becke. ; *Phys. Rev.*, **1993**, A, 98, 5648.
- [31] (a) J.P. Perdew.; K. Burke.; M. Ernzerhof.; *Phys. Rev. Lett.*, **1996**, 77, 3865.
- (b) J. P. Perdew. ; K. Burke.; M. Ernzerhof.; *Phys. Rev. Lett.*, **1997**, 78, 1396.
- [32] V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R. J. Bacquet, M.D. Erion, *Journal of computational chemistry*, 1993, 14, 1019.
- [33] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, J. N. Weinstein, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1990**,1039, 356.

Références bibliographiques

- [34] F. Jansen, J. Wiley and sons.; «Introduction to Computational Chemistry», Inc., New York. (1999).
- [35] W. Yang, R.G. Parr, Proc.Natl.Acad.Sci. **1985**, USA. 82, 6723.
- [36] H. Chermette, J. Comp, Chem., **1999**, 20, 129.
- [37] F. De Proft.; P. Geerlings.; Chem. Rev., **2001**, 101, 1451.
- [38] H. Eyring, J. Chem., Phys., **1935**, 3, 107.
- [39] M. G. Evans, M. Polanyi, Trans. Faraday Soc., **1935**, 31, 875.
- [40] H. Eyring, Chem. Rev., **1935**, 17, 65-77.
- [41] a) F. Jensen.; Introduction to Computational Chemistry, first Edition. Wiley. **1999**.
b) F. Jensen.; Introduction to Computational Chemistry, Second Edition, Wiley. **2007**.
- [42] W. Kohn.; L. Sham.; Phys. Rev., **1965**, A, 140, 1133.
- [43] P. A. M. Dirac.; Proc. Cambridge Philos. Soc., **1930**, 26, 376.
- [44] M. J. Frisch.; G. W. Trucks.; H. B. Schlegel.; G. E. Scuseria.; M. A. Robb.; J. Cheeseman.; G. Scalmani.; V. Barone.; B. Mennucci.; G. A. Petersson.; H. Nakatsuji.; M. Caricato.; X. Li.; H. P. Hratchian.; A. F. Izmaylov.; J. Bloino.; G. Zheng.; J. L. Sonnenberg.; M. Hada.; M. Ehara.; K. Toyota.; R. Fukuda.; J. Hasegawa.; M. Ishida.; T. Nakajima.; Y. Honda.; O. Kitao.; H. Nakai.; T. Vreven.; J. A. J. Montgomery.; J. E. Peralta.; F. Ogliaro.; M. Bearpark.; J. J. Heyd.; E. Brothers.; K. N. Kudin.; V. N. Staroverov.; R. Kobayashi.; J. Normand.; K. Raghavachari.; A. Rendell.; J. C. Burant.; S. S. Iyengar.; J. Tomasi.; M. Cossi.; N. Rega.; J. M. Millam.; M. Klene.; J. E. Knox.; J. B. Cross.; V. Bakken.; C. Adamo.; J. Jaramillo.; R. Gomperts.; R. E. Stratmann.; O. Yazyev.; A. J. Austin.; R. Cammi.; C. Pomelli.; J. W. Ochterski.; R. L. Martin.; K. Morokuma.; V. G. Zakrzewski.; G. A. Voth.; J. J. Dannenberg.; S. Dapprich.; A. D. Daniels.; O. Farkas.; J. B. Foresman.; J. V. Ortiz.; J. Cioslowski.; D. J. Fox.; in GAUSSIAN 09, revision A.02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, (**2009**).
- [45] A. D. Becke, Phys. Rev. A: Gen. Phys. FIELD Full Journal Title: Physical Review A: Atomic, Molecular, and Optical Physics., **1988**, 38; 3098.
- [46] A. D. Becke, J. Chem. Phys. FIELD Full Journal Title: Journal of Chemical Physics. 104. 1040. (1996)
- [47] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr. Phys. Rev., **1988**, B.37785.
- [48] F. Weigend, R. Ahlrichs. Phys. Chem. Chem. Phys., **2005**, 7. 3297.