



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

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

Spécialité  
*Chimie durable et environnement*

**THEME**

*Etude comparative de la synthèse des molécules  
susceptibles d'intérêt pharmacologique catalysée  
par les hétéropolyacides.*

Présenté par : M<sup>lle</sup> DOUADI Nabila

Soutenue publiquement le 2 / 7 / 2015

**Devant le jury :**

Mr. KAOUA Rachedine	MCB	UAMOB	Rapporteur
Mr. HALOUANE Mourad	MAA	UAMOB	Président
Mr. HABI Samir	MAA	UAMOB	Examineur
Mr. MOKHTARI Salim	MAA	UAMOB	Examineur

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail :*

- ✓ *A mes très chers parents pour leurs sacrifices, leur soutien inconditionnel, et leurs encouragements...*
  
- ✓ *A mes frères et sœurs.*
  
- ✓ *à tous mes amis, qui je suis sûre se reconnaîtront sans que j'aie à les citer tous, merci pour votre soutien moral.*
  
- ✓ *A toutes la famille DOUADI.*

*Nabila*

# *Remerciements*

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de la faculté des Sciences et sciences appliquées de l'Université de Bouira.*

*Un grand merci à Monsieur Rachedine Kaoua, Maître de conférences à l'UAMOB, mon Directeur de mémoire, pour m'avoir proposé ce sujet, la qualité de son encadrement et sa disponibilité. Je le remercie aussi pour la confiance qu'il m'a donné au long de ce travail.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur MORAD HALOUANE, Maître assistant à l'UAMOB, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire de Master.*

*Je remercie respectueusement Monsieur Salim MOKHTARI maître assistant à l'UAMOB, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je tiens à adresser tous mes remerciements à Monsieur Samir HABI, Maître assistant à l'UAMOB, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

# *SOMMAIRE*

# Sommaire

---

<b>Introduction générale</b> .....	1
------------------------------------	---

## **Chapitre I : Etude bibliographique**

I.1. Introduction .....	3
I.2. Classification des Benzodiazépines commerciales.....	4
I.3. L'état de consommation des Benzodiazépines dans le monde .....	5
I.4. Structure des Benzodiazépines .....	6
Structure générale des Benzodiazépines .....	7
I.5. Les hétéropolyacides .....	7
I.5.1. Propriété des HPAs .....	8
I.5.1.1. Propriétés acido-basiques.....	8
I.5.1.2. Propriétés oxydo-réductrice .....	9
I.5.2. Quelques applications des POMs.....	9
I.5.2.1. En catalyse .....	9
I.5.2.2. électrochimie .....	10
I.5.2.3. En chimie des solutions.....	10
I.5.2.4. En chimie analytique .....	10
I.6. Mise au point bibliographique sur la synthèse des benzodiazépines.....	10
I.6.1. Synthèse des Benzodiazépines par différents catalyseurs .....	10
I.6.2. Synthèse organique à partir des hétéropolyacides.....	14
I.7. Références bibliographiques .....	19

## **Chapitre II : Réactifs et Méthodes d'analyses**

II.2. Réactifs utilisés.....	21
II.2.1. Le phénylènediamine .....	21
II.2.2. L'acide déhydroacétique .....	21
II.2.2.1. Synthèse de l'acide déhydroacétique.....	22
II.2.2.2. Structure de l'acide déhydroacétique .....	23
II.2.5. Le benzaldéhyde .....	24
II.2.5.1. Principes de production.....	24
II.2.5.1.1. Préparation de benzaldéhyde d'après l'oxydation du toluène .....	24

## Sommaire

---

II.2.5.1.2. Préparation de BZD d'après l'hydrolyse de dichlorométhylbenzène .....	25
II.2.5.2. Principales sources d'exposition .....	25
II.3. Méthodes de caractérisations .....	25
II.3.1. Chromatographie sur couche mince .....	25
II.1.1.1. Principe de la CCM .....	25
II.3.2. Spectrométrie moléculaire IR .....	27
II.3.2.1. Types de spectromètre IR .....	28
I.3.2.1.1. Spectromètre IR à balayage .....	28
II.3.2.1.2. Spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) .....	29
Principe d'un Spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) .....	30
II.3.3. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire .....	31
II.3.3.1. Les noyaux qui peuvent être étudiés par RMN .....	32
II.3.3.2. Principe de fonctionnement d'un appareil de RMN .....	32
II.3.3.3. L'échantillon de référence (le tétraméthylsilane, ou TMS) .....	34
I.3.3.4. Le déplacement chimique .....	34
II.3.3.5. Noyaux blindés ou déblindés .....	35
II.4. Référence bibliographique .....	38

### Chapitre III : Synthèse de la 1,5-benzodiazépine en catalyse acide

III.1. Introduction .....	39
III.2. RMN du proton de l'intermédiaire <u>2</u> .....	40
III.2. Stratégies de synthèse du noyau benzodiazépine .....	42
III.3. Résultats .....	43
III.4. Détermination structurale .....	45
III.4.1. RMN <sup>1</sup> H .....	45
III.4.2. RMN du <sup>13</sup> C .....	47
III.4.3. IRTR .....	49
III.5. Conclusion .....	50
Partie expérimentale .....	51
-Procédé de préparation de l'intermédiaire <u>2</u> .....	51

## Sommaire

---

-Procédé de synthèse de la 1,5-benzodiazépine .....	52
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>53</b>

## Liste des abréviations

---

- $\delta$  : Déplacement chimique.
- $\nu$  : Fréquence.
- °C : Degré centigrade.
- Ac : Acétyle.
- Ar : Aryle.
- BuOH : Butanol.
- BZD : Benzodiazépine.
- Cat : Quantité catalytique.
- CCM : Chromatographie sur couche mince.
- d : Doublet.
- dd : Doublet dédoublé.
- DDJ : Dose Définie Journalière.
- DHA : Acide déhydroacétique.
- Et : Ethyle.
- EtOH : Ethanol.
- g : Gramme.
- h : Heur.
- hab : Habitant.
- HPA : Hétéropolyacide.
- Hz : Hertz.
- I.R : Infrarouge.
- iPrOH : Isopropanol.
- IRTF : Infrarouge à transformée de Fourier.
- J : Constante de couplage.
- m : Multiplet.
- Me : Methyle.
- MeOH : Méthanol.
- min : Minute.
- o-PDA : Orthophénylènediamine.

## Liste des abréviations

---

- Ph : Phényle.
- POM : Polyoxométallate.
- PPM : Partie par million.
- PrOH : Propanol.
- R<sub>1</sub> : Réaction 1.
- R<sub>2</sub> : Réaction 2.
- R<sub>3</sub> : Réaction 3.
- R<sub>4</sub> : Réaction 4.
- R<sub>5</sub> : Réaction 5.
- R<sub>6</sub> : Réaction 6.
- R<sub>7</sub> : Réaction 7.
- R<sub>8</sub> : Réaction 8.
- R<sub>9</sub> : Réaction 9.
- R<sub>10</sub> : Réaction 10.
- R<sub>11</sub> : Réaction 11.
- R<sub>12</sub> : Réaction 12.
- R<sub>13</sub> : Réaction 13.
- R<sub>14</sub> : Réaction 14.
- R<sub>15</sub> : Réaction 15.
- Rds : Rendements.
- Rf : Rapport frontal.
- RMN : Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire.
- S : Singulet.
- T : Transmittance.
- UV : Ultra-violet.

# *Introduction générale*

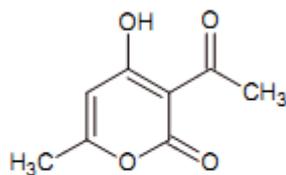
La chimie verte ou «green chemistry» crée un chemin d'optimisation du procédé liée à la production chimique. Cette chimie bénéfique pour l'environnement a pour but de « concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses ». Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes.

Le composé précurseur employé dans ce travail est une lactone, autre hétérocycle qui est, non seulement, doué d'un éventail de propriétés pharmacologiques mais constitue également un vaste domaine d'investigation en synthèse organique. Ce motif est fortement présent dans les bactéries, les systèmes microbiens, les plantes (ces motifs sont présents dans plus de 120 produits alimentaires : fruits, légumes, produits laitiers, viandes...), les insectes et animaux participent dans différents types de processus biologiques tels que la défense contre d'autres microorganismes, comme intermédiaires biosynthétiques et comme métabolites.

De par son profil multifonctionnel, cette classe de composés occupe une place privilégiée en stratégie de synthèse organique. De nombreux travaux sont orientés vers la synthèse de nouveaux composés associant les lactones à d'autres motifs hétérocycliques potentiellement actifs dont l'exploration des propriétés pharmacologiques s'est avérée positive. Notre laboratoire a contribué à cet effort par la synthèse de plusieurs dérivés associant l'hétérocycle pyronique à d'autres motifs biologiquement actifs tels que les benzodiazépines, les quinoxalines, les benzimidazoles, les imidazoles, les oxazinones, les thiazolidinones, les thioimidazolines et les thioimidazolidinones.

C'est dans ce cadre global que s'inscrit l'essentiel de ce travail, avec comme cible principale le développement de nouvelles méthodes de synthèse de

dérivés présentant le noyau diazépine. Ces synthèses sont basées sur l'utilisation du DHA (acide déhydroacétique) comme produit de départ.



Acide Déhydroacétique

Ces approches trouvent leur originalité dans l'association, dans une même molécule d'une lactone avec une diazépine. La synergie entre ces deux motifs pourrait induire de nouvelles propriétés aussi bien chimiques que biologiques.

Nous présenterons, dans un premier chapitre, un aperçu bibliographique résumant l'importance pharmacologique du noyau diazépine et ses différentes voies de synthèse.

Dans le second chapitre, qui s'inscrit dans la présentation des techniques spectroscopiques utilisés dans la caractérisation des composés synthétisés dans ce travail.

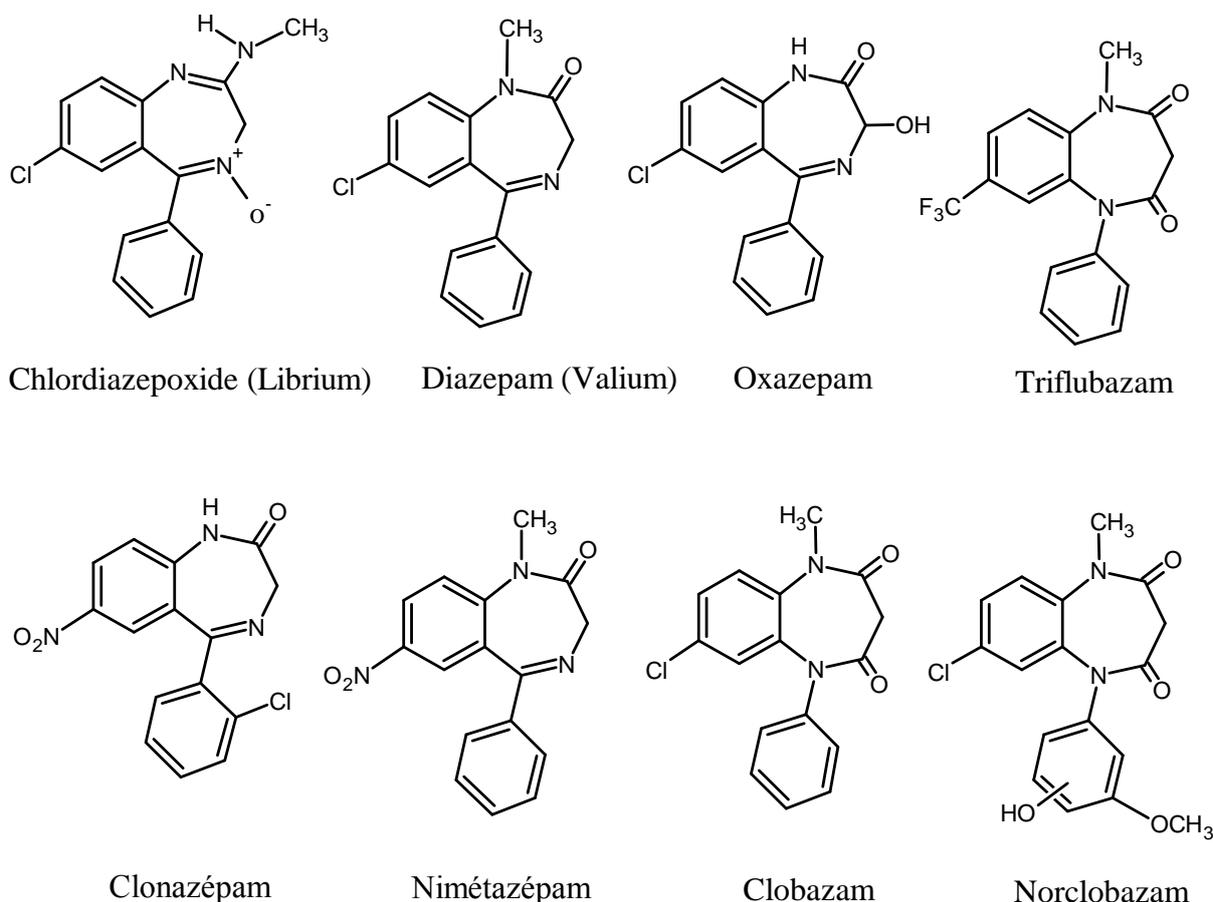
Le troisième chapitre, sera réservé à la continuité des travaux initiés par notre équipe, nous développerons une nouvelle voie de synthèse de la 1,5-benzodiazépine utilisant des acides minéraux et des hétéropolyacides de type Keggin, comme catalyseurs, dont les propriétés oxydo-réductrices et acides seront discutées.

# *Chapitre I*

## *Etude bibliographique*

### I.1. Introduction :

Depuis leur découverte en 1957, les benzodiazépines suscitent toujours un intérêt considérable en thérapeutique; les 1,4- benzodiazépines constituent la famille la plus utilisée grâce à ses nombreuses propriétés pharmacologiques. Plusieurs auteurs ont étudié la synthèse et la réactivité de la 1,5-benzodiazépine et ont prouvé que cette dernière, ainsi que ses dérivés ont une activité pharmacologique reconnue à la famille des benzodiazépines ; mais dans la plus part de cas leur synthèse utilise des méthodes nécessitant la mise en jeu de réactifs onéreux voire même dangereux. Actuellement, il existe beaucoup de réactif et catalyseur utilisés pour la synthèse des BZD. C'est ainsi que dans le cadre de nos recherches en série 1,5-benzodiazépine nous nous sommes fixés comme objectif de synthétiser une molécule de BZD en utilisant des réactifs, facilement accessibles et non toxique.

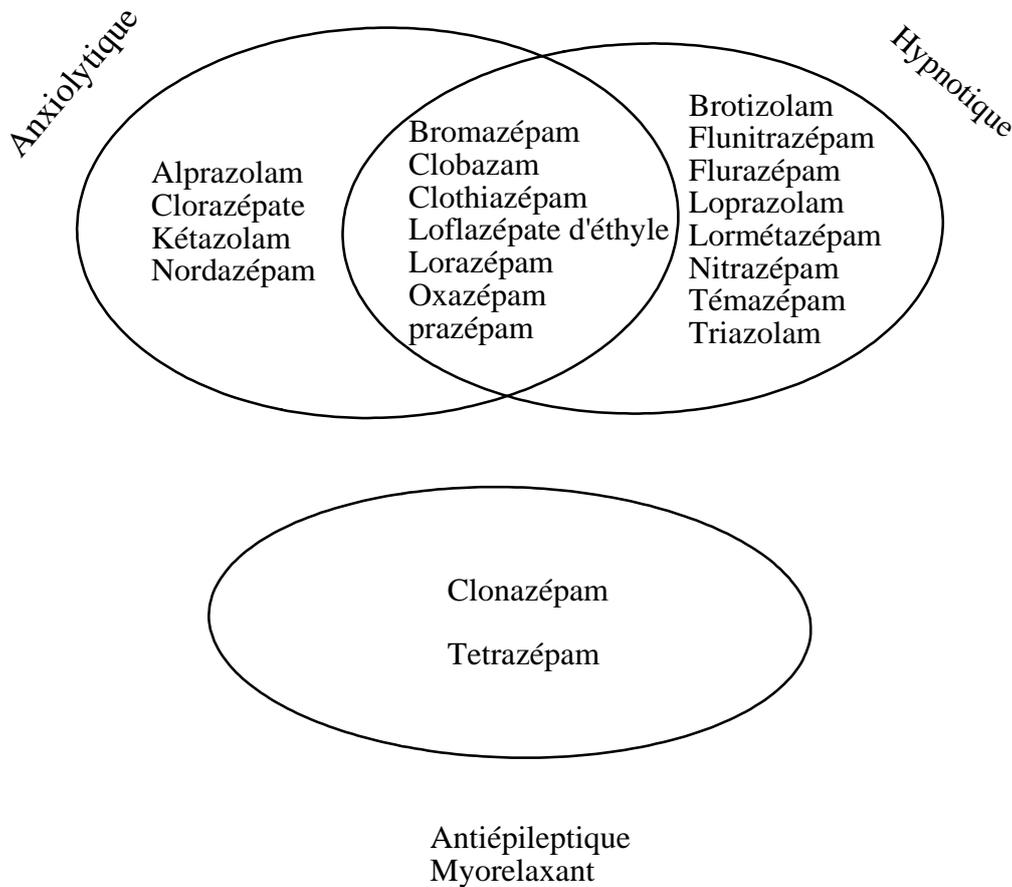


**Schéma I.1:** Représentant quelque Benzodiazépines d'intérêts pharmacologiques.

**I.2. Classification des Benzodiazépines commerciales :**

Les Benzodiazépines de synthèse sont actuellement les médicaments psychotropes les plus souvent prescrits dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Toutes les Benzodiazépines ont, par leur action sur le système nerveux central, des propriétés pharmacologiques communes (Schéma I.2) [1]:

- Sédatives.
- Anxiolytiques.
- Hypnotiques.
- Anticonvulsivantes.
- Myorelaxantes.
- Amnésiantes.

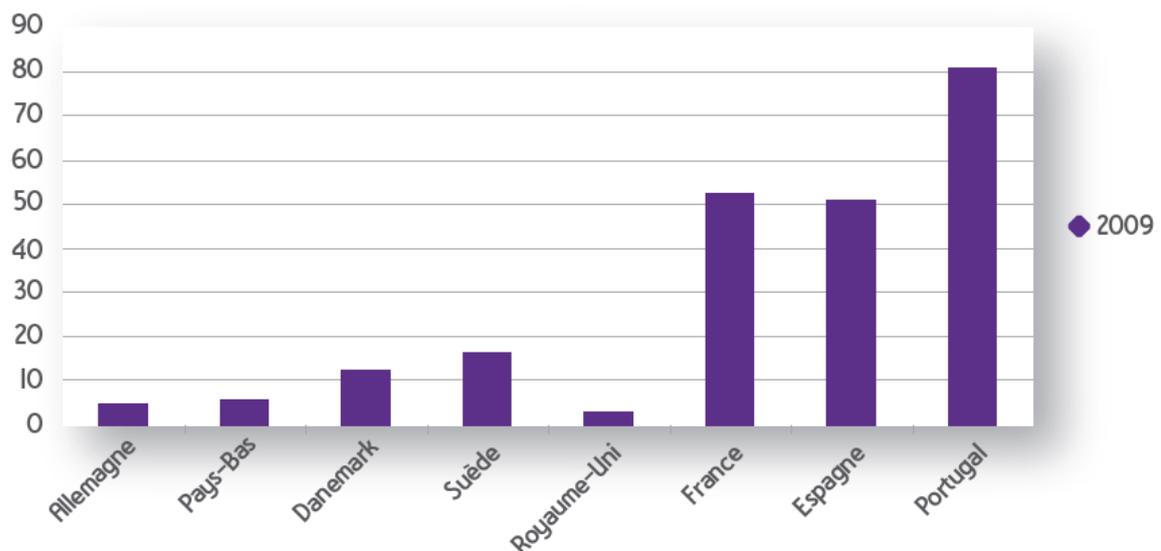


**Schéma I.2. :** Classification des Benzodiazépines commerciales [1].

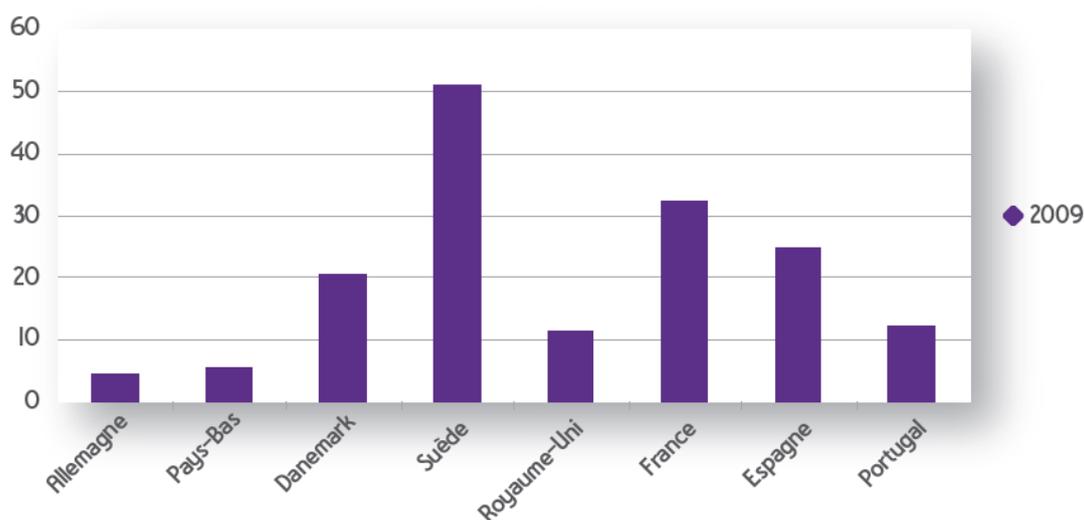
### I.3. L'état de consommation des Benzodiazépines dans le monde :

L'histoire de la consommation des benzodiazépines remonte à 1955 et la synthèse fortuite de la chlordiazépoxyde (Librium®). Avec l'augmentation de leur prescription et de leur consommation, les benzodiazépines bénéficient aujourd'hui d'une image favorable auprès du public, associant une bonne tolérance et une action anxiolytique et hypnotique efficace. Si elles sont principalement prescrites dans le traitement de la dépression et du trouble panique, leur action anxiolytique étant avérée chez la plupart des patients.

Aux Etats-Unis, pays berceau de la fabrication des BZD, ces dernières sont parmi les médicaments les plus utilisées. De nombreux travaux et études portant sur les médicaments psychotropes ont souligné, depuis les années 1990, le niveau de leur consommation en particulier pour les molécules anxiolytiques et hypnotiques est élevé. Différentes sources d'information disponibles sur la consommation de médicaments BZD, certaines fournissent des données de ventes, provenant des bases de l'Assurance maladie. Ces données de consommation internationales identifiées ont été rapportées au nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants. Comme il est représenté sur les figures ci-dessous :



**Figure I.1 :** niveaux de consommation des anxiolytiques dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 [2].



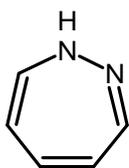
**Figure I. 2** : niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 [2].

#### I.4. Structure des Benzodiazépines :

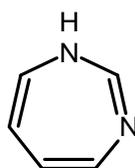
Avant de savoir la représentation structurale des Benzodiazépines, on a trouvé qu'il est préférable de connaître la structure de diazépine.

Une diazépine est un composé insaturé hétérocyclique à sept atomes dont deux d'azote. Ainsi, selon la position relative de ces hétéroatomes, une diazépine peut être une (Schéma I.3) [3] :

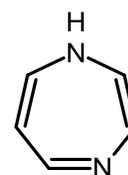
- 1,2-diazépine.
- 1,3-diazépine.
- 1,4-diazépine.



1,2 diazépine



1,3 diazépine

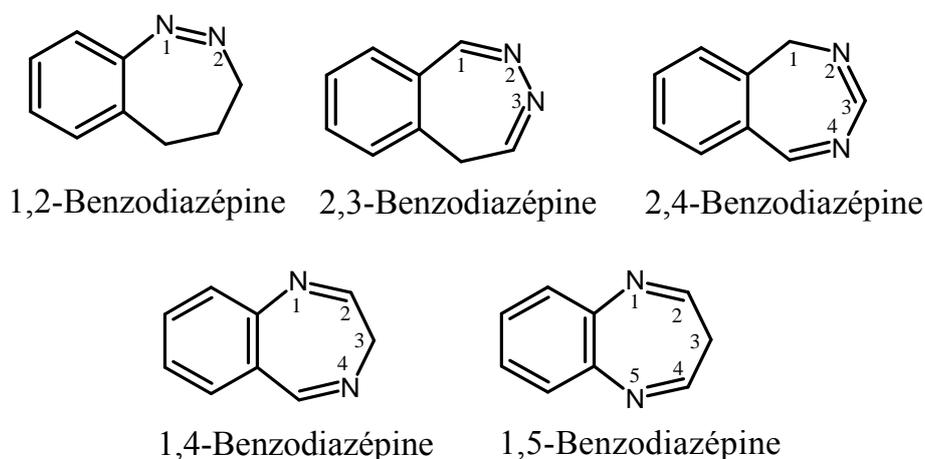


1,4 diazépine

**Schéma I.3** : Représentation de la diazépine selon la position des atomes d'azotes.

## Structure générale des Benzodiazépines :

Les Benzodiazépines sont formées d'un cycle de benzène fusionné à un cycle diazépine. En vu la position relative d'atome d'azote dans l'hétérocycle, des benzodiazépines sont classifiés en tant que (1,2) ; (2,3) ; (2,4) ; (1,4) et (1,5)-benzodiazépines. La position des atomes d'azote dans les BZD ressemble donc à celle des structures de schéma I.4 [4] :



**Schéma I.4** : Structures générales possibles des BZD.

## I.5. Les hétéropolyacides :

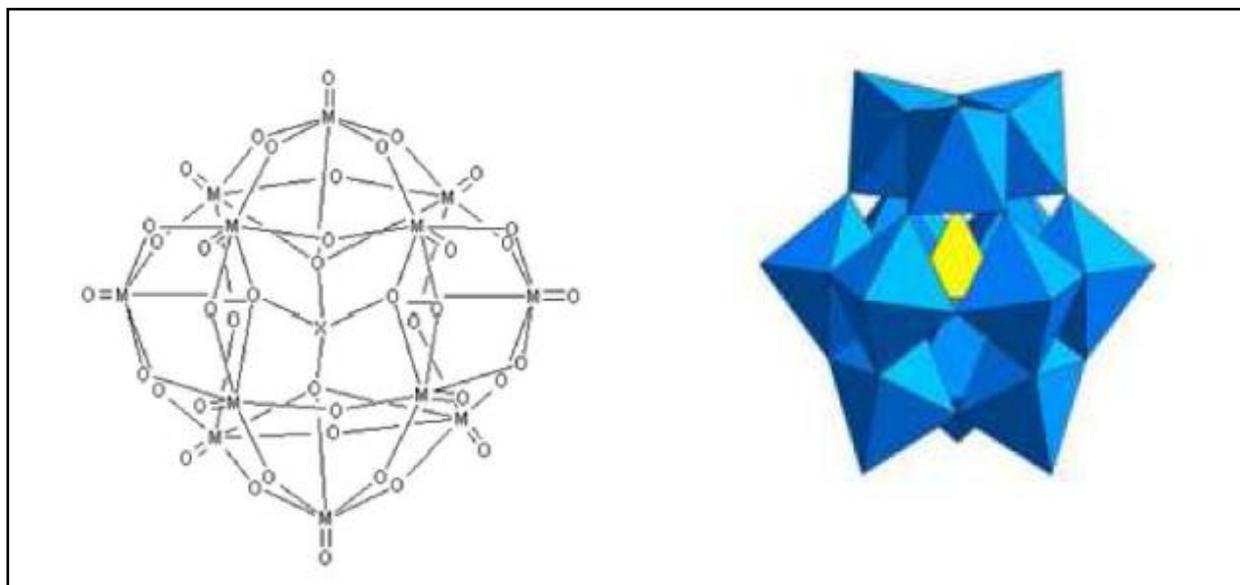
Les polyoxométallates ou hétéropolyanions (schéma 9) sont formés par l'assemblage de métaux de transition de haut degré d'oxydation ( $\text{Mo}^{\text{VI}}$ ,  $\text{W}^{\text{VI}}$ ,  $\text{V}^{\text{V}}$ ,  $\text{Nb}^{\text{V}}$ ...) et de ligands oxo  $\text{O}^{2-}$ . Ces édifices peuvent être classés suivant deux catégories [5] :

-Les isopolyanions de formules générale  $[\text{M}_x\text{O}_y]^{n-}$ .

-Les hétéropolyanions de formule  $[\text{X}_x\text{M}_m\text{O}_y]^{q-}$ , Le métal M représente d'une façon générale l'atome de tungstène, de molybdène, de vanadium, de niobium ... etc.

L'hétéroélément X est en général un atome de phosphore, d'arsenic, de silicium ou tout autre élément de transition, ou même un élément non-métallique. Les membres les

plus étudiés de cette famille sont les anions de types Keggin dont la structure est représentée dans la figure I.3.



**Figure I.3 :** Structure de Keggin.

Ce modèle a été précisé en 1933 par Keggin qui a déterminé la structure de  $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$  par diffraction des rayons X.

Les hétéropolyacides de type Keggin (HPAs) de formule générale  $\text{H}_n [\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]$ , où  $\text{X} = \text{P}$  ou  $\text{Si}$  et  $\text{M} = \text{Mo}$  ou  $\text{W}$  suscitent beaucoup d'intérêt ces dernières années dans plusieurs domaines tels que, la médecine, l'électronique. Leurs performances sont liées surtout à leurs propriétés bifonctionnelles (redox et acido-basiques). Les HPAs sont utilisés aussi bien en phase homogène, qu'en phase hétérogène.

### **I.5.1. Propriété des HPAs :**

#### **I.5.1.1. Propriétés acido-basiques :**

Les hétéropolyacides (acide de Keggin) ont une très forte acidité de Bronsted [6], supérieure à celle des acides minéraux usuels comme  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  et  $\text{HNO}_3$ . Ils sont donc complètement déprotonés dans l'eau. Leur avantage par rapport à un acide

minéral usuel, réside dans sa capacité à stabiliser le carbocation intermédiaire dans une solution concentrée, ce qui augmente l'activité catalytique et limite les réactions secondaires.

### I.5.1.2. Propriétés oxydoréductrice :

Les HPAs oxydés peuvent fixer plusieurs électrons sans que leur structure initiale soit modifiée. Ces formes réduites peuvent participer à des cycles électrocatalytiques. En effet, la réoxydation des formes réduites régénère les formes oxydées, sauf dans quelques cas rares où le HPA réduit n'est pas suffisamment stable en solution [7].

- Ces propriétés redox des HPAs peuvent être modulées et choisies à volonté en agissant sur certains paramètres, notamment la composition du HPA et celle du milieu. En général, les systèmes redox concernant ces molécules sont relativement rapides sur le plan électrochimique.
- De nombreux HPAs subissent une photoréduction sous irradiation UV en présence de composés organiques comme les alcools [8].
- Il a été rapporté que la substitution d'un à trois atomes de molybdène dans la formule de l'anion de Keggin,  $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ , par des atomes de vanadium conduit à une augmentation du pouvoir oxydant du HPA dû à la réductibilité plus facile du vanadium comparée à celle du molybdène [7].

### I.5.2. Quelques applications des POMs :

Les hétéropolyanions sont utilisés dans de nombreux domaines comme la catalyse, l'électrochimie, et la chimie des solutions [7].

#### I.5.2.1. En catalyse :

Plusieurs procédés catalytiques utilisant les POMs en phase homogène ou hétérogène ont été commercialisés récemment. Environ 70 % de ces applications catalytiques font appel à des hétéropolyacides de type Keggin et à leurs sels. Elles sont exploitées en particulier, leur forte acidité de Bronsted, leurs propriétés de réversibilité redox, leur stabilité thermique et leur forte solubilité dans les solvants polaires.

**I.5.2.2. électrochimie :**

Des travaux ont montré que de nombreux HPAs, notamment ceux qui sont substitués par des métaux de transition tels que Fe<sup>III</sup>, Cu<sup>II</sup>...etc. peuvent exercer une activité catalytique très efficace. A titre d'exemple, certains HPAs peuvent transformer les oxydes d'azote comme NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> ainsi que NO pour former d'autres composés moins toxiques comme N<sub>2</sub>O [9-10]. On peut, également réduire l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène jusqu'au stade de formation de l'eau [11, 12]. Les résultats concernant la réduction catalytique de l'oxygène peuvent être utilisés pour améliorer le fonctionnement des piles à combustible. Les HPAs peuvent être utilisés pour activer électrochimiquement la surface de divers matériaux d'électrode comme le carbone vitreux par exemple: la modification donne une activation efficace de la surface de l'électrode vis à vis de la réaction de dégagement d'hydrogène et de la réduction de l'oxygène [13-15].

**I.5.2.3. En chimie des solutions :**

Réduction des alcools comme par exemple le méthanol en hydrocarbures [16], inversement on peut réaliser une oxydation des hydrocarbures insaturés en cétones, aldéhydes, acides ou alcools [17]. On cite comme exemple, l'oxydation du propylène en isobutylène, en acide acrylique et métacrylique, l'oxydation des hydrocarbures aromatiques, la polymérisation et l'époxydation des oléfines.

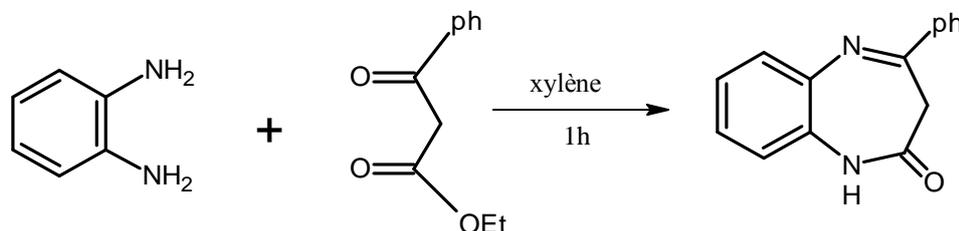
**I.5.2.4. En chimie analytique :**

Les HPAs sont souvent utilisés pour le dosage de plusieurs éléments tels que As [18]: P, Si, Ge, Ti, Zn...etc.

**I.6. Mise au point bibliographique sur la synthèse des benzodiazépines :****I.6.1. Synthèse des Benzodiazépine par différents catalyseurs :**

En générale les Benzodiazépines peuvent synthétisés par l'intermédiaire de divers itinéraires de la synthèse en employant différents matériaux. Ils peuvent être synthétisés en utilisant une variété de différents catalyseurs et de nombreux solvants. On cite dans ce mémoire quelques exemples :

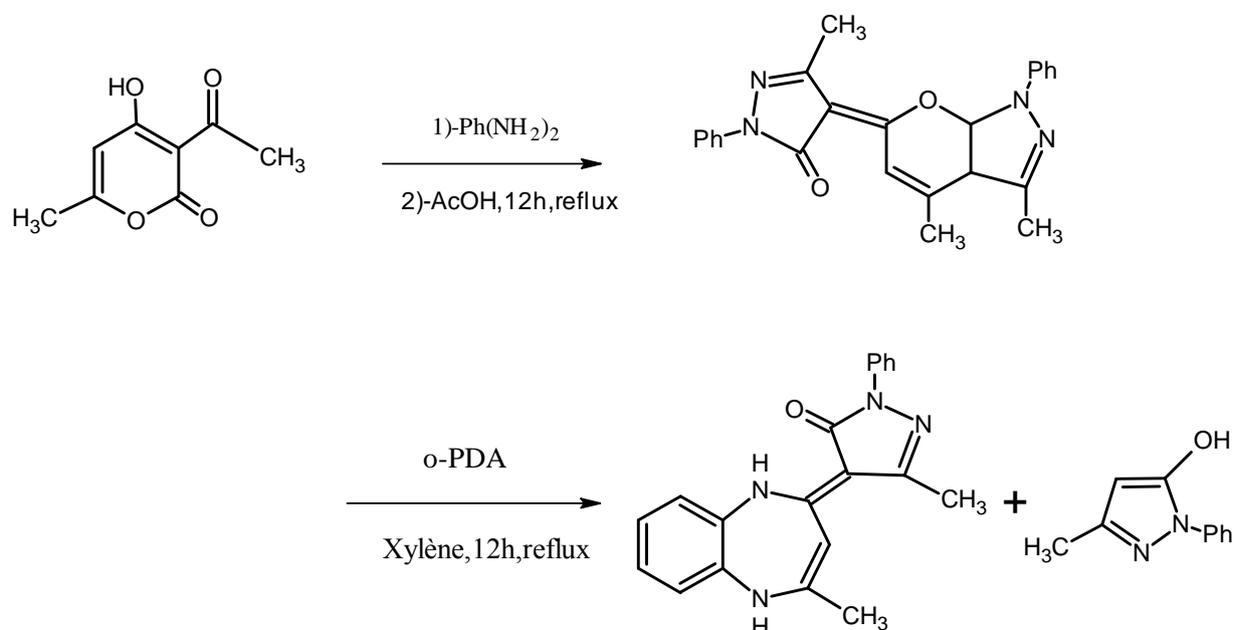
La synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one se fait par condensation de l'*o*-phénylènediamine sur le benzoylacétate d'éthyle [19] dans le xylène pendant une heure (Schéma I.5).



**Schéma I.5** : Synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one.

Dans le cadre de nos recherches sur l'utilisation de l'acide déhydroacétique en synthèse hétérocyclique, nous rapportons quelques travaux de synthèses de structures 1,5-benzodiazépine à partir de DHA.

La littérature rapporte que l'action de l'*o*-phénylènediamine sur les pyrazolyl-pyrazolopyranes, conduit au mélange de deux dérivés dont l'un est une benzodiazépine [20].



**Schéma I.6** : la synthèse de quelques 1, 5-Benzodiazépines en utilisant l'acide déhydroacétique.

D'autre part, la condensation de deux moles d'o-PDA avec une mole d'acide déhydroacétique dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) à reflux pendant 18h, donne un mélange de quatre produits, dont le produit majoritaire est une 1,5-benzodiazépine [21].

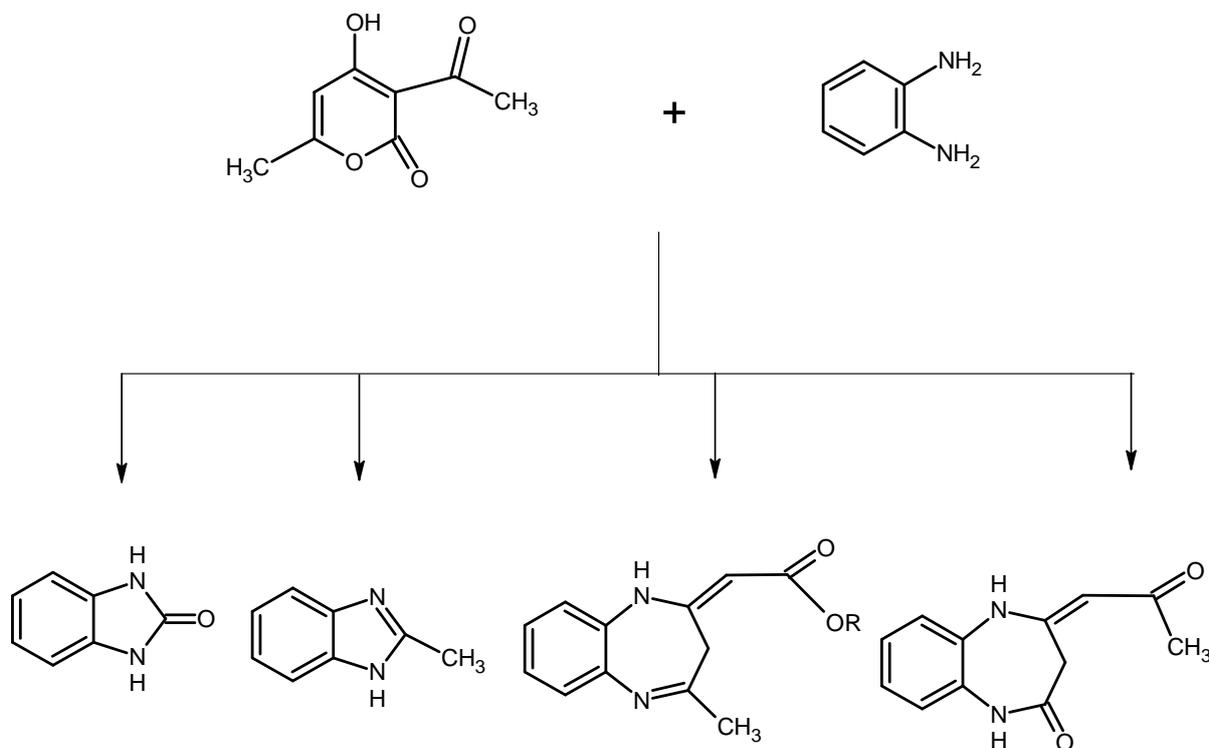
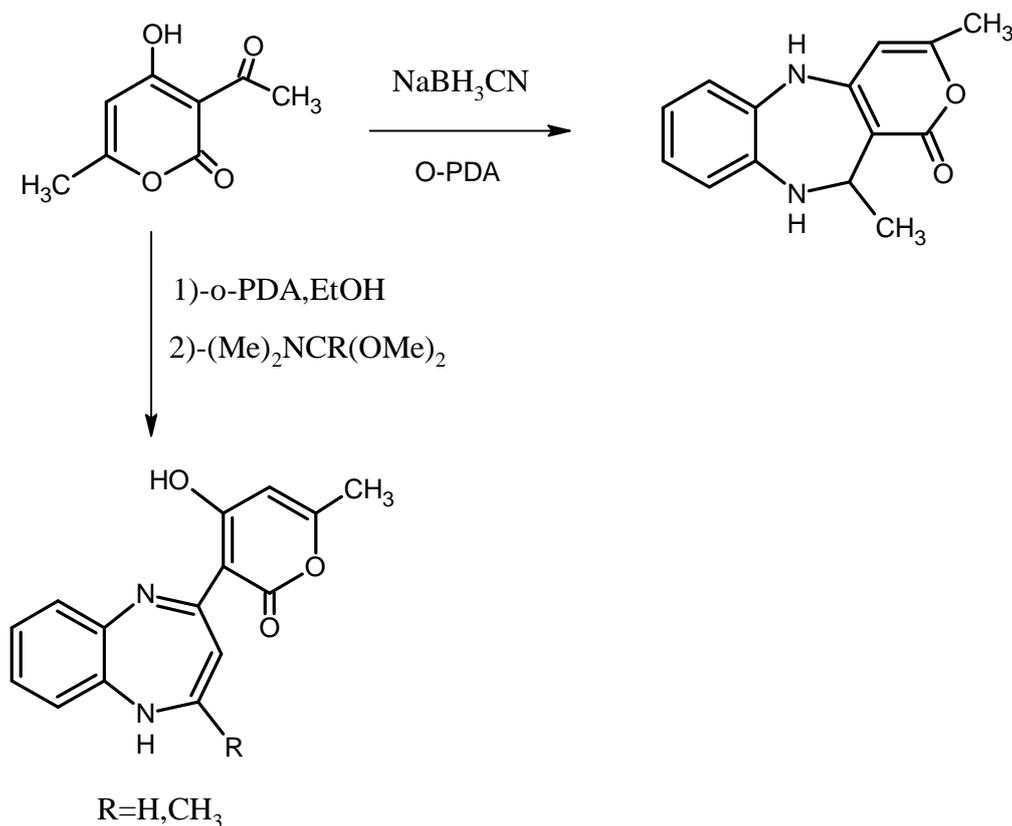


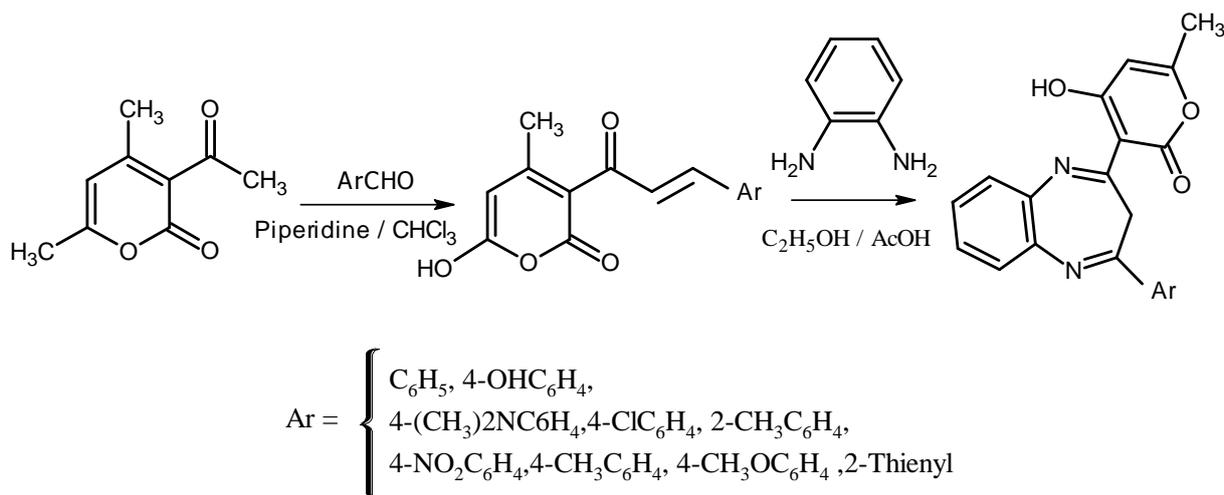
Schéma I.7 : Synthèse de BZD à partir de différents solvants.

Les réactions réalisées selon des voies d'accès simples de synthèse sont rapportées par les auteurs [22], permettent d'isoler une série de composés de structure 1,5-benzodiazépine. Les différentes réactions effectuées sont résumées dans le schéma général suivant :



**Schéma I.8 :** Synthèse de BZD selon des vois d'accès simples.

La réaction de synthèse suivante a été préparée par Om Prakash et al [23] en faisant réagir, dans un premier temps, l'acide déhydroacétique avec les aldéhydes aromatiques, en présence de pipéridine puis, dans un second temps, l'o-phénylènediamine avec la 3-cinnamoyl-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone obtenue en milieu acide pour donner les dérivés de la 3,4-dihydro-2-pyronyl-1,5-benzodiazépine (Schéma I.9).



**Schéma I.9** : Synthèse de la 3,4-dihydro-2-pyronyl-1,5-benzodiazépine.

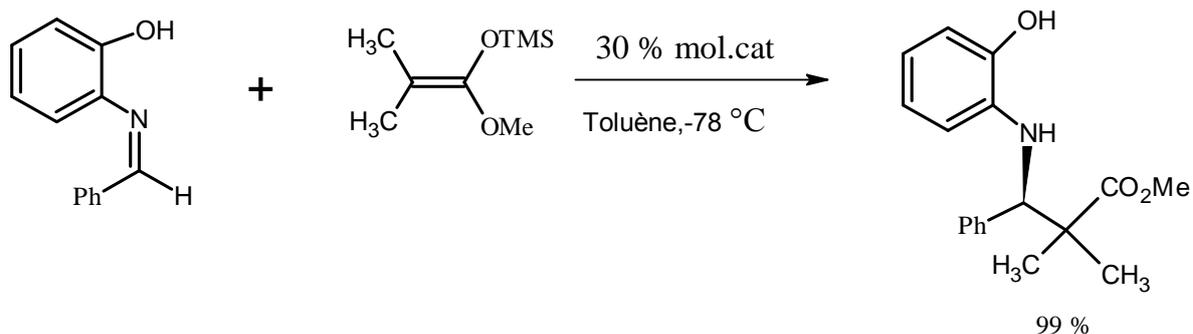
### I.6.2. Synthèse organique à partir des hétéropolyacides :

Afin de permettre l'utilisation de conditions réactionnelles plus douces, des chimistes ont développé des réactions en utilisant comme catalyseurs les hétéropolyacides (HPAs). Ces derniers ont été testés dans plusieurs synthèses organiques ainsi que dans certains procédés industriels [1,24]. Les HPAs présentent l'avantage d'être économiques et environnementalement doux, comparés aux acides minéraux conventionnels.

Puisque nous nous intéressons plus particulièrement à la chimie d'acides organique et minérale, l'accent sera mis sur la réaction de Mannich catalysée par les acides organique et ceux de type Keggin.

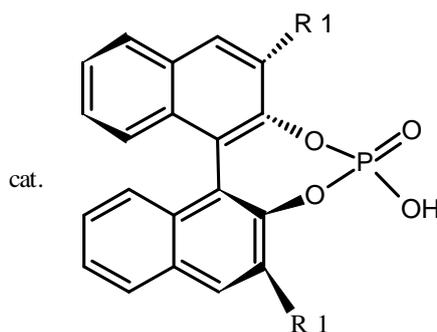
L'utilisation de l'acide permet d'activer les imines et la base conjuguée de l'acide active le nucléophile.

Akiyama [25] a développé une réaction de Mannich modifiée (schéma I.10), permettant la formation de  $\beta$ -enaminoesters chiraux à partir d'aldimines et d'éthers d'enol silylés, avec des excès énantiomériques compris entre 0% et 87%. On remarque toutefois que l'utilisation de l'acide phosphorique I (R1 = H) conduit à un mélange racémique.



I) R1 = H

II) R1 = Ph

III) R1 = 2,4,6 - Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>IV) R1 = 4-NO<sub>2</sub> -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Schéma I.10 : Synthèses du  $\beta$ -énaminoester.

La synthèse des dérivés amidoalkyl naphthols utilisant la réaction de Mannich avec le benzaldéhyde, le  $\beta$ -naphthol et l'acétamide a fait l'objet de nombreux travaux ; les catalyseurs employés sont des HPAs de formule H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> [1,26], K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> 3H<sub>2</sub>O [1,27]. ou I<sub>2</sub> [1,28] (Schéma I.11). Il a été montré que l'hétéropolyacide H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> donnait les meilleurs rendements en un temps très court. Les résultats sont représentés sur le tableau 1.

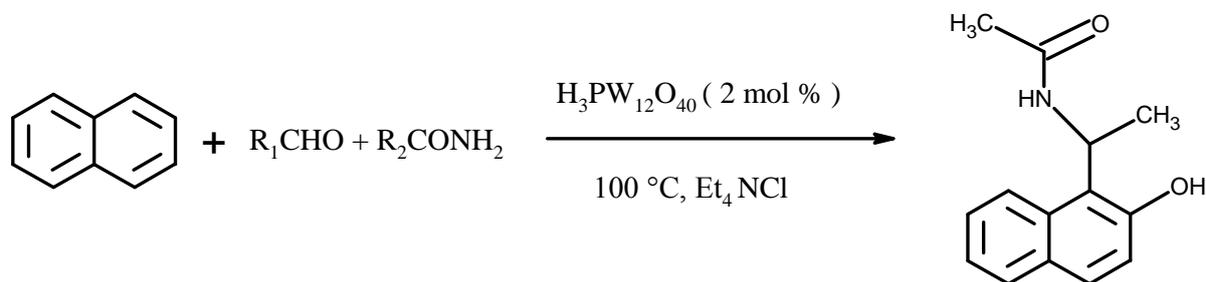
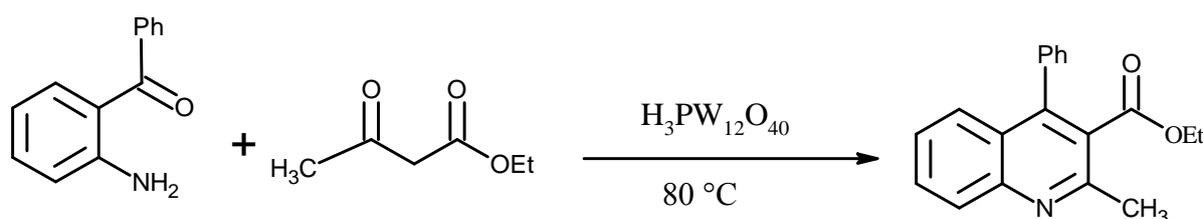


Schéma I.11 : Synthèses des amidoalkyl naphthols.

**Tableau I.1** : Synthèse des amidoalkyl naphthols.

Catalyseurs	mol %	Temps (min)	Rendement %
$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	2	80	90
$\text{K}_5\text{C}_0\text{W}_{12}\text{O}_{40}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	1	120	90
$\text{I}_2$	5	330	85

Différents catalyseurs ont été testés pour la synthèse de la quinoline (Schéma I.12). Les catalyseurs organiques ont montré une activité modérée en un temps de réaction relativement long par rapport à l'hétéropolyacides  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ . On note également que des quantités supérieures à 0.7 mol% de catalyseur  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  accélèrent la réaction et augmentent le rendement ; les résultats sont représentés sur le tableau 2 [29].

**Schéma I.12** : synthèse de la quinoline.

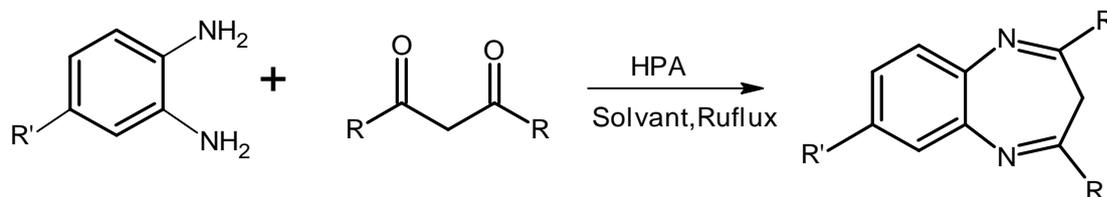
**Tableau I.2:** Rendement en quinoline en fonction de la quantité et de la nature du catalyseur.

Catalyseurs	mol %	Temps (h)	Rendements (%)
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.1	24	30
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.2	20	45
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.3	12	50
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.4	8	50
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.5	6	50
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.6	5	55
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.7	3.5	60
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.8	3	75
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0.9	2.5	83
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	1	2	90
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	1.1	2	91
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	1.2	2	91
HClO <sub>4</sub>	1	12	40
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1	12	30
SSA	1	5	60
ZnCl <sub>2</sub>	1	12	40
TsOH	1	12	50

Le groupe constitue de Majid M. Heravi, Samaher Sadjadi, Hossein A. Oskooie, Rahim Hekmatshoar and Fatemeh F. Bamoharram rapportent une méthode

simple pour la condensation de *o*-phénylènediamine (*o*-PDA) avec 1,3-dicétones employée des quantités catalytiques de différents types de HPAs comprenant comme catalyseur pour synthétiser le 3H-1,5-benzodiazépines [30].

(Schéma I.13).



**Schéma I.13** : Synthèse de dérivé 3H-1,5-benzodiazépine.

**I.7. Références bibliographiques :**

- [1]-R. Kaoua, Thèse de Doctorat, USTHB, Algérie, **2014**.
- [2]-N. Richard , C. Collin, P. Cavalié, A. Djeraba, E. Monzon, M. Leplay, T. Canarelli, C. Pion, C. Deguines, C. Férard, K. Chatila, F. Perin-Dureau, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 15, **2013**.
- [3] R. Kaoua, Mémoire de Magistère, USTHB, Algérie, **2005**.
- [4]- P. Aastha, K. Navneet, A. Anshu, S. Pratima, K. Dharma, Res. J. Chem. Sci., 3(7), 90, 2013.
- [5]-C. Dablemont, Thèse de Doctorat, université de Paris, France, **2003**.
- [6]-R. Kaoua, N. Bennamane, S. Bakhta, S. Benadji, C. Rabia, B. Kolli, Molecules, 16, 92, **2011**.
- [7]-R. Ngo Biboum Bimbong, Thèse de Doctorat, Université de Paris Sud, France, **2011**.
- [8]-B. Keita, K. Essaadi, L. Nadjo, J. Electroanal. Chem, 259, 127, **1989**.
- [9]-B. Keita, I. M. Mbomékalle, L. Nadjo, R. Contant, Electrochem. Commun., 3, 267, **2001**.
- [10]-A. Belhouari, B. Keita, L. Nadjo, R. Contant, New J. Chem., 83, **1998**.
- [11]-J. E. Toth, J. D. Melton, D. Cabelli, B. H. J. Bielski, F. C. Anson, Inorg. Chem., 29, 1952, **1990**.
- [12]-B. Keita, M. Benaissa, L. Nadjo, R. Contant, Electrochem. Commun., 4, 663, **2002**.
- [13]-B. Keita, A. Belhouari, L. Nadjo, R. Contant, J. Electroanal. Chem., 381, 243, **1995**.
- [14]-I. M. Mbomekallé, B. Keita, M. Nierlich, U. Kortz, P. Berthet, L. Nadjo, Inorg. Chem., 42, 5143, **2003**.
- [15]-B. Keita, L. Nadjo, Mat. Chem. and Phys., 22, 77, **1989**.
- [16]-T. Baba, J. Sakai, H. Watanabe, Y. Ono, Bull. Chem. Soc., Jpn., 55, 2555, **1982**.
- [17]-T. M. Anderson, K. I. Hardcastle, N. Okun, C. L. Hill, Inorg. Chem., 40, 6418, **2001**.
- [18]-R. Contant, J. M. Fruchart, G. Hervé, A. Tézé, C.R. Acad. Sci. Ser. C., 278, 199, **1974**.

- [19]-M.Salem et E.M. Essassi, Bull. Soc. Chim., Bel., 94, 755, **1985**.
- [20]-J. N. Collie, J. Chem. Soc., 59, 617. **1891**.
- [21]-M. El Abbassi, B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron Lett*, 30, 7069, **1989**.
- [22]-(a)- B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, Synth. Commun, 20, 1579, **1990**.  
(b)- M. Amari, B. Nedjar-Kolli, J. Soc. Alg. Chim., 11(1), 77, **2001**.
- [23]-L. El Ghayati, Thèse de Doctorat, Université Mohammed V– AGDAL, Maroc, 37, **2012**.
- [24]-a) T. Okuhara, M. Misono, Adv. Catal., 41, 113, **1996**. b)N. Mizuno, M. Misono, Chem. Rev., 98, 199, **1998**.
- [25]-T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, Angew. Chem. Int. Ed., 43, 1566, **2004**.
- [26]-A. Dorehgirae, H. Khabazzadeh, K. Saidi, ARKIVOC, 303(vii), 2009.
- [27]-L. Nagarapu, M. Baseeruddin, S. Apuri, S. kantevari, Catal. Commun., 8,1729, 2007.
- [28]-a) B. Das, K. Laxminarayana, B. Ravikanth, B. R. Rao, J. Mol. Catal. A: Chem., 261, 180, **2007**. b) R. R. Nagawade, D. B. Shinde, Mendeleev Commun., 17, 299, 2007.
- [29]-a) Y. Bentarzi, S. Benadji, N. Bennaamane, C. Rabia, B. Nedjar-Kolli, RJPBCS., 4(1), 971, **2013**. b) M. Dabiri, S. Bashiribod, Molecules, 14, 1126, **2009**.
- [30]-M. Heravi, S. Sadjadi, H. Oskooie, R. Hekmatshoar, F. Bamoharram, J. Chin. Chem. Soc., 55, 843, **2008**.

## Conclusion générale

---

Le travail que nous avons entrepris a permis de dégager les points essentiels suivants :

Une bibliographie intensive sur les réactions de synthèse des benzodiazépines, nous a permis de mieux cerner les conditions opératoires liées à notre objectif.

La mise au point d'une méthode de synthèse des benzodiazépines par des réactifs peu coûteux et moins dangereux pour l'environnement.

Nous avons engagé une réaction impliquant le système énamine **2** dans le but d'accéder à des hétérocycles benzodiazépines. Les travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire nous ont permis non seulement d'étendre les techniques de synthèse au DHA mais aussi d'envisager une étude comparée sur l'activité du groupement CH<sub>3</sub> de l'acétyle du DHA vis-à-vis les différents acides utilisés. La réaction se fait en plusieurs étapes réactionnelles passant par la synthèse de l'énamine **2**.

Grâce à la réactivité versatile de l'énamine **2** due à la combinaison à la fois de sites nucléophiles et électrophiles, des réactions d'hétérocyclisation en **3** associant deux motifs hétérocycliques, pyrone et diazépine ont été réalisées. Ces synthèses ont été effectuées, en présence d'aldéhyde aromatique et catalyseur. Nous avons constaté que, relativement aux différents acides utilisés, les hétéropolyacides catalysaient efficacement la réaction de synthèse du noyau diazépine avec de bons rendements et en des temps plus courts.

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

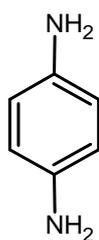
Ces travaux présentent un double intérêt pharmaco-chimique d'une part par la conception de nouveaux hétérocycliques susceptible biologiquement actifs et synthétiques d'autre part par le développement de nouvelles voies réactionnelles dans le domaine de la chimie hétérocyclique.

## II.2. Réactifs utilisés :

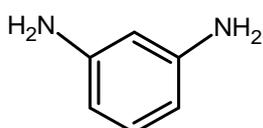
### II.2.1. Le phénylènediamine :

Le phénylènediamine est un réactif binucléophile susceptible de réagir avec les électrophiles pour donner divers hétérocycliques azotés, il est très utilisé en synthèse hétérocyclique.

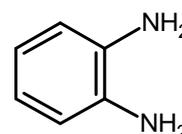
Il possède trois isomères [1] :



Paraphénylènediamine



Méthaphénylènediamine



Orthophénylènediamine

**Schéma II. 1** : les isomères de phénylènediamine.



**Figure II. 1**: photo représentant l'o-PDA.

### II.2.2. L'acide déhydroacétique :

L'acide déhydroacétique DHA et ses homologues hétérocycliques contenant le 4-hydroxy-2-pyrone, sont des composés souvent étudiés, cela est dû au fait que leurs utilisations en synthèse organique, et leurs propriétés biologiques intéressantes,

notamment leur activité croissante vis-à-vis des infections fongiques, bactérienne ainsi que leurs propriétés [2-4] catalytiques.

Cela a motivé notre étude pour la synthèse et la caractérisation structurale des molécules susceptible d'intérêt biologique en s'orientant sur la synthèse des 1,5-benzodiazépines, en utilisant l'acide déhydroacétique comme produit de départ.



**Figure II.2:** Le DHA.

### **II.2.2.1. Synthèse de l'acide déhydroacétique :**

L'acide déhydroacétique est un composé monocyclique à six chaînons renfermant un atome d'oxygène. Sa formule brute est de  $C_8H_8O_4$  [5] et correspond (Schéma II.2) :

a- à la polymérisation de quatre molécules de cétènes.

b- ou à une déshydratation de l'acide 2,4-diacétyl-3-oxo-butanoïque.

c- ou éventuellement à la condensation de l'acide de deux molécules de l'acétoacétate d'éthyle (en utilisant un catalyseur), et c'est la voie la plus utilisée ; mais en utilisant un acide comme catalyseur, l'auto condensation donne le : 4,6-diméthyl-2H-pyran-2-one-5-acide.

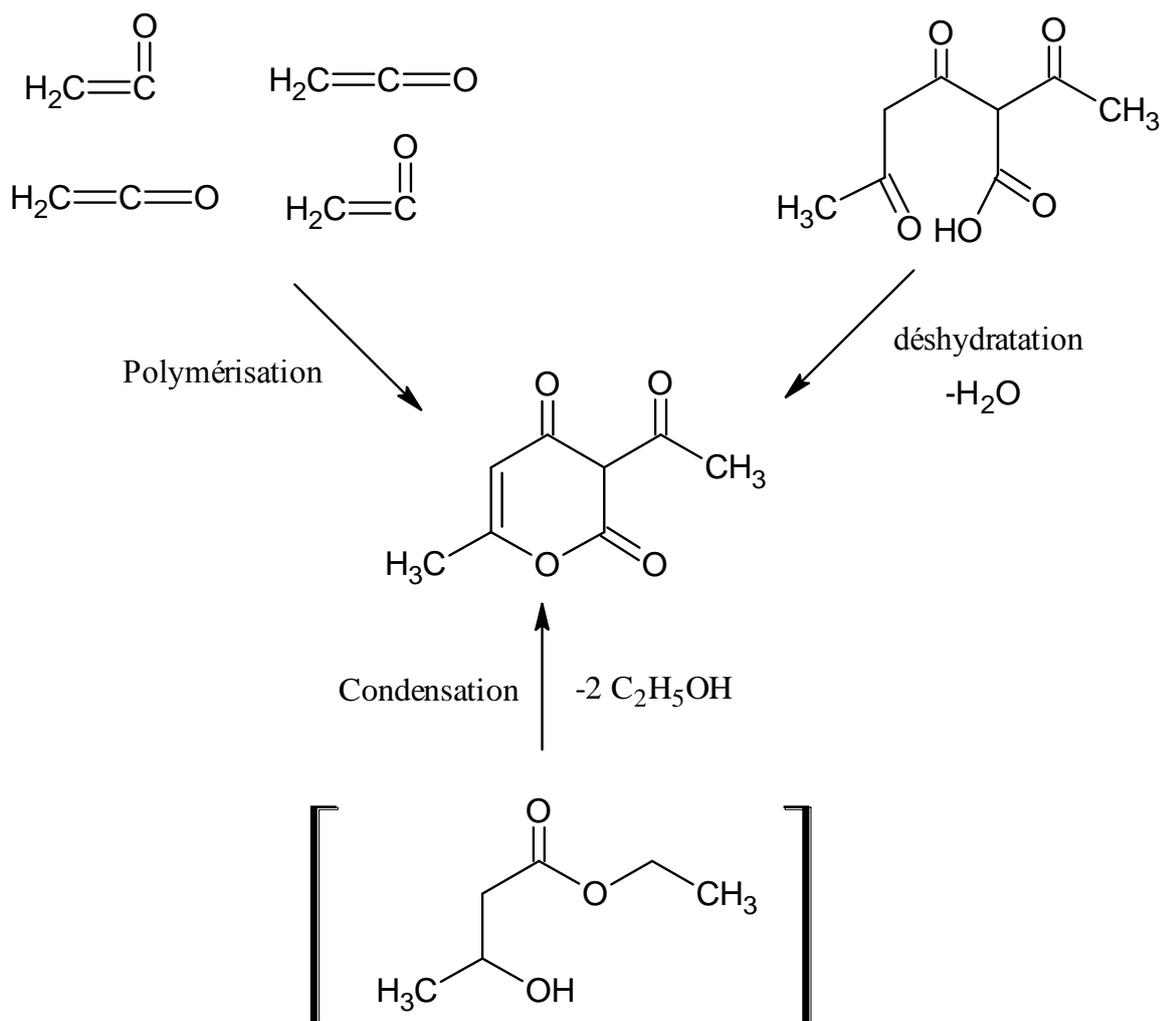
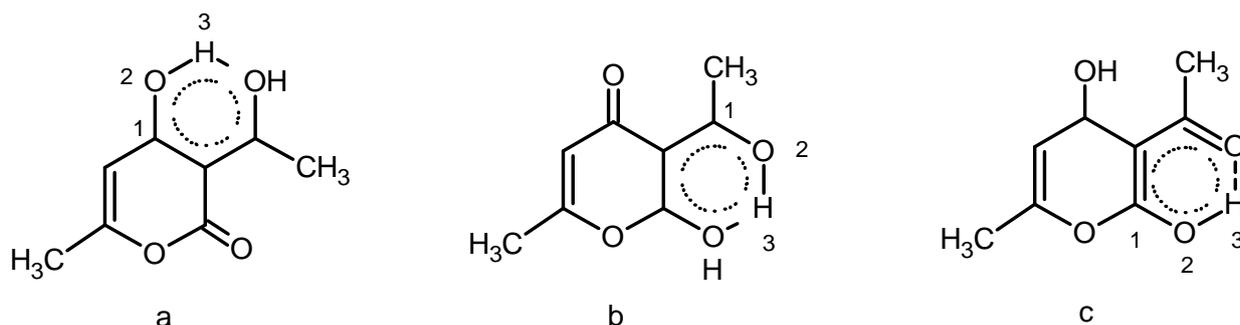


Schéma II. 2 : Schéma représentant les différentes voies de la synthèse de DHA.

### II.2.2.2. Structure de l'acide déhydroacétique :

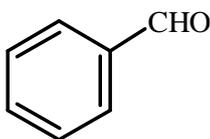
La structure (1) ou 3-acétyl-6-méthyl-2,4-dione-5-dihydropyran a été suggérée depuis longtemps [4]. On observe la position privilégiée de l'hydrogène en position 3 qui est entre trois groupements carbonyles permet envisager trois énoisations possibles : a, b, c, selon le (Schéma II.3), les protons des hydroxydes peuvent alors s'ioniser et donner à ce Composé un caractère acide, d'où son nom courant.



**Schéma II. 3:** Représentant les différentes structures possibles du DHA.

### II.2.5. Le benzaldéhyde :

Le benzaldéhyde (schéma II.4) est un composé organique, liquide à odeur d'amande amère, c'est le plus simple parmi les aldéhydes aromatiques. Le benzaldéhyde comme tous les aldéhydes aromatiques est très largement utilisé comme un réactif ou comme un produit de base et un intermédiaire dans les industries des parfums, pharmaceutique [6].

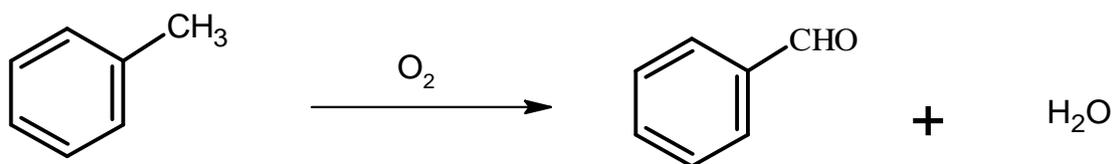


**Schéma II.4 :** La structure de benzaldéhyde.

#### II.2.5.1. Principes de production :

##### II.2.5.1.1. Préparation de benzaldéhyde d'après l'oxydation du toluène :

Le benzaldéhyde est préparé soit par l'oxydation du toluène en milieu acide (schéma II.5) [7] :



**Schéma II. 5:** synthèse de benzaldéhyde par l'oxydation de toluène.

### II.2.5.1.2. Préparation de benzodiazépine d'après l'hydrolyse de dichlorométhylbenzène [7] :

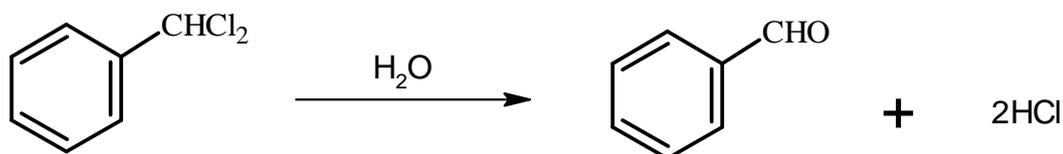


Schéma II. 6: Préparation de benzaldéhyde par l'hydrolyse de dichlorométhylbenzène.

### II.2.5.2. Principales sources d'exposition :

Le benzaldéhyde est présent dans diverses plantes qui le diffusent dans l'atmosphère, il constitue par exemple le principal constituant de l'arôme des aïrelles. Il est également présent dans certains fruits tels les pêches, le raisin, les fraises, les framboises [7].

## II.3.Méthodes de caractérisations :

### II.3.1.Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie sur couche mince est une méthode d'analyse qui est basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre en gel de silice ou une feuille semi rigide d'aluminium [8].

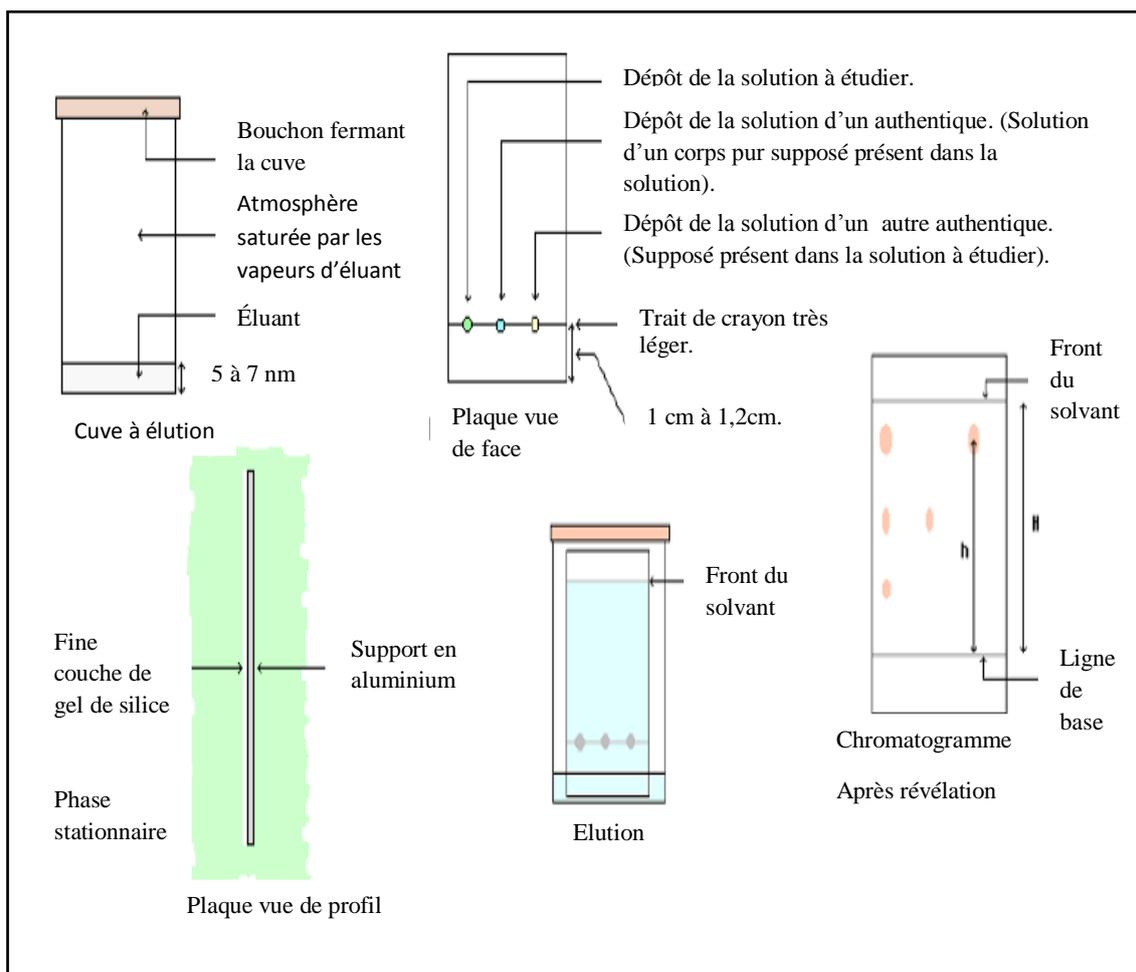
#### II.1.1.1. Principe de la CCM :

Le principal intérêt de la CCM est la séparation et l'identification rapide des composés d'un mélange. En contre partie, l'analyse est uniquement qualitative et ne permet pas le dosage d'un composé. La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice (phase stationnaire) déposée sur un support (Figure II.3). Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire (pipette Pasteur par exemple) à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant

l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle. L'éluant migre sur la plaque de silice par capillarité et entraîne les composés du mélange étudié. 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 :

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

Il y a plusieurs façons d'identifier les endroits où se trouvent les produits ainsi séparés : La plaque de chromatographie est lue directement si les composés sont visibles (colorés), ou placée sous une lumière UV si ils sont fluorescents. Ils peuvent également être révélés en pulvérisant un révélateur qui réagira chimiquement avec les produits (en les détruisant) et dont le résultat sera coloré. (Ex : une solution d'acide sulfurique puis chauffé dans une étuve) [9].



**Figure II. 3 :** Différentes étapes pour la préparation d'une plaque CCM.

### II.3.2. Spectrométrie moléculaire IR :

La spectroscopie infrarouge est une méthode d'analyse physico-chimique. Elle mesure simplement l'absorption des fréquences I.R par des composés organiques.

Le domaine infrarouge (IR) du spectre électromagnétique peut être divisé en trois régions selon les longueurs d'onde : le lointain IR entre 25 et 1000  $\mu\text{m}$  ( $4000 - 13000 \text{ cm}^{-1}$ ), le moyen IR entre 2,5 et 25  $\mu\text{m}$  ( $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ) et le proche IR entre 0,75 et 2,5  $\mu\text{m}$  ( $10 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ). Suivant ces régions, des phénomènes différents sont observés en spectroscopie IR. La figure II. 4 montre le Spectre électromagnétique de la lumière et le domaine IR. En lointain IR, se sont les rotations moléculaires qui sont étudiées, dans le moyen IR, les vibrations (et les rotations-vibrations), et dans le proche IR des vibrations plus complexes comme des harmoniques ou des combinaisons. Afin de

caractériser les structures moléculaires de nos produits, nous allons sonder les vibrations des molécules et travailler dans le moyen IR [10].

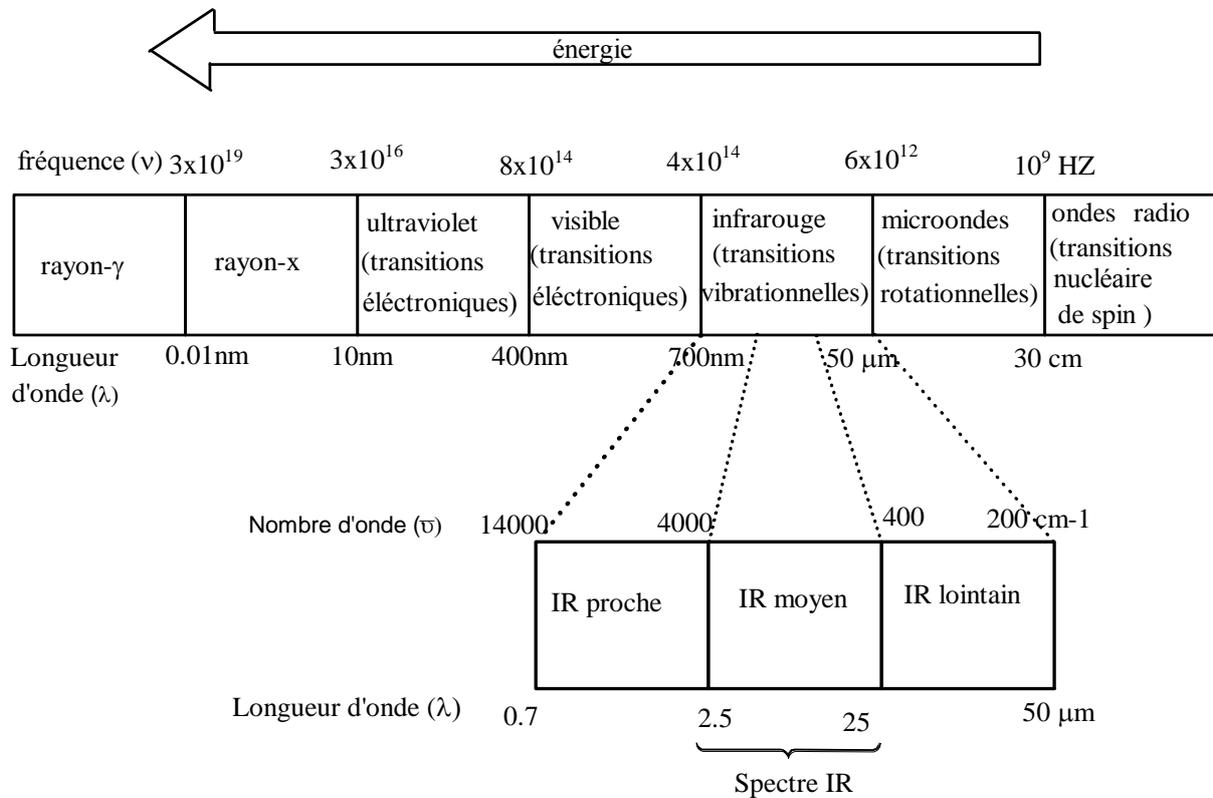


Figure II. 4 : Spectre électromagnétique de la lumière et domaine IR.

### II.3.2.1. Types de spectromètre IR :

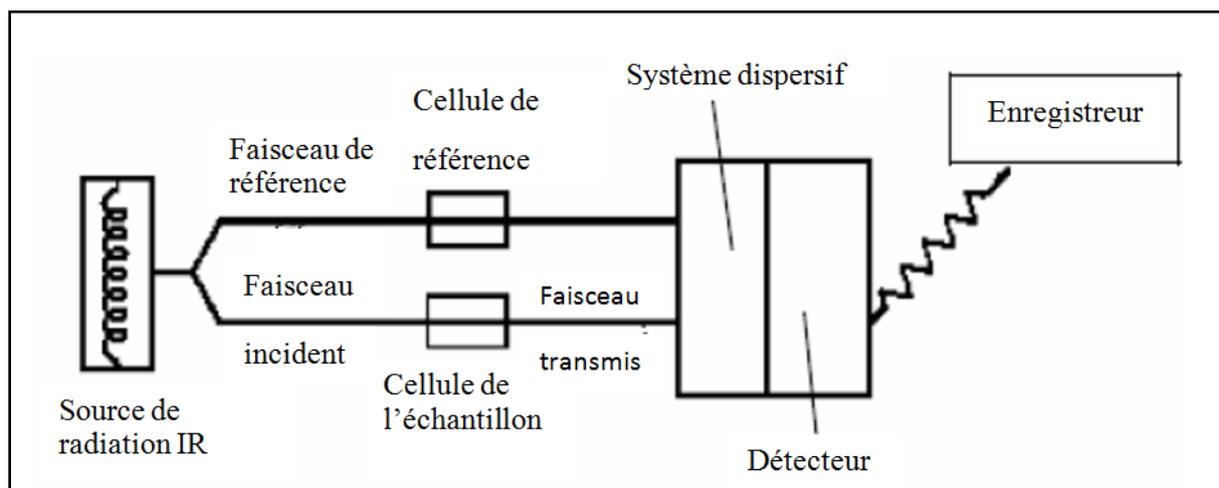
Il existe deux sortes de spectromètre IR:

Le spectromètre a balayage et le spectromètre a transformée de Fourier.

#### I.3.2.1.1. Spectromètre IR à balayage :

Un spectromètre IR à balayage est composé des éléments suivants :

- une source.
- l'échantillon.
- un système dispersif.
- un détecteur.

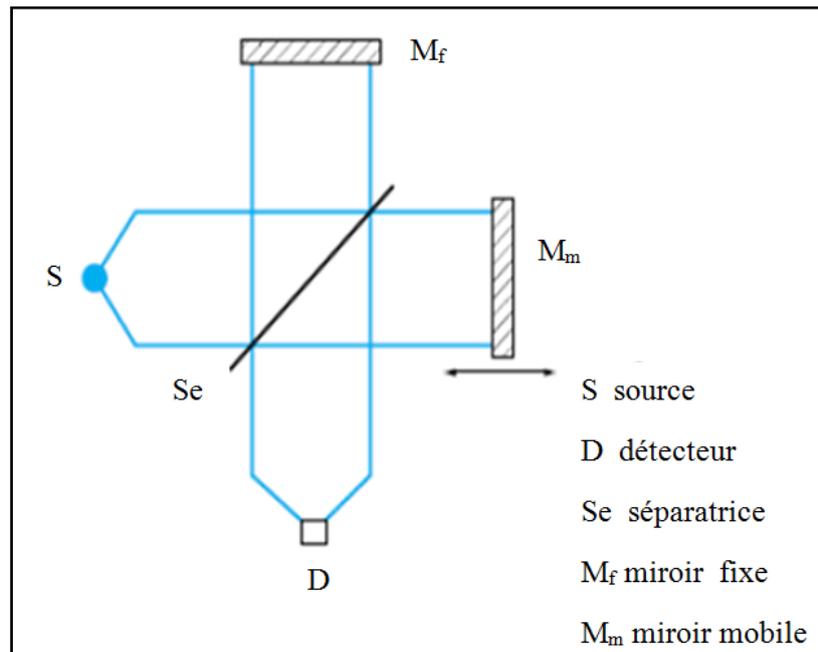


**Figure II.5 :** Schéma de principe d'un spectromètre IR dispersif.

### II.3.2.1.2. Spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) :

A l'origine la spectrométrie IR en mode dispersif est une technique très utilisée dans les laboratoires de synthèses pour identifier rapidement les fonctions des structures obtenues. Dans les années 80, l'apport de la transformée de Fourier (TF) couplé aux outils informatiques a donné une deuxième jeunesse à cette technique. En effet le développement des spectromètres à transformée de Fourier construits autour d'un interféromètre de type Michelson et d'un ordinateur, liés aux progrès de la technologie dans le domaine des détecteurs, de l'optique, de l'électronique et de la microinformatique, lui ont permis de devenir l'une des techniques industrielles d'analyse de routine les plus couramment utilisées (Dumas, 2003).

Un interféromètre de Michelson (Figure II.6) est formé de deux miroirs plans perpendiculaires dont l'un est fixe ( $M_f$ ) et l'autre est mobile ( $M_m$ ). Une lame semi-réfléchissante,  $S_e$ , appelée séparatrice, inclinée à  $45^\circ$  par rapport à la direction de propagation du rayonnement incident est placée au centre du montage. Dans le domaine spectral MIR (moyen infrarouge), la séparatrice est constituée d'une lame support en KBr et d'un film mince en germanium (Dalibart et Servant, 2000) [11]



**Figure II. 6:** Schéma d'un interféromètre de Michelson (Dalibart et Servant, 2000).

### Principe d'un Spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) :

La source émet un rayonnement polychromatique qui est envoyé dans un interféromètre de Michelson. Ce dernier est constitué d'une lame séparatrice qui permet d'envoyer une partie du faisceau vers un miroir fixe tandis que l'autre partie est envoyée vers un miroir mobile oscillant. Les deux faisceaux sont réfléchis à la surface des deux miroirs et se recombinaient sur le diviseur créant alors des interférences constructives ou destructives suivant la position du miroir mobile par rapport au miroir fixe. Le faisceau résultant passe ensuite à travers l'échantillon où il se produit une absorption sélective. L'énergie qui atteint le détecteur est donc la somme d'énergie des deux faisceaux. Le signal transmis au cours du temps par le détecteur est traduit sous forme d'interferogramme. Cet interferogramme est ensuite traité par transformée de FOURIER. C'est un processus mathématique permettant de décomposer un signal complexe, fonction du temps mais pas forcément périodique, en une somme de signaux simples de fréquences connues donc périodiques. Contrairement aux appareils à balayage à double faisceau, où le spectre de l'échantillon est obtenu directement par

différence entre les 2 trajets optiques (échantillon et milieu Ambient), en IRTF il est nécessaire de soustraire le spectre du milieu ambient (background) [12].



**Figure II. 7:** photo du spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) de types FT/IR-420 JASCO.

### II.3.3. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire :

La résonance magnétique nucléaire (RMN), dont les premiers travaux, vers 1945, sont dus aux physiciens Bloch et Purcell, est très vite devenue une méthode spectroscopique polyvalente irremplaçable dans divers secteurs de la chimie. 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, mais c'est surtout dans ce dernier

domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance. La meilleure méthode pour obtenir des renseignements structuraux sur les composés moléculaires, elle revêt donc une importance pratique toute particulière en chimie organique et en biochimie. Utilisée en complément des méthodes de spectroscopie optique et de la spectrométrie de masse, elle permet de préciser la formule développée, la stéréochimie et dans certains cas la conformation du composé étudié. Elle est devenue, pour ces raisons, une des techniques majeures d'étude aussi bien des structures moléculaires que des cristaux, dont on ne saurait se passer. La RMN a longtemps été considérée comme trop peu sensible pour être adaptée aux analyses environnementales. Cette situation est en voie de changer comme en témoigne l'existence de techniques couplées de chromatographie liquide ou d'électrophorèse avec la RMN [13].

### II.3.3.1. Les noyaux qui peuvent être étudiés par RMN :

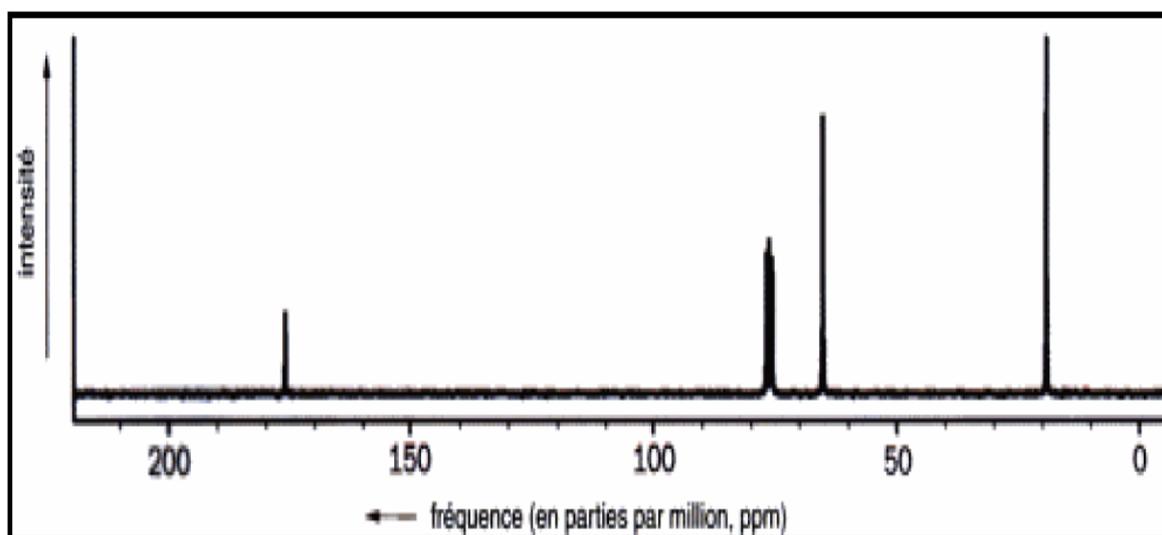
Un nucléide quelconque représenté par  ${}^A_ZX$  a un nombre de spin  $I$  non nul si les nombres  $Z$  de protons et  $A$  de nucléons ne sont pas tous les deux pairs.  ${}^1_1H$ ,  ${}^{13}_6C$ ,  ${}^{19}_9F$ ,  ${}^{31}_{15}P$ , ont par exemple, un nombre de spin  $I = 1/2$  tandis que  $I = 1$  pour  ${}^2_1H$  (deutérium D) ou  ${}^7_7N$ . Tous ces noyaux donneront un signal en RMN. En revanche, les noyaux  ${}^{12}_6C$ ,  ${}^4_2He$ ,  ${}^{16}_8O$ ,  ${}^{28}_{14}Si$ ,  ${}^{32}_{16}S$  auront un nombre de spin nul et ne pourront pas être étudiés par RMN. Dans l'ensemble, plus de la moitié des nucléides stables connus (au moins un isotope par élément) conduisent à un signal de RMN, mais la sensibilité varie énormément suivant les noyaux. Ainsi le proton, nom commun du noyau  ${}^1_1H$ , ou bien le  ${}^{19}_9F$ , sont plus faciles à détecter que le  ${}^{13}_6C$ , beaucoup moins sensible que le proton et qui ne représente que 1 % de l'élément carbone [13].

### II.3.3.2. Principe de fonctionnement d'un appareil de RMN :

La mesure de la fréquence de résonance des spins nucléaires de certains noyaux atomiques lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique intense, nous a permis d'étudier l'environnement chimique de ces atomes. Ces informations permettent d'identifier les molécules, de déterminer leur structure et d'étudier

certaines de leurs propriétés physiques (changement de conformation, de phase, solubilité, autodiffusion...) suivant ses étapes :

1. L'échantillon du composé inconnu est dissous dans un solvant convenable et placé dans un très fort champ magnétique. Tout noyau atomique ayant un spin nucléaire différent de zéro a maintenant différents niveaux d'énergie, le nombre exact des niveaux d'énergie dépendant de la valeur du spin nucléaire. Pour  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , il y a deux niveaux d'énergie.
2. L'échantillon est irradié par une courte impulsion de radio fréquence. Cela dérègle l'équilibre entre les deux niveaux d'énergie : certains noyaux absorbent de l'énergie et sont promus au niveau d'énergie supérieur.
3. Nous détectons alors l'énergie libérée par le retour des noyaux au niveau d'énergie inférieur en utilisant ce qui est essentiellement un récepteur radio sophistiqué.
4. Après un certain nombre de calculs, les résultats sont affichés sous forme d'un graphique de l'intensité (du nombre d'absorptions) en fonction de la fréquence [9].



**Figure II. 8 :** Spectre d'absorption en spectroscopie RMN.

### II.3.3.3. L'échantillon de référence (le tétraméthylsilane, ou TMS) :

Généralement le composé que nous utilisons comme échantillon de référence est habituellement le tétraméthylsilane, ou TMS. C'est du silane ( $\text{SiH}_4$ ) par la quelle tous les atomes d'hydrogène ont été remplacés par des groupements méthyle pour donner cette formule  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ . Les quatre atomes de carbone liés au silicium sont tous équivalents et, comme le silicium est plus électropositif que le carbone, ils sont riches en électrons (ou blindés), ce qui signifie qu'ils résonnent à une fréquence un peu inférieure à celle de la plupart des composés organiques [9].

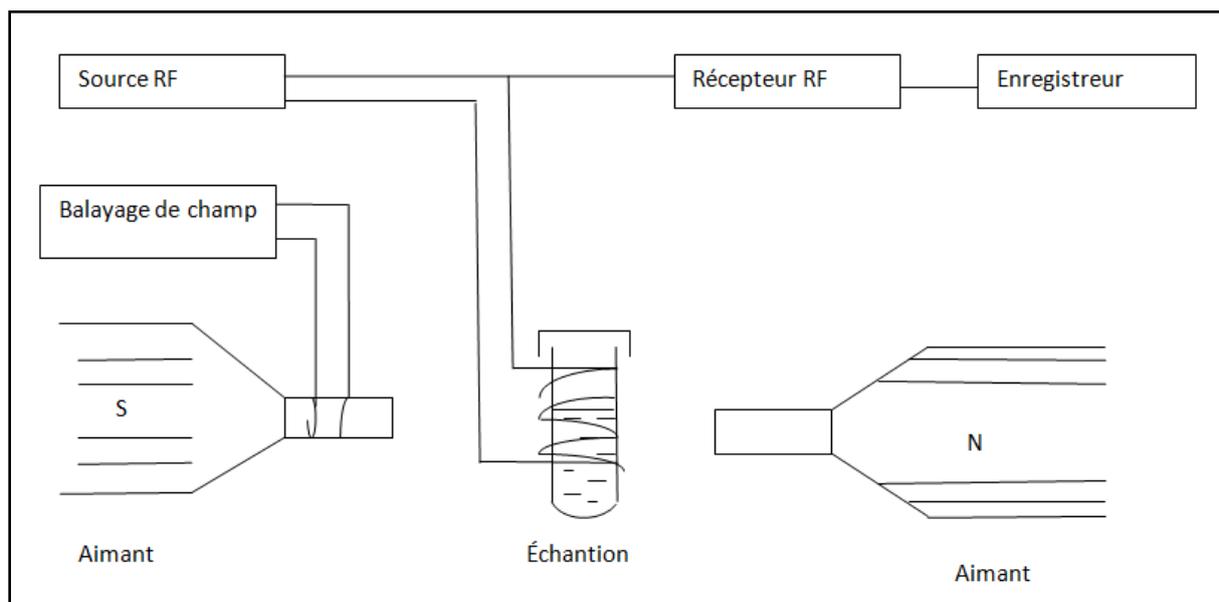
### I.3.3.4. Le déplacement chimique :

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 [qui a 12 protons équivalents magnétiquement et chimiquement] comme zéro.

Le déplacement chimique  $\delta$ , en partie par million (ppm), d'un noyau donné de notre échantillon est défini en termes de fréquence de résonance par [14] :

$$\delta = \frac{\text{Fréquence (HZ)} - \text{Fréquence TMS (HZ)}}{\text{Fréquence TMS (MHZ)}}$$

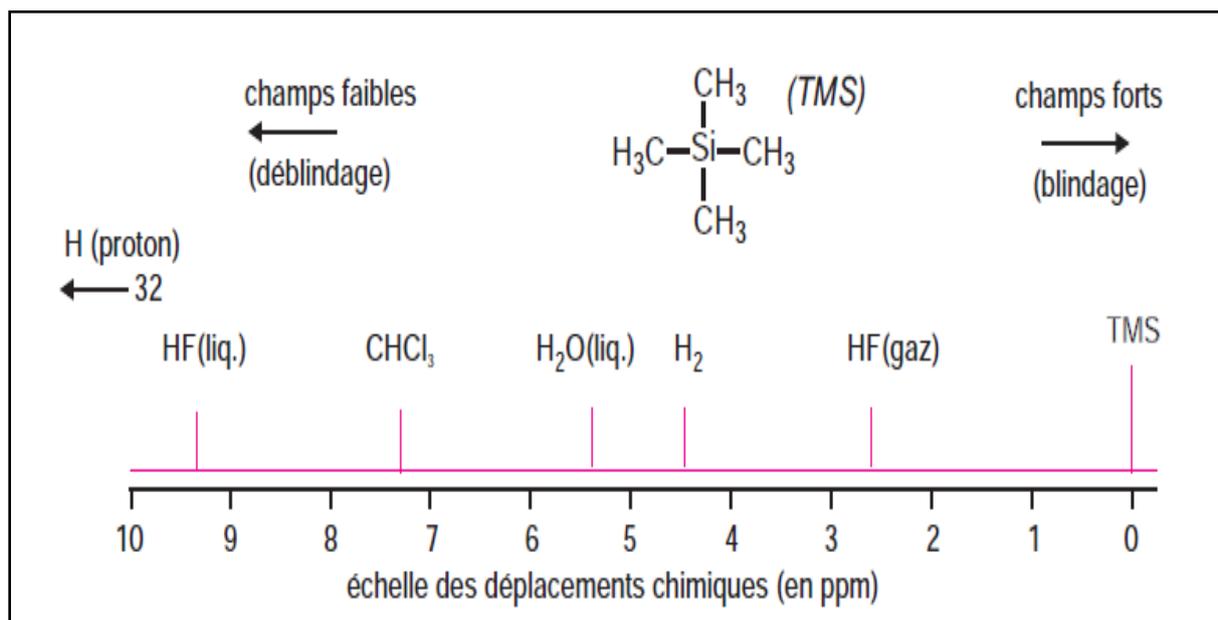
Pour la fréquence fondamentale (c'est-à-dire la force de l'aimant) de l'appareil de RMN, les signaux d'un échantillon donné apparaîtront toujours aux mêmes déplacements chimiques. Par définition, le TMS lui-même résonne à 0 ppm. Les noyaux de carbone de la plupart des composés résonnent à des déplacements chimiques plus élevés, normalement entre 0 et 200 ppm [9].



**Figure II.9 :** Schéma expliquant les différents constituants d'un spectromètre de RMN.

### II.3.3.5. Noyaux blindés ou déblindés :

En ce qui concerne la RMN, les molécules en solution diluée forment des entités indépendantes sans interaction entre elles. En revanche, au sein d'une molécule, l'environnement électronique et stérique de chaque noyau crée un rempart plus ou moins efficace qui le protège de l'effet du champ extérieur  $B_0$ . C'est l'origine du déplacement chimique. Plus cet effet d'écran est marqué, plus les noyaux sont dits blindés : il faut augmenter la valeur du champ  $B_0$  pour faire apparaître la résonance, du moins lorsqu'on se réfère à un appareil à onde continue fonctionnant à fréquence fixe. Si l'on regarde un spectre, on dira que les signaux situés à droite résonnent à champ fort, et, en corollaire, que les signaux à gauche correspondent à des noyaux déblindés et qu'ils résonnent à champ faible (Figure II.10) [13].



**Figure II.10 :** Déplacements chimiques de quelques composés en RMN du proton. Effets d'écran avec un appareil qui fonctionne à une fréquence fixe.



Figure II.11 :l'appareil de RMN de type Bruker avance 300 MHz.

**II.4. Référence bibliographique :**

- [1]-B. Daouda, Thèse de doctorat, Université Mohammed V-AGDAL, Maroc, **2013**.
- [2]-R. Atkins, G. Brewer, E. Kokot, G. M. Mockler and E. Sinn, *Inorg. Chem.*, 24, **1985**.
- [3] -Sasaki, D. Pujol and A. Gaudemer, *Inorg. Chim. Acta.*, 134,53, **1987**.
- [4]-T.L. Gilchrist (*Heterocyclic Chemistry*). 296, **1985**.
- [5]-J. H. Biliamen, C. M. Smith; *J. Amer. Chem.*, 74, 3174, **1952**.
- [6]-K. Lanasri, Mémoire de Magister, USTHB, Algérie, **2008**.
- [7]-M. Bisson, R. Diderich, C. Hulot, G. Lacroix, J. P. Lefevre, S. Leveque, H. Magaud, L. Malleret, S. Tissot, *INERIS.*, 5, **2005**.
- [8]-A. Konate, Thèse de Doctorat, Université de Bamako, Mali, **2013**.
- [9]-M. Toma Nardjes, Thèse de Doctorat, Université Constantine 1, **2013**.
- [10]-C. Daher, Thèse de Doctorat, Université de Pierre et Marie Curie, France, **2012**.
- [11]-A. Chikhoun, Mémoire de Magister, Université Mentouri Constantine, Algérie, **2011**.
- [12]-A. Camut, Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy I, **2009**.
- [13]-F. Rouessac, A. Rouessac, *Analyse chimique*, 6<sup>e</sup> édition, **2004**.
- [14]-A. Boukhari, spectroscopie, publications de l'université Badji mokhtar-Annaba.

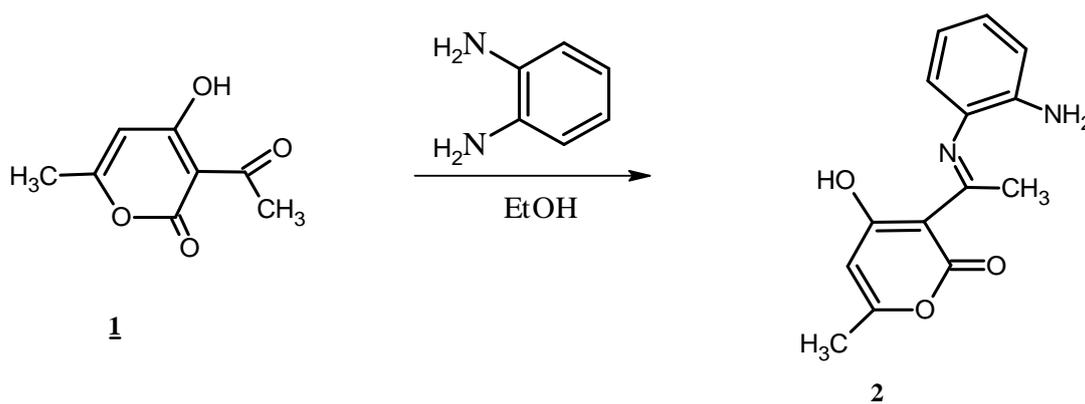
## *Chapitre III*

# *Synthèse de la 1,5- benzodiazépine en catalyse acide*

**III.1.Introduction :**

L'énaminone 2 de l'acide déhydroacétique 1 a été employée comme intermédiaire réactionnel dans la préparation de la 1,5-benzodiazépine. Cet énaminone 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.

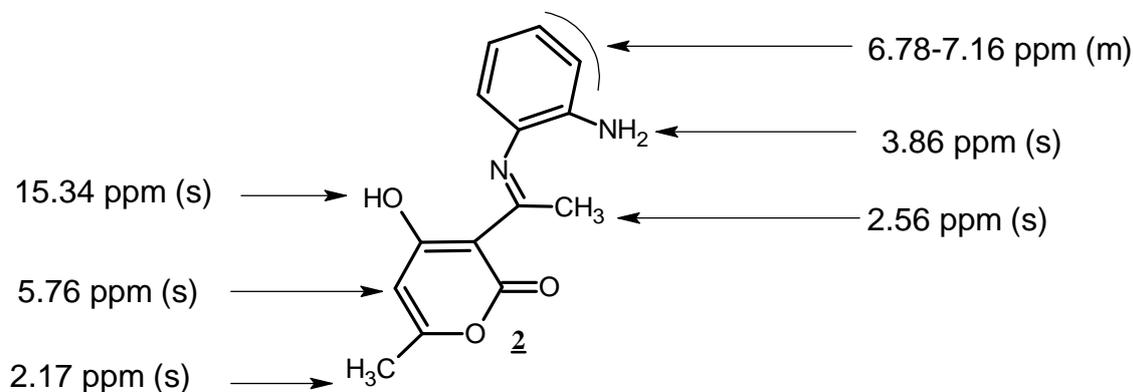
La séquence réactionnelle que nous avons définie ici consiste à préparer l'intermédiaire réactionnel 2, par action de la diamine (l'orthophénylènediamine) sur l'acide déhydroacétique (DHA). (Schéma III.1).



**Schéma III.1 : synthèse de l'intermédiaire imine 2**

**III.2. RMN du proton de l'intermédiaire 2 :**

Le produit 2 de la réaction a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  :



**Schéma III.2 :** le déplacement chimique d'imine 2.

L'analyse par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN $^1\text{H}$ ) montre la présence d'un signal à 15.43 ppm correspond au proton du groupement OH. Le proton caractéristique de =C-H apparaît à 5.76 ppm. De ce spectre on observe un pic vers 2.17 ppm correspondant aux protons du groupement méthyle de l'acétyle. Les trois protons liés au groupement méthyle montrent un signal à 2.56 ppm. Les deux protons liés au NH<sub>2</sub> indiquent la présence d'un signal à 3.86 ppm. Les protons liés aux noyaux aromatiques apparaissent dans l'intervalle 6.78-7.16ppm.

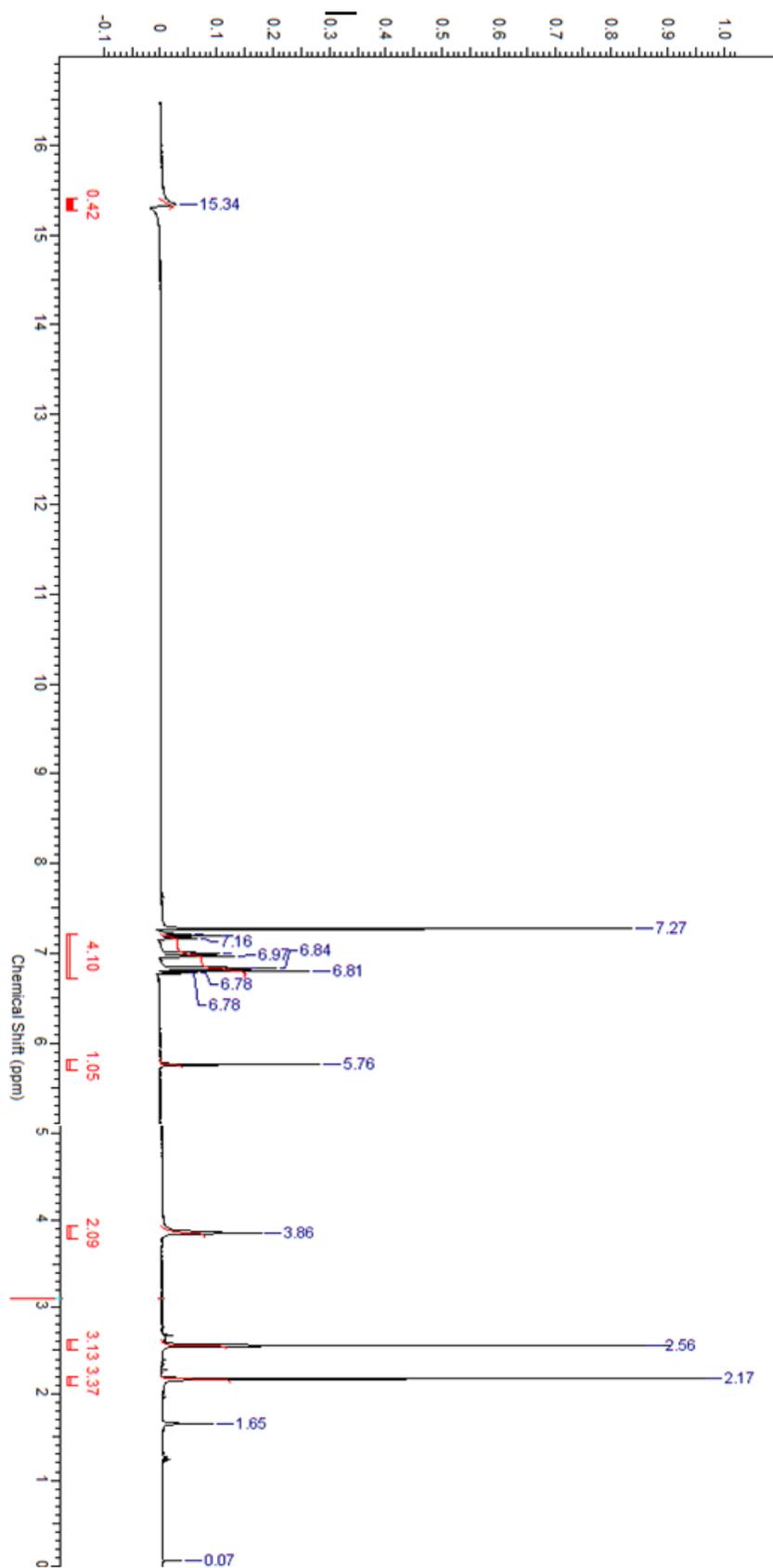


Figure III.1 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'intermédiaire **2**.

### III. 3. Stratégies de synthèse du noyau benzodiazépine :

Une voie d'accès directe de la benzodiazépine **3** au moyen d'une réaction de Mannich a été proposée. Cette dernière est d'utilisation courante en synthèse organique ; elle oppose un composé à un ou plusieurs hydrogènes mobiles à un aldéhyde et une amine primaire ou secondaire. Le composé engagé dans ce type de réaction comporte deux entités requises pour cette réaction, le groupe  $\text{NH}_2$  et l'hydrogène activé du groupement méthyle en position 7.

Le procédé de synthèse appliqué ici consiste à faire réagir les énamionones **2** avec le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de catalyseur dans le solvant à reflux, nous permettant d'isoler par filtration le produits **3** souhaités (recristallisation dans l'éthanol).

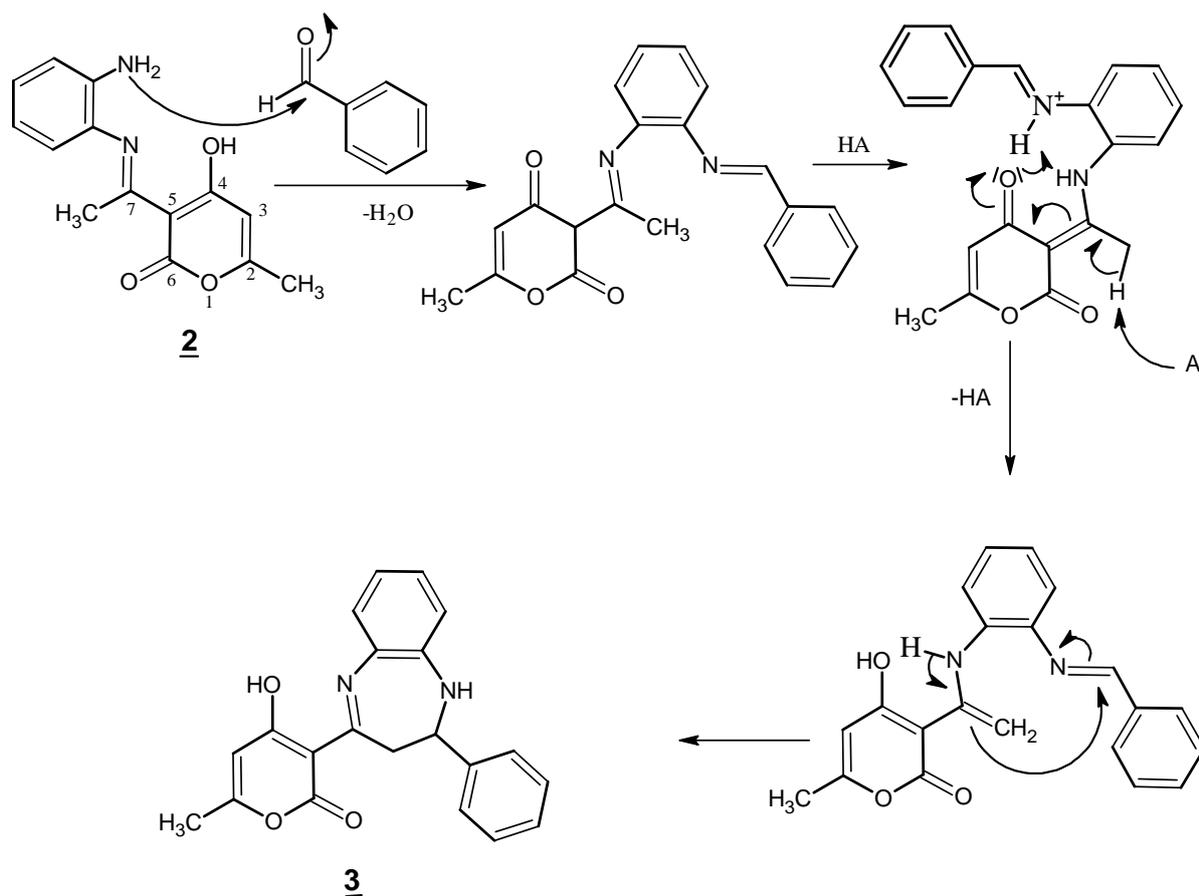


Schéma III.3 : Synthèse de la benzodiazépine.

Compte tenu de l'acide mis en jeu, on peut penser que la cyclisation s'est faite par l'interaction entre l'extrémité aldiminium (Ph-C=N-) d'une part et la fonction énamine d'autre part, comme le montre le schéma 3.

Cette hétérocyclisation en produit **3** montre clairement l'implication du CH<sub>3</sub> de l'acétyle dont la mobilité des atomes d'hydrogène par hyperconjugaison est évidente.

L'obtention du sel intervient après l'introduction du catalyseur HA dont l'espèce A<sup>-</sup> active l'hétérocyclisation. (Schéma III. 3)

Nous avons opéré les différentes synthèses en présence de différents catalyseurs. Avec les catalyseurs de type Keggin, nous avons constaté les meilleures conditions et obtenu les meilleurs rendements ; c'est pourquoi nous avons adopté les conditions de la réaction de Mannich catalysée par les hétéropolyacides (acide de Keggin).

#### III.4. Résultats :

Dans le but de déterminer l'efficacité relative des catalyseurs dans la synthèse de la 1,5-benzodiazépine, nous avons effectué ces réactions avec une série de catalyseurs de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Rhodium / carbone, Palladium 3% /carbone et les acide de Keggin (H<sub>3</sub>PMO<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) dans des différents solvants. (Tableau III.

1) Dans un premier temps, la réaction est effectuée dans le chloroforme, l'éthanol et le méthanol à température ambiante. Après une nuit de réaction, nous avons pu constater que les catalyseurs utilisés ne présentent pas d'activité ou une activité très modeste. La même réaction reprise sous chauffage à reflux dans l'éthanol a permis d'améliorer l'activité de ces catalyseurs, en conduisant aux produits attendus.

Tableau III.1: Synthèse de la 1,5-benzodiazépine **3** utilisant différents acides :

Réaction	Le catalyseur	La masse (g)	Le solvant	Temps	Rds (%)
R <sub>1</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2 gouttes	MeOH	13 h	8 %
R <sub>2</sub>			EtOH	8h et	32 %
R <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0,1213	EtOH	4h	68 %
R <sub>4</sub>		0,07	CHCl <sub>3</sub>	3h et 23 min	16 %
R <sub>5</sub>		0,07	EtOH	4h	48 %
R <sub>6</sub>		0,100	CHCl <sub>3</sub>	3 h	29 %
R <sub>7</sub>		0,100	EtOH	2h et 20 min	54 %
R <sub>8</sub>		0,13	EtOH	4h	79 %
R <sub>9</sub>		0,18	EtOH	2h et 30 min	94 %
R <sub>10</sub>		H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	0,15	CHCl <sub>3</sub>	3 h et 46 min
R <sub>11</sub>	0,2868		EtOH	3h et 31 min	42 %
R <sub>12</sub>	Ni/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,06	CHCl <sub>3</sub>	5h et 5 min	39 %
R <sub>13</sub>	Rhodium/ carbone	0,11	CHCl <sub>3</sub>	6 h	16 %
R <sub>14</sub>		0,08	EtOH	8 h	16 %
R <sub>15</sub>	Palladium 3% carbone	0,06	CHCl <sub>3</sub>	3 h	16 %

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les catalyseurs de type Keggin, le H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> à base de Molybdène, conduisant à des rendements qui dépassent les 90%. Le catalyseur à base de tungstène H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> et le catalyseur Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> offrent des rendements plus modestes mais restent tout de même actifs en catalyse.

Ces résultats indiquent que l'activité catalytique pour la synthèse des 1,5-benzodiazépine dépend de la composition du catalyseur. Ceci peut être attribué au

caractère oxydant des acides de Keggin. Ces catalyseurs sont connus pour leurs propriétés bifonctionnelles, acidité de Brønsted et propriétés oxydantes.

Étant donné que les meilleurs résultats en termes de temps de réaction et de rendement ont été atteints avec  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ , ce dernier a été sélectionné pour sa meilleure performance catalytique dans la synthèse du cycle diazépine.

Après l'achèvement des réactions, les mélanges résultant ont été extraits avec le chloroforme, séchés sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrés pour donner des produits bruts. La purification de ces produits a été effectuée par recristallisation.

Ces catalyseurs sont beaucoup plus solubles dans l'eau que dans les solvants organiques ; ils peuvent être récupérés presque quantitativement de la phase aqueuse.

### III.5. Détermination structurale :

On a déterminé la structure de BZD par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IRFT.

#### III.5.1. RMN $^1\text{H}$ :

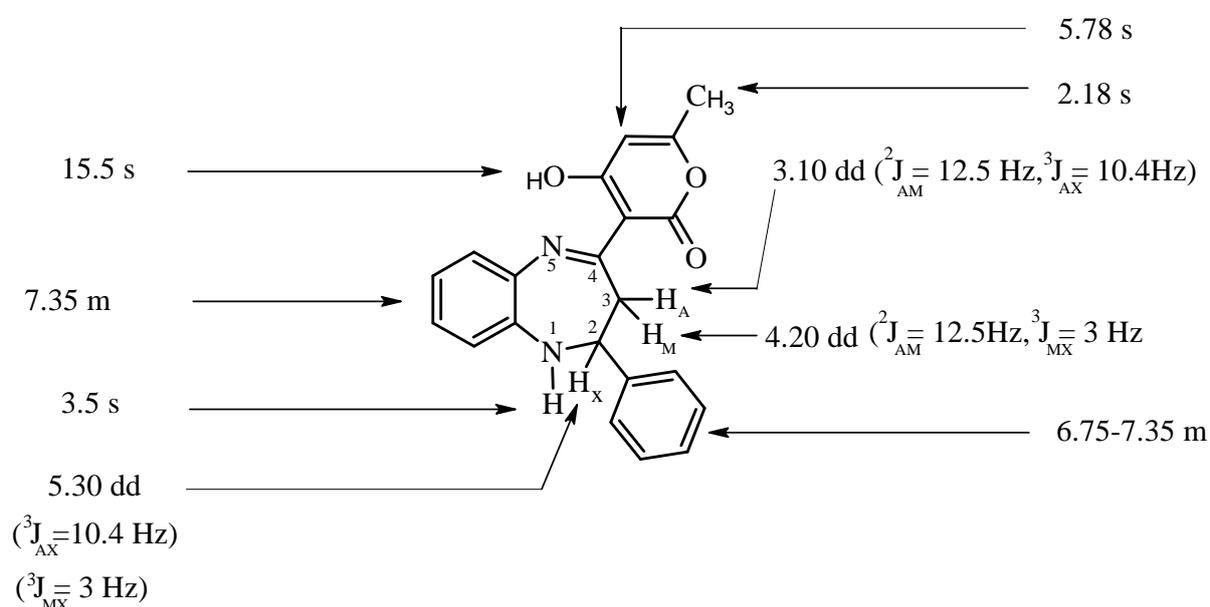


Schéma III. 4: Le déplacement chimique de la 1,5-benzodiazépine.

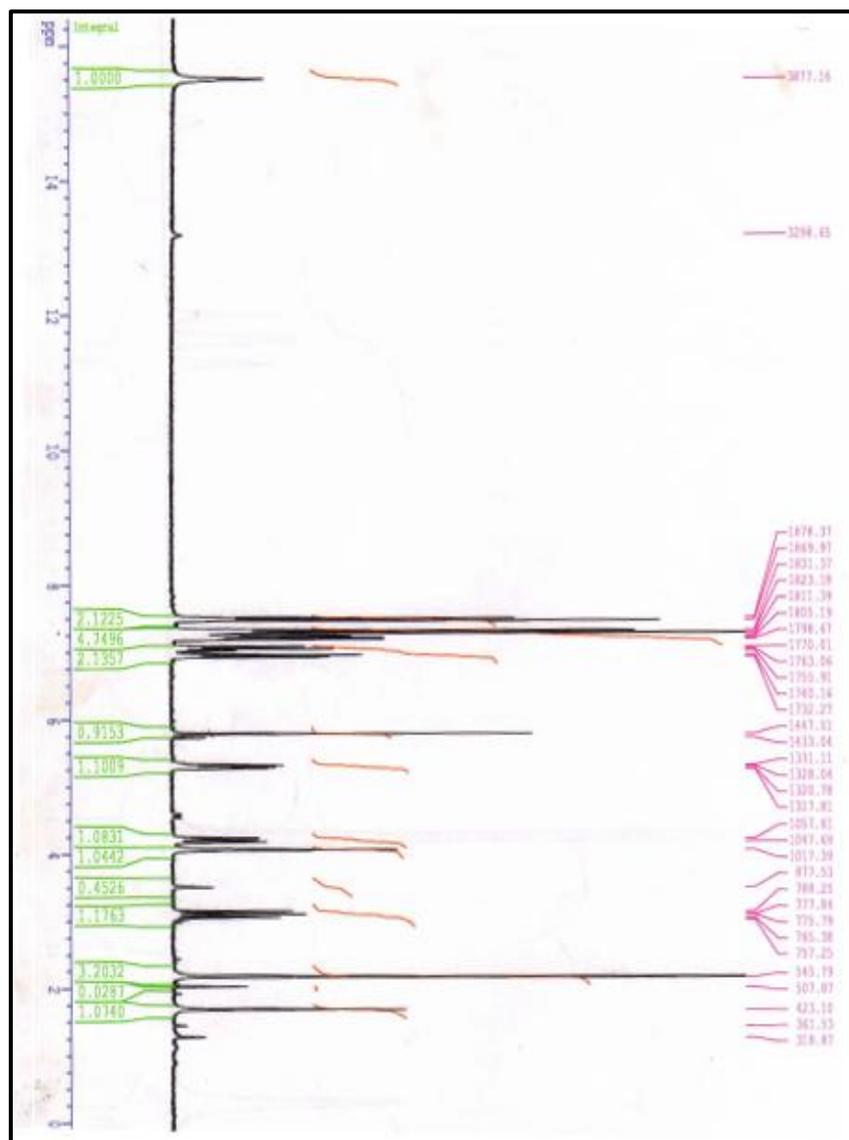


Figure III.2 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 1,5-benzodiazépine.

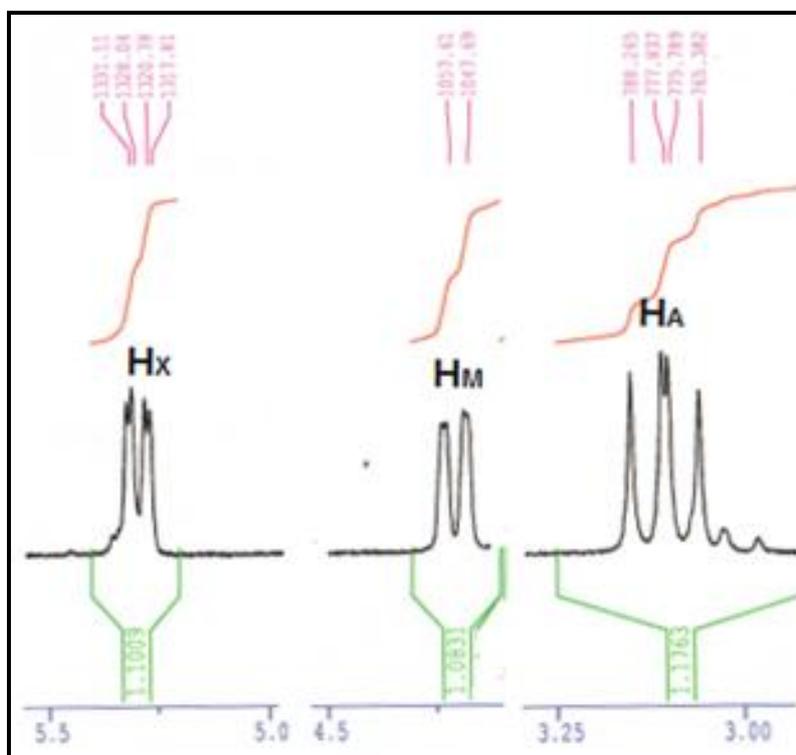
Tous les signaux sont en accord avec la structure **3**.

Cette structure est confirmée par les éléments suivants :

-La disparition du signal à environ 2.56 ppm attribuable aux protons du  $-\text{CH}_3$  du groupement énamine **2** dans la structure **3**.

- L'apparition d'un pic attribuable au proton d'azote (NH) en position 1 à environ 3.5 ppm.

- L'apparition de trois doublets dédoublés attribuables aux trois protons du cycle diazépine, qui couplent entre eux selon un système AMX pour la structure **3** qui résonnent à 3.10, 4.20 et 5.30 ppm.



### III.5.2. RMN $^{13}\text{C}$ :

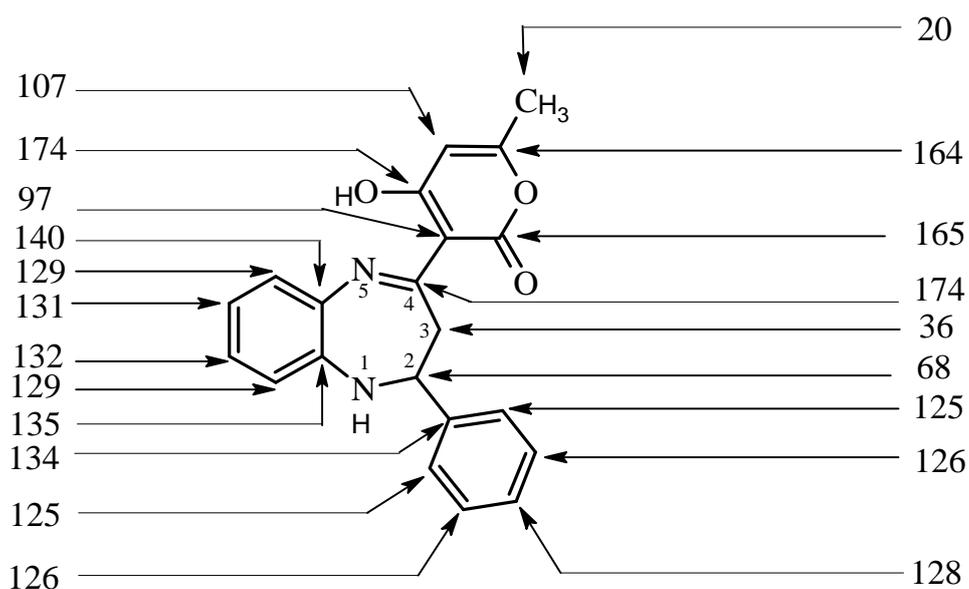


Schéma III.5 : Le déplacement chimique de la 1,5-benzodiazépine.

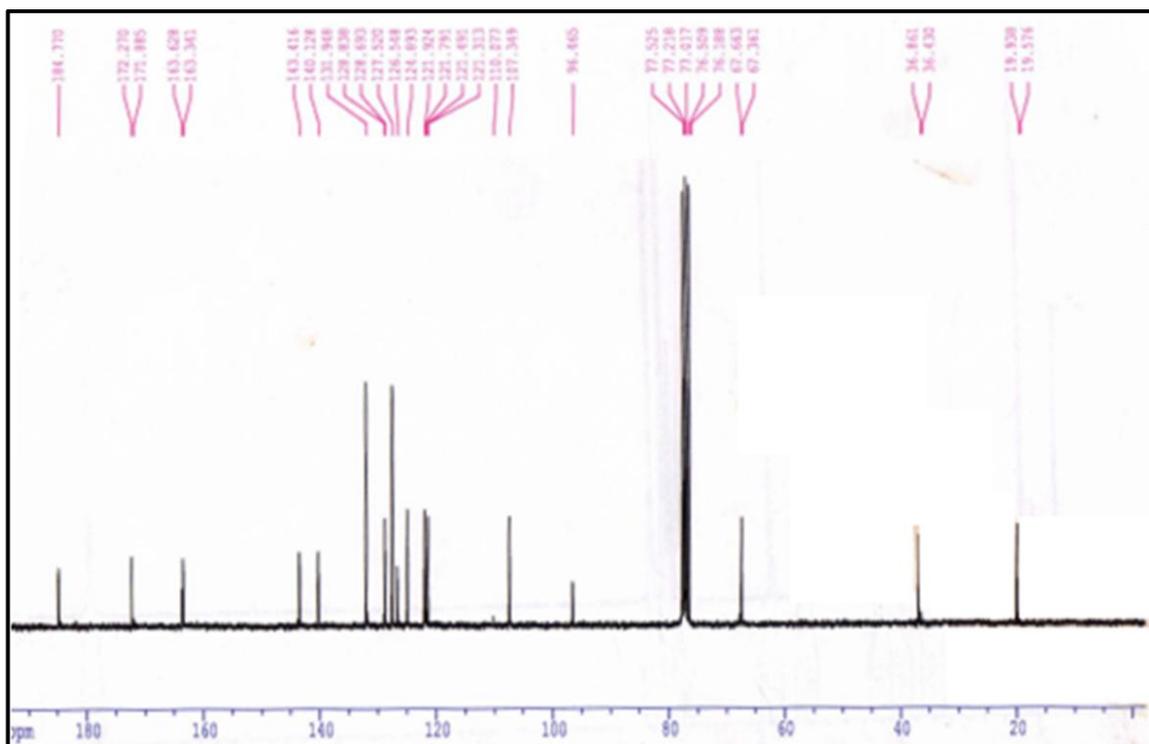


Figure III.4 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 1,5-benzodiazépine.

On remarque particulièrement la disparition du pic habituellement observé à environ 36 ppm attribuable au carbone du méthyle en  $\alpha$  de l'imine dans **2**, et l'apparition de nouveaux pics aux environs de 36 et 174 ppm pour **3**, compatibles respectivement avec les carbonnes C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> du cycle diazépine.

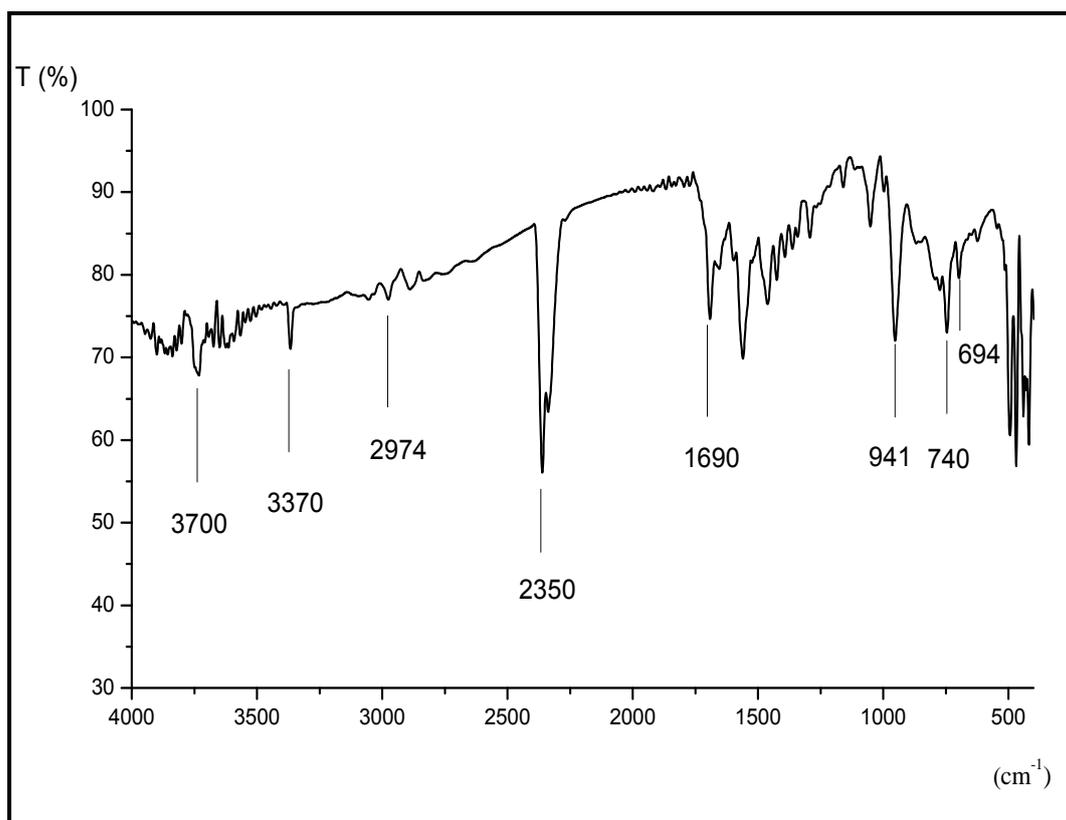
## III.5.3. IRTR :

Le tableau III.2 rassemble les valeurs théoriques des bandes de vibration correspondantes aux régions spectrales dans le domaine infrarouge situé entre  $400\text{ cm}^{-1}$  et  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

Liaison	Nombre d'onde Théorique ( $\text{cm}^{-1}$ )
C=O	1680-1720
O-H lié	3200-3450
O-H libre	3600-3700
C=N	2200-2260
N-H	3300-3500
C-H	2850-3000
Noyau aromatique mono-substitué	$770-730\text{ cm}^{-1}$ et $710-690\text{ cm}^{-1}$

Nous avons caractérisés nos produits par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IR-TF). Les spectres obtenus sont illustrés sur les figures.

Tous les spectres IR confirment la structure proposée pour les différentes réactions utilisés. Ces spectres montrent la présence des bandes de vibration situées à  $1690\text{ cm}^{-1}$  et à  $2350\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques respectivement des groupements C=O et C=N. De ce spectre la bande apparaissant à  $2974\text{ cm}^{-1}$  indique la présence d'une liaison d'élongation de C-H et confirme la structure de la BZD synthétisé, la bande existant à  $3370\text{ cm}^{-1}$  confirme la bande de vibration de C-N, la bande visible à  $3700\text{ cm}^{-1}$  est significative à une fonction OH libre. La fréquence à  $740\text{ cm}^{-1}$  montre l'existence d'un noyau benzénique



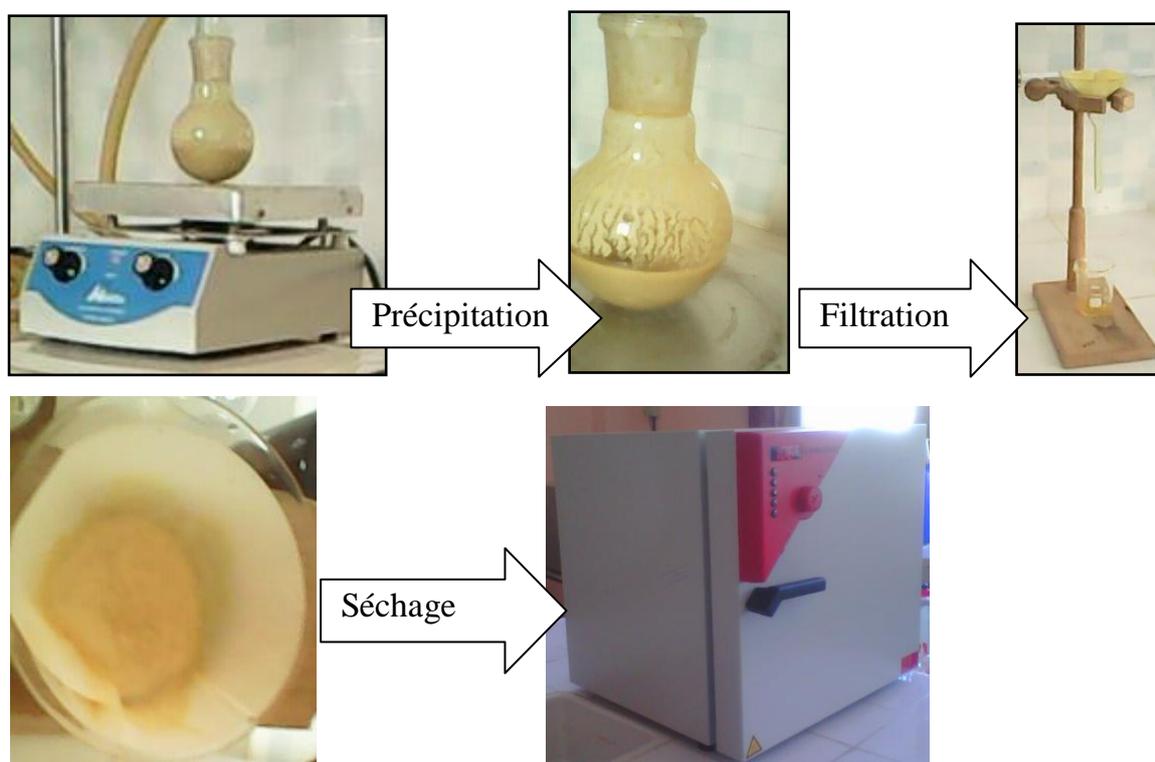
**Figure III.6** : Spectre de la 1,5-benzodiazépine obtenu à partir de la réaction R<sub>9</sub>.

### III.6. Conclusion :

L'étude expérimentale effectuée dans cette partie du travail nous a conduit à arriver de synthétiser une molécule de la 1,5-benzodiazépine par des produits de départ moins coûteux (O-PDA et DHA). Cette étude nous a permis aussi de comparer l'activité catalytique des différents catalyseurs utilisés et sélectionner le meilleur catalyseur ( $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ) en concentrant sur le temps et le rendement.

**Partie expérimentale :****-Procédé de préparation de l'intermédiaire 2:**

Dans un ballon de 100ml on introduit 0,56 g de DHA (0.003 mol) et 0,36 g d'o-PDA en ajoutant 10ml d'éthanol (méthanol). La solution est portée sous l'agitation magnétique à froid pendant 3 h .Après une diminution du volume de l'éthanol, un solide jaune précipite ce dernier doit filtrer (Figure 1) et séché dans une étuve à 60 °C.



**Figure 1:** Préparation de l'intermédiaire 2.

**-Procédé de synthèse de la 1,5-benzodiazépine :**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant (Figure 2), on introduit successivement 0,258 g ( $10^{-3}$  mol) de l'intermédiaire 2 et 0,11g de benzaldéhyde dans 10ml de solvant (EtOH, MeOH,  $\text{CHCl}_3$ ) puis on les ajoute une quantité de catalyseur ( $\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Palladium, Rhodium,  $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) comme il est indiqué dans le tableau1 .Le mélange réactionnel est porté à une température de 80 °C

sous agitation. Le chemin réactionnel est suivi par CCM. On note le temps jusqu'à l'apparition d'une précipitation stable à ce moment la on filtre le produit puis on le sèche dans une étuve à une température entre 50 et 60 °C.



**Figure 2** : Le montage de l'expérience.



# ***CONCLUSION GENERALE***

## Conclusion générale

---

Le travail que nous avons entrepris a permis de dégager les points essentiels suivants :

Une bibliographie intensive sur les réactions de synthèse des benzodiazépines, nous a permis de mieux cerner les conditions opératoires liées à notre objectif.

La mise au point d'une méthode de synthèse des benzodiazépines par des réactifs peu coûteux et moins dangereux pour l'environnement.

Nous avons engagé une réaction impliquant le système énamine **2** dans le but d'accéder à des hétérocycles benzodiazépines. Les travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire nous ont permis non seulement d'étendre les techniques de synthèse au DHA mais aussi d'envisager une étude comparée sur l'activité du groupement CH<sub>3</sub> de l'acétyle du DHA vis-à-vis les différents acides utilisés. La réaction se fait en plusieurs étapes réactionnelles passant par la synthèse de l'énamine **2**.

Grâce à la réactivité versatile de l'énamine **2** due à la combinaison à la fois de sites nucléophiles et électrophiles, des réactions d'hétérocyclisation en **3** associant deux motifs hétérocycliques, pyrone et diazépine ont été réalisées. Ces synthèses ont été effectuées, en présence d'aldéhyde aromatique et catalyseur. Nous avons constaté que, relativement aux différents acides utilisés, les hétéropolyacides catalysaient efficacement la réaction de synthèse du noyau diazépine avec de bons rendements et en des temps plus courts.

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

Ces travaux présentent un double intérêt pharmaco-chimique d'une part par la conception de nouveaux hétérocycliques susceptible biologiquement actifs et synthétiques d'autre part par le développement de nouvelles voies réactionnelles dans le domaine de la chimie hétérocyclique.