

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université  
Ziane Achour de Djelfa

جامعة زيان عاشور بالجلفة

Faculté des Sciences et de la Technologie

كلية العلوم و التكنولوجيا

## Mémoire pour l'obtention du diplôme de Magister

Spécialité : Chimie Organique Appliquée des Substances Naturelles

### Thème

# SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DES 1,5-BENZODIAZEPINES PAR DEUX METHODES

Présenté par : **Mr Mustapha BRADAI**

Devant le Jury composé de :

<b>Mr. A. CHOUKRI</b>	<i>Professeur à l'Université de Djelfa</i>	<i>Président</i>
<b>Mr. M. AMARI</b>	<i>Maitre de Conférences à l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene USTHB</i>	<i>Rapporteur</i>
<b>Mr. B.M. LAHRECHE</b>	<i>Professeur à l'Université de Djelfa</i>	<i>Examineur</i>
<b>Mr. M. BENALIA</b>	<i>Maitre de Conférences à l'Université de Laghouat</i>	<i>Examineur</i>
<b>Mr. M. FODILI</b>	<i>Maitre de Conférences à l'Université de Djelfa</i>	<i>Examineur</i>

# *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire à*

➤ *Mes chers parents ;*

➤ *Mes frères et soeurs*

➤ *Toute ma famille ;*

➤ *Mes amis.*

# Remerciements

Ce mémoire a été réalisé au niveau du *Laboratoire de Chimie Organique Appliquée des Substances Naturelles* de l'*Université Ziane Achour Djelfa* sous la direction de Monsieur **M. AMARI**, Maître de conférences à l'*Université Sciences et Technologie Houari Boumediene USTHB*, Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour son aide et ses qualités scientifiques et humaines. Il était et il restera un exemple que je m'efforcerai de suivre tout au long de ma carrière scientifique.

Un hommage particulier à Monsieur **M. FODILI**, Maître de conférences à l'*Université Ziane Achour de Djelfa*, pour ses précieux conseils, ses encouragements et son aide afin, de finaliser ce travail.

Je souhaite remercier Monsieur le Professeur **A. CHOUKRI**, Recteur de l'*Université Ziane Achour de Djelfa*, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de mémoire ainsi que Messieurs **B.M. LAHRECHE**, Professeur à l'*Université Ziane Achour de Djelfa*; **M. BENALIA**, Maître de conférences à l'*Université Amar Tlidji de Laghouat* et **M. FODILI**, Maître de conférences à l'*Université Achour de Djelfa*; qui ont accepté d'être des examinateurs de ce mémoire.

Je souhaite remercier vivement Mr **M. BALTAS**, Professeur et Directeur du *Laboratoire de Synthèse et Physicochimie de Molécules d'intérêt Biologique de l'Université Paul Sabatier, Toulouse*, Mr **P. HOFFMANN**, Professeur, *Laboratoire de Synthèse et Physicochimie de Molécules d'intérêt Biologique de l'Université Paul Sabatier, Toulouse* et Mr **B.GARRIGUES**, Professeur, *Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée de l'Université Paul Sabatier, Toulouse*.

Je suis très reconnaissant à Mr. **A. KERRIS**, Directeur Général du *Centre de Recherche Nucléaire de Birine CRNB* et Mr. **A. BENAAZA** Secrétaire Général du *Centre de Recherche Nucléaire de Birine CRNB*, je leur témoigne toute ma gratitude pour leur aide tout au long de mes études post-graduées.

Que mes collègues du département de chimie des réacteurs du Centre de Recherche Nucléaire de Birine CRNB particulièrement : Mr **M.N. BOUCHERIT**, Maître de Recherche et Chef du *Département Chimie des Réacteurs*, Mr **A. BOUZIDI** Chargé de Recherche, Mr **F. REBHI**, Attaché de Recherche et Mr **F. ARBAOUI** Attaché de Recherche, trouvent ici mes sincères remerciements.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à finaliser ce travail.

## *Liste des abréviations*

<b>TAL</b>	: Tri Acetic Lactone
<b>DHA</b>	: Acide dehydroacétique
<b>DME</b>	: 1,2-diméthoxyéthane
<b>GABA-<math>\alpha</math></b>	: Acide $\gamma$ -amino butyrique
<b>CNS</b>	: Système Nerveux Central
<b><i>o</i>-PDA</b>	: <i>o</i> -phénylène diamine
<b>POM</b>	: Polyoxometalate
<b>APTS</b>	: Acide <i>p</i> -toluène sulfonique
<b>NBS</b>	: N-bromosuccinimide
<b>RT (rt)</b>	: Room Temperature (Température ambiante)
<b>PFC</b>	: Perfluro carbone
<b><i>p</i>-TsOH</b>	: Acie <i>p</i> -toluène sulfonique
<b>DMFDMA</b>	: Diméthylformamide diméthylacétal
<b>PBBS</b>	: Poly( <i>N,N'</i> -dibromo- <i>N</i> -ethyl-benzene-1,3-disulfonamide)
<b>TBBDA</b>	: <i>N,N,N',N'</i> -Tetrabromobenzene-1,3-disulfonamide
<b>DCE</b>	: Dichloro éthane
<b>PPTS</b>	: Pyridinium- <i>p</i> -toluene sulfonate
<b>TFA</b>	: Acide trifluoroacétique

## Résumé :

Le présent travail développe des méthodes de synthèse d'hétérocycles du type pyrano-1,5-benzodiazépine à partir de l'acide dehydroacétique, une 2-pyrone hydroxylée, par deux voies différentes à savoir la synthèse à multiples étapes et la synthèse en une seule étape dite réaction *in One-pot*

Nous avons élaboré, en premier lieu, un plan de synthèse sur la base des travaux déjà réalisés, étayé d'une étude bibliographique actualisée dans le but d'obtenir les structures benzodiazépines dans des conditions opératoires simples

Les structures 1,5-benzodiazépines obtenues ont été soumises à des réactions de fonctionnalisation en les opposant au DMF-DMA, un aldéhyde masqué plus réactif que les aldéhydes, dans le but d'obtenir des structures bicycliques susceptibles de posséder un intérêt biologique éventuel.

L'exploitation des deux méthodes de synthèse nous a permis, après une étude comparative, d'effectuer une évaluation économique (gain d'énergie, de temps et réduction de moyens matériels et solvants), c'est-à-dire, rechercher les conditions optimales d'accès aux structures benzodiazépines désirées.

**Mots clés :** Acide dehydroacétique, pyrano-1,5-benzodiazépine, Réaction multi-étapes, Réaction *in one-pot*, Fonctionnalisation.

## ملخص:

تقدم هذه الأطروحة طرق الحصول على مركبات حلقيّة غير متجانسة من صنف بيرانو-5،1-بنزوديازيبين إنطلاقاً من حمض ديهيدروأستيك، مركب 2-بيرون هيدروكسيلي، بطريقتين مختلفتين، يتعلق الأمر بالتفاعل متعدد المراحل و التفاعل ذي المرحلة الواحد.

قمنا في البداية بعمل دراسة منهجية بالأعتماد على ما استكمل من دراسات في هذا المجال و دعمنا ذلك بدراسة مستفيضة لأحدث المراجع ذات الصلة بموضوع بحثنا من أجل الحصول على مركبات بنزوديازيبين شروط تفاعلية بسيطة تم إخضاع 5،1-بنزوديازيبين المحصل عليه لتفاعل توظيف مع ألدهيد DMF-DMA أكثر تفاعلية من أجل تخليق هيكل bicyclo قد يحتوي على فاعلية بيولوجية محتملة.

لقد تم إخضاع الطريقتين لدراسة مقارنة بغرض تقييم النتائج المترتبة عنهما (إقتصاد في الطاقة و المذيبات، خفض في مدة التفاعل، تجهيزات أقل...) من أجل الخروج بأفضل الشروط التفاعلية الممكن استعمالها للحصول على مركبات البنزوديازيبين

**الكلمات المحورية:** حمض ديهيدروأستيك، بيرانو-5،1-بنزوديازيبين، التفاعل متعدد المراحل، التفاعل ذي المرحلة الواحدة، تفاعل توظيف.

## Abstract:

This work develops the synthesis methods of heterocycles structures of pyrano-1,5-benzodiazepine type using dehydroacetic acid, a hydroxylated 2-pyrone, as starting material by two different ways, in fact, the synthesis with multiple steps and the synthesis in one step known as *in One-pot* reaction.

We developed, a synthesis plan on the basis of work already completed, supported of an up of date bibliographical study in order to get the 1,5-benzodiazepines structures under simple operating conditions

The 1,5-benzodiazepines structures were subjected to a functional transformation reaction by opposing them to the DMF-DMA, a more reactive aldehyde, with an aim of obtaining bicyclic structures likely to have a possible biological interest.

The exploitation of these two synthesis methods has enabled to us, after a comparative study, to carry out an economic evaluation (less energy and solvent consuming, reaction time reduction, simple devices...), with the intention to establish the optimum conditions to access to the targeting benzodiazepine structures.

**Key words:** Dehydroacetic acid, Pyrano-1,5-benzodiazepine, Multi-steps reaction, In one-pot reaction, functional transformation.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>CHAPITRE I:</b> Mise au point bibliographique.....	3
I.1. 2- Pyrones .....	4
I.2. Acide déhydroacétique (Tetra Acetic Lactone, DHA) .....	5
I.2.1. Action des Amines sur l'acide déhydroacétique 1.....	7
I.3. Benzodiazepines .....	12
I.3.1. Synthèse des 1,4-benzodiazépines .....	13
I.3.2. Synthèse des 1,5-benzodiazépines .....	14
<b>CHAPITRE II :</b> Synthèse et fonctionnalisation des 1,5-pyranobenzodiazepines .....	26
II.1. Synthèse des pyranobenzodiazépines .....	27
II.1.1. Obtention des Pyrano-1,5-Benzodiazépines.....	28
II.1.3 Discussion des résultats .....	36
II.2 Fonctionnalisation des benzodiazépines : Réactivité vis-à-vis du DMF-DMA .....	38
II.2.1. Etude spectroscopique .....	39
II.2.2 Discussion des résultats .....	40
II.3 Partie Expérimentale.....	41
<b>CHAPITRE III:</b> Synthèse des 1,5-Benzodiazépines En Une Seule Etape .....	44
III.1. Mise au point bibliographique.....	45
III.2. Synthèse des 1,5-pyranobenzodiazépines en une seule étape.....	53
III.3. Etude spectroscopique.....	54
III.3.1. Infra rouge à transformé de Fourier .....	54
III.3.2. Résonance Magnétique Nucléaire .....	55
III.4. Discussion des résultats.....	56
III.5. Partie expérimentale.....	58
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	62
<b>REFERENCES</b>	
<b>ANNEXE</b>	

# INTRODUCTION GENERALE

L'objectif du présent travail est d'utiliser l'acide déhydroacétique (DHA, Tetra Acetic Lactone) une pyrone hydroxylée, comme synthon dans la synthèse des hétérocycles de type pyrano-1,5 - benzodiazépine, par deux voies différentes.

L'exploitation de ces deux méthodes permet, après une étude comparative, d'effectuer une évaluation économique (gain d'énergie, de temps et réduction de moyens matériels et solvants), c'est-à-dire, rechercher les conditions optimales de la réaction. Pour cela, nous avons adopté, dans un premier temps, une réaction de synthèse à multiples étapes, dite classique. En second, la réaction en une seule étape, qui se généralise lentement à travers le monde, a été employée pour la première fois dans notre laboratoire. Sa difficulté réside dans le contrôle de la formation simultanée des sous-produits.

Dans ce mémoire répartie en trois chapitres, nous avons réalisé une étude de synthèse de la structure 1,5-benzodiazépine, à partir du DHA (2-pyrone), des diamines primaires et des composés carbonylés, produits à bon marché.

On a essayé, dans le premier chapitre, de présenter les différentes méthodes de synthèses des benzodiazépines pour valoriser ce mémoire, en se référant à des travaux plus ou moins d'actualité. Cette recherche bibliographique peut être une première référence pour le futur de notre laboratoire.

Dans le deuxième chapitre, nous avons repris les travaux de synthèses des pyrano-1,5-benzodiazépines pour deux raisons. La première, est de vérifier leurs reproductions et la deuxième, se retrouve dans le troisième chapitre. Par ailleurs, nous avons tenté de fonctionnaliser, ces 1,5-benzodiazépines, par le diméthylformamide diméthyle acétal (DMFDMA) en catalyse acide et basique, dans le but d'obtenir un système 1,5-benzodiazépine bicyclique. Une étude de caractérisation de tous les produits obtenus a été réalisée.

Le troisième chapitre traite un sujet relativement récent et délicat par sa complexité, qui est la synthèse en une seule étape de ces pyrano-1,5-benzodiazépines. Evidemment, tous les produits sont caractérisés par des méthodes spectroscopiques. Cela nous a permis de réaliser une étude comparative avec les résultats obtenus par la réaction à plusieurs étapes.

On termine ce travail par une conclusion générale.

# **CHAPITRE I**

## **MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE**

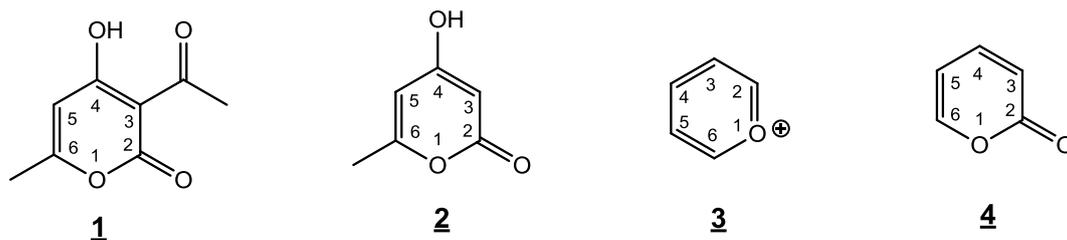
## I.1. 2- Pyrones

Plusieurs pyrones à savoir le Tri-Acetic Lactone (**TAL**) **1** et le Tetra-Acetic lactone (**DHA**) **2** constituent des noyaux intrinsèques à de grandes variétés des molécules naturelles d'intérêt biologique telles que les solanopyrones [1], phéromones [2], coumarines [3] ainsi que les inhibiteurs des  $\alpha$ -chymotrypsines [4] et des enzymes Elastases [5].

Le motif 2-pyrone est considéré comme un ester cyclique insaturé [6], il possède à la fois les propriétés physiques et chimiques des alcènes et des arènes.

La structure des 2-pyrones ressemble étroitement à des sels de pyrylium **3** avec la seule différence que le méthine en C-2 ou C-6 est remplacé par une fonction carbonyle.

L'oxygène cétonique **4** présente une nucléophilicité croissante, il est méthylyé par le triméthylxonium tétrafluoroborate pour donner des dérivés de pyrylium [7].



Les 2-pyrones se distinguent par deux natures différentes :

- Le caractère aromatique a été mis en évidence par la substitution électrophile, à savoir la nitration [8], sulfonation [9] et l'halogénéation [10].
- Le caractère aliphatique est démontré via la réaction Diels-Alder où la pyrone peut jouer le rôle de diène et de diénophile. [11]

Par ailleurs, on peut les caractériser facilement par les méthodes spectrales :

Les 2-pyrones non-substituées présentent deux bandes d'absorption UV vers 216 et 289 nm, la présence des chromophores influe l'absorption. Contrairement, l'isomère 4-pyrone absorbe vers 246 et 260 nm, cette différence permet de distinguer les deux isomères 2-pyrone et 4-pyrone.

La bande caractéristique Infra-rouge de la fonction carbonyle de la 2-pyrone (C=O, Lactone) apparaît vers  $1730-1704\text{ cm}^{-1}$  (voir le spectre expérimental du DHA en annexe), cette bande est parfois accompagnée de bandes moins intenses vers  $1770-1740\text{ cm}^{-1}$  [12]

La présence de groupements fonctionnels sur la 2-pyrone provoque le déplacement des fréquences d'absorption en fonction de la nature et la position du substituant. En effet, le spectre d'absorption IR de 5- ou 6- formyl-2*H*-pyran-2-one présente des bandes d'absorption vers  $1765 - 1745\text{ cm}^{-1}$  attribuable au groupement formyl ; le 4-pyrone donne des bandes d'absorption vers  $1667\text{ cm}^{-1}$ , elle est vers  $1730\text{ cm}^{-1}$  pour les 2-pyrones, cette différence est due à la forte basicité des 4-pyrones [13]

Le spectre RMN- $^1\text{H}$  des 2-pyrones non substitués présente deux multiplets complexes d'intensités égales, le premier multiplet vers  $\delta\ 6.38\text{ ppm}$  et  $6.43\text{ ppm}$  attribué aux protons en C-3 et C-4, le deuxième multiplet vers  $\delta\ 7.56\text{ ppm}$  et  $7.77\text{ ppm}$  attribué aux protons en C-4 et C-6

Les constantes de couplage des protons en C3 et C-4 ( $J=9.4\text{ Hz}$ ), des protons en C-4 et C-5 ( $J=6.3\text{ Hz}$ ) et des protons en C-5 et C-6 ( $J=5.0\text{ Hz}$ ) [11, 13].

Cette mise au point spectrale nous permet d'interpréter facilement nos spectres d'analyses et par conséquent, élucider les structures.

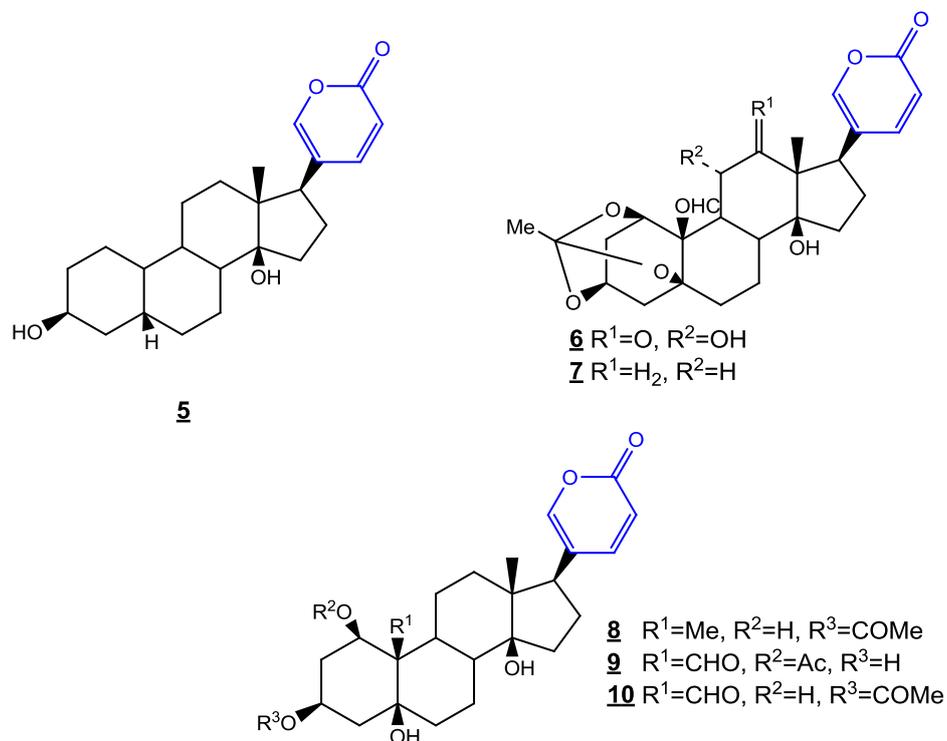
## I.2. Acide déhydroacétique (Tetra Acetic Lactone, DHA)

Le DHA, une 2-pyrone acétylé en position 3, est un précurseur dans la synthèse de nombreux produits hétérocycliques appartenant à une grande variété de composés connus pour leurs vertus thérapeutiques [14]

Ce composé isolé à partir de sources naturelles joue un rôle important dans la synthèse organique, est utilisé dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels à large spectre d'application [14]

Parmi les produits naturels dont la 2-pyrone constitue le squelette de base, on peut citer les bufadienolides dans laquelle une structure stéroïde est attachée à la lactone en position 5 e.g. la bufalin **5**, ces produits sont extraits des *Crassulaceae* et *Hyacinthaceae*, familles d'espèces riches en bufadienolides qui conserve la même structure du motif lactone et des structures multiples du squelette stéroïdien [15]

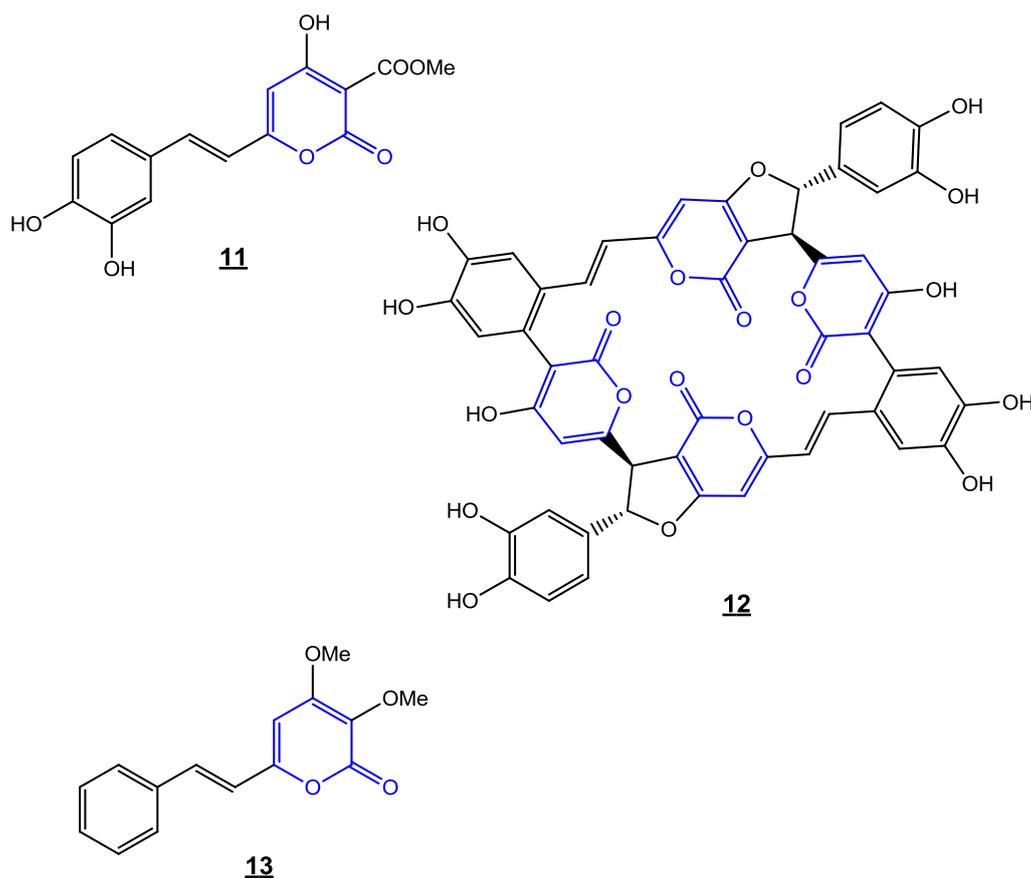
Plusieurs bufadienolides tels que le daigremontianin **6**, le bersaldegenin 1,3,5-orthoacetate **7**, le 3-O-acetyldaigredorigenin **8**, le 1-O-acetylbersaldegenin **9** et le 3-O-acetylbersaldegenin **10** ont été isolés à partir des *Kalanchoe daigremontiana* [16]



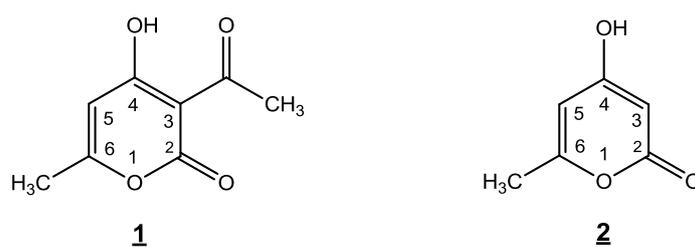
Quelques styryl-2-pyranones présents naturellement ont été isolés à partir des espèces telles que les *Piper*, *Aniba*, *Alpinia*, *Miliusa* et *Ranunculus*, ainsi de nouveaux dérivés des polyhydroxystyryl-pyran-2-one le phelligridin B **11** conjointement avec des pyranopyrandione, ont été isolés à partir de champignon *Phellinus igniarius*. [17a]

Récemment, une métabolite macrocyclique hautement oxygénée phelligridimer A **12**, a été isolé à partir d'une solution éthanolique de l'espèce *P. igniarius*. Phelligridimer A manifeste une activité anti-oxydante avec une valeur  $IC_{50}$  de 10.2 mM [17b]

Un dérivé de styryl le 3,4-dimethoxy-6-styryl-pyran-2-one **13**, est isolé à partir des *Miliusa balansae* (*Annonaceae*), qui est utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des gastropathie. [18]



Il est important de signaler que, le Tri Acétique Lactone (TAL) **2**, obtenu par réaction de déacétylation du DHA **1** en milieu d'acide sulfurique concentré, est en réalité le noyau de la 2-pyrone, hydroxylé en position 4 et méthylé en position 6.



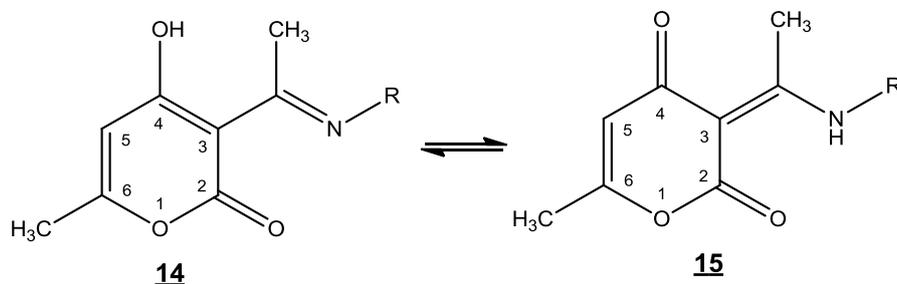
Parmi les réactions auxquelles ces composés donnent lieu et dont les mécanismes sont relativement bien établis, on peut citer les réactions d'addition nucléophile, de substitution radicalaire, des additions dipolaires. [19]

### I.2.1. Action des Amines sur l'acide déhydroacétique **1**

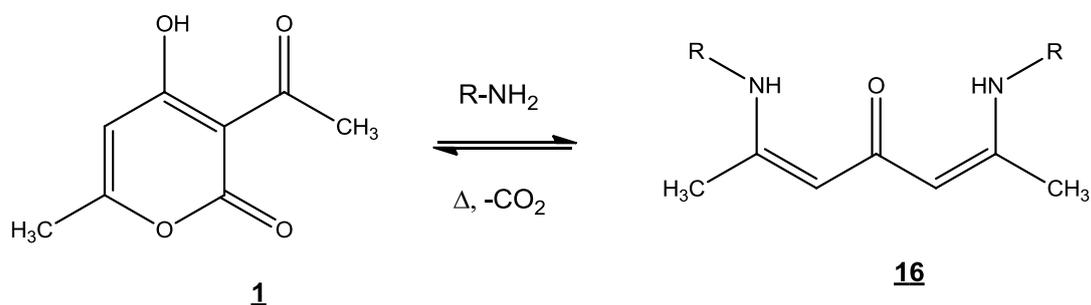
La 2-pyrone (acide déhydroacétique, DHA) est le réactif utilisé dans la synthèse présentée dans ce mémoire. Pour cela, nous résumons sa réactivité par quelques exemples :

*a - Amines primaires*

L'action des amines primaires sur l'acide déhydroacétique conduit à la formation des imines qui sont en équilibre avec leurs tautomères [20]



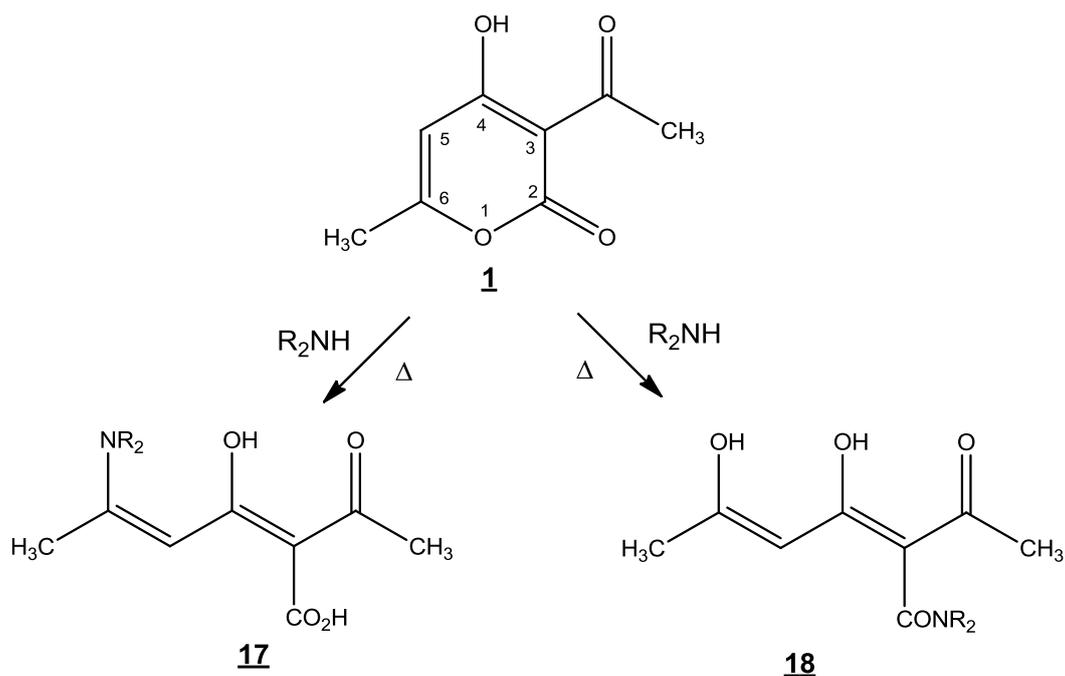
Un excès d'amines dans le mélange réactionnel (DHA-amines primaires) provoque, par chauffage à reflux, l'ouverture du cycle pyrone pour accéder à la structure (2,6-diaminoalkyl-2,5-heptadiène-4-ones)



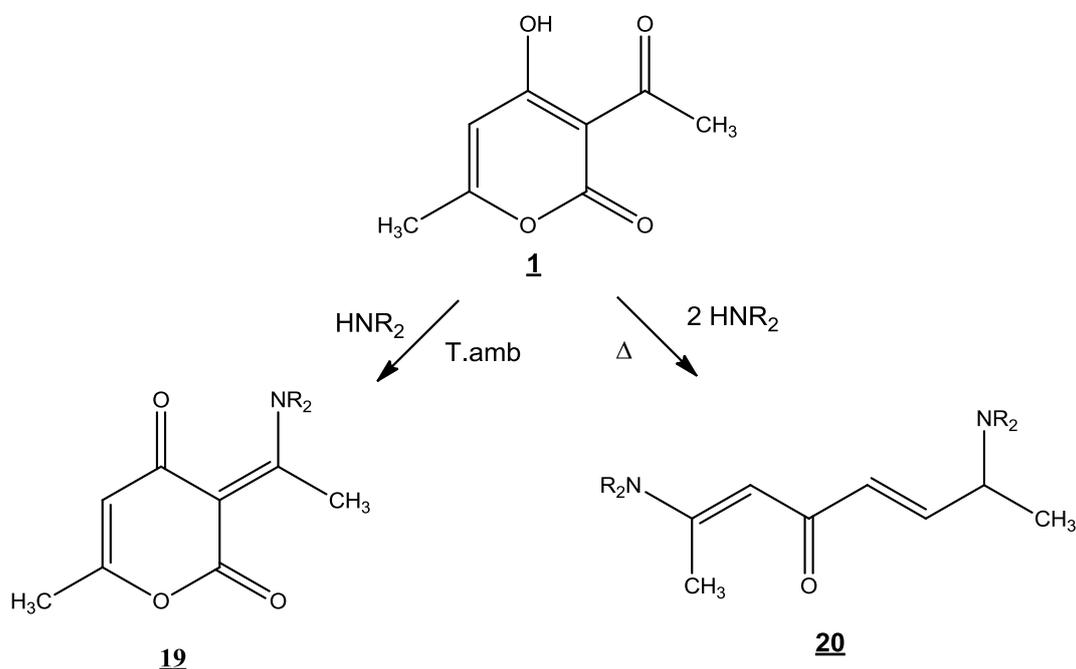
La condensation des amines primaires sur le DHA **1** se fait préférentiellement sur les carbones, en position 2 et 6 de la pyrone ainsi que le carbone du carbonyle de l'acétyle en position 3.

*b - Amines secondaires*

Les amines secondaires réagissent sur le DHA **1** et conduisent à des produits d'ouverture de l'hétérocycle pyrone, après une attaque nucléophile du doublet électronique libre de l'atome d'azote sur le site 2 ou 6.

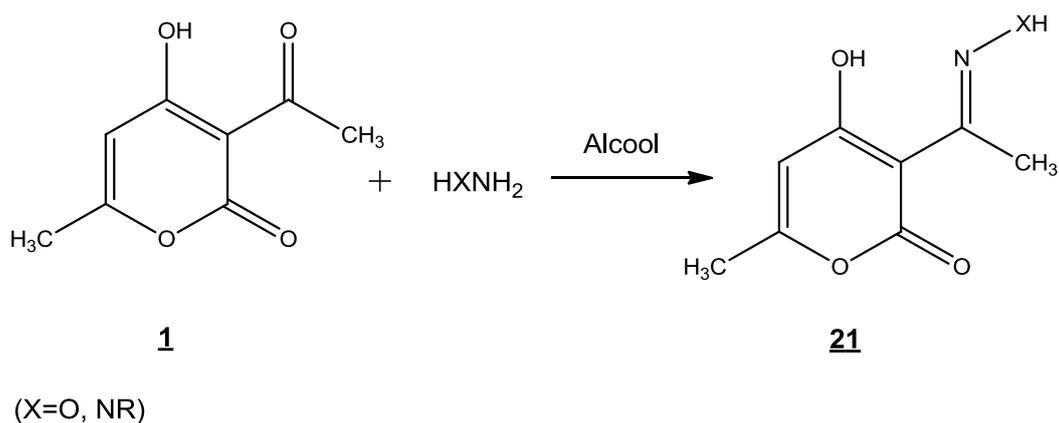


Dans cette réaction, en quantité équimolaire, on obtient des dérivés **19**, alors que l'utilisation de deux équivalents d'amines favorise plutôt la formation de la structure **20**.



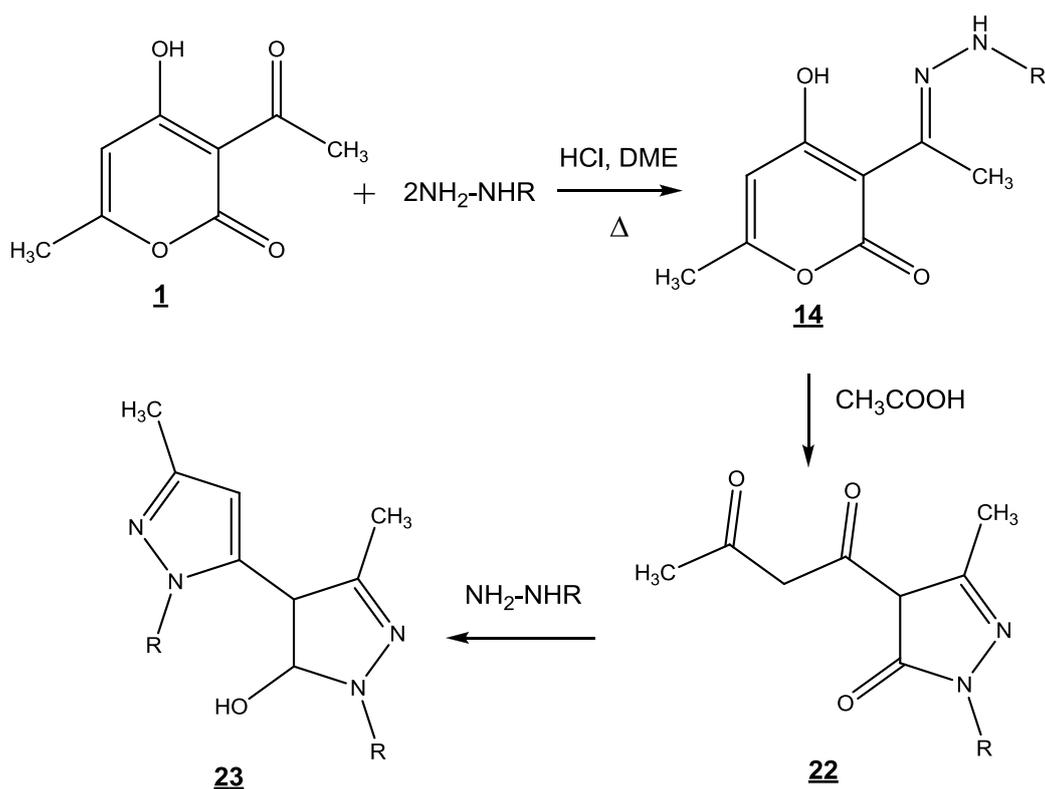
### *c - Hydrazine et ses dérivés*

L'action de l'hydroxylamine sur le DHA est une condensation classique d'un groupement  $NH_2$  sur un carbonyle, comme schématisée ci-dessous :



L'acide déhydroacétique **1** mis en présence de deux équivalents d'hydrazine dans une solution d'acide chlorhydrique, forme dans une première étape l'intermédiaire **14** qui se cyclise en structure pyrazole **22** selon le schéma réactionnel ci-dessous

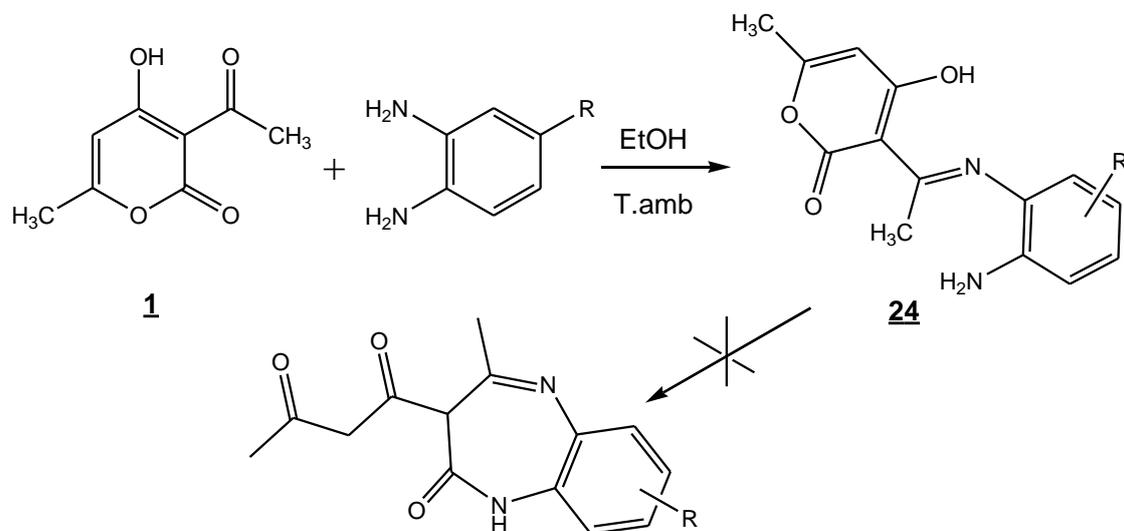
Cet intermédiaire **22** aboutit aux molécules de structure bipyrazole **23**, par condensation d'une deuxième molécule d'hydrazine.



#### *d - Diamines aromatiques*

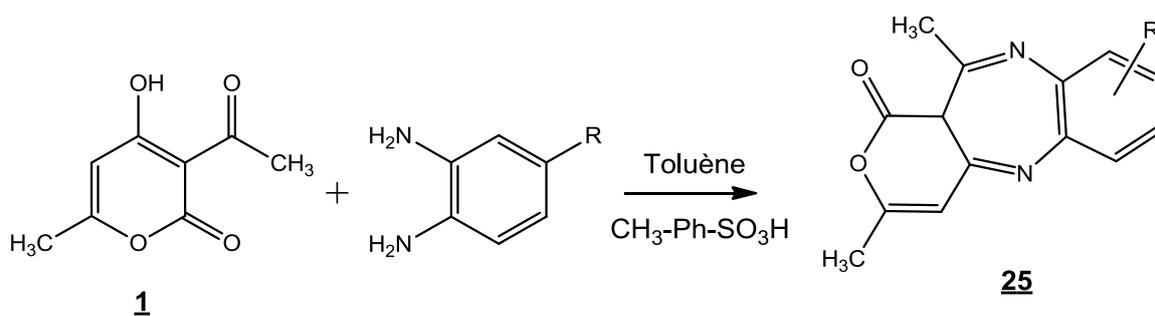
Les 1,2-diamines aromatiques se comportent de la même manière que les monoamines et les hydrazines en présence du DHA, c'est-à-dire que la réaction de condensation de l'amine est

portée préférentiellement sur le carbone du carbonyle de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique.



Il est intéressant de signaler que le dérivé **24**, porté au reflux du solvant ne réagit pas comme son homologue **14**, c'est-à-dire, on n'observe pas l'attaque du NH<sub>2</sub> libre dans **24**, sur le carbone du carbonyle en position 2 et par la suite l'ouverture du cycle pyrone.

La reprise de cette réaction dans le toluène en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique comme catalyseur et à l'aide d'un séparateur d'eau du type Dean Stark, donne des produits de structure 1,5-pyranobenzodiazepine.



R=H, CH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>,...

Les conditions opératoires choisies, ont orienté l'attaque sur le carbone énolique en position 4. Pour interpréter ce point, il faut chercher l'explication dans les effets du solvant et des catalyseurs d'une part et les effets stéréo électronique et d'encombrements, d'autre part.

### I.3. Benzodiazépines

Les Benzodiazépines sont des molécules à caractère basique induit par la présence des deux hétéroatomes d'azotes dans le cycle à sept chaînons. Ce dernier condensé à un cycle benzénique constitue le squelette de base des benzodiazépines.

Elles font partie des composés organiques à activité pharmaceutique, pour ne citer que quelques cas : elles sont utilisées principalement dans le traitement des troubles du système nerveux central SNC [21-27] ; elles sont utilisées aussi comme agents anti-convulsivant, anti-inflammatoire, anti-histaminique [28], inhibiteur de synthèse des prostaglandines [29] ainsi que des activités antibiotiques [30]

En outre, quelques benzodiazépines condensées à d'autres noyaux hétérocycliques sont présents dans la nature, telles que les pyrrolo[2,1-*c*]-[1,4]benzodiazépines comme l'anthramycine [31], les thiazolo[4,3-*c*][1,4]benzodiazépines [32] et les stéréo-isomères substituées des chromeno [4,3-*b*][1,5]benzodiazépine [33] possèdent le pouvoir anti-tumoral et anti néo-plastique.

Les benzodiazépines se lient aux récepteurs de GABA- $\alpha$  (acide  $\gamma$ -amino-butérique) (GABA- $\alpha$  : canal ionique) ; le GABA- $\alpha$  est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, c'est un complexe multi protéique établissant un canal Cl<sup>-</sup> de la membrane neuronale ; l'ouverture du canal est induite par le GABA et conduit à une hyperpolarisation cellulaire

Les benzodiazépines facilitent l'action de GABA et la transmission synaptique GABA énergétique en se fixant sur les récepteurs GABA- $\alpha$  de la membrane post synaptique. [34]

Ces caractéristiques expliquent l'action hypnotique, sédative, anti-convulsivante,... des molécules benzodiazépines

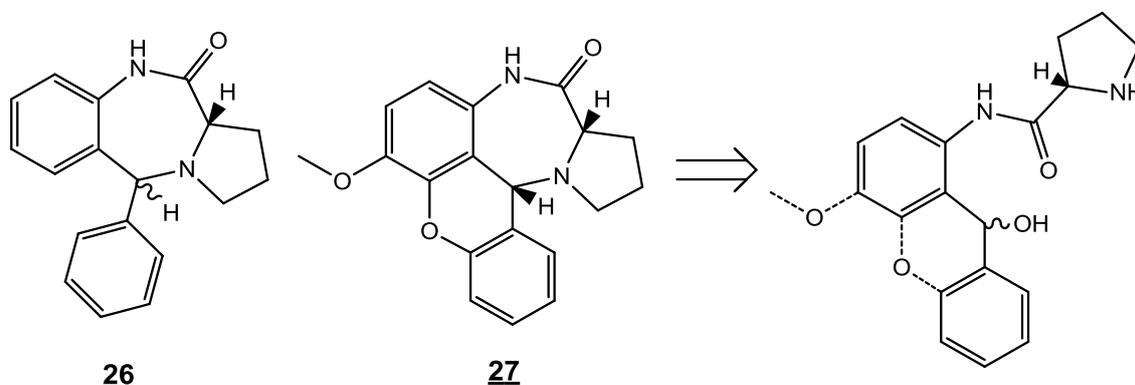
La stratégie de synthèse de ces dernières consiste en général, à condenser l'o-phénylènediamine différemment substitué sur des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, des  $\beta$ -halocétones ou des cétones en présence de BF<sub>3</sub>-etherate, NaBH<sub>4</sub>, acide polyphosphorique, SiO<sub>2</sub>, MgO et POCl<sub>3</sub>, chlorure de cérium (III)/Iodure de Sodium, Zirconium, acide acétique, acide 12-tungstophosphorique [(NH<sub>4</sub>)H<sub>2</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>], trichlorure d'Ytterbium (YbCl<sub>3</sub>) et le triflate d'Ytterbium [Yb(OTf)<sub>3</sub>].... Mais leur intérêt a encouragé la recherche des variétés d'obtention avec les meilleures conditions opératoires.

### I.3.1. Synthèse des 1,4-benzodiazépines

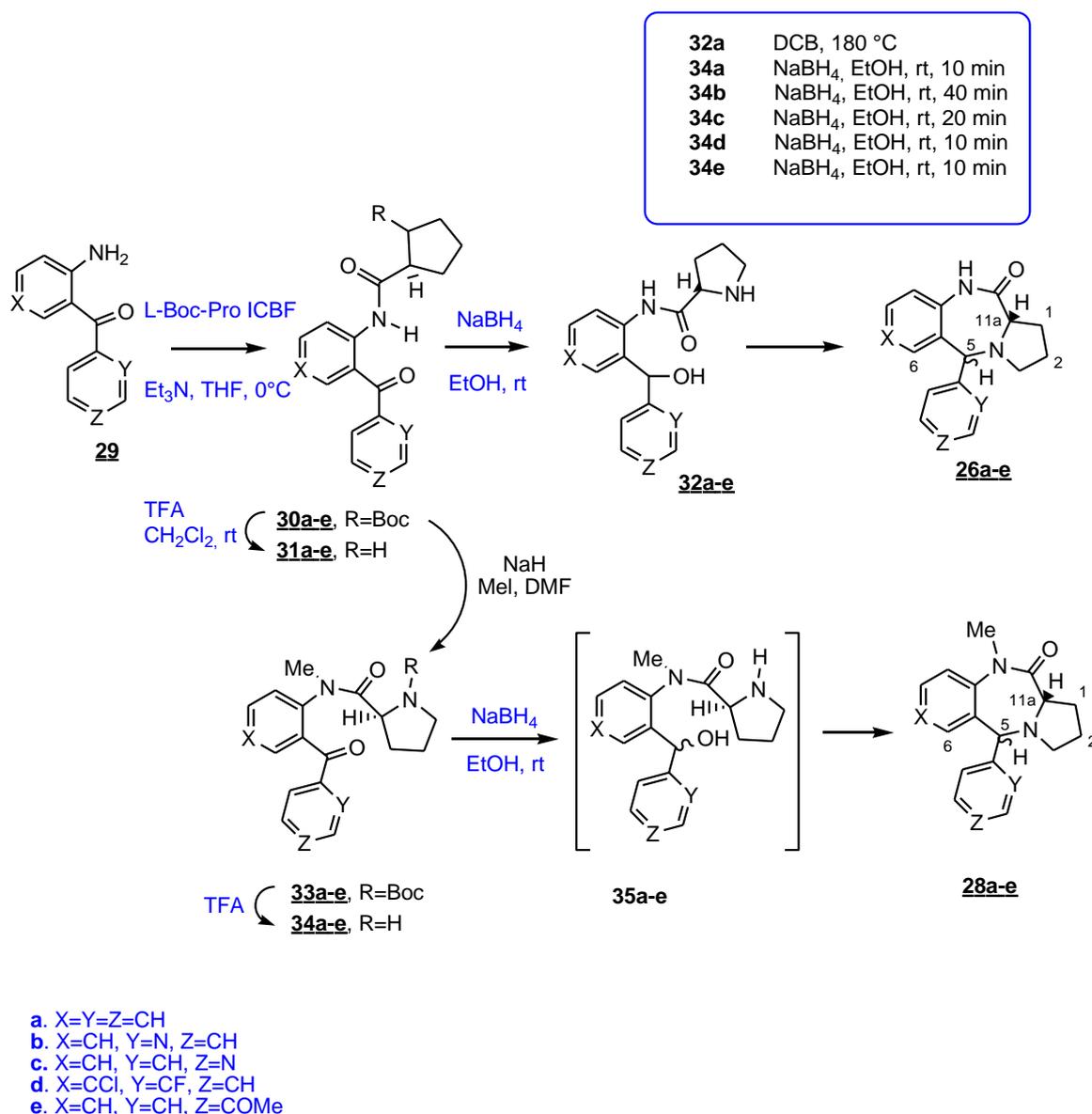
Les 5-aryl-1,4-benzodiazépin-2-ones constituent une classe importante des structures privilégiées capables de se lier aux récepteurs de cholecystokenin (CCK) et du système nerveux central (CNS) [35]

Le pyrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazépin-11-ones sont des composées biologiques souples, ils sont anxiolytiques et anti-ischémiques [36] et leur dérivés imino N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> exhibent des propriétés anti-tumorales [37]

Au vu de ces vertus biologiques, une approche de synthèse des structures type 5-phénylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-11-one et leurs dérivés chromeno-condensés, a été développée récemment [38]



Le rendement de cyclhydratation de l'amido-alcool dépend de la nature de substrat alors que les dérivées chromeno **27** sont obtenues stéréo- et énantiosélectivement avec de bons rendements dans des conditions opératoires simples (AcOH, T.amb.), le produit **27** non-substitué pourrait être obtenu énantiosélectivement par cyclodéhydratation sous des conditions sévères (dichloro benzène à 180°C), toutefois le rendement est bon (86 %). Cette difficulté de préparation est attribuée à l'adoption préférentielle de la conformation Z du précurseur amide :



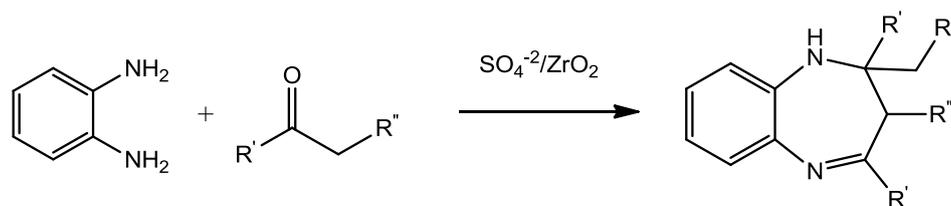
### I.3.2. Synthèse des 1,5-benzodiazépines

Des travaux récents proposent de nouvelles voies d'accès aux 1,5- benzodiazépines reposant sur l'effet du catalyseur dans un solvant ou sans-solvant. Ces réactions consistent en général à condenser l'*o*-PDA avec :

a- Des cétones en présence de sulfate de Zirconium sur support solide et sans solvant [39]

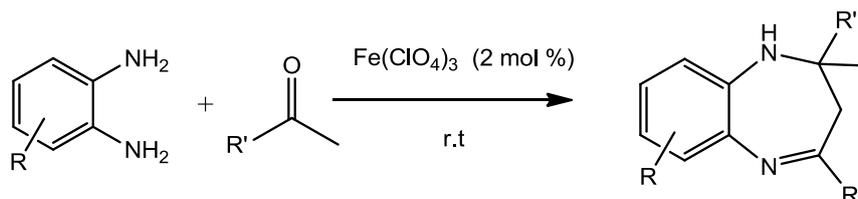
Le sulfate de zirconium est utilisé en catalyse hétérogène pour ses propriétés à savoir une super-acidité et non-toxicité.

Il est utilisé aussi en industrie pétrochimique dans l'isomérisation des alcanes légers et les réactions d'alkylation.



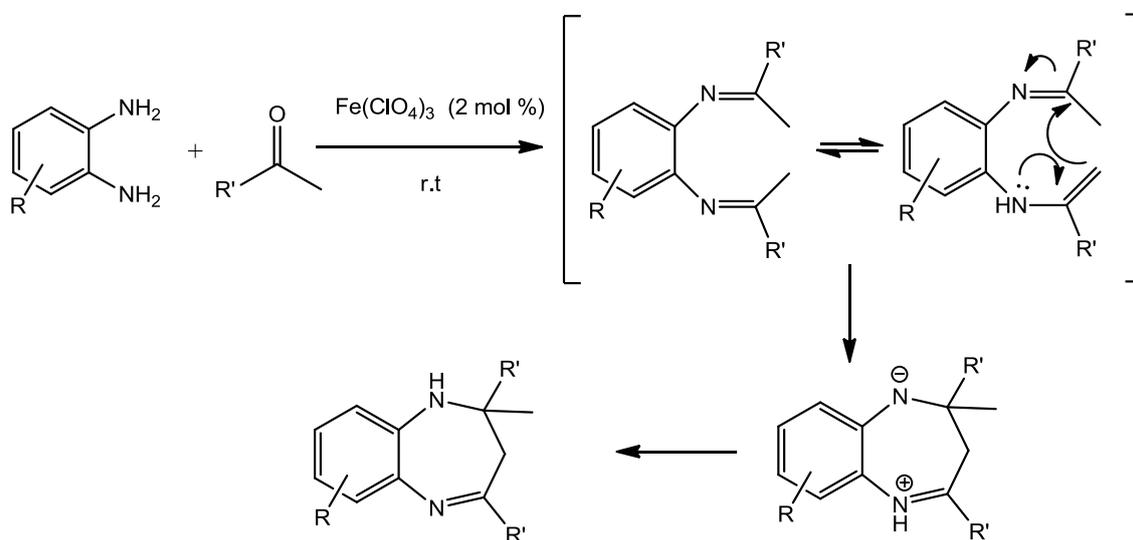
$R' = \text{Me, Et, } -(\text{CH}_2)_2, \text{Pr, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph}$   
 $R'' = \text{H, Me, Et, } -(\text{CH}_2)_2, -(\text{CH}_2)_4$

b- Des cétones catalysées par le perchlorate ferrique et sans solvant [40]



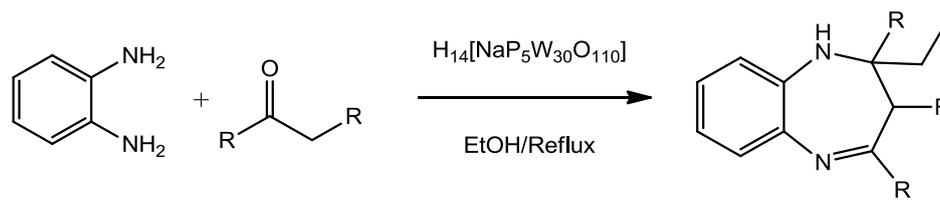
$R = \text{NO}_2, \text{Me,}$   
 $R' = \text{Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph}$

La réaction implique une cyclisation intramoléculaire imine - énamine. Le groupe amino de l'*o*-phenylènediamine attaque le groupe carbonyle de la cétone conduisant à une di-imine, la migration 1,3 de l'hydrogène favorise la formation de l'isomère imine - énamine qui cyclise en benzodiazépine [41]



$R = \text{NO}_2, \text{Me,}$   
 $R' = \text{Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph}$

c- Des cétones en utilisant un catalyseur hétérogène recyclable type Preyssler [42]

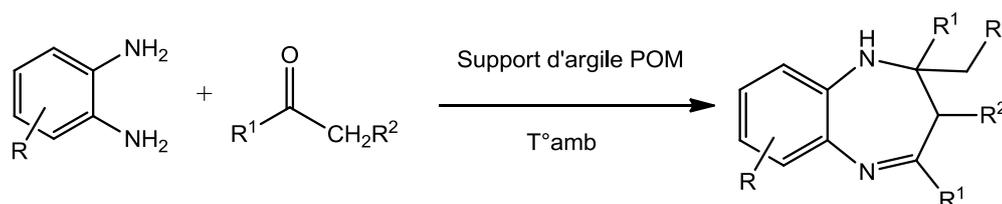


R=Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph

d- Des cétones en présence de catalyseur type PolyOxoMétalate (POM) sur support en argile (Montmorillonite K-10) et sans solvant [43]:

L'étude met en évidence l'utilisation des acides polyhétérogènes (HPA) des acides de Brönsted durs largement utilisés à la fois comme catalyseurs homogènes et hétérogènes, dans un support d'argile type montmorillonite une argile appartenant au groupe des Smectites.

Le système catalytique est constitué d'un support solide inorganique (KSF ou K10, montmorillonite) et des polyoxométallates type Keggin  $H_3PW_{12}O_{40}$  ou  $H_3PMO_{12}O_{40}$

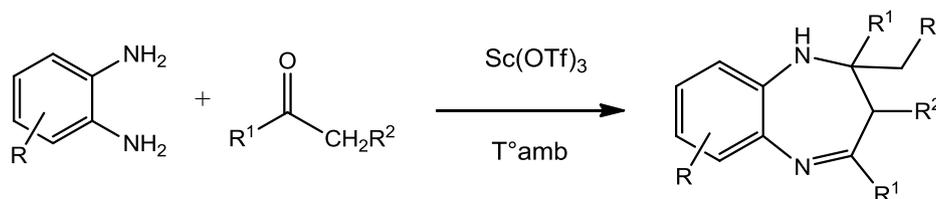


Argile: K10- ou KSF-montmorillonite  
POM= $H_3PW_{12}O_{40}$ (HTP) ou  $H_3PMO_{12}O_{43}$  (HMP)

R= $NO_2$ , Me,  
R<sup>1</sup>=Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph  
R<sup>2</sup>=H, Me, Et, .

e- Des cétones en présence du catalyseur Scandium triflate [41]

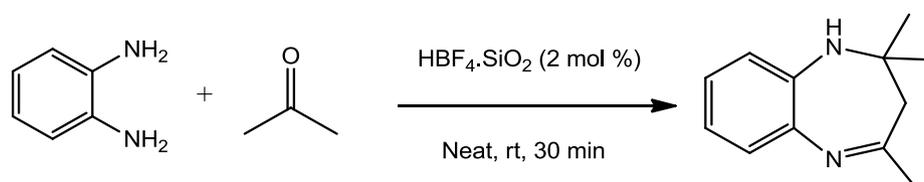
Cette réaction implique l'utilisation de triflate de scandium  $Sc(OTf)_3$ , un acide de Lewis mou stable dans l'eau et réutilisable. La réaction est réalisée à température ambiante (RT : Room Temperature) et sans solvant.



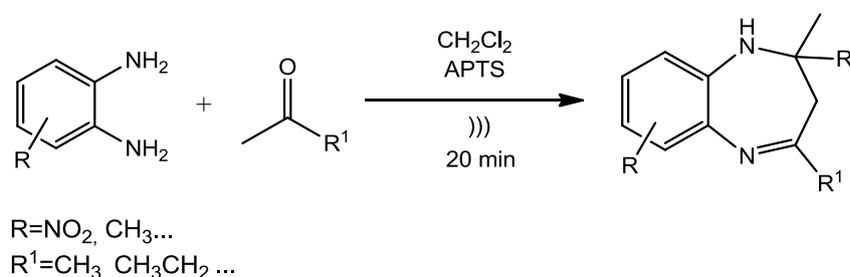
R= $NO_2$ , Me,  
R<sup>1</sup>=Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph  
R<sup>2</sup>=H, Me, Et, .

- f- Des cétones en présence d'une quantité stœchiométrique du catalyseur  $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$  à température ambiante et sans solvant [44]

Le choix du mélange catalytique  $\text{HBF}_4/\text{SiO}_2$  à 2 mol % est une optimisation vers l'obtention du produit avec des bons rendements. L'utilisation d'un des deux catalyseurs seul ne conduit pas à de bons résultats.



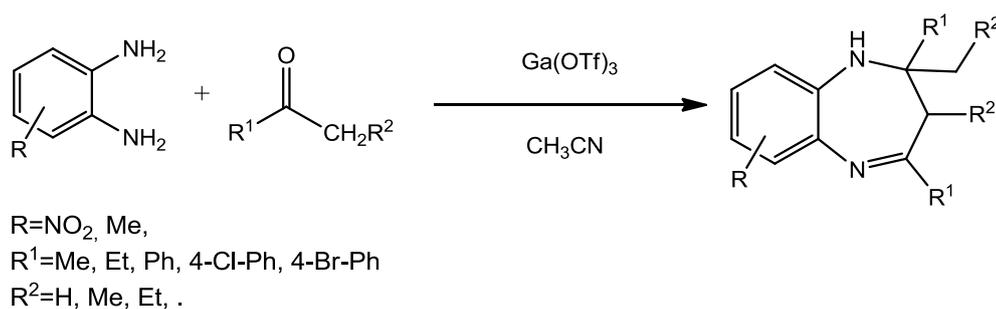
- g- Des cétones en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique APTS comme catalyseur sous ultra-sons [45]



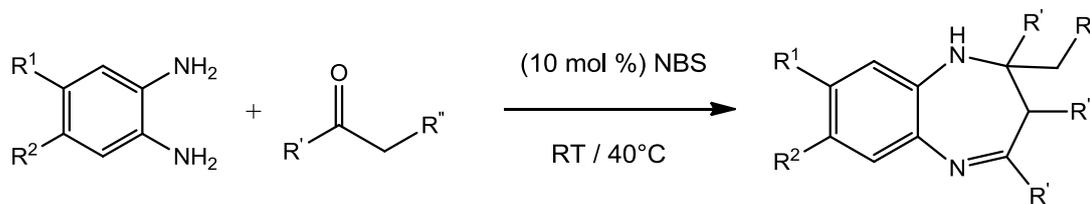
- h- Des cétones en présence du catalyseur Gallium(III) triflate [46]

Le catalyseur triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  est un acide de Lewis fort hydrophile, il a été utilisé comme catalyseur dans de nombreuses réactions de synthèse organique à savoir la réaction de réarrangement de Beckman[47], réactions de Friedel–Crafts [48], déshydratation des aldoximes[49] et des réactions de réarrangement hautement régio-sélectifs des vinylepoxides 2-substitués [50] ainsi que dans la construction des bicyclolactones condensés [51]

Cette étude exploite les propriétés catalytiques des sels de gallium (III), tel que : le gallium(III) triflate choisi comme catalyseur dans la réaction de condensation avec l'*o*-phénylènediamine



i- Des cétones en présence de catalyseur NBS sans solvant [52]



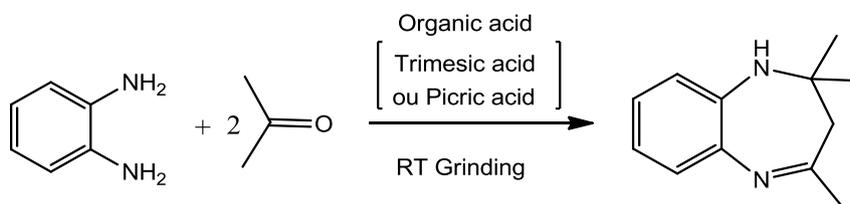
R<sup>1</sup>=H, Me, Cl, PhCO

R<sup>2</sup>=H, Me, Cl, PhCO

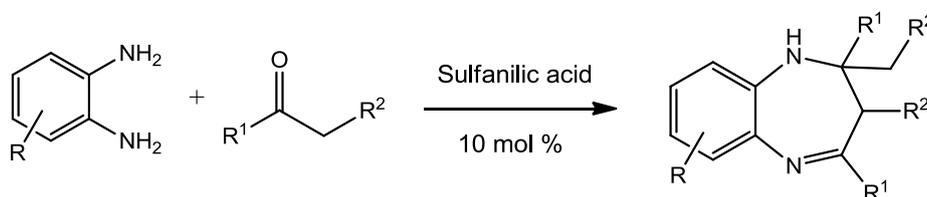
R'=Me, Et, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Pr, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph

R''=H, Me, Et,

j- Des cétones, dans une réaction in one-pot, en présence d'un acide organique (picric ou trimesic) [53]



k- Des cétones en présence de l'acide sulfalinique [54]

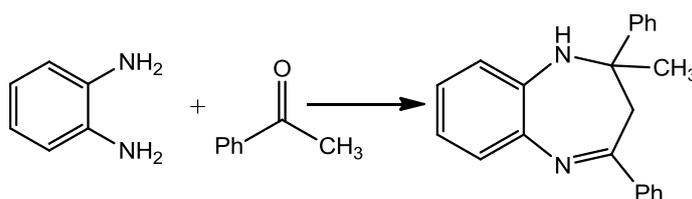


R=NO<sub>2</sub>, Me,

R<sup>1</sup>=Me, Et, Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph

R<sup>2</sup>=H, Me, Et, .

l- Des cétones en présence d'une émulsion aqueuse compose de perfluorooctane (C<sub>8</sub>F<sub>18</sub>) et potassium perfluorooctanesulfonate(C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>SO<sub>3</sub>K, KFOS) [55]



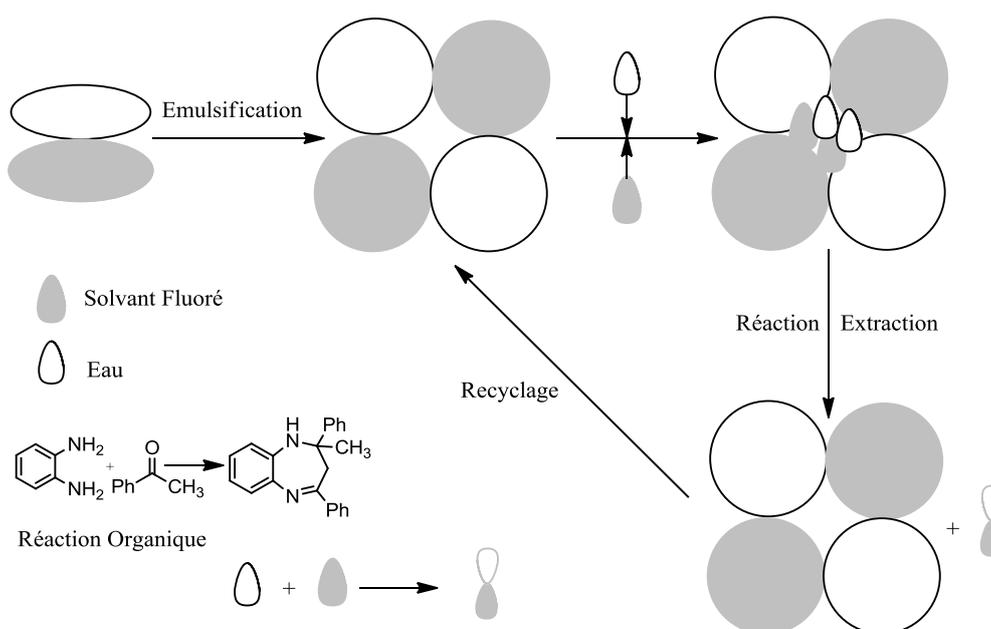
L'étude porte sur le développement d'un protocole de synthèse des dérivés 1,5-benzodiazepine dans un système d'émulsion fluoré aqueuse constitué de perfluorooctane ( $C_8F_{18}$ ) perfluorooctane sulfonate de potassium ( $C_8F_{17}SO_3K$ , KFOS) à température ambiante.

Des études récentes mettent en évidence des systèmes fluorés biphasiques composés d'un acide de Lewis fluoré, le Perfluorooctanesulfonate d'ytterbium [ $Yb(OTf)_3$ ], un solvant fluoré (Perfluorocarbone PFC) et un solvant organique dans la synthèse des dérivés 1,5-benzodiazepine [56]

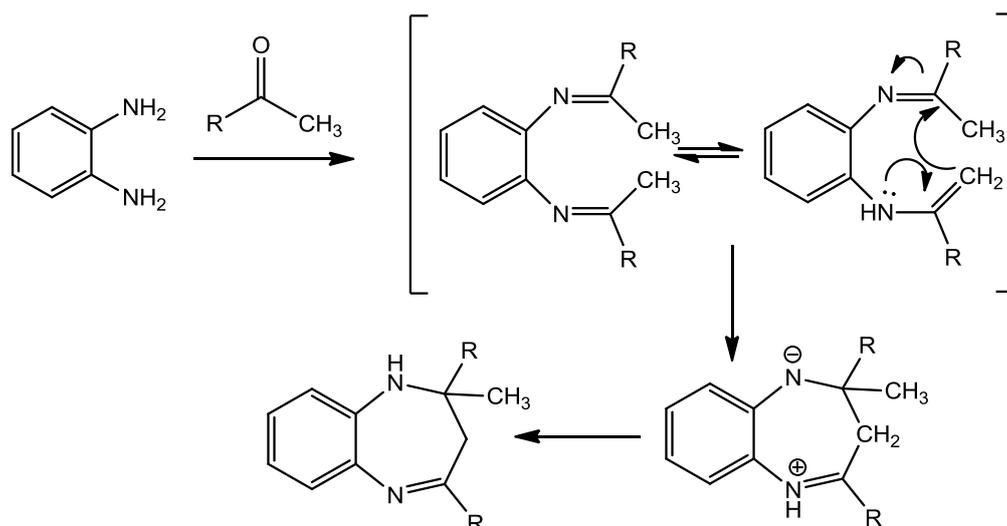
Le PFC présente une faible miscibilité et un pouvoir de solvation inférieur aux solvants ordinaires, ses propriétés solvophobiques sont similaires à celles de l'eau [57]

Ceci implique que les substrats organiques se trouvent figés au niveau de l'interface séparant les deux phases, organique fluorée et aqueuse, permettant l'accélération des réactions intermoléculaires sous l'effet des répulsions engendrées des deux côtés (phase organique fluorée et phase aqueuse) [58]

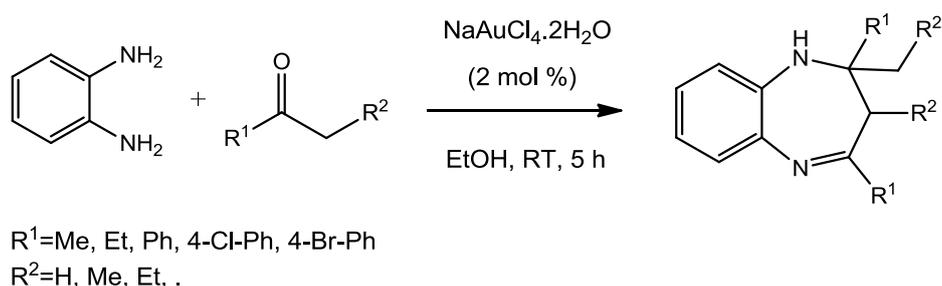
Un bon exemple pour nous, est celui de la réaction Diels-Alder réalisée dans un système micellaire aqueux composé de Perfluorohexane ( $C_6F_{14}$ ) et de Perfluorooctane sulfonate de lithium ( $C_8F_{17}SO_3Li$ , LiFOS) [59]



Le mécanisme proposé est le suivant :



m- Des cétones en présence d'une quantité catalytique de sodium tetrachloroaurate (III) dihydraté [60]



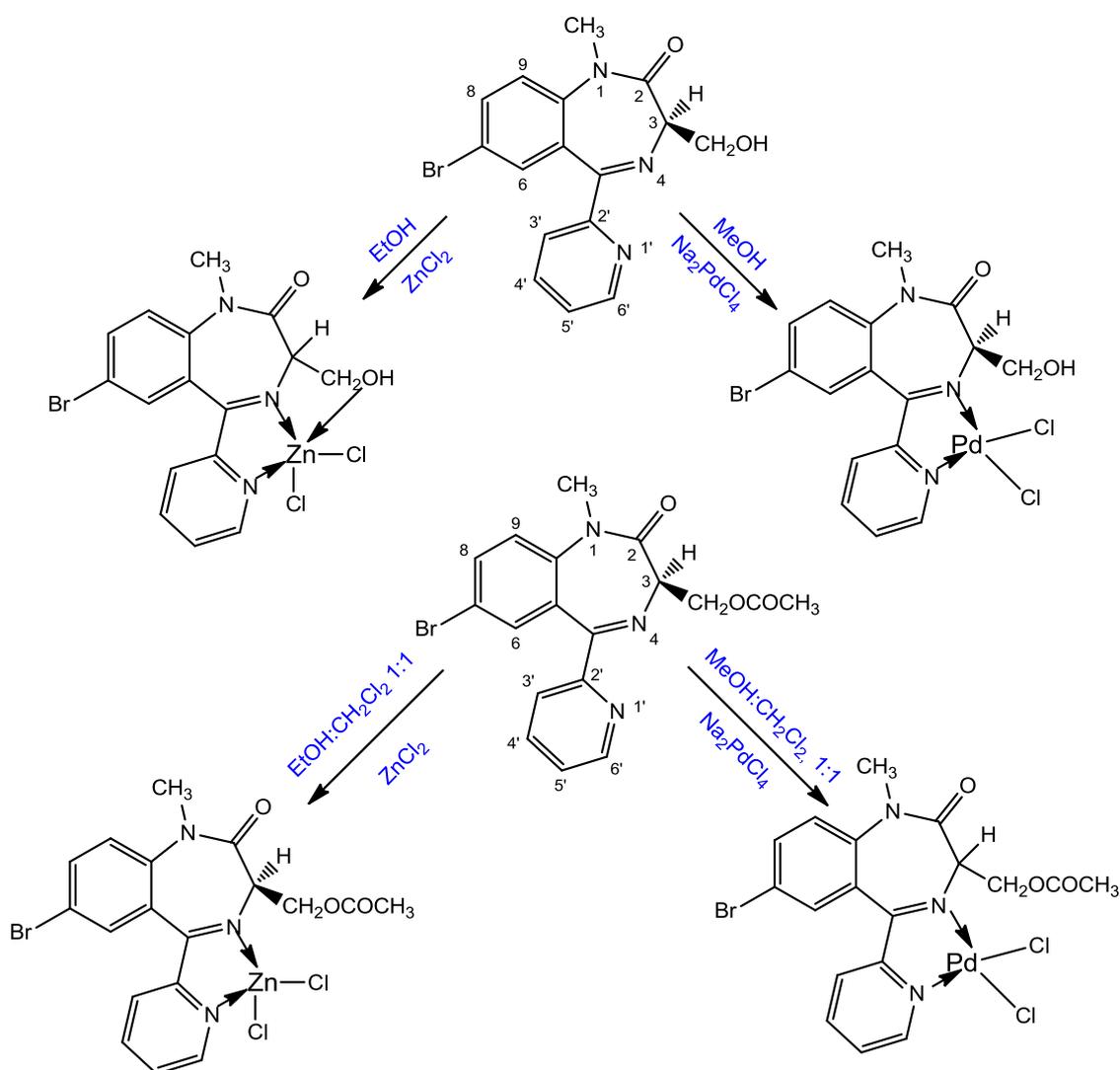
L'or, un métal de transition, est choisi parce qu'il est un bon électrophile vis-à-vis des alcynes, des alcènes et des allènes.

Il est clair que, les moyens matériels n'ont pas de limites par rapport à l'équilibre vital.

Par ailleurs, les dérivés des 1,5- benzodiazépines et des 1,4-benzodiazépines peuvent être utilisés en chimie de coordination, en raison de leur pouvoir complexant et de leur utilisation dans la synthèse des composés organiques



Le deuxième exemple concerne les complexes Zn (II) and Pd(II) des 1,4-benzodiazépines chiraux 3- substituées, en l'occurrence la 7-bromo-1,3-dihydro-3-hydroxyméthyl-1-méthyl-5-(2'-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazépin-2-one(+) et la 3-acetoxyméthyl-7-bromo-1,3-dihydro-1-méthyl-5-(2'-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazépin-2-one(±). Ce sont des intermédiaires clés dans la synthèse de composés énantiomériquement purs, tels que les acides  $\alpha$ -aminés [62] ainsi que dans les études de l'effet des liaisons métalliques sur la configuration absolue des centres stéréogéniques du ligand [63]

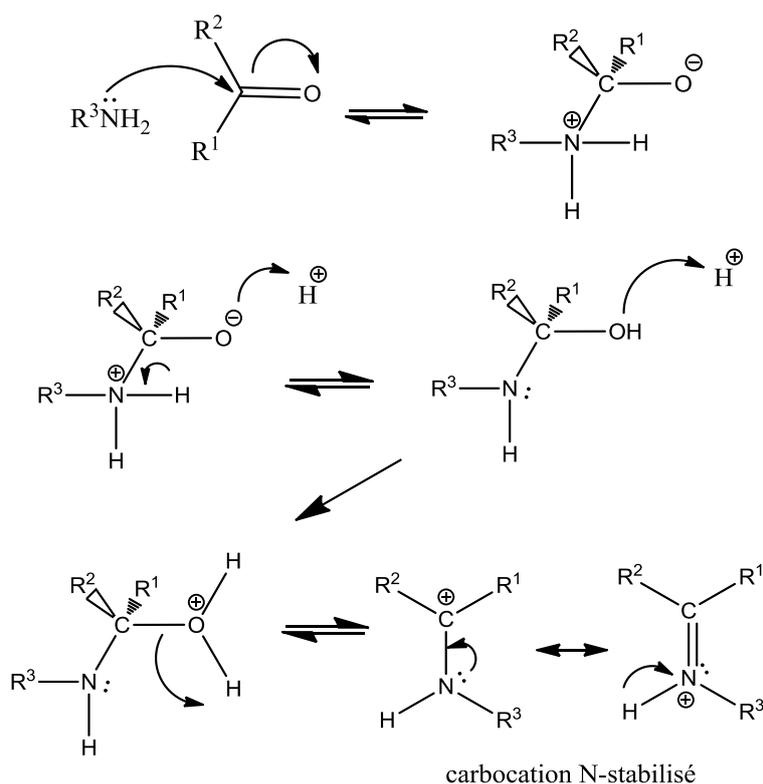


Notre étude porte sur l'obtention des séries 1,5-benzodiazépines associées à l'hétérocycle 2-pyrone.

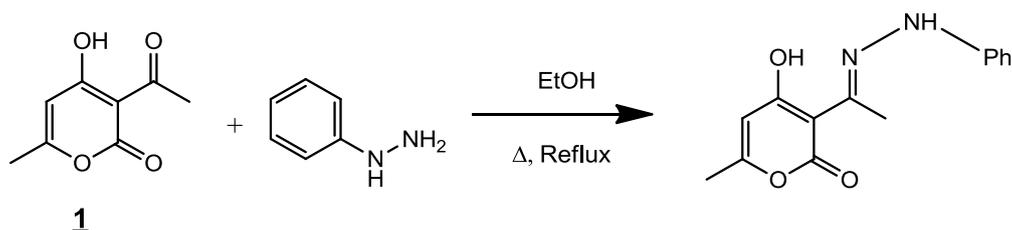
L'acide déhydroacétique, ayant plusieurs sites réactionnels, a été choisi dans cet objectif comme précurseur aux 1,5-benzodiazépines.

L'imine est obtenu par action des amines primaires sur des cétones ou aldéhydes avec une catalyse acide et départ d'une molécule d'eau. L'amine joue le rôle du nucléophile attaquant le groupe carbonyle [64]

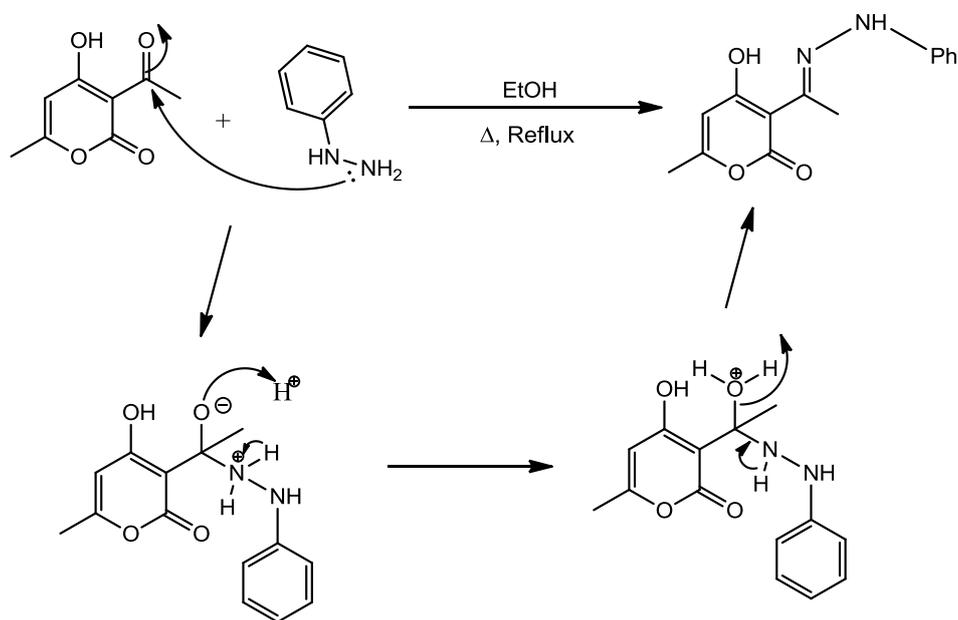
La réaction se fait en deux étapes (schéma ci-dessous) ; la première consiste en une addition nucléophile sur le groupe carbonyle et formation de carbinol-amine qui subit dans une deuxième étape, une déshydratation et formation d'un carbocation N-stabilisé [65]



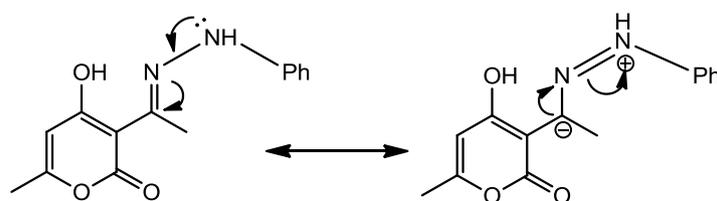
Un bon exemple de cette réaction est celui de l'action du phényle hydrazine sur le DHA :



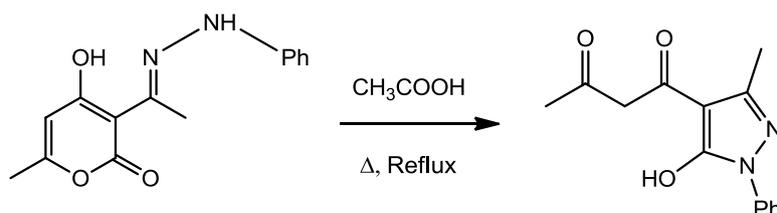
Le mécanisme réactionnel peut être schématisé ci-dessous :



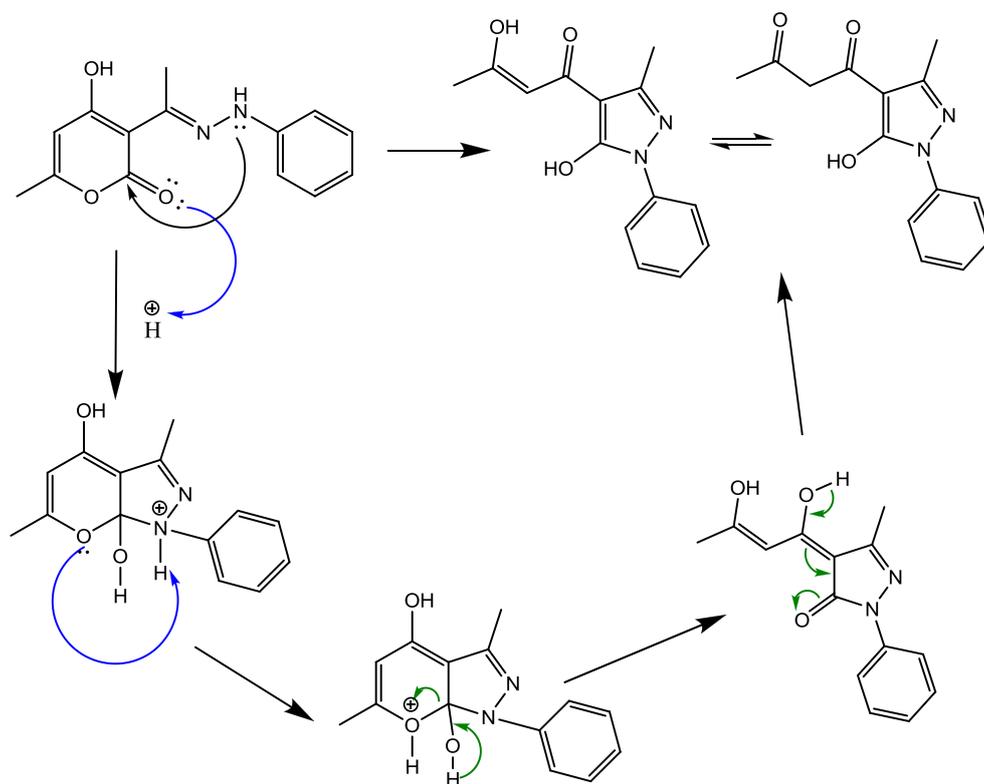
L'imine est stable par mésomérie, le carbone de la cétime devient moins susceptible aux attaques nucléophiles [64]



En catalyse acide, on assiste à l'ouverture du cycle pyronique et formation du pyrrazole



Le mécanisme de formation du pyrrazole peut être schématisé comme suit :



## **CHAPITRE II**

# **SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DES 1, 5-PYRANOBENZODIAZÉPINES**

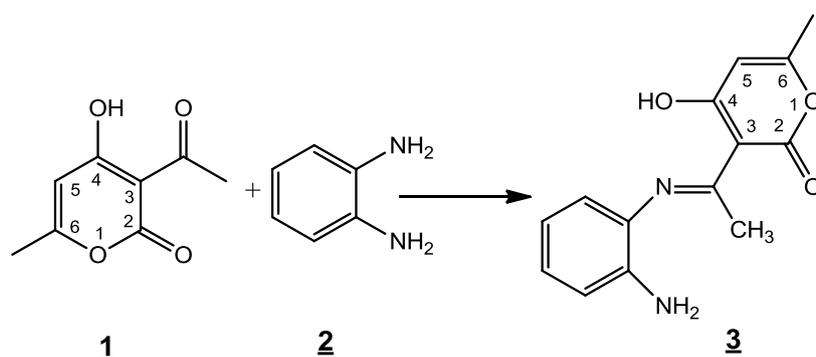
## Introduction

Dans cette première partie de ce chapitre, nous avons repris les travaux de M. Fodili et co.[66] afin, dans un premier temps de vérifier leurs reproductions et dans un second temps, de les comparer aux résultats présentés dans le troisième chapitre.

Dans la deuxième partie, la fonctionnalisation des pyranobenzodiazépines a fait l'objet d'une étude de création d'un pont N-C-N au sein du cycle diazépine. Cela pourrait engendrer d'éventuels intérêts.

### II.1. Synthèse des pyranobenzodiazépines

L'orthophénylènediamine réagit facilement sur la fonction cétonique de l'acétyl en position 3 dans l'acide déhydroacétique **1** pour former l'imine correspondante **3** par précipitation dans l'éthanol, à température ambiante et avec un bon rendement.



L'objectif est de pouvoir accéder à des molécules 1,5-benzodiazépines **4** en partant de la cétime **3** (imine de l'acide déhydroacétique). L'action de l'*o*-phénylènediamine **2** sur le DHA s'effectue rapidement dans le méthanol et/ ou l'éthanol dans des proportions équimolaires, signifiée par la précipitation d'une poudre.

Par expérience acquise dans notre laboratoire, on reconnaît ce produit par son aspect en masse, qu'il prend dans la solution. Evidemment, la mesure de son point de fusion nous est suffisante, pour déterminer sa pureté.

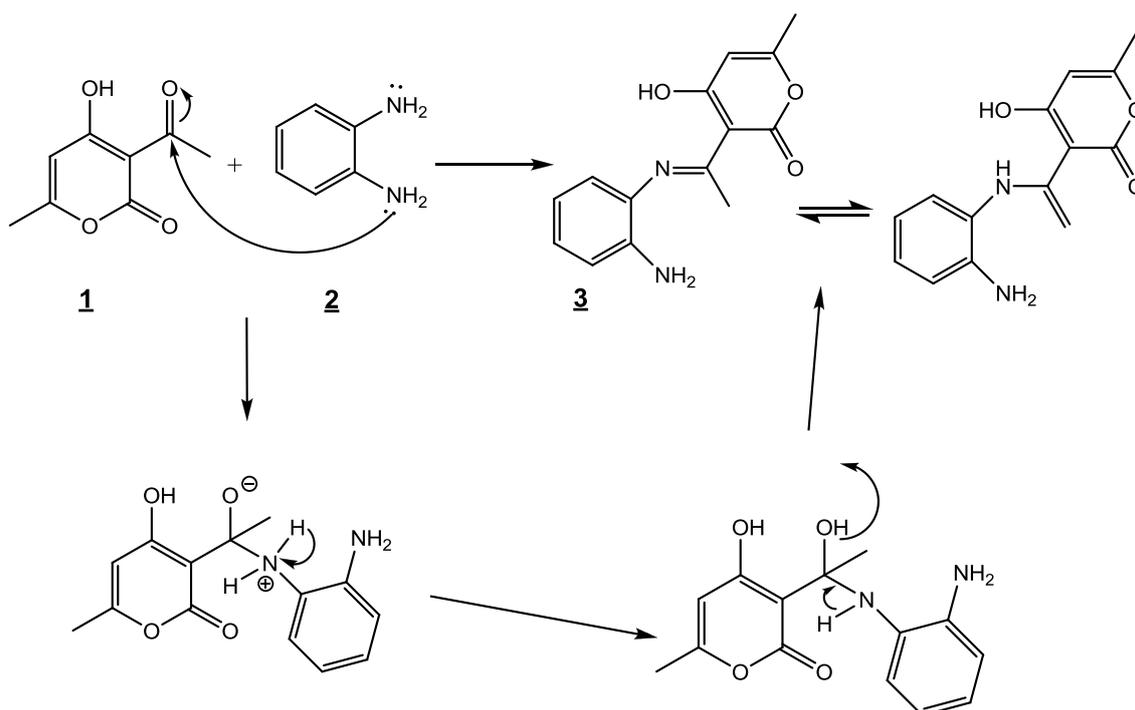
Mais pour une meilleure confirmation, nous avons soumis cet intermédiaire **3** à une analyse spectroscopique par Infra rouge.

Le spectre Infra-rouge réalisé sur un appareil à transformée de Fourier, confirme la structure de la cétimine obtenue:

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356 (OH), 3244, 3221 ( $\text{NH}_2$ ); 1697 (C=O, 2-Pyrone); 1635, 1570 (C=N)

### Discussion du mécanisme réactionnel

Nous résumons le mécanisme réactionnel de cette condensation par le schéma ci-dessous.



Dans cette structure **3**, nous avons la présence d'un groupement  $\text{NH}_2$  et d'une acétylimine en équilibre avec sa forme énamine, liés simultanément au noyau benzénique et pyrole aromatique. Ces conditions sont favorables à la réaction de Mannich [66].

En tenant compte de ces considérations, la cétimine obtenue **3** est mise à réagir avec deux aldéhydes aromatiques substitués (le benzaldéhyde et le *p*-hydroxybenzaldéhyde).

#### II.1.1. Obtention des Pyrano-1,5-Benzodiazépines

L'imine **3** et l'aldéhyde (benzaldéhyde et / ou *p*-hydroxybenzaldéhyde) sont dissous dans le méthanol et sont portés à reflux pendant 03 heures en présence de quelques gouttes de l'acide sulfurique concentré (95-97%), les benzodiazépines précipitent; elles sont filtrées et conditionnées pour analyses.

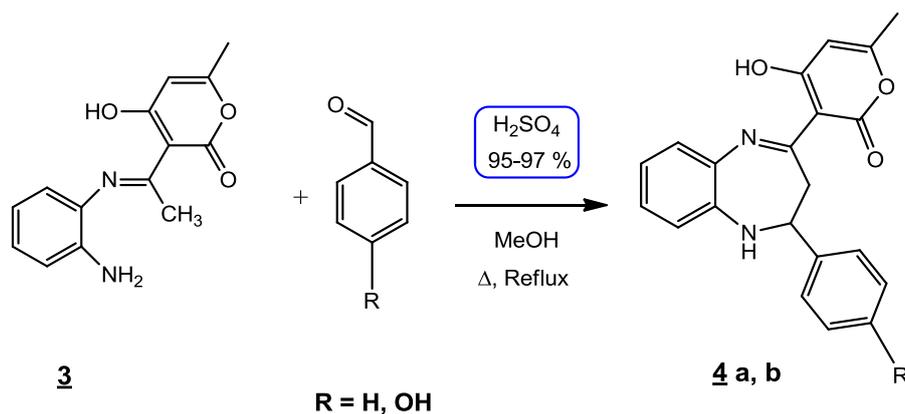


Schéma II.2

Comme ce travail est publié dans le journal *Synthesis* [66], nous avons limité la synthèse de cette série à deux produits à titre comparatif.

Les benzodiazépines obtenues **4a** et **4b** sont soumises à des analyses spectroscopiques FT-IR, RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C.

Nous rassemblons les données physiques dans le tableau ci-contre :

**Tableau II.1** : Valeurs physiques comparatifs

Produits	Rdt*	Rdt	PF*	PF	Tps*(h)	Tps (h)
<b>4a</b>	<b>79 %</b>	<b>61 %</b>	<b>226</b>	<b>224</b>	<b>06</b>	<b>03</b>
<b>4b</b>	<b>85 %</b>	<b>68 %</b>	<b>238</b>	<b>260</b>	<b>02</b>	<b>03</b>

## II.1.2. Analyse spectroscopique

### 1,5-benzodiazépine **4a**

(4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-phényl-2,3-dihydro-1H benzo [b] [1,5] diazépines-4-yl)-2H-pyran-2-one)

*a- Analyse spectroscopique I.R. à Transformé de Fourier du composé **4a***

L'examen du spectre FT-IR du composé **4a** en dispersion dans le KBr indique deux bandes larges à  $3364\text{ cm}^{-1}$  et  $3310\text{ cm}^{-1}$  attribuables respectivement au groupement OH de la pyrone en position 4 et le groupement NH

Nous relevons les bandes d'absorptions des groupements caractéristiques, présents dans la structure.

IR (KBr) ( $\nu_{\text{max}} - \text{cm}^{-1}$ ) : 3364 (OH), 3310 (NH); 1705 (C=O, 2-Pyrone), 1601 (C=N)

*b- Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire du composé **4a***

Les données du spectre RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) et du spectre RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4a**

*Analyse par RMN- $^1\text{H}$  à 300MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  :*

Les résultats d'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN- $^1\text{H}$ ) à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  du produit **4a** sont portés sur le tableau suivant :

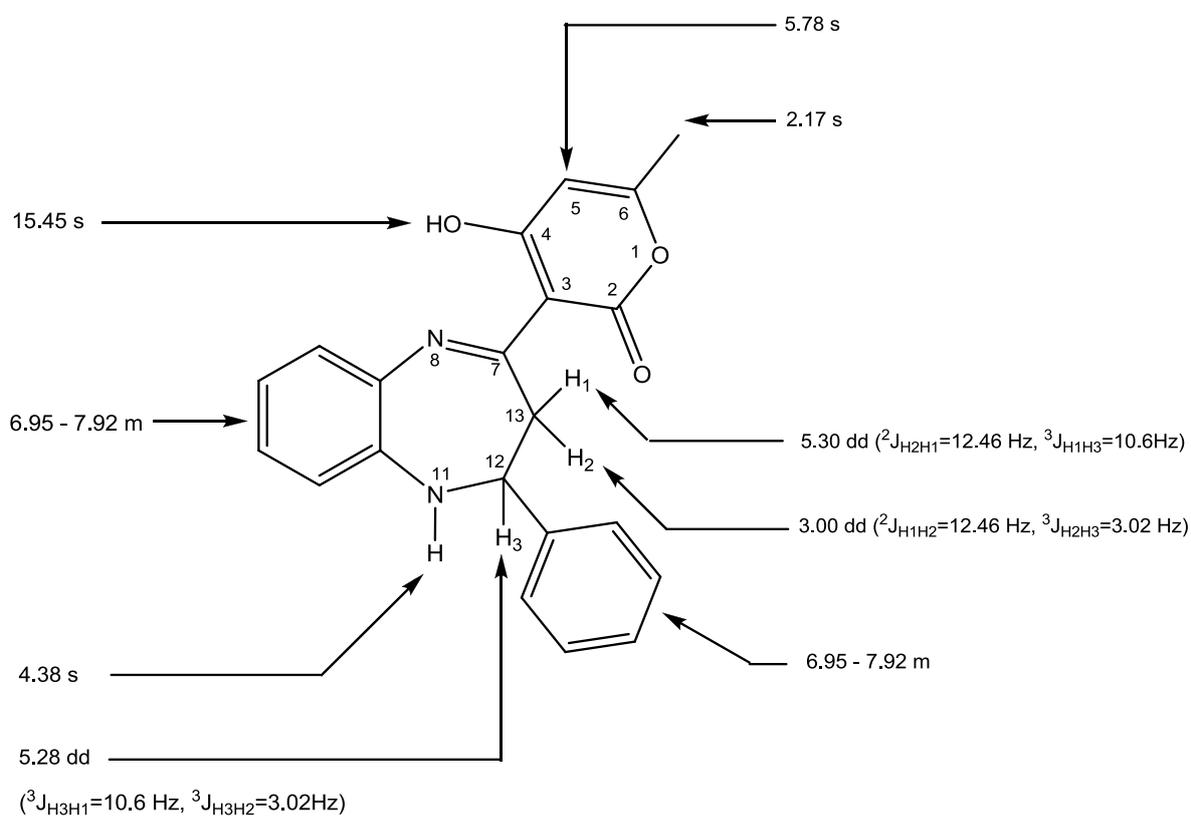
**Tableau II.2** : RMN- $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  du composé **4a**

Attribution		$\delta$ (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité
H(5)		5.78	(1H)	(s)
H(13)	H <sub>1</sub>	5.30	(1H)	(dd) $^2_j=12.46\text{ Hz}$ $^3_j=10.6\text{ Hz}$
	H <sub>2</sub>	3.00	(1H)	(dd) $^2_j=12.46\text{ Hz}$ $^3_j=3.02\text{ Hz}$
H(12)		5.28	(1H)	(dd) $^3_j=10.6\text{ Hz}$ $^3_j=3.02\text{ Hz}$
CH <sub>3</sub> (6)		2.10	(3H)	(s)
NH		4.38	(1H)	(s)
OH		15.45	(1H)	(s)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (Arom.)		6.95-7.92	(5H)	(m)
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (Arom.)		6.95-7.92	(4H)	(m)

Les données du spectre RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4a**

En particulier :

- Le spectre RMN- $^1\text{H}$  confirme l'apparition d'un pic large vers 4.38 ppm attribuable au proton du NH en position 11.
- L'apparition d'un doublet dédoublé attribuable aux protons géminés en position 13 aux environs de 3.00 ppm
- Apparition du signal attribuable au proton de carbone asymétrique -CH (multiplicité dd) en position 12 aux environs de 5.28 ppm



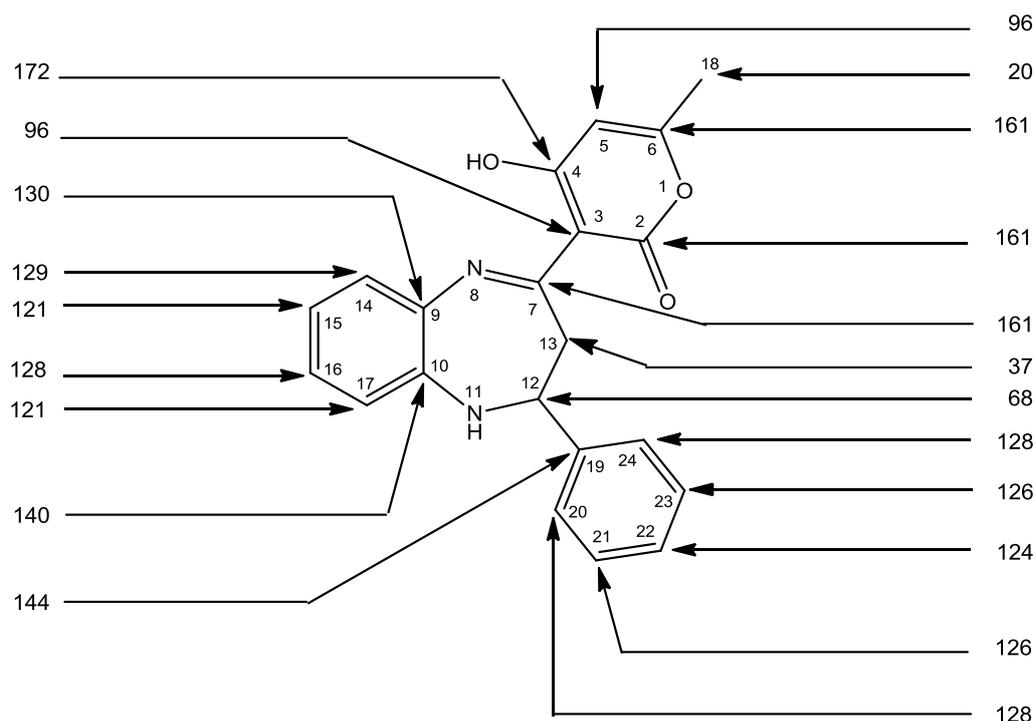
*Analyse par RMN-<sup>13</sup>C à 75 MHz dans le CDCl<sub>3</sub> du composé **4a***

Le composé **4a** a été caractérisé par RMN-<sup>13</sup>C à 75 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>. Les résultats sont portés dans le tableau suivant :

**Tableau II.3** : RMN-<sup>13</sup>C à 75 MHz dans le CDCl<sub>3</sub> du composé **4a**

Attribution	Déplacement chimique (ppm)
C2	161
C3	96
C4	172
C5	96
C6	161
C7	161
C9	130
C10	140
C12	68
C13	37
C14	129
C15	121
C16	128
C17	121
C19	144
C20 –C24	128-128
C21-C23	126-126

Les données du spectre RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4a** en particulier l'apparition des pics affectés aux carbones en positions 7, 12 et 13 respectivement à 161 ppm, 68 ppm et 37 ppm.



### 1,5-Benzodiazépine **4b**

4-hydroxy-3-(2-(4-hydroxyphényl)-2,3-dihydro-1H-benzo [b] [1,5] diazépine-4-yl)-6-méthyl-2H-pyran-2-one

#### *a- Analyse spectroscopique I.R. à Transformée de Fourier du composé **4b***

L'examen du spectre FT-IR du composé **4b** en dispersion dans le KBr indique deux bandes larges à  $3333\text{ cm}^{-1}$  et  $3229\text{ cm}^{-1}$  attribuables respectivement au groupement OH de la pyrone en position 4 et le groupement NH

Nous relevons les bandes d'absorptions des groupements caractéristiques, présents dans la structure.

IR (KBr) ( $\nu_{\text{max}} - \text{cm}^{-1}$ ) : 3333 (OH), 3229 (NH), 1678 (C=O, 2-Pyrone), 1597 (C=N)

#### *a- Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire du composé **4b***

Les données du spectre RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) et du spectre RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4b**

*Analyse RMN-<sup>1</sup>H à 300 MHz dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> du composé **4b***

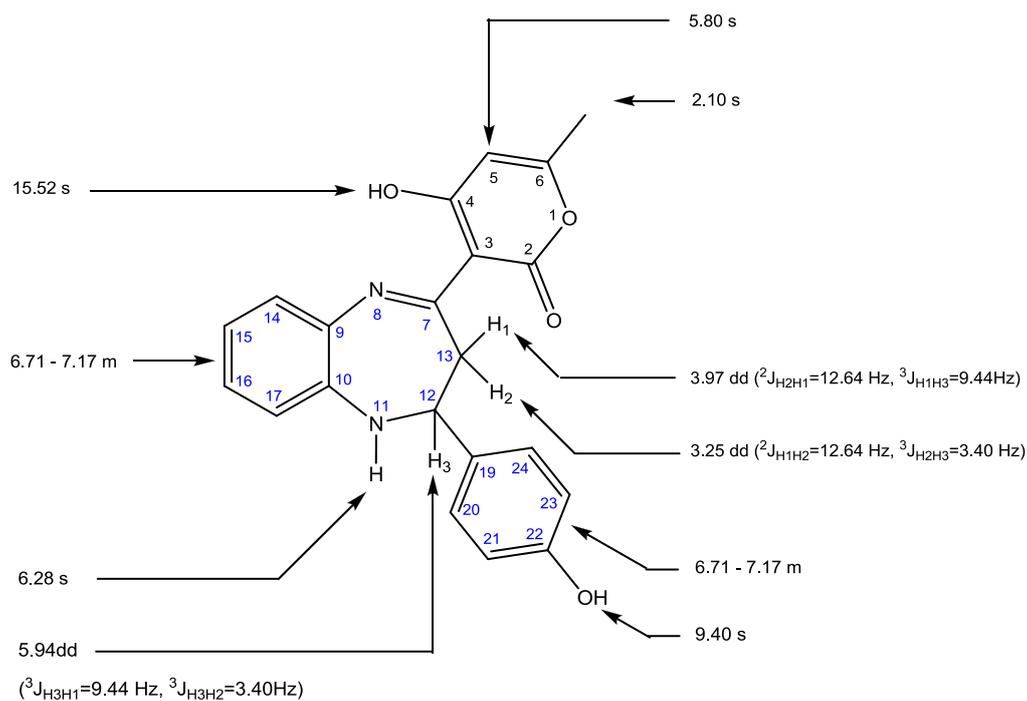
Les résultats d'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-<sup>1</sup>H) à 300 MHz dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> du produit **4b** sont portés sur le tableau suivant :

**Tableau II.4** : RMN-<sup>1</sup>H à 300 MHz dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> du composé **4b**

Attribution		$\delta$ (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité
H(5)		5.80	(1H)	(s)
H(13)	H <sub>1</sub>	3.97	(1H)	(dd) <sup>2</sup> J=12.64 Hz <sup>3</sup> J=9.44 Hz
	H <sub>2</sub>	3.25	(1H)	(dd) <sup>2</sup> J=12.64 Hz <sup>3</sup> J=3.40 Hz
H(12)		5.94	(1H)	(dd) <sup>3</sup> J=9.44 Hz <sup>3</sup> J=3.40 Hz
CH <sub>3</sub> (6)		2.10	(3H)	(s)
NH		6.28	(1H)	(s)
OH		15.52	(1H)	(s)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (ar)		6.71-7.17	(5H)	(m)
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (ar)		6.71-7.17	(4H)	(m)

Les données du spectre RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4b**, en particulier :

- Le spectre RMN-<sup>1</sup>H confirme l'apparition d'un pic large vers 6.28 ppm attribuable au proton du NH en position 11.
- L'apparition d'un doublet dédoublé attribuable aux protons géminés en position 13 aux environs de 3.97 et 3.25 ppm
- Apparition du signal attribuable au proton de carbone asymétrique –CH (multiplicité dd) en position 12 aux environ de 5.94 ppm



*Analyse RMN- $^{13}C$  à 75 MHz dans le DMSO- $d_6$  du composé **4b***

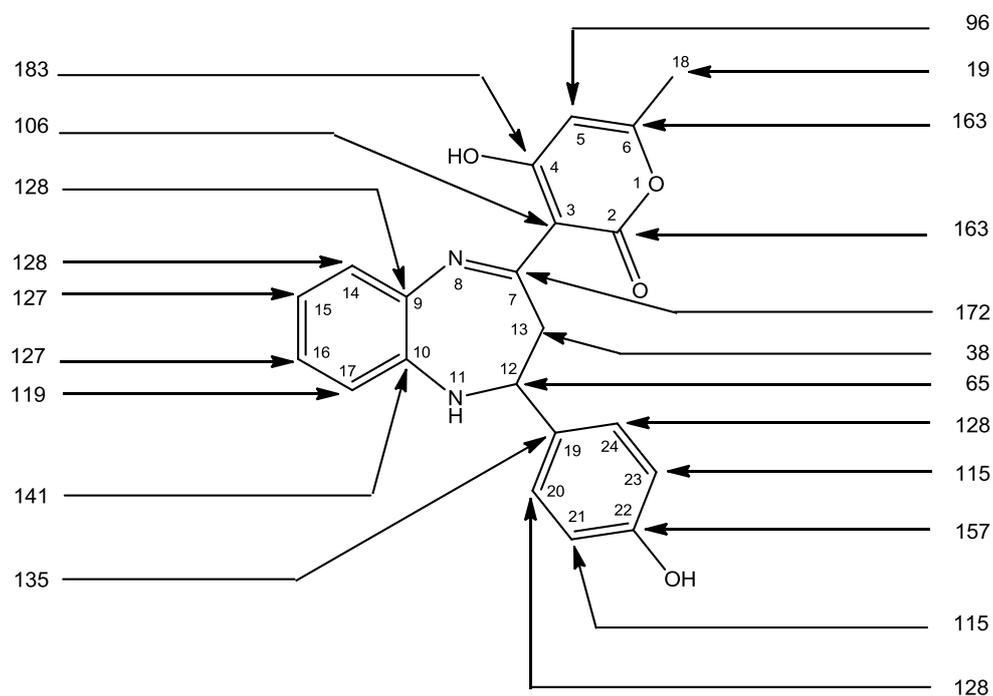
Le composé **4b** a été caractérisé par RMN  $^{13}C$  à 75 MHz dans le DMSO- $d_6$ . Les résultats sont portés dans le tableau suivant

**Tableau II.5** : RMN- $^{13}C$  à 75 MHz dans le DMSO- $d_6$  du composé **4b**

Attribution	Déplacement chimique (ppm)
C2	163
C3	96
C4	183
C5	96
C6	163
C7	172
C9	128
C10	141
C12	65
C13	38
C14	128
C15	127
C16	127

C17	119
C19	135
C20 –C24	128-128
C21-C23	115-115

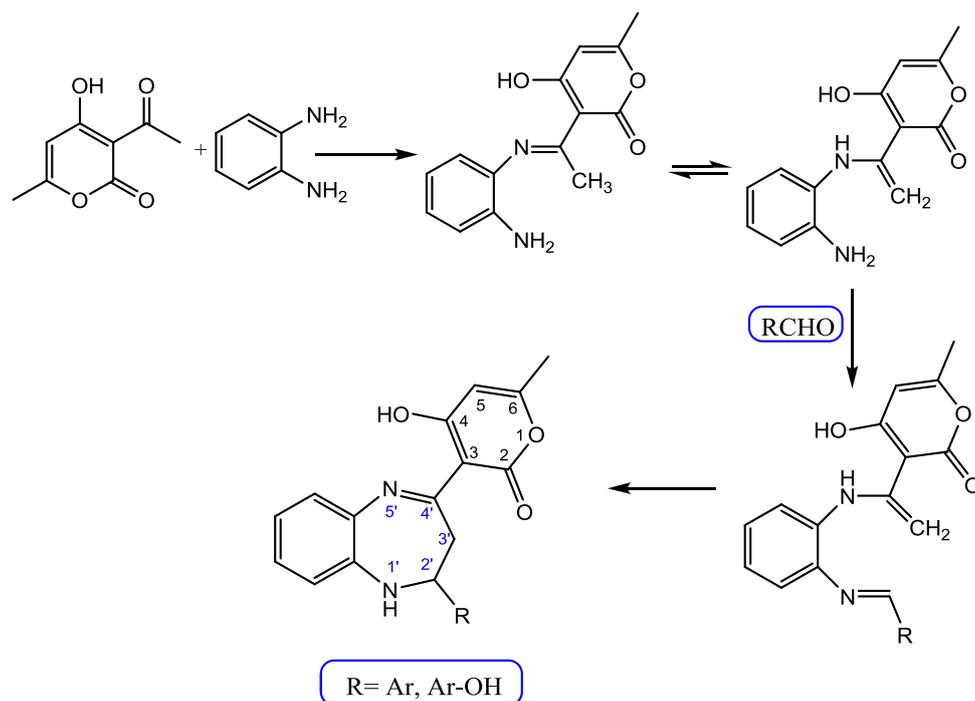
Les données du spectre RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine **4b** en particulier l'apparition des pics affectés aux carbones en positions 7, 12 et 13 respectivement à 172 ppm, 65 ppm et 38 ppm.



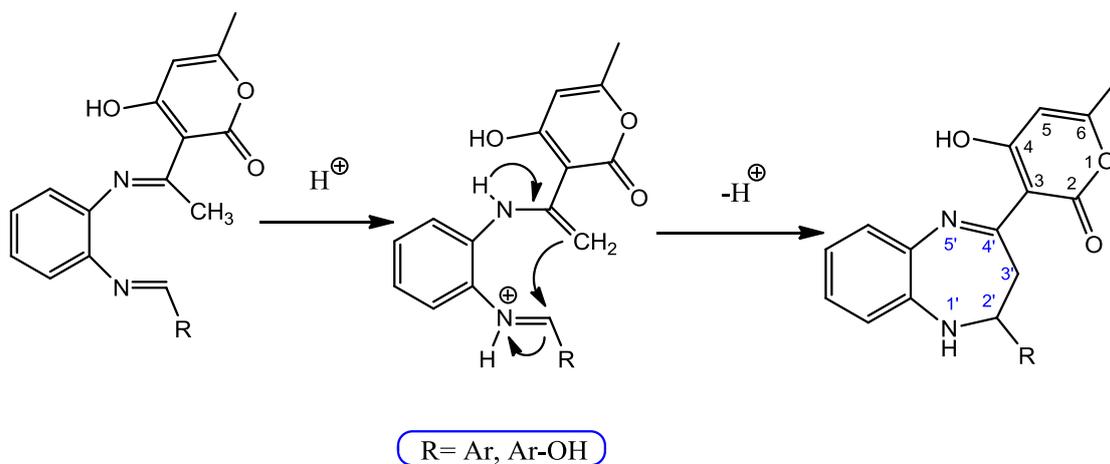
### II.1.3 Discussion des résultats

On peut expliquer la formation des 1,5-benzodiazépinés par :

L'hydrogène de groupement méthyle de l'imine étant mobile par hyper conjugaison électronique, il est possible d'imaginer une cyclisation sur ce site [19]



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



L'obtention de la dihydrobenzodiazépine dans des conditions simples confirme l'hypothèse concernant la mobilité par hyperconjugaison, des hydrogènes du groupement méthyle, l'hydrogène ne peut pas stabiliser le carbocation par hyperconjugaison ce qui permet d'envisager le tautomère puis son hétéro cyclisation en produit cible

Il faut préciser que l'analyse fondamentale dans la caractérisation des produits obtenus, en ce qui nous concerne, est la spectroscopie infra-rouge, puisqu'ils sont bien connus et qu'il nous suffisait juste de les identifier par leurs aspects et leurs points de fusion.

En conclusion, nous avons réalisé la reproduction de ces 1,5-pyranobenzodiazépins correctement.

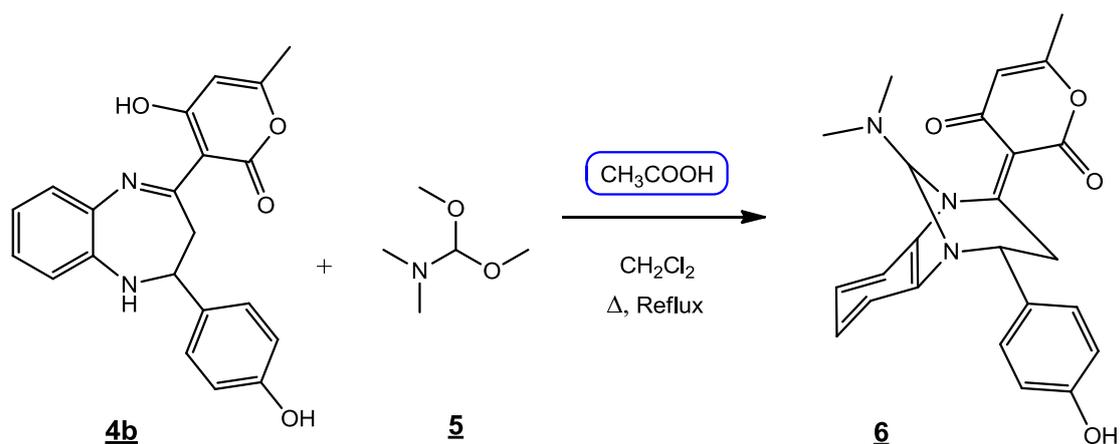
## II.2 Fonctionnalisation des benzodiazépines : Réactivité vis-à-vis du DMF-DMA

Dans cette partie nous avons essayé d'exploiter les différentes fonctions présentes dans la structure benzodiazépine obtenue, en particulier le caractère nucléophile des deux atomes d'azotes du cycle diazépine, en les opposant à des aldéhydes.

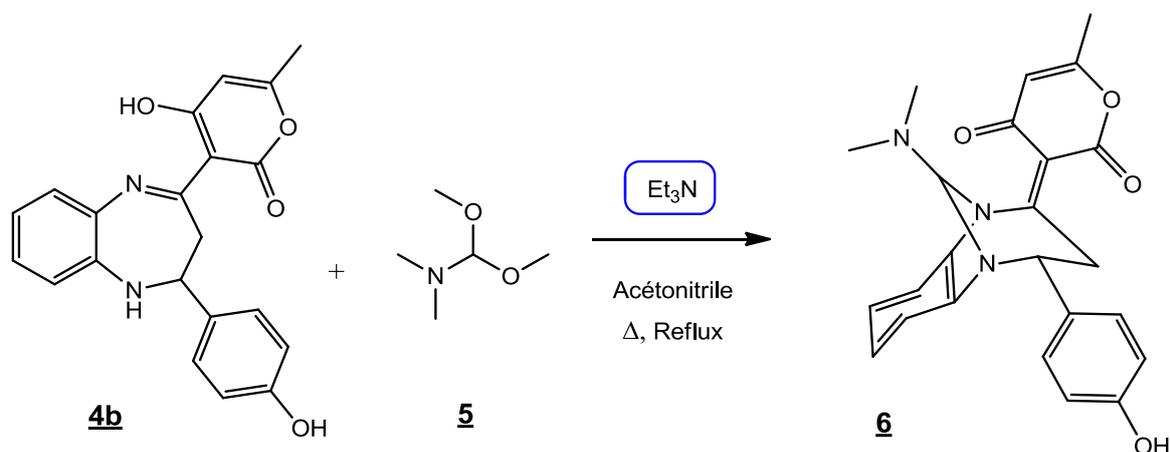
Notre choix s'est porté sur le diméthylformamidediméthyl acétal, DMF-DMA **5**, qui est, en fait, un aldéhyde masqué plus réactif que les aldéhydes.

La benzodiazépine obtenue **4b** est utilisée comme produit de départ. Nos tentatives de réaction de condensation avec le diméthylformamide diméthyl acétal DMF-DMA (aldéhyde masquée) ont été réalisées, dans un premier essai par catalyse acide et dans le second essai, en milieu basique comme suit :

a) En présence de l'acide acétique à reflux dans le dichlorométhane



b) En présence de la triéthylamine à reflux dans l'acétonitrile



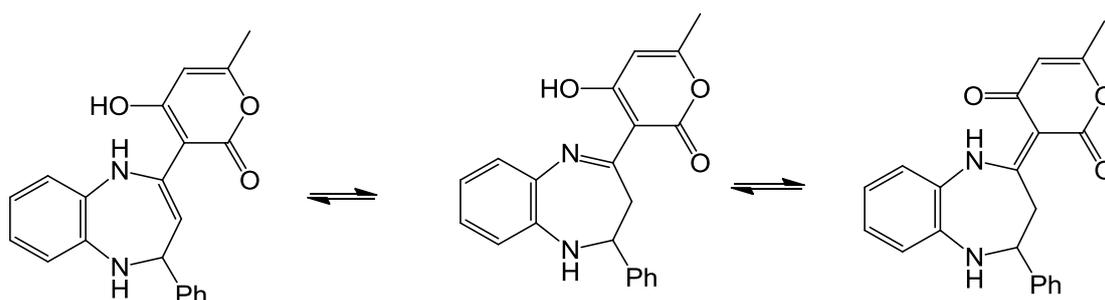
## II.2.1. Etude spectroscopique

L'étude de l'éventuelle formation de la dihydro-1,5-benzodiazepine-dione **6** a été caractérisée par une analyse spectroscopique infra rouge à transformée de Fourier qui désapprouve l'intention dans les conditions opératoires choisies.

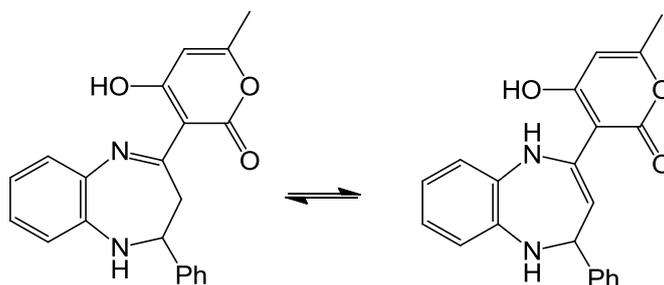
Le spectre Infra Rouge indique la présence, en particulier, de la bande d'absorption du groupement NH ( $3233\text{ cm}^{-1}$ ) et de groupement C=N ( $1597\text{ cm}^{-1}$ ) ; ce qui correspond plutôt au produit de départ.

Il faut préciser que le choix des deux conditions catalytiques, acide et base, est motivé par leurs possibles effets dans la formation du tautomère, plus nucléophile, susceptible de donner le produit ciblé.

En milieu basique  $\text{Et}_3\text{N}$  : nous le schématisons comme suit :



En milieu acide  $\text{CH}_3\text{COOH}$  :



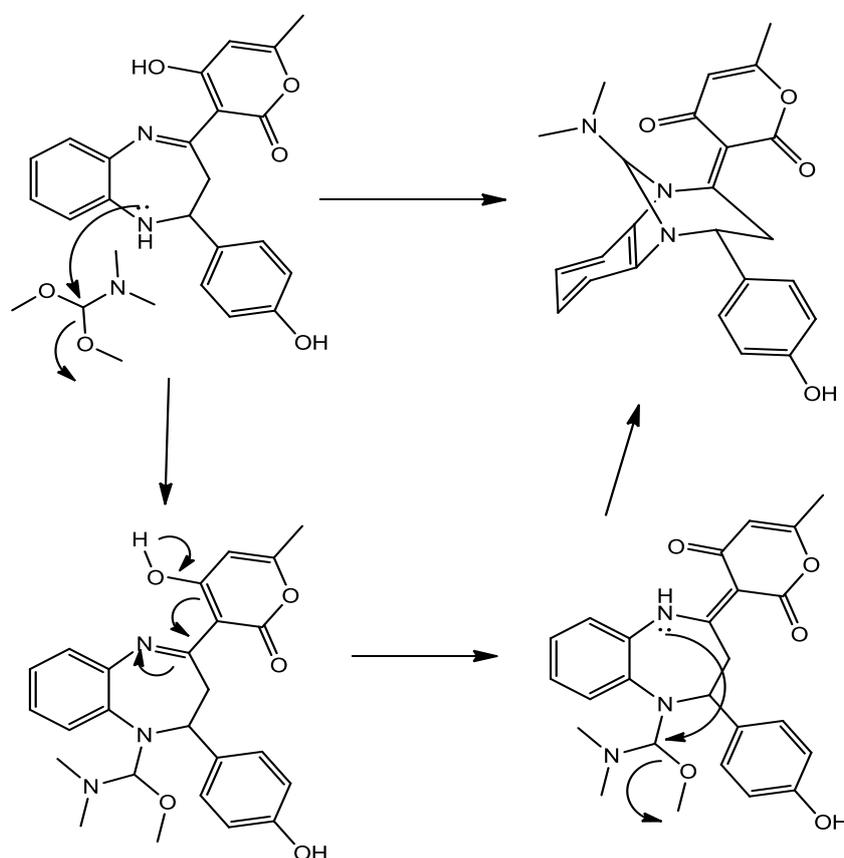
Au regard des possibilités de tautoméries, favorisant plus de présence de groupes NH dans la structure étudiée, donc sa nucléophilie, on peut dire que la catalyse basique est meilleure.

Dans cette étude, nous n'avons pas étudié l'effet du solvant sur cet équilibre tautomère, sauf le fait qu'on a utilisé deux solvants aprotiques à polarité différente.

## II.2.2 Discussion des résultats

Sachant que la réaction n'a pas eu lieu, nous montrons à travers le schéma réactionnel, ci-dessous, notre objectif dans les conditions opératoires choisies et qui aurait pu nous permettre d'aboutir à la structure souhaitée.

La présence du NH dans la molécule **4b**, lui confère un certain degré de nucléophilie, susceptible de réagir avec des électrophiles réactifs, tel que l'aldéhyde masqué, le diméthylformamide diméthylacétale (DMF-DMA). La seconde étape est la présence d'une alternance de l'énol avec l'imine qui peut engendrer un équilibre céto-énamine. Cette dernière réagirait pour former le pont souhaité entre les deux atomes d'azotes du cycle diazépine. Schématisé ci-dessous :



Nous interprétons ce résultat par le choix des conditions opératoires qui restent à définir et que je considère de positif. Ce que nous pouvons retenir de nos essais, est que notre benzodiazépine n'est pas suffisamment nucléophile dans les conditions imposées. Ce qui dénote la complexité de la dualité basicité – nucléophilie.

## Conclusion

On a démontré que l'acide déhydroacétique et l'*o*-phénylènediamine, deux produits commerciaux et peu coûteux, réagissent pour donner l'imine correspondante dans des conditions simples et avec de très bons rendements.

L'utilisation de l'imine a permis d'accéder aux 1,5- benzodiazépines associées au motif pyronique dans des conditions opératoires simples.

Les benzodiazépines obtenues seront utilisées pour obtenir de nouvelles dihydro 1,5- benzodiazépines en système bicyclique par réaction avec le diméthyle formamide diméthyl acétal DMFDMA, la réaction n'aboutit pas, dans ces conditions catalytiques, au système désiré.

## II.3 Partie Expérimentale

Les spectres de RMN-<sup>1</sup>H ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC 200MHz et AC 300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (standard interne). Les conventions sont les suivantes :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet

Les spectres de RMN-<sup>13</sup>C ont été effectués en J-Modulé sur un spectromètre Bruker AC 75 MHz et 100 MHz

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre à réseau LUMEX INFRALUM-FT02, les composés étant en dispersion solide dans le KBr. Les résultats sont donnés en cm<sup>-1</sup>.

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc Köfler type LEICA VMHB

**Composé (3)** : (E)-3-(1-((2-aminophenyl)imino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Dans un ballon de 250 ml on introduit 13.45 g (0.08mol) de DHA **1**, 8.70 g (0.08 mol) d'*o*-phénylènediamine **2** et 60 ml d'éthanol, le mélange réactionnel est mis sous agitation magnétique pendant 20 minutes le précipité est filtré puis lavé avec le diéthylether.

Rendement = 97 %

PF = 194 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356 (OH), 3244, 3221 (NH); 1697 (C=O, 2-Pyrone); 1635, 1570 (C=N)

### Composé **4a**

(4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,5]diazépin-4-yl)-2*H*-pyran-2-one)

Dans un ballon de 50 ml on introduit 0.5 g (2 mmol) de l'imine **3**, 0.2056 g (2 mmol) benzaldéhyde, 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu.

PF. = 224 °C

Rdt = 61 %

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3364 (OH, C-4 2-Pyrone), 3310 (NH); 1705 (C=O, 2-Pyrone), 1601 (C=N)

$\text{RMN-}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,) 2.17(s,3H,CH<sub>3</sub>), 3.00 (dd,1H, J=12.46, 10.58, CH<sub>2</sub>),4.38(s,1H, NH), 5.30 (dd,1H, J=12.46, 3.02, CH<sub>2</sub>), 5.28 (dd,1H, J=10.58 ,3.02, PhCH), 5.78 (s,1H, CH=C),6.95-7.42(m, 9H, Ar),15.45 (s,1H,OH).

$\text{RMN-}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) : 68(Ph-CH) ,37(CH<sub>2</sub>), 96(CH=C), 20(CH<sub>3</sub>), 161 (CH<sub>2</sub>C=N), 162(CH=C-Me), 172(HO-C=C-),121,121,124,126, 126, 126, 126,128,129 C<sub>arom</sub>),, 96(HO-C=C-), 129, 140, 144(C<sub>arom</sub>), 161(C=O)

### Composé **4b**

(4-hydroxy-3-(2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,5]diazépin-4-yl)-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one)

Dans un ballon de 50 ml on introduit 0.5 g (2 mmol) de l'imine **3**, 0.2365 g (2 mmol) *p*-hydroxybenzaldéhyde et 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu

PF=260 °C

Rdt= 68 %

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333 (OH), 3229 (NH), 1678 (C=O, 2-Pyrone), 1597 (C=N)

$\text{RMN-}^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 2.10 (s,3H,CH<sub>3</sub>), 3.25 (dd,1H, J=12.64, 9.44, CH<sub>2</sub>), 3.97 (dd,1H, J=12.64, 3.40, CH<sub>2</sub>), 5.80 (s,1H, CH=C), 5.94 (dd,1H, J=9.44, 3.40, PhCH), 6.28(s,1H, NH), 6.71-7.17(m, 9H, Ar), 9.40 (Ar-OH), 15.45 (s,1H,OH).

$\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75MHz) : 65(Ph-CH), 38(CH<sub>2</sub>), 96(CH=C), 19(CH<sub>3</sub>), 172(CH<sub>2</sub>C=N), 163(CH=C-Me), 183(HO-C=C-), 115, 115, 119, 127,127,128, 128, 128, CH<sub>arom</sub>), 106(HO-C=C-),128, 135, 141, 157 (C<sub>arom</sub>), 163(C=O)

**Composé 6** (bicyclique: dihydro-1,5-benzodiazépine-dione )

3-((1S,4R,5R)-10-(diméthylamino)-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-2H-1,5-methanobenzo[b][1,4]diazépine-2-ylidène)-6-méthyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione

Dans un ballon de 50 ml on introduit 0.3890 g (01 mmol) de la benzodiazépine **4b**, 0.128 g (01 mmol) de diméthyl formamide diméthyl acétal DMFDMA **5**, 10 gouttes d'acide acétique 30ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique

Le mélange réactionnel reste insoluble, la réaction est reprise en milieu basique dans l'acétonitrile.

**Composé 6** (bicyclique: dihydro-1,5-benzodiazépine-dione )

3-((1S,4R,5R)-10-(diméthylamino)-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-2H-1,5-methanobenzo[b][1,4]diazépine-2-ylidène)-6-méthyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione

Dans un ballon de 50 ml on introduit 0.3890 g (01 mmol) de la benzodiazépine **4b**, 0.128 g (01 mmol) de diméthyl formamide diméthyl acétal DMFDMA **5**, 10 gouttes de triéthyl amine et 30ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures.

PF > 260 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333 (OH), 3233 (NH), 1597 (C=N).

## **CHAPITRE III**

# **SYNTHÈSE DES 1,5-BENZODIAZEPINES**

## **EN UNE SEULE ÉTAPE**

## Introduction

Dans cette étude on commence par une étude théorique des réactions en une seule étape (one-pot) orientées vers la synthèse des 1,5-benzodiazépines. On étudiera plusieurs méthodes publiées récemment en liaison avec notre approche expérimentale et on termine par une discussion des résultats obtenus compte tenu des conditions opératoires choisies.

Il est clair pour tout chimiste, qu'un mélange de réactifs favorise une réaction incontrôlée et entraîne la formation simultanée de plusieurs produits. Mais dans des conditions opératoires bien établies (choix du solvant, du catalyseur, la température...), ce mélange permet d'aboutir à la structure ciblée en un temps réduit.

Les réactions one-pot à plusieurs constituants ne cessent de gagner du terrain dans la synthèse organique, en raison des avantages qu'elles représentent, tels que la réduction du temps réactionnel, peu d'étapes de séparation et de purification ainsi que des rendements intéressants.

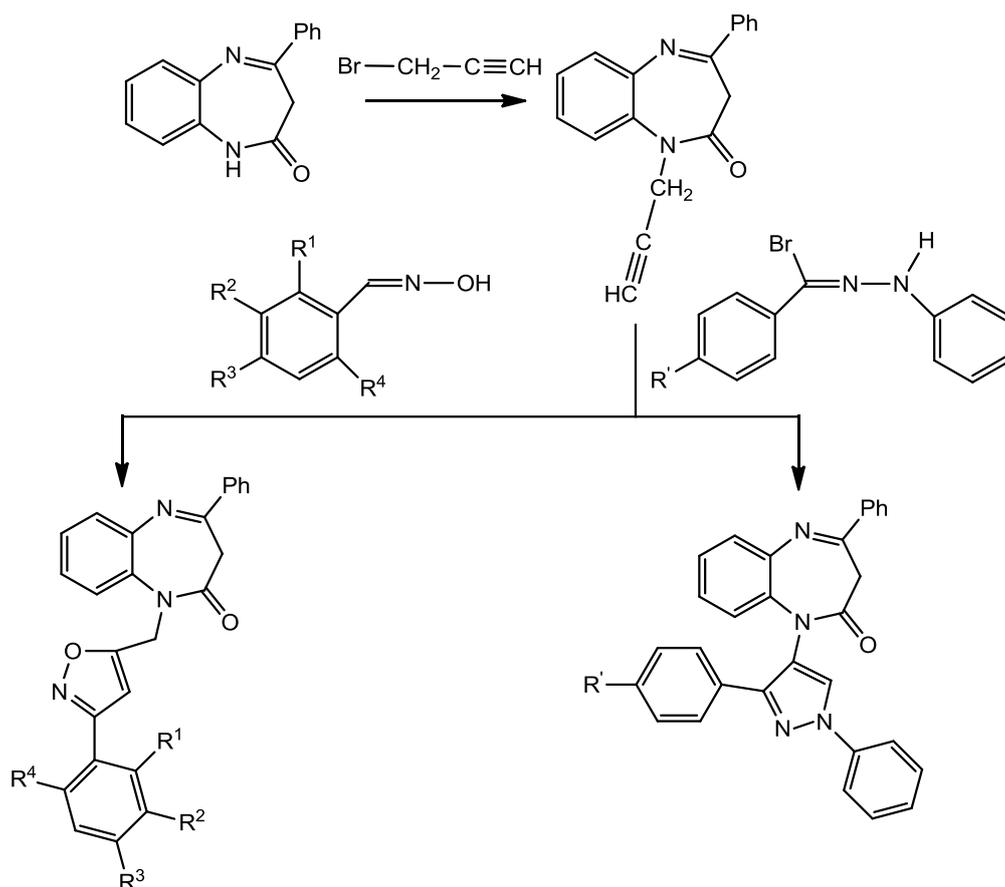
Le but de ce chapitre est de reproduire la synthèse des dérivés dihydro-1,5-benzodiazépines par des réactions one-pot à trois constituants l'*o*-phénylènediamine, l'acide déhydroacétique et les aldéhydes aromatiques substitués.

La réaction implique l'addition simultanée de tous les substrats dans les mêmes conditions opératoires à savoir la catalyse acide (acide sulfurique concentré 95-97%)

### III.1.Mise au point bibliographiques

On rencontre dans la littérature plusieurs méthodes, mais on se contentera dans notre étude des travaux récents en rapport avec la préparation des 1,5-benzodiazépines ; il s'agit :

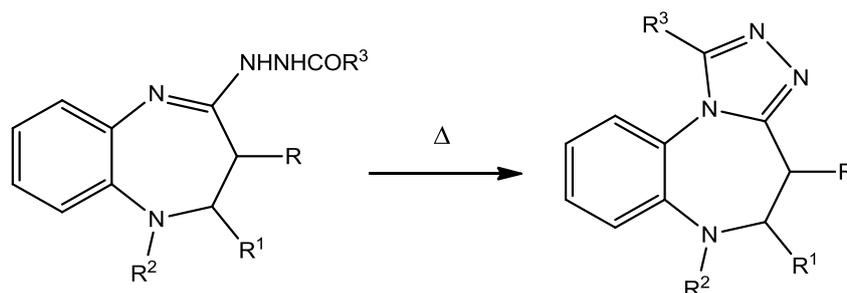
- D'une méthode qui implique la synthèse, en une étape (réaction in one pot), de 1-(pyrazolyl)méthyl-1,5-benzodiazépines, 1-(isoxazolyl)méthyl-1,5-benzodiazépines et 1-(triazolyl)méthyl-1,5 benzodiazépines par cycloaddition de nitrilimines, d'oxydes de nitrile et du benzylazide avec la 1-propargyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one [67] :



Les méthodes de synthèse adoptées mettent en jeu les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, des nitrilimines, d'oxydes de nitrile et du benzylazide sur la 1-propargyl- 4-phényl- 1,5 benzodiazépin-2-one.

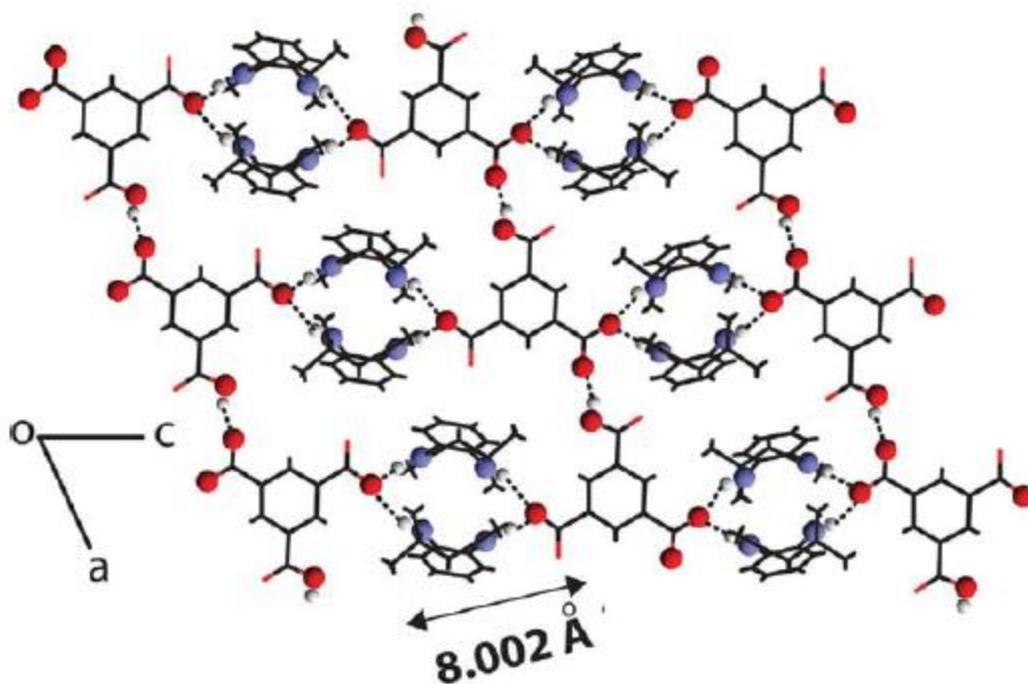
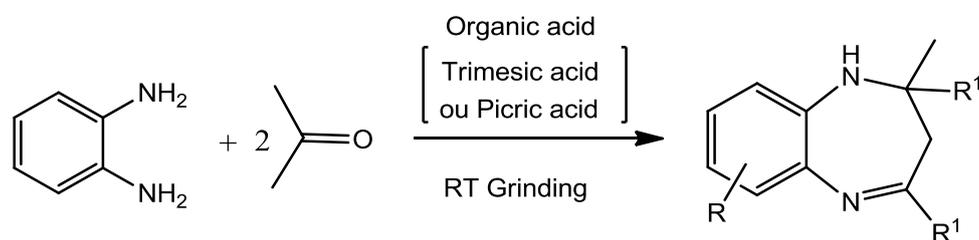
Dans ce cas, la réaction est périclélective, seule la triple liaison de la chaîne alkyle est affectée - et régiospécifique - l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone quaternaire du groupe propargyle.

- Une approche de synthèse one-pot de nouvelles 5,6-dihydro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3 a][1,5]benzodiazépin-2-one par cyclisation thermique du 4-acylhydrazino-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépin-2-one a été reportée [68] comme suit :



Cette procédure consiste en une cyclisation thermique de 4-acylhydrazino-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépine pour obtenir le composé tricyclique cible. La cyclisation est réalisée en portant le mélange à reflux dans de l'éthanol ou le butanol anhydre.

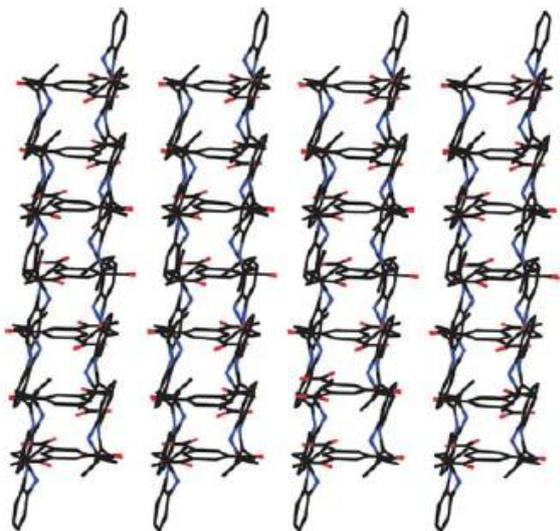
- Dans un tout autre domaine d'application, l'obtention de matériaux présentant des propriétés optiques, électriques et catalytiques particulières, a été réalisé par la synthèse (in one-pot) de 1,5-benzodiazépines à température ambiante. La formation des supramolécules complexes repose sur le pouvoir de l'auto-assemblage (self-assembly) qui met en jeu les interactions inter / intramoléculaires (schémas ci-dessous, en présence de l'acide trimesic et l'acide picrique via des liaisons hydrogène type O-H...O et N-H...O [53],



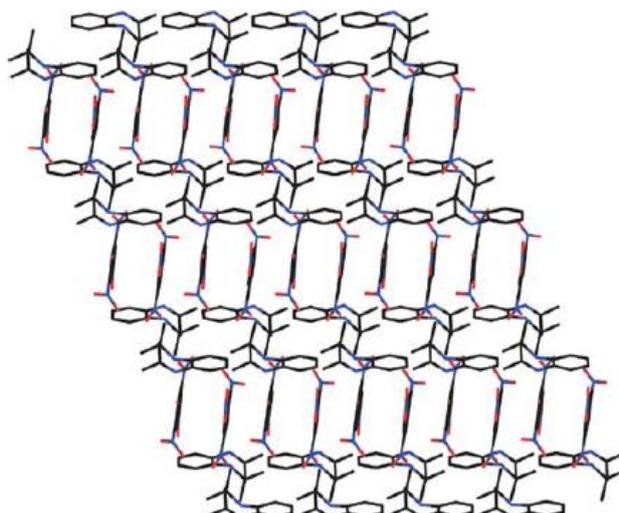
#### Interactions O-H...O et N-H...O (liaison-hydrogène)

La Benzodiazépine en mélange équimolaire avec les différents acides organiques donne un sel incolore avec l'acide trimesique et un sel rouge foncé avec l'acide picrique dans un mélange Eau-Ethanol à température ambiante.

Les sels obtenus (supramolécules) sont utilisés par exemple en industrie pharmaceutique. Le réseau présente une forme échelle avec l'acide trimesique (Ladder framework) et un réseau mur de brique (Brick wall frame work) avec l'acide picrique



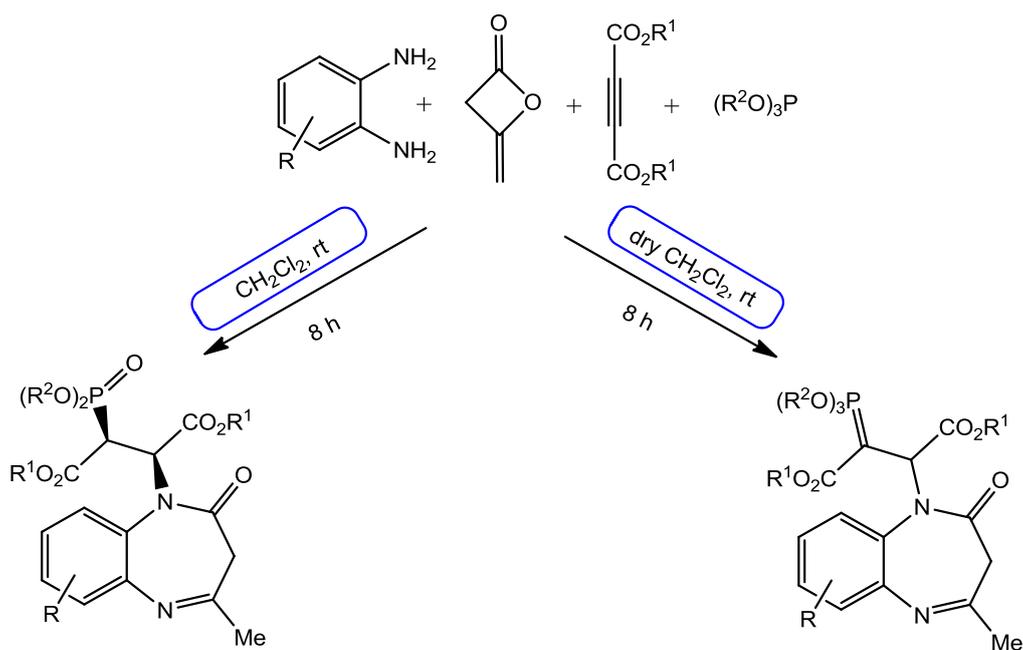
**Structure 3D forme échelle du composé 1a**



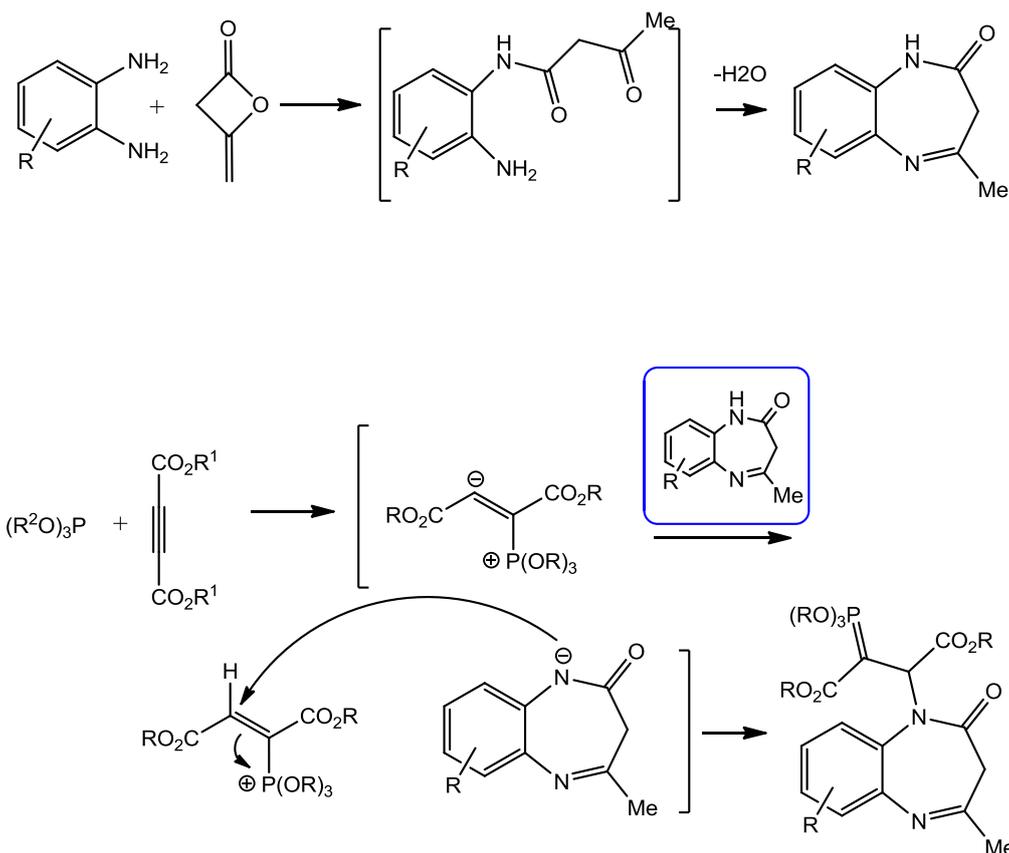
**Structure 3D forme mur de brique du composé 1a**

- Par contre, dans la réaction qui suit, à quatre constituants ; les dérivés benzodiazépines obtenus par condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le dicétène sont piégées dans le trialkyl phosphite–dialkyl acetylenedicarboxylate zwitterionique.

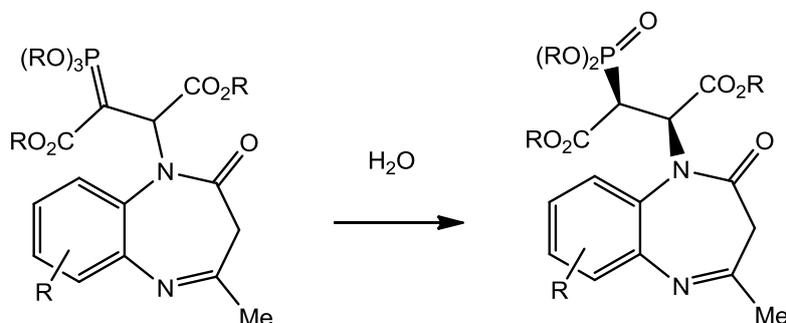
La configuration du produit ainsi formée est uniquement un des deux rotamères ou diasétéroisomères, obtenu avec de bons rendements [69].



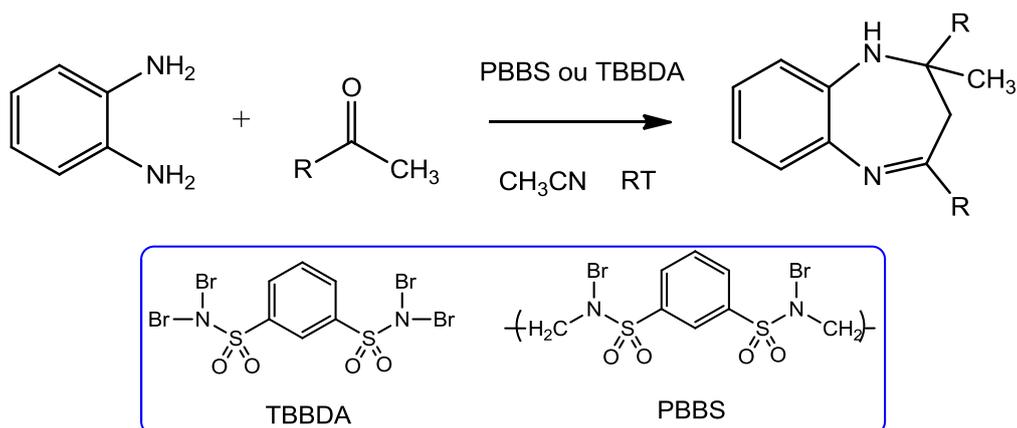
Le mécanisme proposé est le suivant :



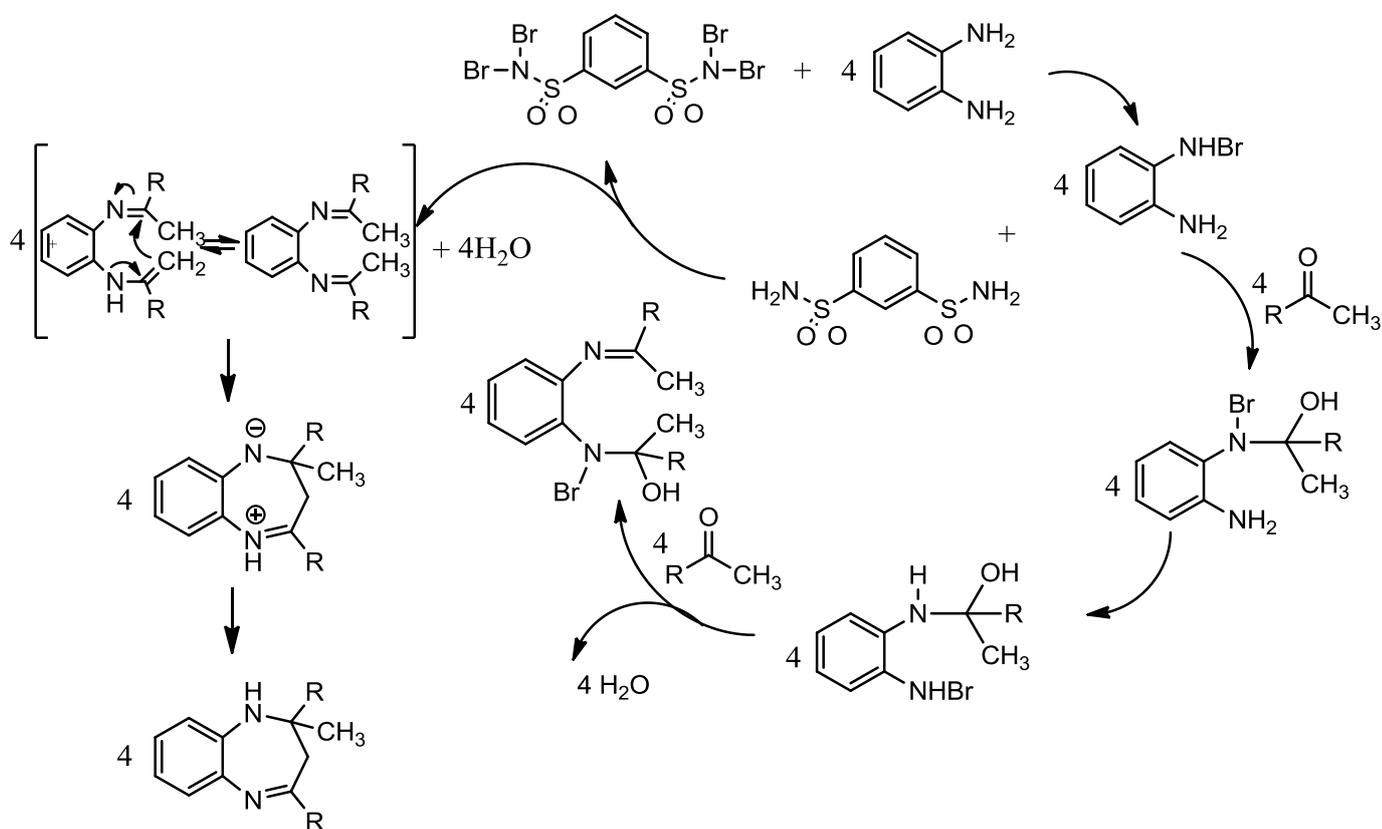
Dans le dichlorométhane hydraté (en présence d'eau), la fonction ylde est hydrolysée pour donner le phosphonate correspondant, comme suit :



- Autre voie en une seule étape (in one-pot) a été décrite, est l'utilisation des Poly (*N*, *N'* dibromo-*N*-ethyl-benzene-1, 3-disulfonamide) (PBBS) et le *N*, *N*, *N'*, *N'* - tétrabromobenzène-1,3-disulfonamide ) (TBBDA) dans la synthèse de 2-aryl-1-arylméthyl-1*H*-1,3-benzimidazoles et des dérivés 1,5-benzodiazépines à partir de l'*o*-phénylènediamine, des aldéhydes ou des cétones à température ambiante avec de bons rendements [70].



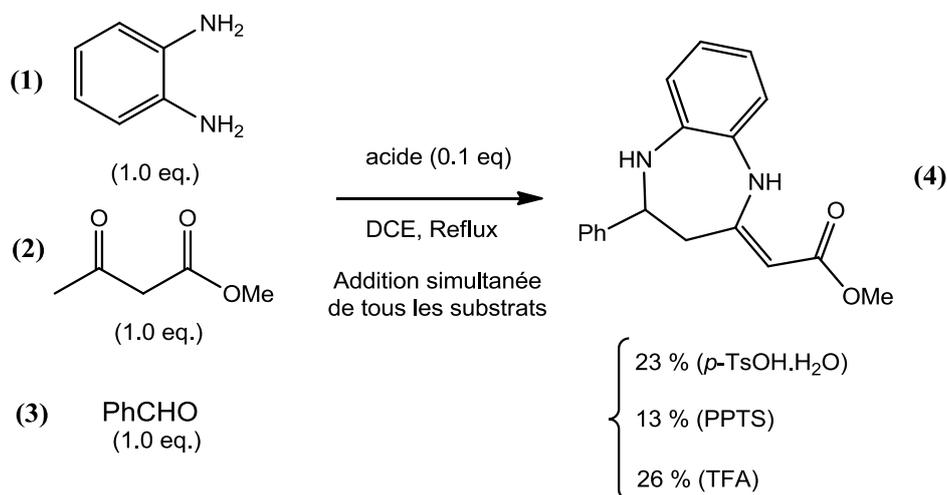
Le mécanisme proposé est le suivant :



Le mécanisme de la condensation implique une cyclisation intramoléculaire imine-énamine en présence de TBBDA ou le PBBS.

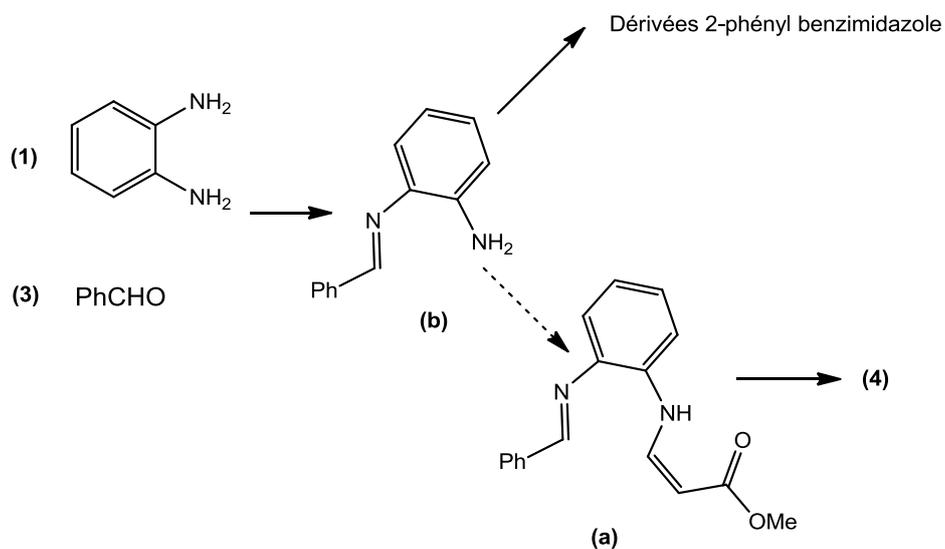
L'amine de l' $o$ -phénylènediamine est activée en premier lieu par le TBBDA ou le PBBS puis attaque le groupement carbonyle donnant lieu à l'intermédiaire di-imine. La migration [1,3]-H conduit à la formation de l'énamine isomérique qui cyclise pour donner un cycle à sept [70, 71].

- On termine cette présentation bibliographique par un exemple proche de notre cas. La réaction one-pot à trois constituants, des aldéhydes aromatiques, *o*-phénylènediamine, et les  $\beta$ -céto-esters, implique la formation d'une liaison C-C  $\gamma$ -sélective du  $\beta$ -cétoester, conduisant à des dérivées 1,5-benzodiazépines [72].



L'*o*-phénylènediamine, le méthyl acétoacétate et le benzaldéhyde sont ajoutés simultanément au *p*-TsOH, le produit de  $\gamma$ -addition est obtenu avec de rendements faibles ; l'utilisation d'autres acides ne conduit pas à l'amélioration du rendement.

L'étude montre que la coexistence des groupements imine-énamino-ester dans l'intermédiaire réactionnel, est une étape déterminante pour obtenir la benzodiazépine avec de bons rendements.



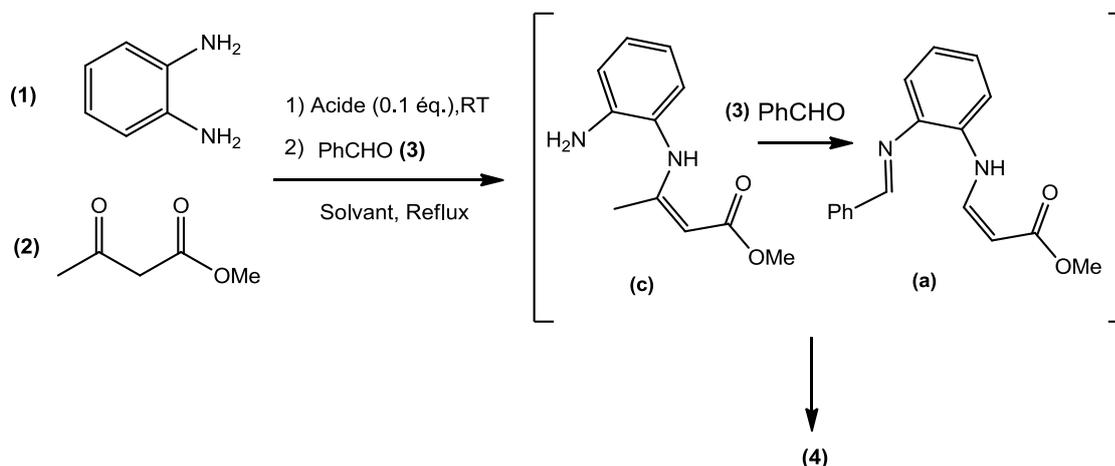
Dans ce cas, la réaction à trois constituants, *o*-phénylènediamine (1), le méthyl-acéto-acétate (2) et le benzaldéhyde (3) l'intermédiaire (b) est formé, car l'aldéhyde est plus réactif que l'acétoester. Si l'intermédiaire (a) est formé, à partir de l'imine (b) et le méthyl acétoacétate, la réaction pourrait avoir lieu et conduirait à la benzodiazépine (4).

La formation de l'intermédiaire (a) semble beaucoup plus lente que la cyclisation intramoléculaire de l'imine (b).

Il est connu qu'en catalyse acide la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les aldéhydes conduit à des dérivés benzimidazoles [73]

En changeant les conditions de la réaction dans le but d'obtenir l'intermédiaire (a), la réaction commence par une condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le méthyl acéto-acétate aboutissant à la formation de l'énamino-ester (c) puis le benzaldéhyde est ajouté pour avoir l'intermédiaire (a).

#### Optimisation :



Donc, dans ce cas, il est plus intéressant d'opérer en deux étapes. Ce qui démontre la complexité des réactions à une seule étape.

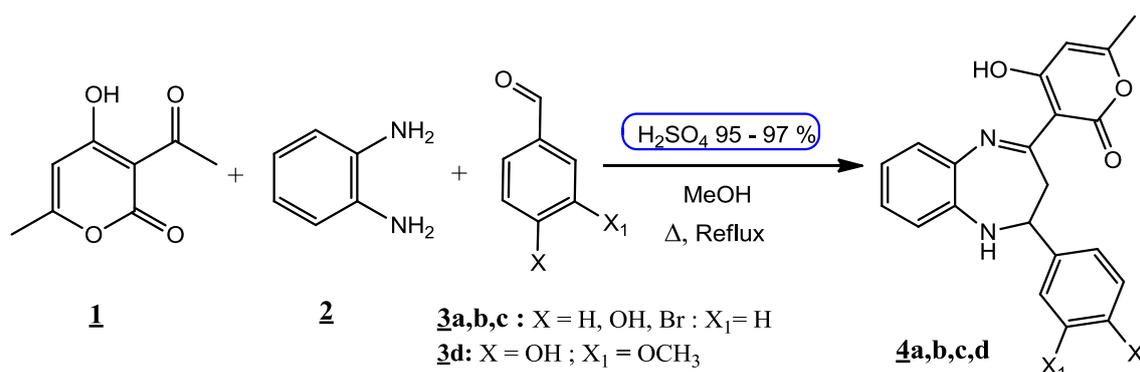
### III.2.Synthèse des 1,5-pyranobenzodiazépines en une seule étape.

Dans ce travail, nous avons choisi la synthèse en une étape, réalisée pour la première fois dans notre laboratoire et peu exploitée en Algérie, des benzodiazépines par :

L'addition simultanée de l'acide déhydroacétique, l'orthophénylènediamine et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré dans le méthanol en présence de différents aldéhydes aromatiques, peut former un mélange réactionnel varié.

Pour cela, nous avons utilisé quatre aldéhydes aromatiques.

Dans chaque cas, le mélange réactionnel homogène, en phase liquide, est porté au reflux du méthanol pour donner un précipité, qui signifie pour nous la fin de la réaction.



La caractérisation des propriétés physico-chimiques sont résumés dans le tableau ci contre :

**Tableau III.1** Valeurs physiques

Produits	X	X <sub>1</sub>	Rendement	Point de fusion	Aspect- Couleur
<b>4a</b>	H	H	15 %	> 260°C	Poudre - Blanche
<b>4b</b>	OH	H	18 %	> 260°C	Poudre - Jaune
<b>4c</b>	Br	H	30%	> 260°C	Poudre - Jaune
<b>4d</b>	OH	OCH <sub>3</sub>	20%	> 260°C	Poudre - Jaune

Nous avons soumis ces composés à une analyse de routine, qui est la spectroscopie Infra Rouge à transformée de Fourier. Les groupements fonctionnels les plus indicatifs sont relevés dans le tableau ci-contre :

**Tableau III.2** Bandes d'absorption des groupements caractéristiques des différents composés

Produits	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) OH	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) NH	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) C=O	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) C=N	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) C-O-C
<b>4a</b>	3422	3063	1631	1566	//
<b>4b</b>	3333	3109	1678	1608	//
<b>4c</b>	3152	3040	1631	1597	//
<b>4d</b>	3352	3198	1717	1635	1231

Même si on peut identifier ces composés, dans notre laboratoire, par leurs aspects et leurs points de fusion, il reste que par esprit de rigueur scientifique, nous les avons soumis à une analyse spectroscopique Infrarouge par transformée de Fourier et par résonance magnétique nucléaire.

### III.3. Etude spectroscopique

#### III.3.1. Infra rouge à transformée de Fourier

##### Composé **4a** (réaction one-pot)

(4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,5]diazépin-4-yl)-2*H*-pyran-2-one)

Nous relevons les bandes d'absorptions des groupements caractéristiques, présents dans la structure.

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  - cm<sup>-1</sup>): 3422 (OH), 3063 (NH), 1631 (C=O), 1566 (C=N)

##### Composé **4b** (réaction one-pot)

(4-hydroxy-3-(2-(4-hydroxyphényl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,5]diazépin-4-yl)-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one)

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  - cm<sup>-1</sup>): 3333 (OH), 3109 (NH), 1678 (C=O, 2-Pyrone), 1608 (C=N)

**Composé 4c (réaction one-pot)**

3-(2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-4-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3152 (OH), 3040 (NH), 1631 (C=O), 1597 (C=N)

**Composé 4d (réaction one-pot)**

4-hydroxy-3-(2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-4-yl)-6-méthyl-2H-pyran-2-one

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352(OH), 3198 (NH), 1717 (C=O), 1635 (C=N), 1231 (C-O-C, alkyl aryl ether)

**III.3.2. Résonance Magnétique Nucléaire***Analyse RMN-<sup>1</sup>H à 300 MHz dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> du composé 4b*

Les données du spectre RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) confirment la structure de la 1,5-benzodiazépine 4b par :

- L'absence du signal (multiplet) aux environs de 5.2 ppm du proton en position 12
- Absence de doublet dédoublé attribuable aux protons géminaux en position 13 aux environs de 3.1 ppm et 3.9 ppm
- Les intégrations ne correspondent pas aux nombres de protons de la structure benzodiazépine désirée

Les résultats d'analyse par résonance magnétique nucléaire de RMN-<sup>13</sup>C dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> du produit 4b consolident les données du spectre de RMN-proton, on note particulièrement :

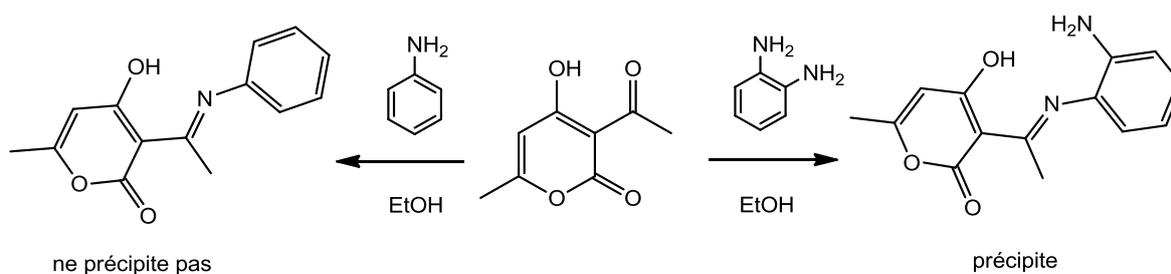
- Absence du pic aux environs de 70 ppm attribuable au carbone en position 12
- Absence du pic aux environs de 40 ppm attribuable au carbone en position 13, il est peut être noyé dans le signal du solvant (septet à 39 ppm).
- Les signaux aux environs de 95 ppm et 98 ppm attribuables respectivement aux carbones en positions 3 et 5 n'apparaissent pas.

En général, les résultats dans la détermination structurale, sont en conformité avec la littérature, mais les rendements obtenus donnent sujet à discussion

### III.4. Discussion des résultats

Par expérience acquise au sein de notre laboratoire, le DHA réagit facilement et rapidement avec l'orthophénylènediamine (*o*-PDA) par précipitation à température ambiante ou à reflux dans le méthanol ou l'éthanol.

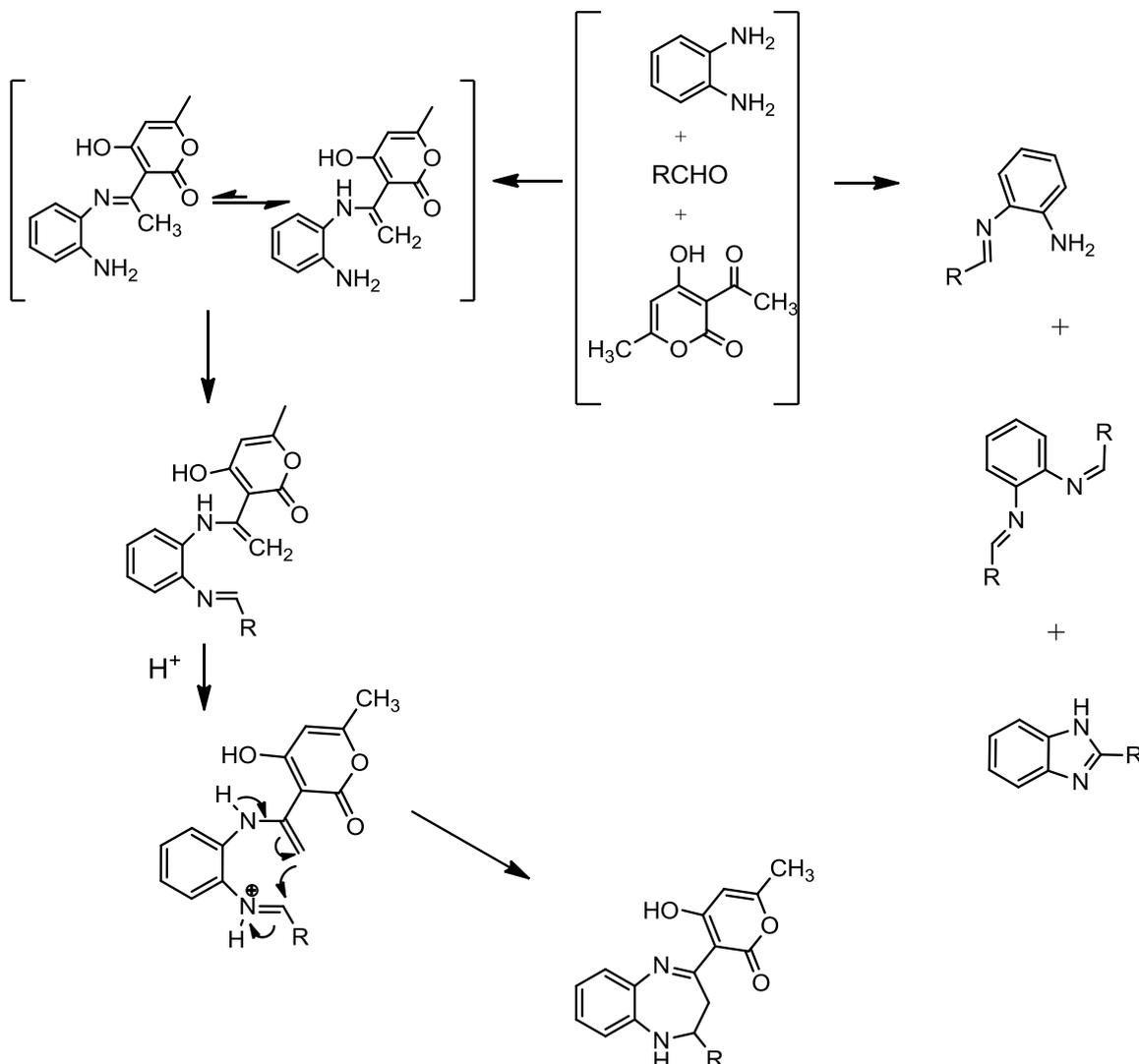
Par contre l'action de l'aniline (réactif de la même famille que l'*o*-PDA) sur le DHA donne une imine similaire soluble dans le méthanol ou l'éthanol. Cette dernière est récupérée par évaporation du solvant. Cette différence de récupération peut être expliquée, par les interactions intra et intermoléculaires variées, présentes dans les deux imines schématisées ci-dessous :



En se rapportant à la littérature [72, 73] et compte tenu des conditions opératoires choisies ; on peut prédire la réactivité compétitive du groupement cétonique de l'acétyle en position 3 de la 2-pyrone (DHA) et le carbonyle de l'aldéhyde utilisé.

Expérimentalement, l'imine et la di-imine formées par condensation de l'*o*-PDA avec les aldéhydes aromatiques utilisés dans notre étude, ne précipitent pas dans le méthanol ou l'éthanol.

Sur cette base de connaissances, les possibilités réactionnelles sont proposées dans le schéma suivant :



Pour expliquer les faibles rendements obtenus, en se référant à la littérature [72, 73], on peut dire que l'addition simultanée de tous les substrats conduit par compétitivité :

A la formation de monoimines, de diimines et de benzimidazoles restants solubles dans le mélange réactionnel et que seulement, la 1,5-benzodiazépine précipite.

Donc, les voies préférentielles, en tenant compte des conditions réactionnelles, est dirigée vers la formation des benzimidazoles par cyclisation intramoléculaire de l'imine formée par réaction de l'*o*-phénylènediamine avec l'aldéhyde et les imines correspondantes.

Pour obtenir de meilleurs rendements, il faut réagir dans une première étape l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydroacétique puis l'aldéhyde est ajouté en deuxième temps [72].

## Conclusion

La synthèse des 1,5-benzodiazépines par des réactions à trois constituants ajoutés simultanément ne se traduit pas avec de bons rendements, dans la formation du produit final, en raison des réactions secondaires qui peuvent avoir lieu, c'est-à-dire de l'ordre préférentiel observé dans la formation des benzimidazoles et des imines dans les conditions opératoires adoptées.

L'optimisation des conditions opératoires implique l'addition graduelle des différents substrats ; la réaction commence par une condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydroacétique puis l'ajout de l'aldéhyde aromatique.

### III.5. Partie expérimentale

Les spectres de RMN-<sup>1</sup>H ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC 200MHz et AC 300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (standard interne). Les conventions sont les suivantes :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet

Les spectres de RMN-<sup>13</sup>C ont été effectués en J modulé sur un spectromètre Bruker AC 75 MHz et 100 MHz

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre à réseau LUMEX INFRALUM-FT02, les composés étant en dispersion solide dans le KBr. Les résultats sont donnés en cm<sup>-1</sup>.

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un banc Köfler type LEICA VMHB

#### Composé **4a** (réaction one-pot)

(4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,5]diazépin-4-yl)-2*H*-pyran-2-one)

Dans un ballon de 50 ml on introduit simultanément 0.5 g (3 mmol) de DHA **1**, 0.3213 g (3 mmol) d'*o*-phénylènediamine **2**, 0.3115 g (3 mmol) plus excès d'hydroxybenzaldéhyde, 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel

est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu.

Rendement= 15 %

PF > 260 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422 (OH), 3063 (NH), 1631 (C=N)

#### Composé **4b** (réaction one-pot)

(4-hydroxy-3-(2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,5]diazepin-4-yl)-6-methyl-2H-pyran-2-one)

Dans un ballon de 50 ml on introduit simultanément 0.5 g (3 mmol) de DHA **1**, 0.3213 g (3 mmol) d'*o*-phénylènediamine **2**, 0.3613 g (3 mmol) plus excès de *p*-hydroxybenzaldéhyde, 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu.

Rendement= 18 %

PF > 260 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333 (OH), 3109 (NH), 1678 (C=O, 2-Pyrone), 1608 (C=N),

#### Composé **4c** (réaction one-pot)

3-(2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-4-yl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Dans un ballon de 50 ml on introduit simultanément 0.5 g (3 mmol) de DHA **1**, 0.3215 g (3 mmol) d'*o*-phénylènediamine **2**, 0.5502 g (3 mmol) plus excès de *p*-bromobenzaldéhyde, 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu.

Rendement = 30 %

PF > 260 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3152 (OH), 3040 (NH), 1631 (C=O), 1597 (C=N)

**Composé 4d (réaction one-pot)**

Dans un ballon de 50 ml on introduit simultanément 0.5 g (3 mmol) de DHA 1, 0.3215 g (3 mmol) d'*o*-phénylènediamine 2, 0.4524 g (3 mmol) plus excès de vanilin, 06 gouttes d'acide sulfurique concentré 95 – 97 % et 20 ml de méthanol, le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation magnétique pendant 03 heures. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu.

Rendement = 20 %

PF > 260 °C

IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352(OH), 3198 (NH), 1717 (C=O), 1635 (C=N), 1231 (C-O-C, alkyl aryl ether).

# CONCLUSION GENERALE

## CONCLUSION GENERALE

Nous avons reproduit la synthèse des structures pyrano-1,5-benzodiazépines fonctionnalisées à partir des diamines et aldéhydes aromatiques substitués. L'acide déhydroacétique **1**, une 2-pyrone souple ayant plusieurs sites réactionnels et largement utilisé dans la synthèse de grandes variétés de composés hétérocycliques est choisi comme précurseur.

La réaction implique en premier lieu la formation d'intermédiaire acétimine **3** par action de l'*o*-PDA sur l'acide déhydroacétique. De point de vue réactivité, l'amine primaire attaque préférentiellement le carbonyle en position 3 de l'acétyle du DHA. L'intermédiaire acétimine conduit, en deuxième lieu, par une réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire aux composés benzodiazépines cibles.

Les benzodiazépines obtenues ont été assujetties à des études de fonctionnalisation par la possibilité de créer un pont N-C-N au sein du cycle diazépine dans le but d'obtenir des systèmes bicycliques, susceptibles d'avoir un éventuel intérêt, en les faisant réagir avec le diméthylformamide diméthyl acétal DMFDMA **5**, qui est un aldéhyde masqué plus réactif que les aldéhydes. Nos tentatives n'ont pas abouties au système désiré dans les conditions opératoires choisies.

Dans une dernière étape, nous avons décidé de reproduire la synthèse des dérivés dihydro-1,5-benzodiazépines par des réactions one-pot à trois constituants l'*o*-phénylènediamine, l'acide déhydroacétique et les aldéhydes aromatiques différemment substitués.

Ces réactions impliquent l'addition simultanée de tous les substrats dans les mêmes conditions opératoires à savoir la catalyse acide (acide sulfurique concentré 95-97%). Dans ces conditions, la réaction one-pot est difficile à contrôler en raison des réactions secondaires et parallèles qui peuvent avoir lieu.

Bien que les composés obtenus, au vu de leurs aspect, point de fusion et analyse par spectroscopie Infra-rouge à transformée de Fourier qui laissent penser aux molécules cibles, les rendements faibles qui peuvent être attribués aux éventuelles réactions secondaires donnent sujet à discussion.

Pour nous, l'optimisation, en plus des conditions opératoires à déterminer (choix de solvant, catalyseur,...) implique aussi l'addition graduelle des différents substrats ; il faut, à priori, commencer par une condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydroacétique puis l'ajout de l'aldéhyde aromatique.

En perspective, nous souhaitons utiliser ces composés, synthétisés à bon marché, dans la récupération des métaux lourds utilisés dans l'industrie nucléaire par des réactions de complexations.

---

## REFERENCES

- [1] A. Ichihara; H. Tazaki; S. Sakamura; *Tetrahedron Lett*, **1983**, 48, 5373.
- [2] M. Chmielewski; J. J. Jurczak, *Org. Chem.*, **1981**, 46, 2230.
- [3] R. J. Hernandez-Galan; R. Salva; G. M. Massannet; I. G. Collado, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1701.
- [4] W. A. Boulanger; J. A. J. Katzenellenbogen, *Med. Chem.*, **1986**, 29, 1159.
- [5] I. Cook; B. Terna; P. J. Ghosh, *Med. Chem.*, **1987**, 30, 1017.
- [6] X. Shi; W.S. Leal; Z. Liu; E. Schrader; J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 71.
- [7] D. A. Griffin; J. C. S. Stannton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 675.
- [8] W. H. Pirkle; M. Dines, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 313.
- [9] N. P. Shusherina; N. D. Dmitrieva; R. Y. Levina, *Zh. Obshch. Khim.*, **1961**, 31, 2794.
- [10] W. H. Pirkle; M. Dines, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2239.
- [11] Atul Goel, J. Ram. Vishnu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7865–7913
- [12] R. N. Jones; C. L. Angell; T. Ito; R. Smith, *J. D. Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 2007
- [13] W. H. Pirkle; M. Dines, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 1
- [14] B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, *C. R. Chimie* 5, **2002**, 177–183
- [15] (a) K. R. H. Repke; R. Megges, *Expert Opin. Ther. Pat.* **1997**, 7, 1  
(b) D. Deepak; S. Srivastava; N. K. Khare; A. Khare, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1996**, 69, 71  
(c) R. H. Ode, ; G. R. Pettit; Y. Kamano, *Int. Rev. Sci, Org. Chem. Ser. Two.* **1976**, 8, 145
- [16] H. Wagner; M. Fischer; H. Z. Lotter, *Naturforsch. Teil B*, **1985**, 40, 1226  
(a) H. Wagner; M. Fischer; Lotter, *H. Planta Med.*, **1985**, 169  
(b) H. Wagner; H. Lotter; M. Fischer, *Helv. Chim. Acta.*, **1986**, 69, 359
- [17] (a) S. Y. Mo; Y. C. Yang; W. Y. He; J. G. Shi, *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, 14, 704  
(b) Y. Wang; S. J. Wang; S. Y. Mo; S. Li; Y. C. Yang; J. G. Shi, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4733

- [18] C. Kamperdick; N. van Hong; T. van Sung, *Phytochemistry* **2002**, 61, 991
- [19] M. Fodili, Doctorat d'Etat, **2005**, USTHB, Alger.
- [20] a) - M. Amari, Doctorat d'Etat, **2003**, USTHB, Alger.  
b) - M. Amari, Thèse de Magister, **1996**, USTHB, Alger.
- [21] A.R. Katritzky ; C.W. Rees, Eds : Pergamon ; Oxford, vol. I p. 166, **1984**
- [22] S. Garattini ; E. Mussini ; L.O. Randall, Eds : Raven Press ; New York, p. 27, **1973**
- [23] (a) H. Schultz ; Benzodiazépines ; Springer: Heidelberg, **1982**.  
(b) D. Barton; W.D. Ollis, Eds: Pergamon ; Oxford, vol. 4 p.600, **1979**
- [24] G. Stefancich, A. R. Katritzky, R. Abonia, B. Yang, M. Qi, and B. Insuasty, *Synthesis*, **1998**, 2, 1487
- [25] M. Artico, and R. Silvestri, *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1005
- [26] G. Roma, G. C. Grossi, M. Di Braccio, M. Chia, and F. Mattioli, *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 489
- [27] O. A. Phillips, K. S. Keshava Murthy, C. Y. Fiakpui, and E. E. Knaus, *Can. J. Chem.*, **1999**, 77, 6
- [28] H. Kato ; M. Nishikawa ; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, **1978** , 2, 722,189 ; *Chem. Abstr.*, **1978** , 88, 152675d
- [29] L. Fontanella ; L. Mariani ; G. Tarzia, *US 4*. **1977**, 22,766.
- [30] A. Kamal ; N. Laxman ; G. Ramesh ; K. Neelima ; A.K. Kondapi , *Chem.Commun.*, **2001**, 437.
- [31] D. E. Thurston, in: S. Neidle; M. J. Waring (editors), *Advances in the Study of Pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepine (PBD) Antitumour Antibiotics. Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA Interactions*, Macmillan Press Ltd., London, **1993**, 1, 54.
- [32] A. C. Gillard, S. Rault, M. Boulouard, and M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 1741
- [33] W. Werner, J. Baumgart, G. Burckhardt, W. F. Fleck, K. Geller, W. Gutsche, H. Hanschmann, A. Messerschmidt, W. Römer, D. Tresselt, and G. Löber, *Biophys. Chem.*, **1990**, 35, 271

- [34] P. Augustine, F. Patrick, K. Lamantia, M. N. Williams, *Neurosciences & Cognition*, De Boeck, Diffusion sa. **2003**, 2<sup>e</sup>. Edition, ISBN 2-7445-01661-1
- [35] (a) B. E. Evans; K. E. Rittle; M. G. Bock; R. M. DiPardo; R. M. Freidinger; W. L. Whitter; G. F. Lundell; D. F. Veber; P. S. Anderson; R. S. L. Chang; V. J. Lotti; D. J. Cerino; T. B. Chen; P. J. Kling; K. A. Kunkel; J. P. Springer; J. Hirshfield, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 2235–2246;  
(b) D. A. Horton; G. T. Bourne; M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893–930;  
(c) S. Ferrini; F. Ponticelli; M. Taddei, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9217–9220.
- [36] J. K. Mishra; P. Garg; P. Dohare; A. Kumar; M. I. Siddiqi; M. Ray; G. Panda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1326–1331
- [37] M. S. Puvvada; S. A. Forrow; J. A. Hartley; P. Stephenson; I. Gibson; T. C. Jenkins; D. E. Thurston, *Biochemistry*, **1997**, 36, 2478–2484
- [38] L. Legeren, D. Dominguez, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2718–2722
- [39] B. M. Reddy, P. M. Sreekanth, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 4447–4449
- [40] (a) M.M. Heravi, F.K. Behbahani, H.A. Oskooie, R. Hekmat Shoar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2543–2545.  
(b) M.M. Heravi, F.K. Behbahani, H.A. Oskooie, R. Hekmat Shoar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2775–2777.  
(c) M.M. Heravi, F.K. Behbahani, R. Hekmat Shoar, H.A. Oskooie, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 244, 8–10.  
(d) M.M. Heravi, F.K. Behbahani, R. Hekmat Shoar, H.A. Oskooie, *Catal. Commun.* **2006**, 7, 136–139.  
(e) M.M. Heravi, M. Rahimzadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5747.  
(f) M.M. Heravi, M. Rahimzadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1607.  
(g) M.M. Heravi, R. Motamedi, N. Siefi, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal.* **2006**, 249, 1.  
(h) F.F. Bamoharram, M.M. Heravi, M. Roshani, A. Gharib, M. Jahangir, *Appl. Catal.* **2006**, 302, 42.  
(i) M.M. Heravi, R. Hekmatshoar, L. Pedram, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 89, 231.  
(j) M. Tajbakhsh; B. Mohajerani; M.M. Heravi; A.N. Ahmadi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*

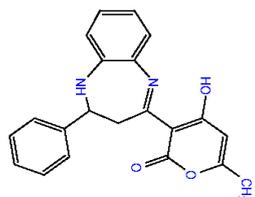
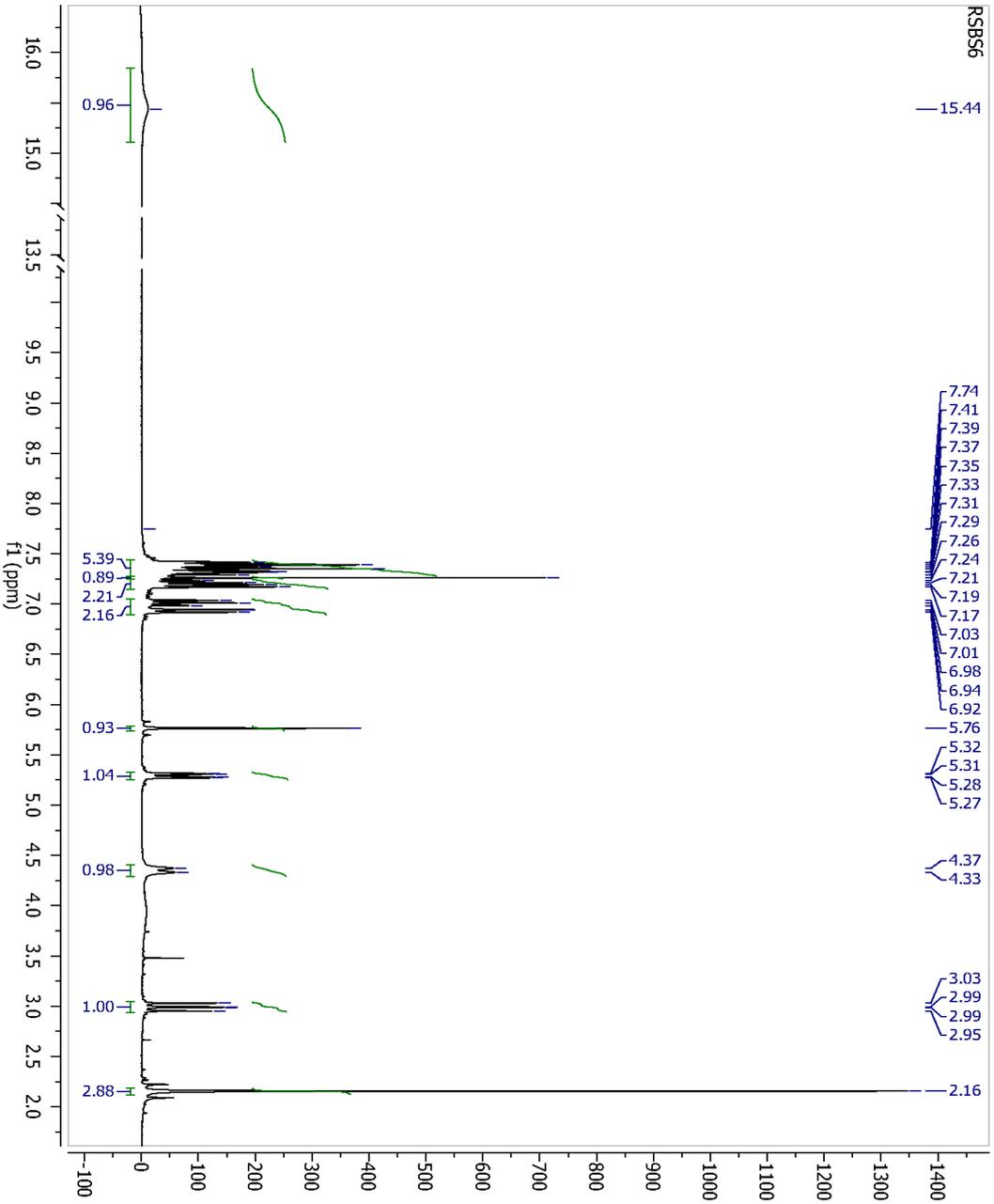
- 2005**, 236, 216–219.
- (k) K. Asadolah; M.M. Heravi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2004**, 179, 2335–2339.
- (l) M.M. Bigdeli; M.A. Nahid, D. Ajami, *Indian J. Chem. B: Org. Chem. Including Med. Chem.*, **1999**, 38, 1285–1286.
- [41] K. Surya; R.A. De Gibbs, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1811–1813.
- [42] (a) M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 242 (**2005**) 173.
- (b) M.M. Heravi, Kh. Bakhtiari, F.F. Bamoharram, *Catal. Commun.* 7, **2006**, 499.
- (c) M.M. Heravi, Kh. Bakhtiari, F.F. Bamoharram, *Catal. Commun.* 7, **2006**, 373.
- (d) F.F. Bamoharram, M.M. Heravi, M. Roshani, A. Gharib, M. Jahangir, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 252, 90
- (e) M.M. Heravi, R. Motamedi, N. Seifi, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 249, 1
- (f) F.F. Bamoharram, M.M. Heravi, M. Roshani, M. Jahangir, A. Gharib, *J. Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 302, 42.
- (g) F.F. Bamoharram, M.M. Heravi, M. Roshani, M. Akbarpour, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 255, 193.
- (h) M.M. Heravi, G. Rajabzadeh, F.F. Bamoharram, N. Seifi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 238.
- (i) M.M. Heravi, F.K. Behbahani, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 16.
- (j) F.F. Bamoharram, M.M. Heravi, M. Roshani, N. Tavakoli, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 252, 219.
- [43] R. Fazaeli, H. Aliyan, *Applied Catalysis A: General*, **2007**, 331, 78–83
- [44] B.P. Bandgar, Abasaheb V. Patil, O.S. Chavan, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 256, 99–105
- [45] Karla P. Guzen, Rodrigo Cella, and Helio A. Stefani, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8133–8136

- [46] Xiang-Qiang Pan, Jian-Ping Zou, Zhi-Hao Huang, Wei Zhang, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 5302–5308
- [47] P. Yan; P. Batamack; G. K. Prakash; G. Olah, *Catal. Lett.* **2005**, 103, 165
- [48] (a) P. Yan.; P. Batamack; G. K. Prakash; G. Olah, *Catal. Lett.* **2003**, 85, 1  
(b) S. Kobayashi; I. Komoto; J. Matsuo, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 71
- [49] P. Yan; P. Batamack; G. K. Prakash; G. Olah, *Catal. Lett.* **2005**, 101, 141
- [50] X. M Deng; X. L. Sun; Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6537
- [51] H.J. Li; H.Y. Tian; Y. C. Wu; Y. J. Chen; L. Liu; D. Wang; C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1247
- [52] W.K. Chun; V. M. Shivaji ; F. Y. Ching, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 8523–8528
- [53] H. Thakuria; A. Pramanik; B. M. Borah; G. Das, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 3135–3138
- [54] J.N. Sangshetti ; N.D. Kokare ; D. B. Shinde, *Chinese Chemical Letters*, **2007**, 18, 1305–1308
- [55] W.B. Yi , C. Cai, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2009**, 130, 1054–1058
- [56] W.B. Yi, C. Cai, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 3827–3833
- [57] J.A. Gladysz, D.P. Curran, I.T. Horváth (Eds.), *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 128
- [58] M. Matsugi, D.P. Curran, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1636–1642
- [59] K. Nishimoto, S. Kim, Y. Kitano, M. Tada, K. Chiba, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5545–5547.
- [60] R.X. SHI; Y.K. LIU; Z.Y. XU; Shi et al. / *J Zhejiang Univ-Sci B, Biomed & Biotechnol*, **2010**, 11(2), 102-108
- [61] S.Zhang ; W.H.Sun, X.Kuang ; I.Vystorop ; Ji.Yi, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2007**, 692, 5307–5316
- [62] A. Avdagic´; V. Sˇ unjić, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 85.
- [63] A. Visˇnjevac; L. Tusˇek-Bozˇić; M. Majerić-Elenkov; Z. Hamersˇak; H. Kooijman, E. De Clercq; B. Kojić-Prodić, *Polyhedron*, **2002**, 21, 2567-2577
- [64] J. Clayden et al. ; *Organic chemistry*, OUP **2000**, ISBN 0198503466
- [65] F.A. Carey; *Organic chemistry*, **2004**, 5ed., MGH, (T)(C)(1335s)
- [66] M. Fodili ; M. Amari ; B. Kolli ; A. Robert ; M. Baudy-Floc’h ; P. Le Grel, *Synthesis.*, **1999**, 5, 811.

- [67] N. H. Ahabchane; A. Keita; E. M. Essassi, *Organic and organometallic synthesis*, C. R. Acad. Sci. Paris, t. 2, Série II c, p. 519-523, **1999**,
- [68] L. Kosychova; Z. Stumbreviciute; L. Pleckaitiene; R. Janciene; B. D. Puodziunaite, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2004**, 40, 6
- [69] A. Alizadeh, N. Zohreh, L.G. Zhu, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2684–2688
- [70] R. Ghorbani-Vaghei, H. Veisi, *Mol Divers*, **2009**, Springer Science (Business Media B.V.), DOI [10.1007/s11030-009-9169-1](https://doi.org/10.1007/s11030-009-9169-1)
- [71] a) K. Chun-Wei; V.M Shivaji; Y. Chinf-Fa, *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47, 8523–8528. DOI:[10.1016/j.tetlet.2006.09.128](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.09.128)  
b) S.K. Talluri; A. Sudalai, *Org Lett*, **2005**, 7, 855–857. DOI:[10.1021/ol047402m](https://doi.org/10.1021/ol047402m)
- [72] K. Murai, R. Nakatani, Y. Kita, H. Fujioka, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11034–11040
- [73] (a) M. Curini; F. Epifano; F. Montanari; O. Rosati; S. Taccone, *Syn.lett*, **2004**, 1832-1834;  
(b) P. Salehi; M. Dabiri; M.A. Zolfigol; S. Otokesh; M. Baghbanzadeh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2557–2560;  
(c) M. Chakrabarty; A. Mukherji; R. Mukherjee; S. Arima; Y. Harigaya, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5239–5242;  
(d) J. G. Smith; I. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 38, 3541–3544.

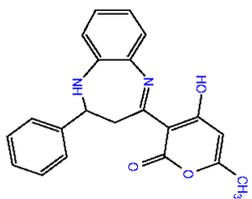
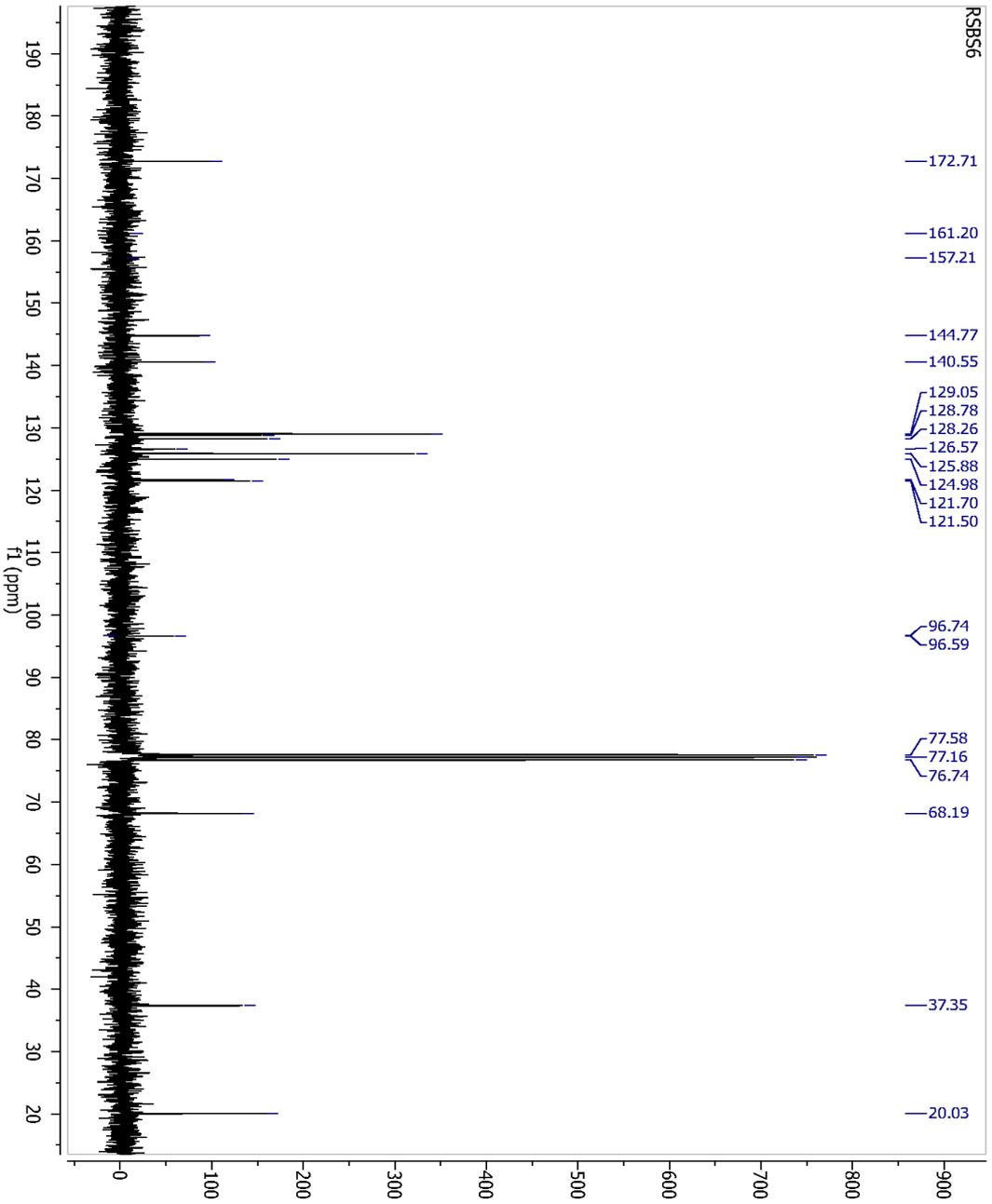
# ANNEXE

Spectre RMN-<sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> à 300 MHz du composé **4a**



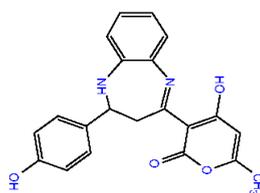
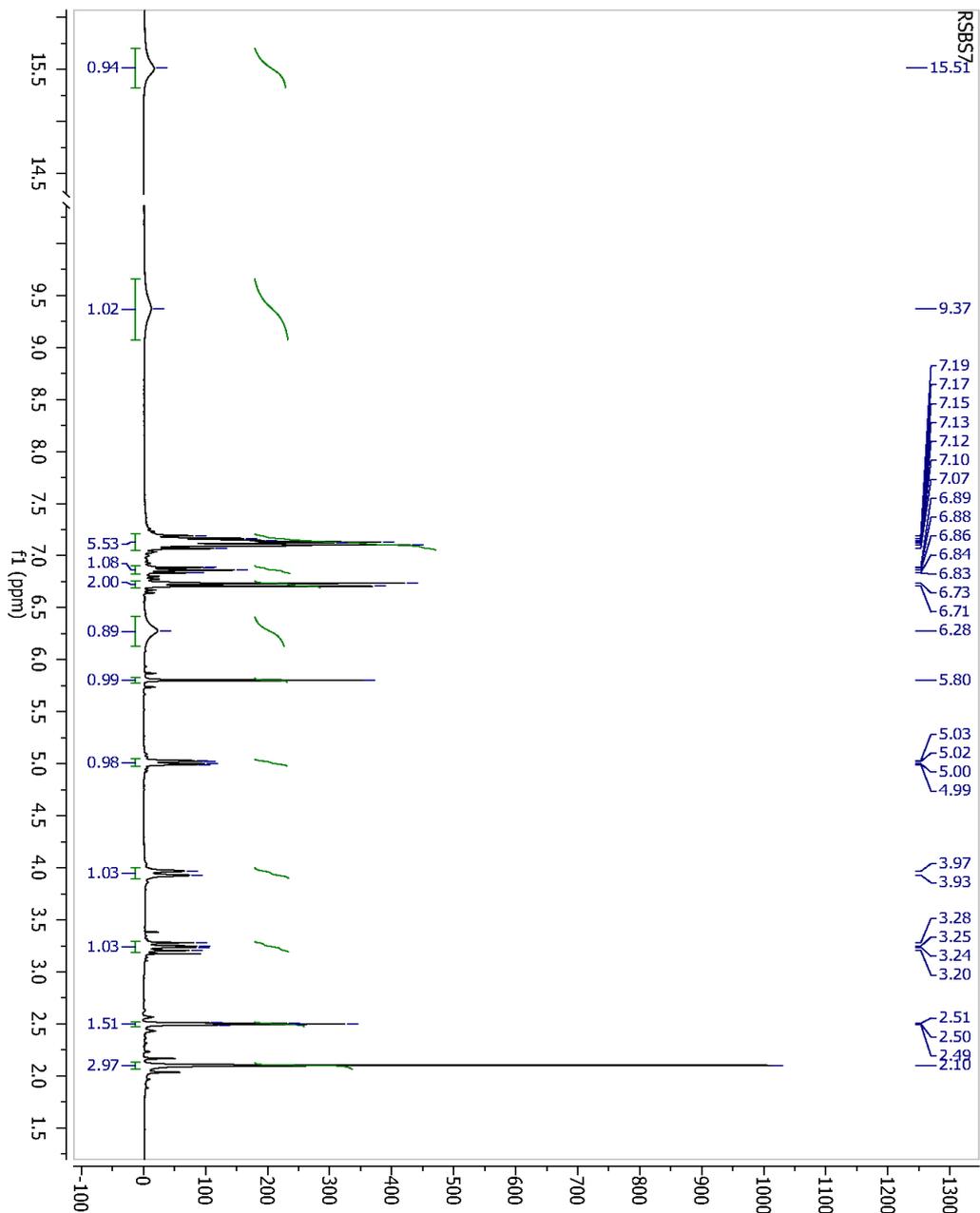
Parameter	Value
1 Title	RSBS6
2 Origin	Brüker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	CDCl3
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zg30
8 Number of Scans	16
9 Receiver Gain	362
10 Relaxation Delay	1.0000
11 Pulse Width	8.5000
12 Acquisition Time	5.2954
13 Acquisition Date	2009-12-15T17:46:00
14 Modification Date	2009-12-15T16:46:00
15 Spectrometer Frequency	300.13
16 Spectral Width	6188.1
17 Lowest Frequency	-1246.3
18 Nucleus	<sup>1</sup> H
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

Spectre RMN-<sup>13</sup>C dans le CDCl<sub>3</sub> à 75 MHz du composé **4a**



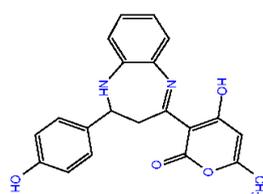
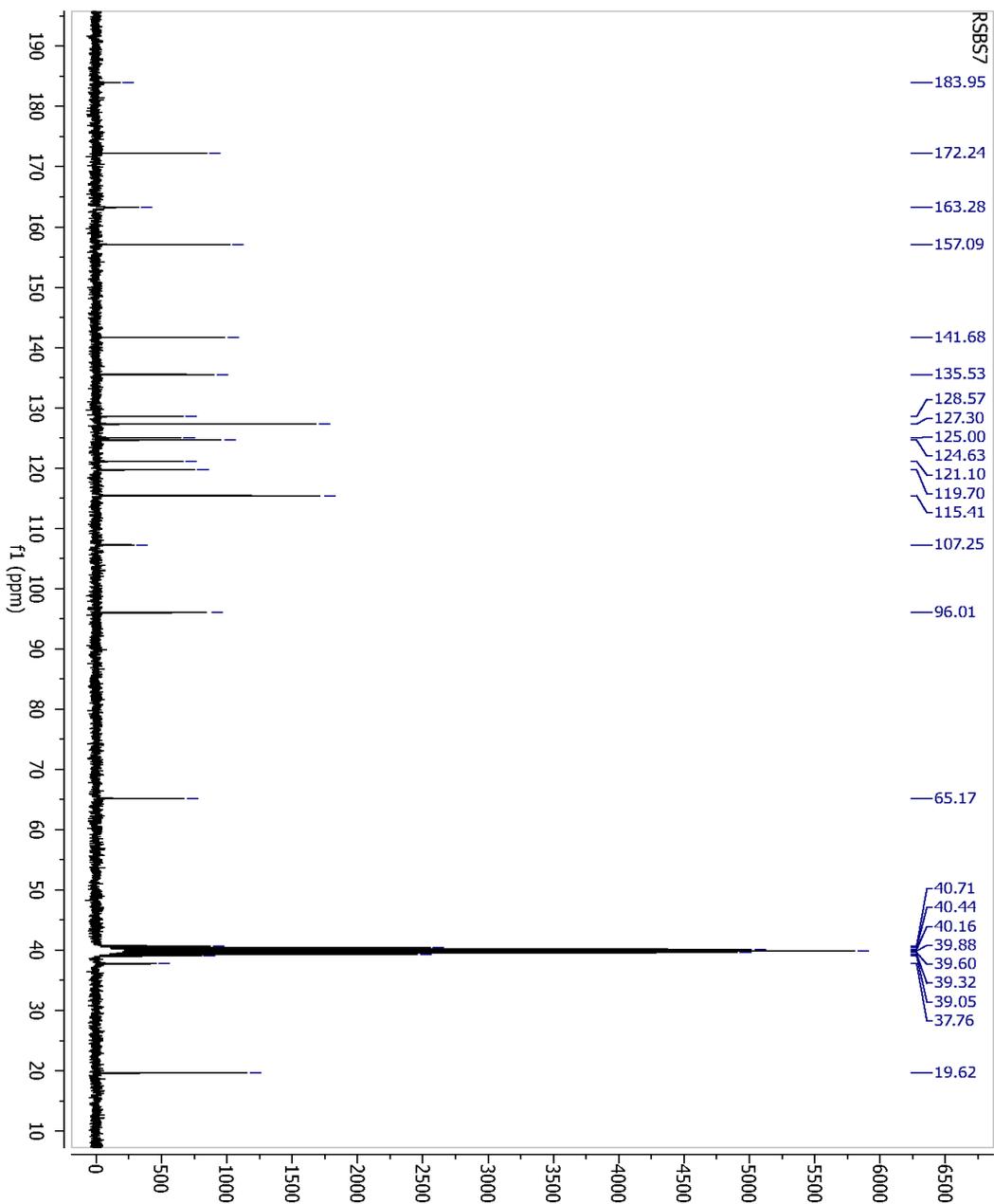
Parameter	Value
1 Title	RSBS6
2 Origin	Bruker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	CDCl3
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zgpg30
8 Number of Scans	64
9 Receiver Gain	16384
10 Relaxation Delay	2.0000
11 Pulse Width	12.0000
12 Acquisition Time	1.8220
13 Acquisition Date	2009-12-15T17:40:00
14 Modification Date	2009-12-15T16:40:00
15 Spectrometer Frequency	75.47
16 Spectral Width	17985.6
17 Lowest Frequency	-1437.5
18 Nucleus	<sup>13</sup> C
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

Spectre RMN-1H dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 300 MHz du composé **4b**



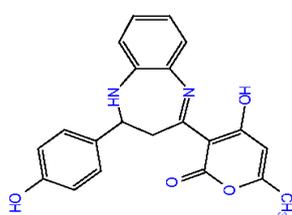
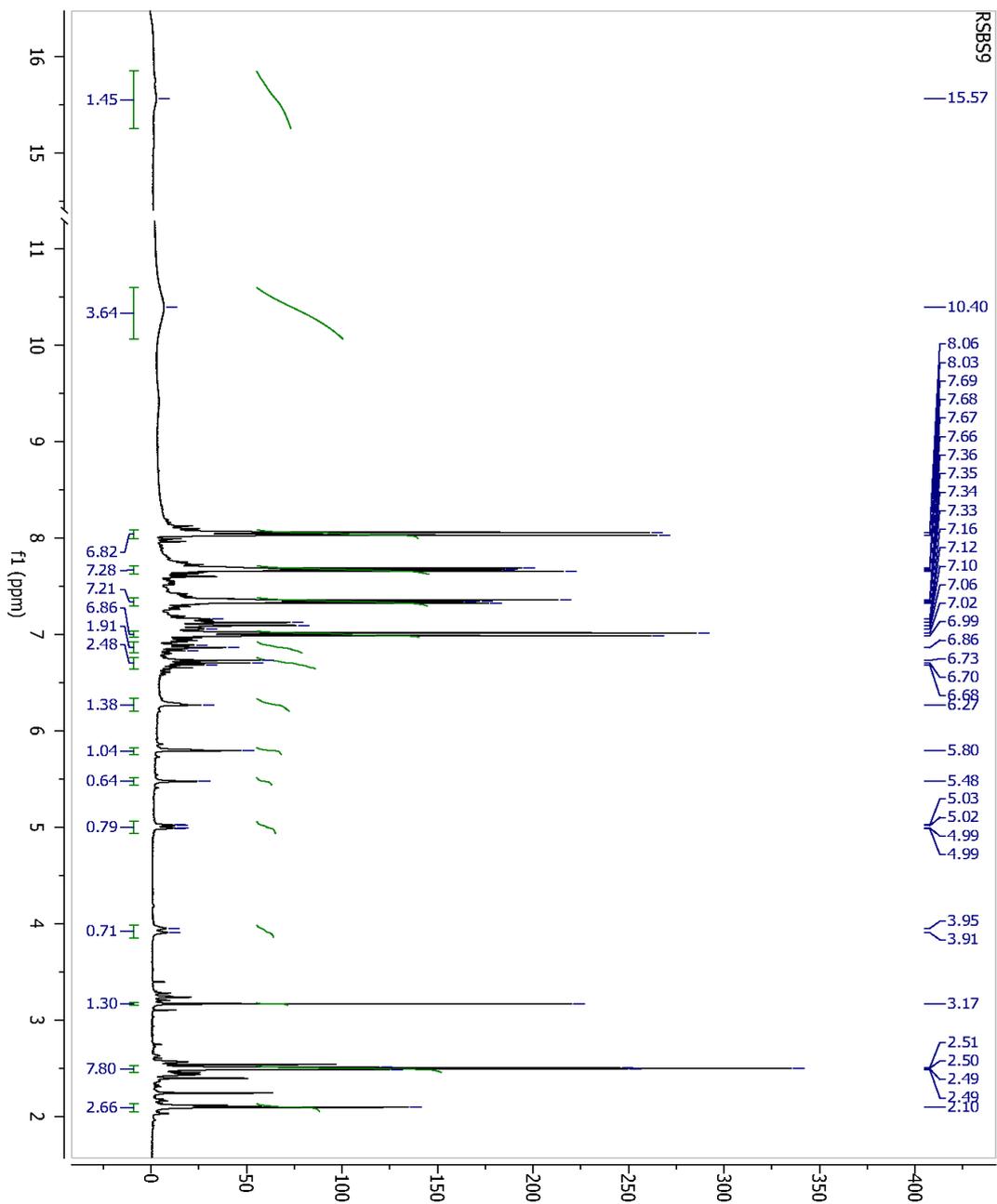
Parameter	Value
1 Title	RSBS7
2 Origin	Bruker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	DMSO
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zg30
8 Number of Scans	16
9 Receiver Gain	181
10 Relaxation Delay	1.0000
11 Pulse Width	8.5000
12 Acquisition Time	5.2954
13 Acquisition Date	2009-12-15T21:33:00
14 Modification Date	2009-12-15T20:33:00
15 Spectrometer	300.13
Frequency	
16 Spectral Width	6188.1
17 Lowest Frequency	-1244.2
18 Nucleus	1H
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

Spectre RMN-<sup>13</sup>C dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 75 MHz du composé **4b**



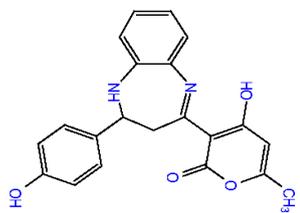
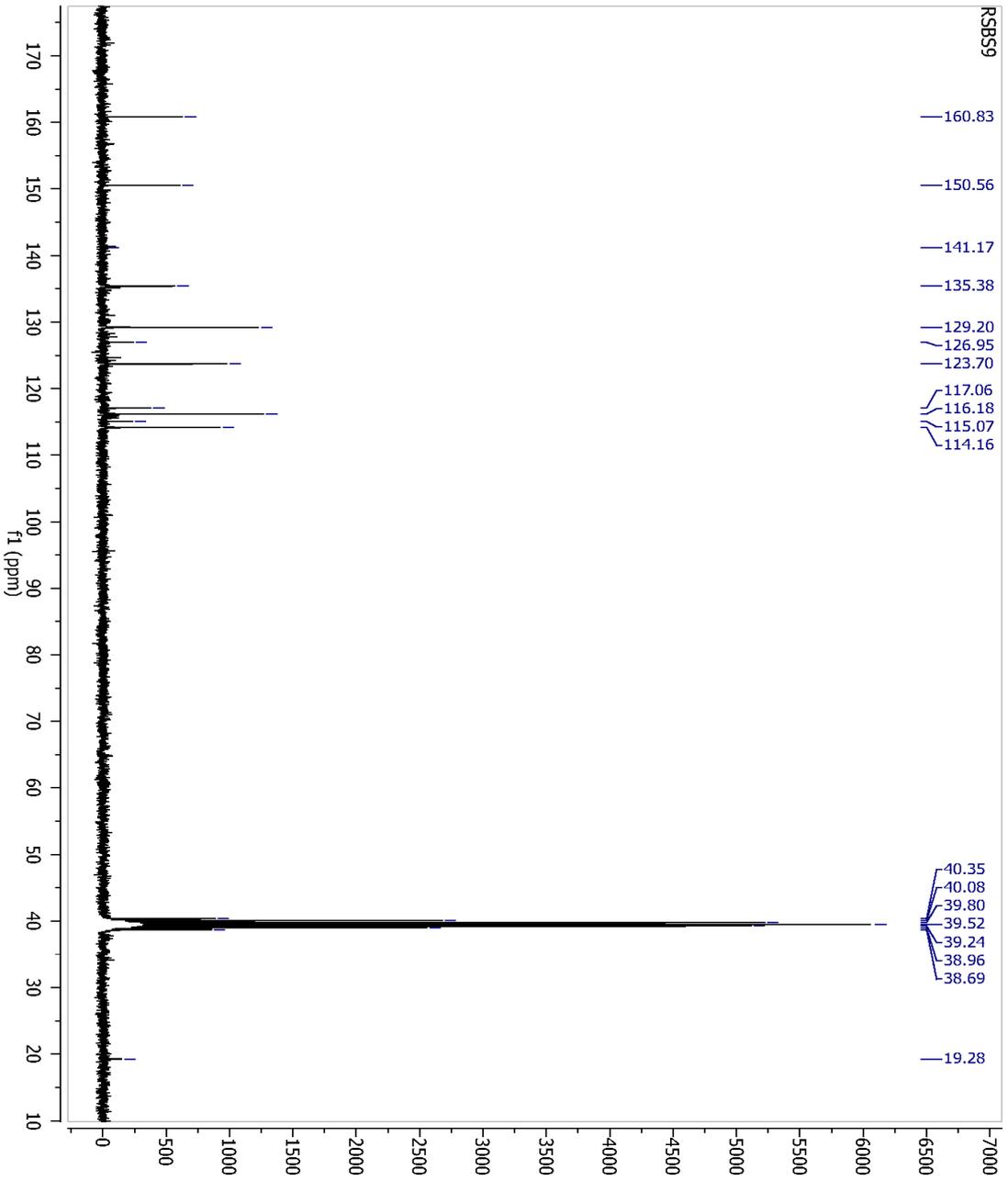
Parameter	Value
1 Title	RSBS7
2 Origin	Bruker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	DMSO
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zgpg30
8 Number of Scans	256
9 Receiver Gain	16384
10 Relaxation Delay	2.0000
11 Pulse Width	12.0000
12 Acquisition Time	1.8220
13 Acquisition Date	2009-12-15T21:26:00
14 Modification Date	2009-12-15T20:26:00
15 Spectrometer Frequency	75.47
16 Spectral Width	17985.6
17 Lowest Frequency	-1454.2
18 Nucleus	<sup>13</sup> C
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

Spectre RMN-<sup>1</sup>H dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 300 MHz du composé **4b** (Réaction in One-pot)



Parameter	Value
1 Title	RSBS9
2 Origin	Bruker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	DMSO
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zg30
8 Number of Scans	16
9 Receiver Gain	181
10 Relaxation Delay	1.0000
11 Pulse Width	8.5000
12 Acquisition Time	5.2954
13 Acquisition Date	2009-12-15T12:32:00
14 Modification Date	2009-12-15T12:32:00
15 Spectrometer	300. I3
16 Spectral Width	6188.1
17 Lowest Frequency	-1244.2
18 Nucleus	<sup>1</sup> H
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

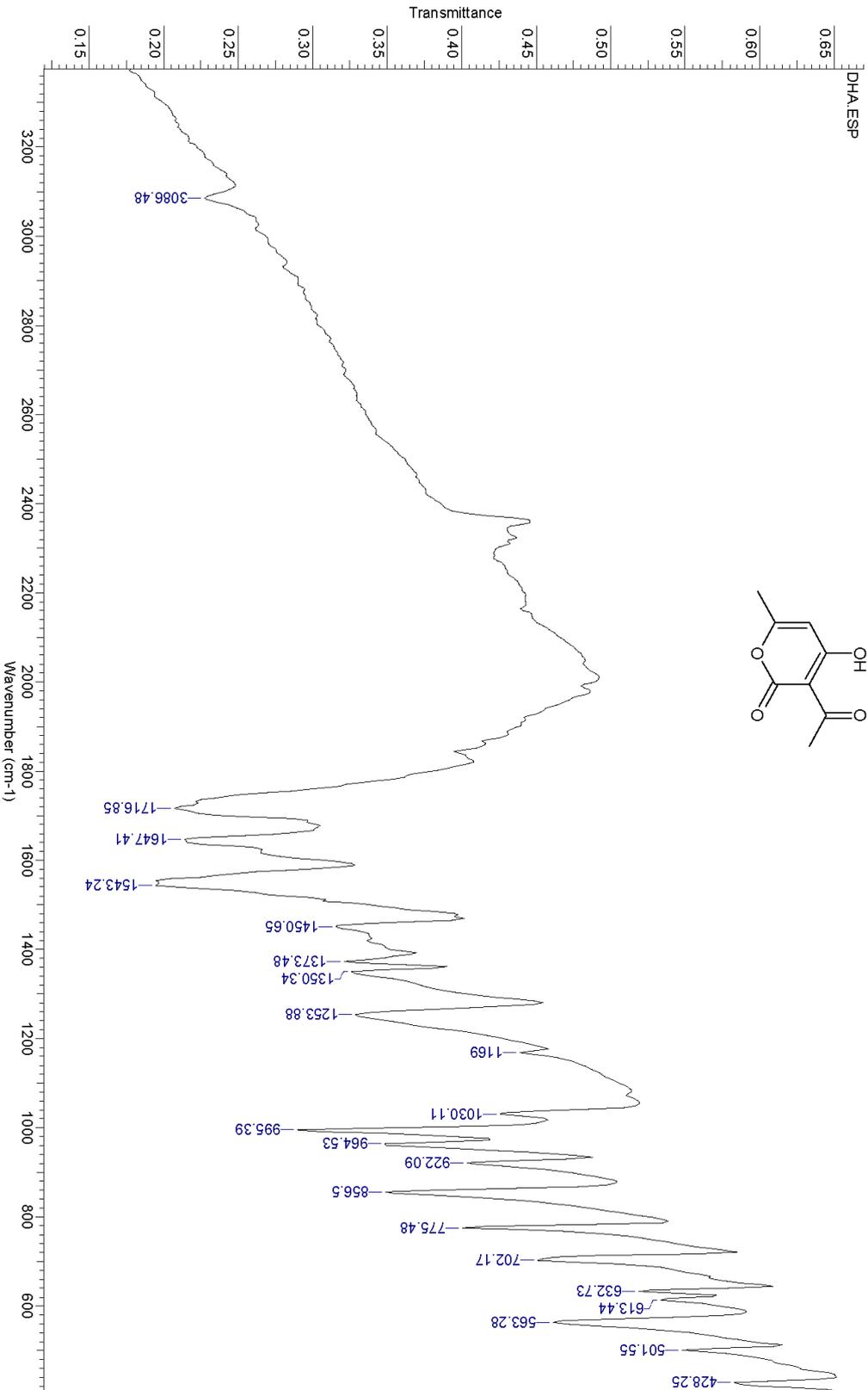
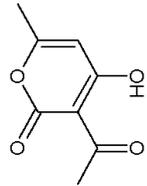
Spectre RMN-<sup>13</sup>C dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 75 MHz du composé **4b** (Réaction in One-pot)



Parameter	Value
1 Title	RSBS9
2 Origin	Bruker Biospin GmbH
3 Owner	avuser
4 Spectrometer	spect
5 Solvent	DMSO
6 Temperature	299.2
7 Pulse Sequence	zpgp30
8 Number of Scans	256
9 Receiver Gain	16384
10 Relaxation Delay	2.0000
11 Pulse Width	12.0000
12 Acquisition Time	1.8220
13 Acquisition Date	2009-12-15T22:24:00
14 Modification Date	2009-12-15T21:25:00
15 Spectrometer Frequency	75.47
16 Spectral Width	17985.6
17 Lowest Frequency	-1480.1
18 Nucleus	<sup>13</sup> C
19 Acquired Size	32768
20 Spectral Size	65536

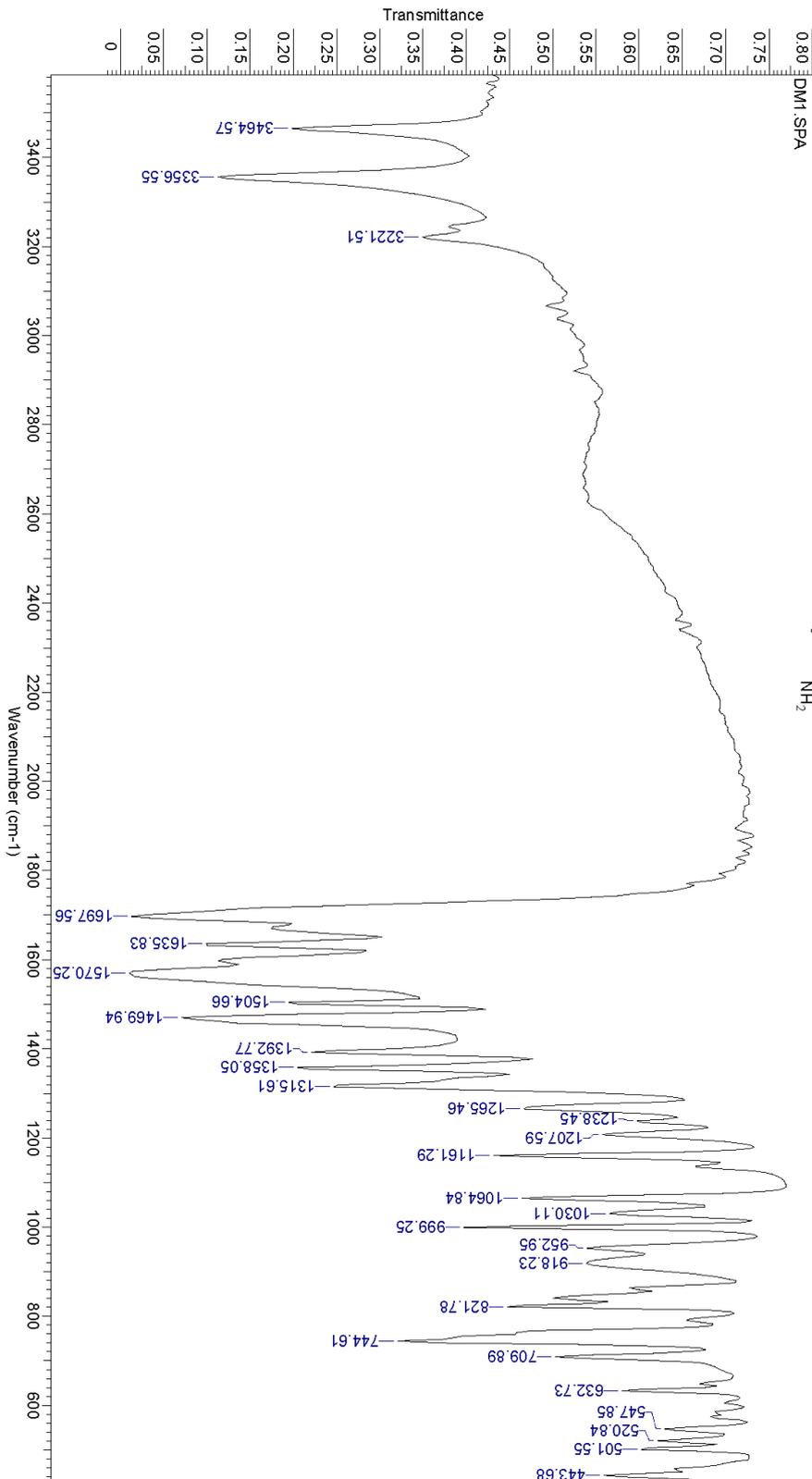
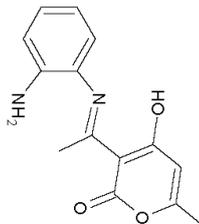
Spectre FT-IR du Composé 1 (DHA)

Formula $C_9H_8O_4$		FW 168,1467		Date	08 Feb 2010 10:36:54
File Name	J:\ANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FTIR-MUSTAPHA\DHA.SPA	X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	Transmittance
Technique	Infrared	Spectral Region	IR		
Spectrum Range	397,3843 - 4000,8506	Points Count	935		
		Data Spacing	3,8581		



Spectre FT-IR du Composé 3

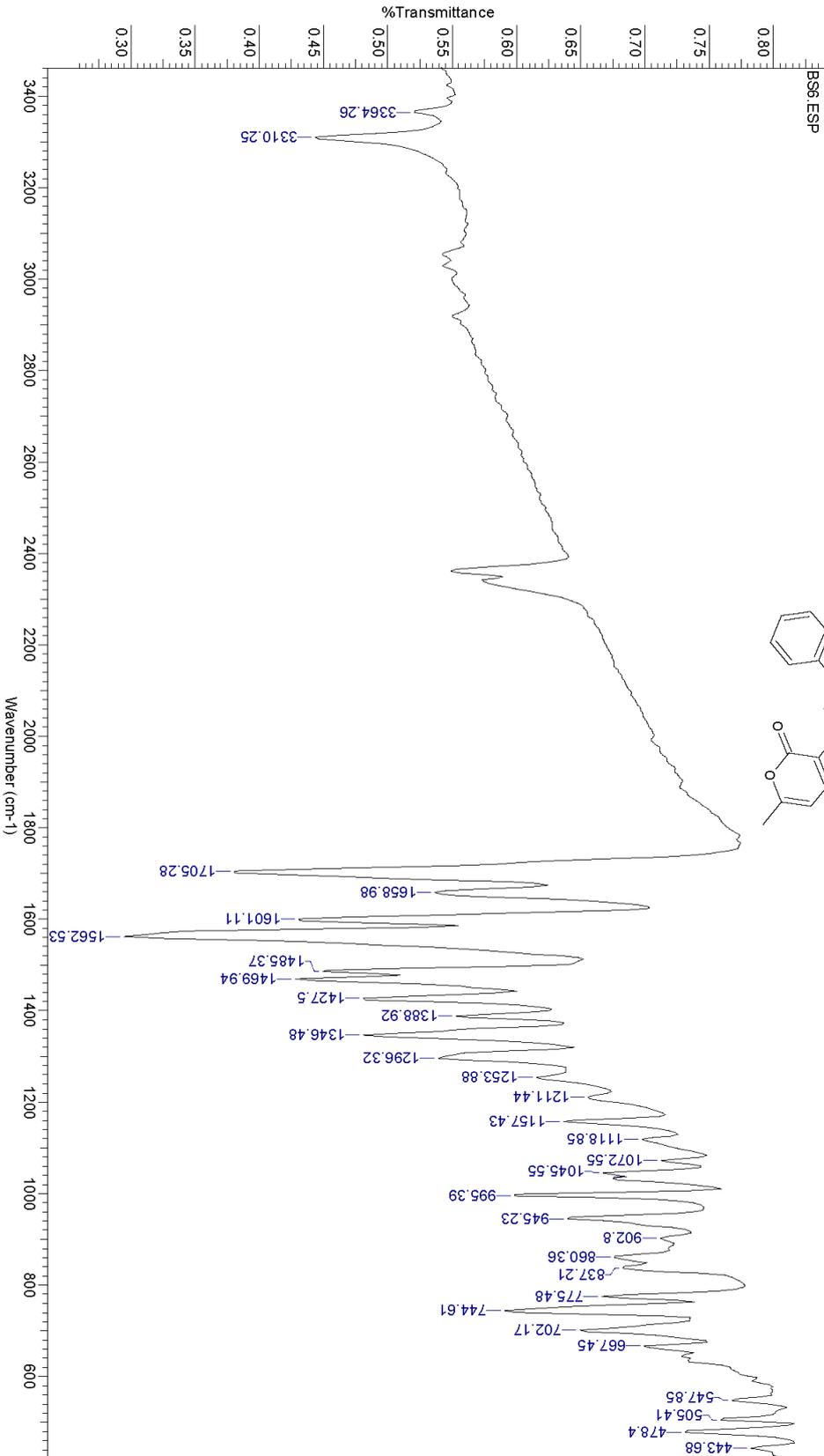
<b>Formula</b> C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		<b>FW</b> 258,2726	<b>Date</b> 08 Feb 2010 11:49:48
<b>File Name</b> H:\MEMMAG\STERANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FTIR-MUSTAPHADMI.SPA	<b>Spectral Region</b> IR	<b>X Axis</b> Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )	<b>Y Axis</b> Transmittance
<b>Technique</b> Infrared	<b>Points Count</b> 935	<b>Data Spacing</b> 3,8581	
<b>Spectrum Range</b> 397,3843 - 4000,8506			



Spectre FT-IR du Composé 4a

Formula C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> FW 346.3792

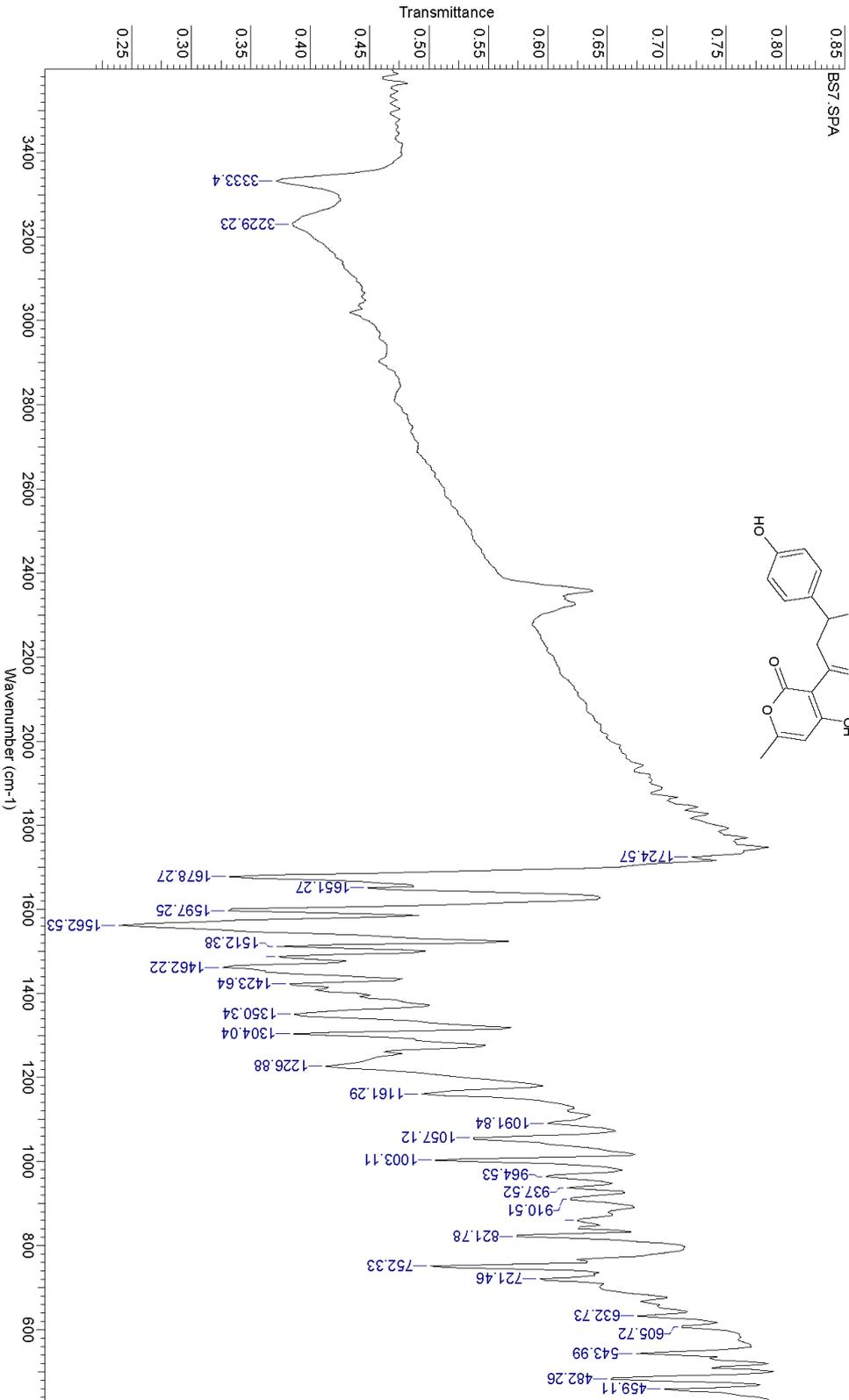
File Name	L:\FTIR-MUSTAPHA\BSS6 SPA	Date	28 Jan 2010 14:49:20	Y Axis	%Transmittance	Technique	Infrared
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )			Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506
Points Count	935	Data Spacing	3.8581				



Spectre FT-IR du Composé 4b

Formula C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> FW 362.3786

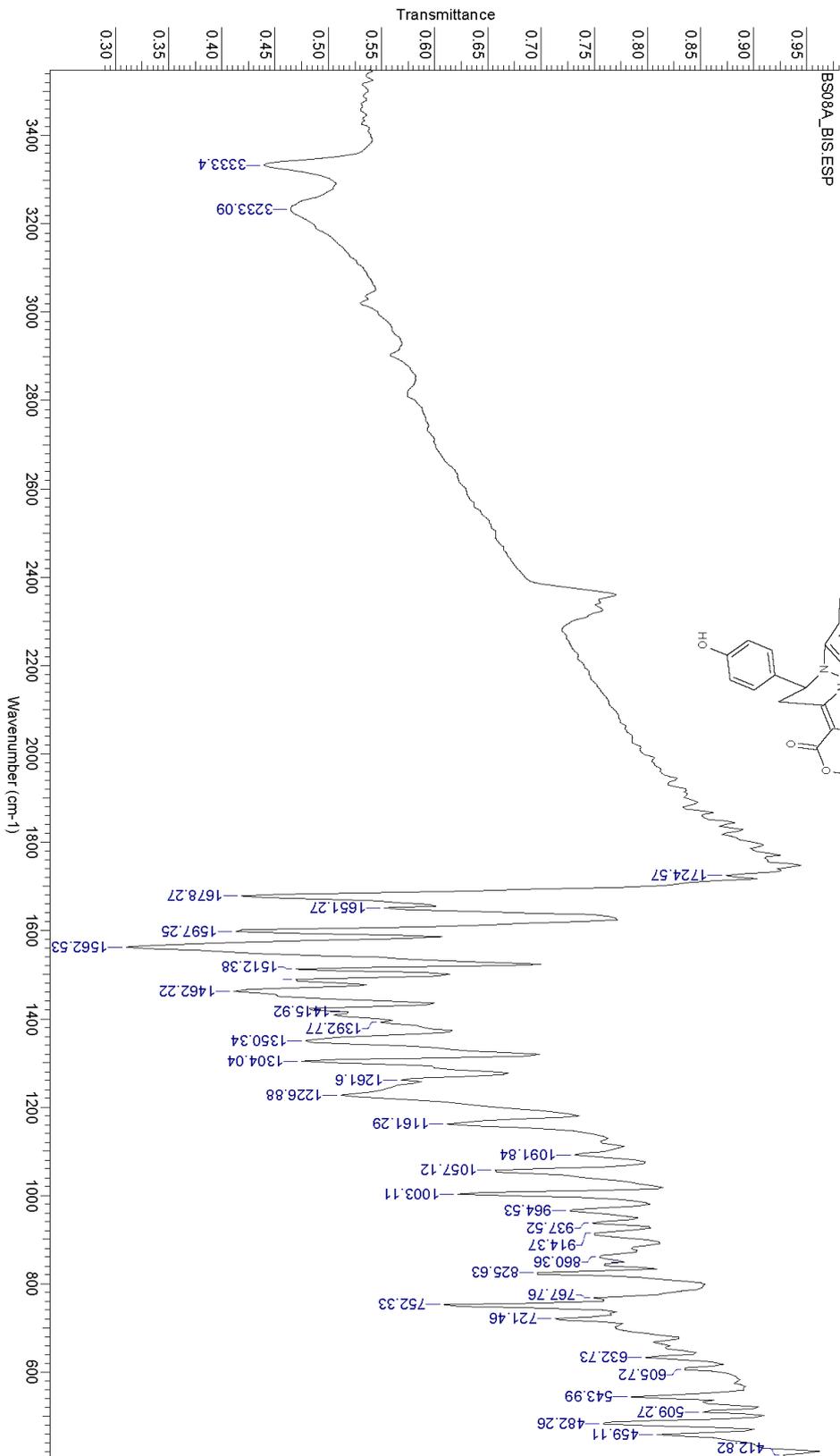
File Name	H:\MEMMAG\STERANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FTIR-MUSTAPHABST_SPA	Date	04 Feb 2010 11:14:04
Technique	Infrared	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
Spectral Region	IR	Y Axis	Transmittance
Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506	Data Spacing	3.8581
Points Count	935		



Formula C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> FW 417.4571

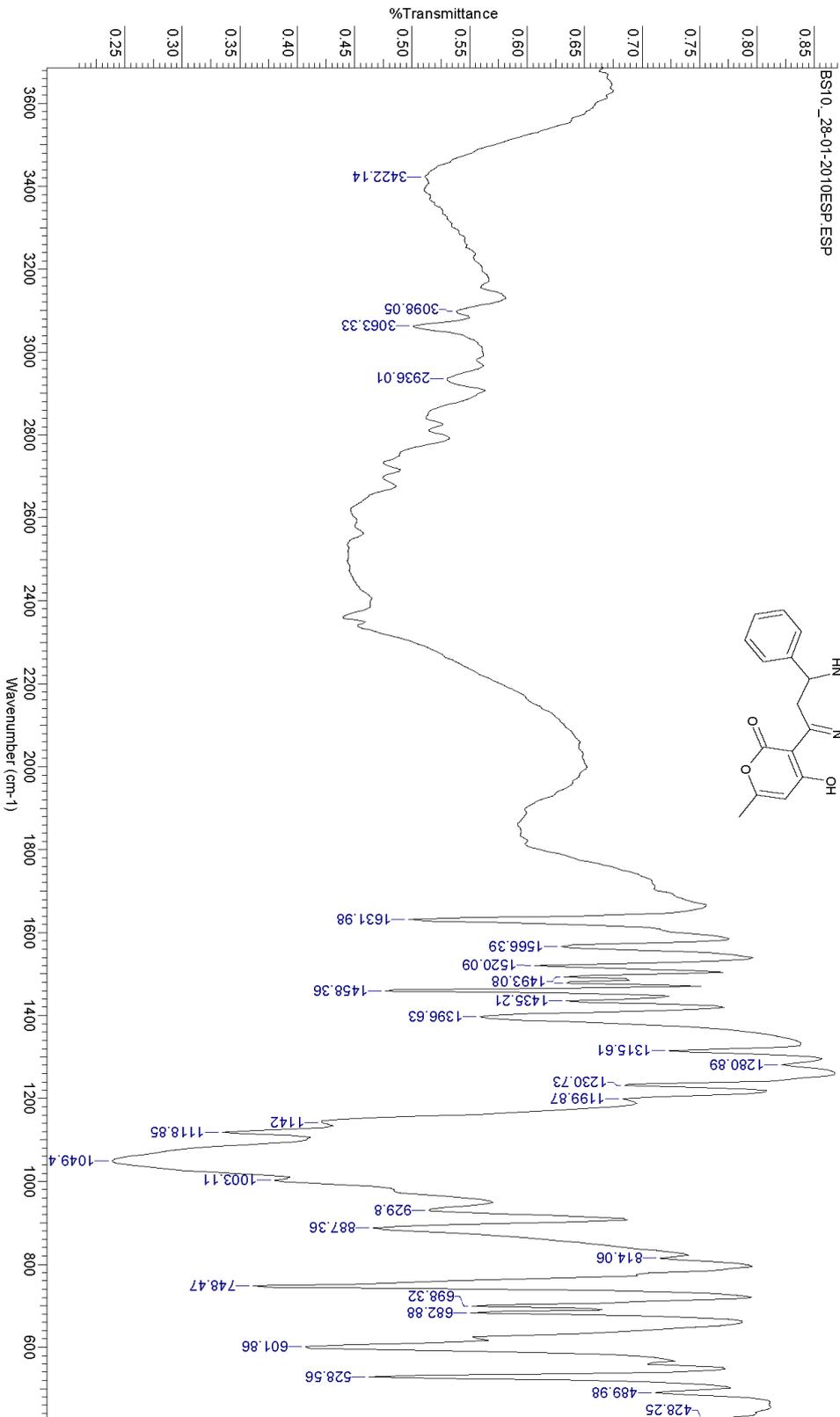
Spectre FT-IR du Composé 6

File Name	J:\MEMMAGISTER\ANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FTIR-MUSTAPHA\BS08A_BIS.SPA	Date	04 Feb 2010 09:58:22
Technique	Infrared	X Axis	Wavenumber (cm-1)
Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506	Polys Count	935
		Data Spacing	3.8581
		Y Axis	Transmittance



Spectre FT-IR du Composé 4a (Réaction in one-pot)

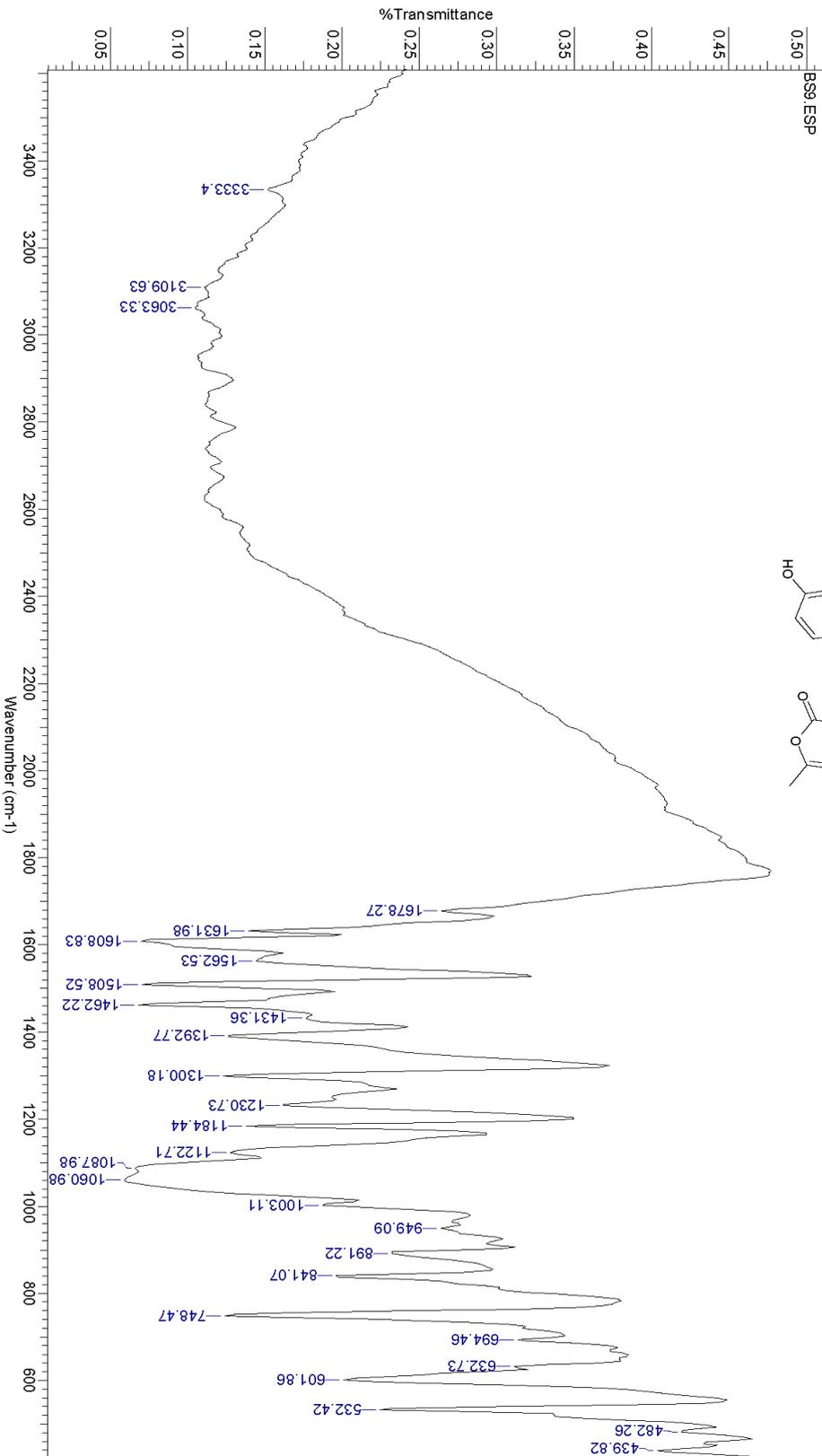
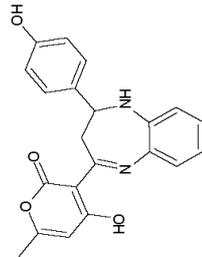
Formula C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		FW	346.3792
File Name	L:\FTIR-MUSTAPHA\BS10.SPA	Date	28 Jan 2010 14:44:04
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
Points Count	935	Data Spacing	3.8581
		Y Axis	%Transmittance
		Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506
		Technique	Infrared



Spectre FT-IR du Composé 4b (Réaction in one-pot)

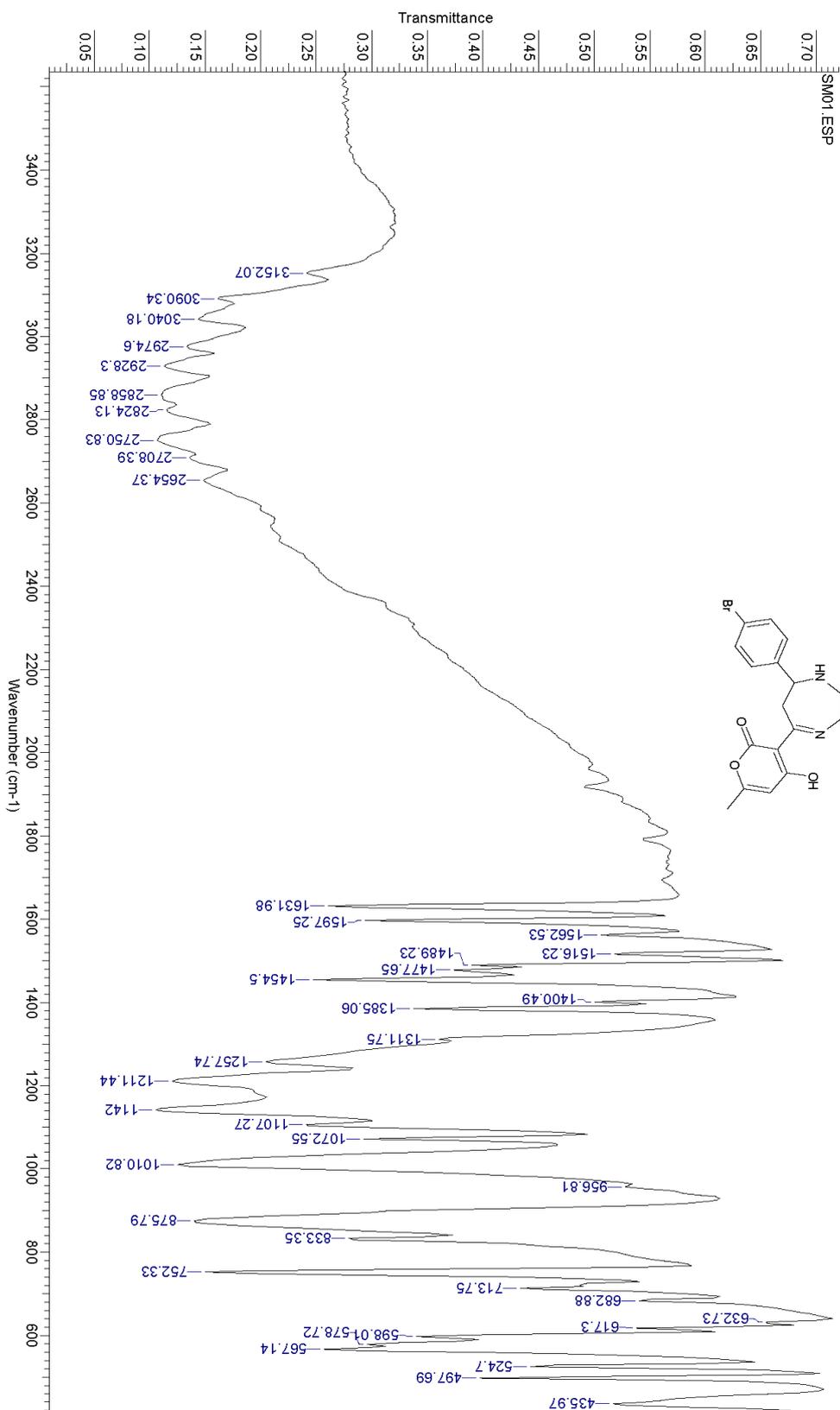
Formula C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		FW 362.3786	
File Name	L:\FTIR-MUSTAPHABS09.SPA	Date	27 Jan 2010 15:14:56
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
Points Count	935	Data Spacing	3.8581
		Y Axis	%Transmittance
		Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506
		Technique	Infrared

IR (KBr) (ν<sub>max</sub> - cm<sup>-1</sup>): 3333 (OH), 3109 (NH), 1678 (C=O, 2-Pyrone), 1608 (C=N)



Spectre FT-IR du Composé 4c (Réaction in one-pot)

Formula C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		FW 425.2753		Date 26 Jan 2010 13:25:26	
File Name	J:\ANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FT-IR ANALYSE\FTIR-MUSTAPHAA00\SM01.SPA	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )	Y Axis	Transmittance
Technique	Infrared	Spectral Region	IR		
Spectrum Range	397.3843 - 4000.8506	Points Count	935	Data Spacing	3.8581



Spectre FT-IR du Composé 4d (Réaction in one-pot)

Formula C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>		FW 392.4046	
File Name	K:\MEMMAGISTER\ANALYSE SPECTROSCOPIQUE\FTIR-MUSTAPHA\SM02.SPA	Date	08 Feb 2010 12:01:20
Technique	Infrared	X Axis	Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
Spectral Range	397.3843 - 4000.8506	Y Axis	Transmittance
Points Count	935	Data Spacing	3.8581

