

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ZIANE ACHOUR DE DJELFA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master académique

Spécialité : **Chimie Organique**

Par : **Mlle Barkana KIDAR**

Synthèse de quelques bases de Schiff et leurs dérivées

Soutenu le : Novembre 2015

Devant le jury composé de :

Dr Nadji BELKHIRI	MCB	Université de Djelfa	Président
Mr Kussay KHAMIS D.	MAA	Université de Djelfa	Examineur
Mr Salah-Eddine RHMANI	MAA	Université de Djelfa	Rapporteur

Année Universitaire :2014/2015

Dédicace

Je remercie tout d'abord notre clément Dieu qui m'a donné la puissance pour que je puisse terminer ce travail.

Pour vider la tasse pour donner à boire me goutte de potion d'amour

Pour kelt ses doigts pour nous donner un moment de bonheur

Pour récolter les épines de derby pour ouvrir ma voie de la connaissance

À cœur (mon père Elhadj)

Elle poitrine-alimentée moi d'amour et de tendresse

Le symbole de l'amour et le baume de guérison

Le coeur blanc brillant (ma chère mère)

Aux coeurs des âmes pures et innocentes dans mon basilic (mes frères)

Tous les membres de ma famille :

À tous mes amis :Saida, soumia,Khadija, Tomather,Aicha....

Remerciements

Ce travail a été achevé dans le laboratoire de chimie organique, Faculté des sciences et de technologie, Université Ziane Achour de Djelfa, sous la direction de **Mr. Salah-Eddine RAHMANI**, qui a obtenu l'excellent guide et aide à réaliser ce mémoire de fin d'Etude.

Nous devons et nous foudroyons vie pause récente de l'Université remontent aux années

Passées à l'Université avec des professeurs émérites qui nous ont donné tant de faire si grand efforts dans la construction de génération de demain pour inspirer la nation à

Nouveau.

Avant de continuer, j'ai adresser mes remerciements et la reconnaissance,

L'appréciation à ceux qui portaient la lettre plus sacrée dans la vie

À Ceux de nous par la grande et la science du savoir

Tous Les éminents professeurs

nous exprimons mes sincères remerciements au **Dr.Nadji BELKHIRI**, maître de conférence à l'université Ziane Achour de Djelfa, d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire et pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail. Nous sommes très honorées de la présence en tant qu'examineurs de **Mr. Kussay KHAMIS D**, maître de conférence à l'université Ziane Achour de Djelfa.

Nous voulons également remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur disponibilité mes amis, collègues et tout le groupe de la 2^{ème} année chimie organique académique et professionnel sans exception.

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que la réalisation de ce travail se soit déroulée dans les meilleures conditions.

Liste des abréviations

Abs : Absorbance

°C : Température en degrés Celsius

CCM : Chromatographie sur couche mince

CHCl₃ : Chloroforme

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

Cm : centimètre

DCM : Dichlorométhane (CH₂Cl₂)

DHA : L'acide déhydroacétique

EtOH : Ethanol

g : Gramme

MeOH : Méthanol

ml : Millilitre

m mol : Millimol

nm : Nanomètre

Rdt : Le rendement

R_f : Rapport frontal (Facteur de retardement)

T : Température

t-a : Température ambiante

T_f : indique la température de fusion

UV : Ultra-violet

Liste des figures

Figure01: formation de bases de schiff.....	1
Figure 02 : Le mécanisme d'obtention d'une base de Schiff.....	1
Figure 03: 1,5-benzodiazépine Clobazam.....	4
Figure 04: 1,4-benzodiazépine Diazépam ou Valium.....	4
Figure 05: Synthèse de 2, 4-disubstitués-1, 5-benzodiazépines de chalcones.....	5
Figure 06: Synthèse dérivés des benzodiazépines.....	5
Figure 07 : Synthèse de benzimidazole assemblé 1,5-benzodiazépine.....	6
Figure 08 : la synthèse de 2, 3-di hydro-1H-1, 5-benzodiazépines.....	6
Figure 09: Synthèse de benzodiazépine à partir Diamine.....	6
Figure 10 : synthèse de methylquinolino [3,2-b][1,5] benzodiazépine.....	7
Figure 11 : synthèse de benzodiazépine-1,5-3H de β -dicétones/ β -cétoesters.....	7
Figure 12 : synthèse de 2-méthyl -4-(phényle substitué) -1,5-benzodiazépine.....	7
Figure 13 : synthésé de benzodiazépine-1,5-3H du 4-chloro-1,2phénylènediamine.....	8
Figure 14 : Synthèses des 4-phenyl-1H-1,5-benzodiazépines.....	8
Figure 15 : Synthèse de1,5-benzodiazépine de β -cétoesters.....	8
Figure 16: synthésé de 2, 3-dihydro-1 H-1, 5-benzodiazépines.....	9
Figure 17: synthèse de benzodiazépine de β -aminocétones.....	9
Figure 18: synthèse de benzodiazépines deisoxazole.....	9
Figure 19: Synthèse de benzodiazépine des coumarines.....	10
Figure20: Synthèse de benzodiazépine de l'indane diones.....	10
Figure 21: méthode d'absorption de la lumièr.....	11
Figure 22 : l'appareil UV mini-1240 utilisé dans le laboratoire.....	12
Figure 23 : Exemple d'élution en chromatographie sur couche mince.....	13
Figure 24 : l'appareil de Banc Kofler.....	14
Figure 25: réaction Synthèse quelque de bases de schiff à partir de DHA.....	17
Figure 26: montage à température ambiante.....	17
Figure 27: Réaction de la Synthèse de quelques 1,5-Benzodiazépine	18
Figure 28 : montage à reflux.....	18
Figure 29: Filtration.....	19
Figure30: Réaction générale de la Synthèse produit (B).....	20

Figure 31 : Mécanisme d'obtention du produit (B).....	21
Figure 32 : Spectre UV-visible de produit (B1).....	22
Figure 33 : Spectre UV-visible de produit (B2).....	22
Figure 34 : Préparation du produit (BZD).....	23
Figure 35 :Mécanisme réactionnel de synthèse produit(B.....	24
Figure 36 : Spectre UV-visible de produit (BZD)	25

Liste des tableaux

Tableau 01 : Liste de réactifs utilisés	15
Tableau 02 : Liste de solvant utilisés	16
Tableau 03 : Noms des produits B (B1,B2,B3).....	20
Tableau 04 :propriétés de produit B (B1,B2,B3).....	20
Tableau 05 : propriétés de produit BZD.....	23
Tableau 06 :les tests des solubilité des produits synthèse.....	25

Table des matières

Remerciements.

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction générale

Chapitre I: Généralités sur de bases schiff

I.1-Généralités:	1
I-2-Définition:.....	1
I-3-La formation de base schiff :.....	1
I-5- Importance biologique de Schiff bases :.....	3
I-6-Caractérisation des bases de Schiff	3

ChapitreII: généralités sur les benzodiazépine

II-1-Introduction:.....	4
II-2-Voies de Synthèse utilisés:.....	5
II-3-Chalcones:.....	5
II-4-Cétones:.....	6
II-5-Quinoléine carbaldehyde :.....	7
II-6- β -Dicétones/ β -cétoesters:.....	7
II-7- β -Cétoesters:.....	8
II-8-Triazine :.....	9
II-9- β -Aminocétones:.....	9
II-10-Isoxazole :.....	9
II-11-Coumarines :.....	10
II-12- L'indane diones :.....	10

Chapitre III : Techniques d'analyses

III-1-Spectrophotométrie UV-visible:.....	11
III-1-1-Définition :.....	11
III-1-2-Principe :.....	11
III-2-La chromatographie sur couche mince (CCM) :.....	13
III-3-Banc Kofler :.....	14

Chapitre IV : matériels et méthodes

IV-1--Méthodologie de travail:.....	15
IV-1-1-Réactifs:.....	15
IV-1-2-Solvants:.....	16
IV-1-3-Matériel utilisé.....	16
IV-2-Méthodes de synthèse:.....	17
IV-2-1-Synthèse les bases de schiff :.....	17
IV-2-1-1- Réaction de la Synthèse des bases de schiff à partir de DHA:.....	17
V-2-1-2-Mode opératoire :.....	17
IV-2-Synthèse des Benzodiazépine :.....	18
IV-2-1-Réaction de la Synthèse de quelques 1,5-Benzodiazépine :.....	18
IV-2-2-Mode opératoire :.....	18
IV-3- Recristallisation :.....	19
IV-4-Filtration :.....	19

Chapitre V : résultats et discussions

V-1-Synthèse de base de schiff (B) :.....	20
V-1-1-Réaction générale:.....	20
V-1-2-Mécanisme réactionnel :.....	21
V-1-3-Spectre UV-visible de produit (B1) :.....	22
V-1-4-Spectre UV-visible de produit (B2) :	22
V-2- Synthèse des Benzodiazépine :.....	23

V-2-1-Réaction générale :.....	23
V-2-2-Mécanisme réactionnel :.....	24
V-2-3-Spectre UV-visible de produit (BZD) :.....	25
V-4-Solubilité :.....	25

Conclusion générale

Bibliographies

Resumé

Introduction générale

Les bases de Schiff forment des intermédiaires importants dans la synthèse organique, en particulier dans la préparation de produits pharmaceutiques et agrochimiques. Leur synthèse a attiré beaucoup d'attention en raison de leur utilité en tant que blocs de construction dans de nombreuses synthèses, par exemple, le 1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4,5 -tetrazines etc.

Les 1,5-benzodiazepine et leurs dérivés jouent un rôle important dans l'industrie pharmaceutique et possèdent un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques comme anxiolytiques, cytotoxiques, neuroleptiques et beaucoup d'autres activités.

L'objectif de ce travail est de synthétiser en premier lieu les bases de Schiff obtenues à partir *l'acide déhydroacétique* et *l'orthophénylènediamine (substitué)*, et deuxièmement préparer les 1,5-benzodiazepines par cyclisation des bases de schiff précédemment synthétisées.

Pour réaliser ce travail, on a suivi le plan suivant :

- ✓ un aperçu sur les bases de Schiff.
- ✓ un aperçu sur les benzodiazepines
- ✓ préparation des produits
- ✓ et enfin discussion des résultats obtenus.

Partie I:

Partie théorique

Chapitre I:
Généralités sur de bases Schiff

I-1-Introduction

Les bases de Schiff sont des molécules avec une formule générale de $R_1R_2C=NR_3$ où R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des groupements alkyles, cycloalkyles ou des noyaux aromatiques. Le plus souvent, R_1 ou R_2 est un atome d'hydrogène. Le chimiste allemand Hugo Schiff fut le premier à avoir synthétisé ce type de composés en 1864, c'est ainsi que ces composés gardent son nom jusqu'à présent (Bases de Schiff) [1]. Les bases de Schiff sont d'une grande variété structurale et sont souvent utilisées comme chélates en chimie de coordination et leurs complexes métalliques présentent un grand intérêt dans plusieurs domaines d'application notamment en catalyse, en chimie analytique, en biologie, comme agents antibactériens et antifongiques et en médecine, comme systèmes anticancéreux et anti-infectieux [2].

I-2-Définition :

Une base de Schiff est définie comme étant le produit résultant de la condensation d'une amine primaire avec une cétone ou aldéhyde. C'est un composé comportant une double liaison $C=N$ avec l'atome d'azote lié à un groupe aryle ou alkyle [2]. Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R_1R_2C=NR_3$, où R est une chaîne organique. Dans cette définition la base de Schiff est synonyme d'azométhine. Certains limitent la définition aux aldimines secondaires (azométhines ou le carbone n'est lié qu'à un seul hydrogène), et ont donc pour formule générale $RCH=NR'$. La chaîne carbonée sur l'atome d'azote fait des bases de Schiff (une imine) stable. Les bases de Schiff dérivées de l'aniline, où R_3 est donc un phényle ou un phényle substitué sont appelées aniles [3].

I-3-La formation de base schiff :

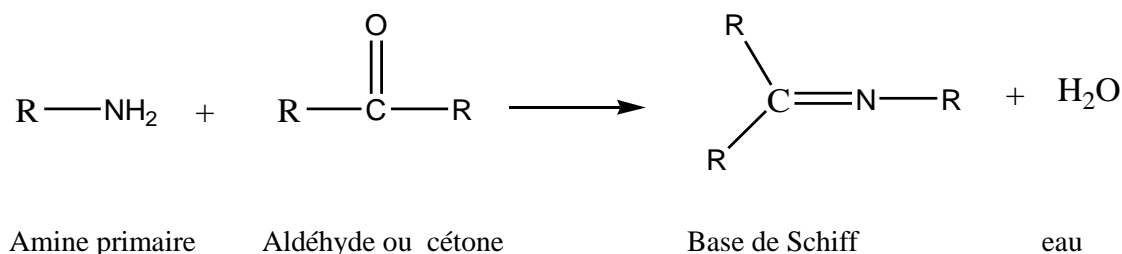


Figure 01: Formation de bases de schiff.

Les bases de Schiff qui contiennent l'aryl substituants sont beaucoup plus stables et plus facilement synthétisés, tandis que ceux qui contiennent des substituants alkyles sont relativement instables. Bases de Schiff d'aliphatiques les aldéhydes sont relativement instables et facilement polymerizable [4] tandis que ceux des aromatiques les aldéhydes ayant la conjugaison effective sont plus stable[5].

Le mécanisme de formation de base de Schiff est une autre variation sur le thème de addition nucleophile sur le groupe carbonyle. Dans ce cas, le nucléophile est l'amine. Dans la première partie du mécanisme, l'aminé réagit avec l'aldéhyde ou cétone pour donner un composé d'addition instable appelé carbinolamine. Le carbinolamine perd de l'eau soit par l'acide ou de la base catalysée voies. Il est soumis à une déshydratation catalysée par un acide[6].

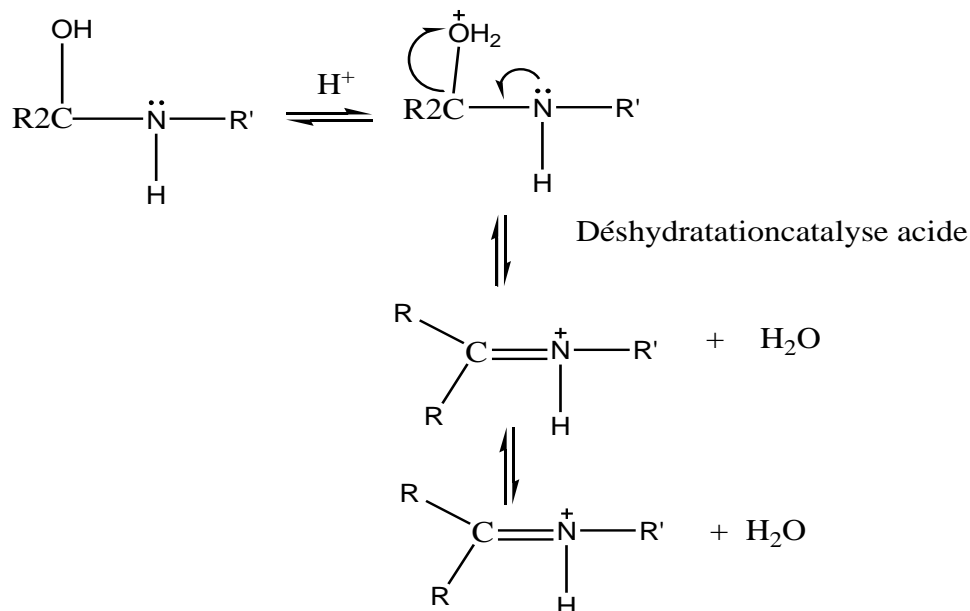


Figure 02: Mécanisme d'obtention d'une base de Schiff.

La formation de base de Schiff est vraiment une séquence de deux types de réactions, c'est-à-dire addition suivie d'élimination .

I-5 - Importance des bases de Schiff:

La chimie de la double liaison joue un rôle important dans le progrès de la science chimique[7].

Les bases de Schiff sont largement utilisées dans plusieurs domaines e g biologique [8]inorganique [9] ,analytique [10]et en synthèse organique[11]. Elles forment une classe significative en chimie médicinale et pharmaceutique avec plusieurs applications biologiques, que ce soit antibactérienne [12], antifongique [13]antivirale[14], etc.

I-6- Caractérisation des bases de Schiff :

Les fréquences de vibration du groupe azomethine (C=N) des ligands des bases de Schiff sont comprises entre 1603 –1680 cm^{-1} selon la nature des différents substitutions sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionne. La RMN du proton H1 est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des (BS.s) en solution. L'UV-Vis des composés contenant un chromophore non-conjugué sont caractérisés par des spectres de transition de type $n-\pi^*$ dans l'intervalle 235 –272 nm [2].

Chapitre II :
Généralités sur les
Benzodiazépine

II-1- Introduction :

Les benzodiazépines constituent une classe très importante de composés bioactifs. En effet elles comptent parmi les médicaments du psychisme et sont largement utilisées dans le traitement des syndromes anxieux. Elles présentent des propriétés anti-convulsivantes, myorelaxantes, hypnotiques et sédatives [15,16].

Certaines de ces structures ont montré, en plus de leurs caractéristiques psychopharmacologiques des propriétés analgésiques et anti inflammatoires[17] et d'autres ont été utilisées dans l'industrie comme colorants pour les fibres acryliques[18]. Les premières molécules de cette classe à avoir subi, avec succès, la sanction de l'utilisation pharmacologique sont de deux types : les 1,4-benzodiazépines et les 1,5-benzodiazépines. Elles ont une structure constituée d'un noyau benzénique condensé avec un hétérocycle di azoté à sept chaîons. Bien qu'ils diffèrent par la position de l'un des deux atomes d'azote, les 1,4, et 1,5-benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacologiques pratiquement identiques.

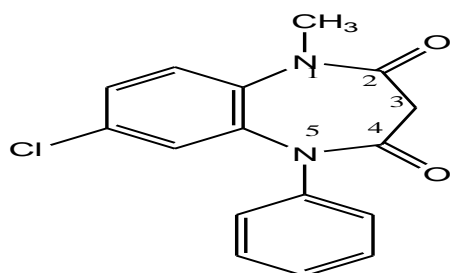


Figure 03:1,5-benzodiazépine Clobazam.

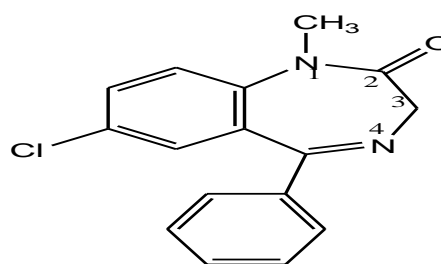


Figure 04:1,4-benzodiazépine Diazépam
ou Valium.

Depuis la découverte des propriétés pharmacologiques potentielles de la première benzodiazépine [19], il y a une cinquantaine d'années de cela de nombreuses voies de synthèses ont été développées, dans ce domaine, pour préparer de nouvelles molécules de structures analogues [20-21]. Parmi ces procédés de synthèse, un grand nombre a été récemment rapporté dans la littérature[22-23]. De nouvelles synthèses de structures pyrano-1,5benzodiazépines ont été réalisées dans notre laboratoire[24-25]. Notre contribution, dans ce chapitre, consiste à développer la synthèse de deux nouvelles séries de produits de structure 1,5-benzodiazépine portant un résidu pyronyle.

II-2-Voies de Synthèse utilisés :

Les enquêteurs ont synthétisé des dérivés de 1,5-benzodiazépine par le biais de différentes voies de synthèse à l'aide de divers matériaux de départ comme α , β -insaturé composés, cétones β -dicétones, β -cétoesters, triazines, coumarines, etc...

Différents itinéraires empruntés ont été décrites comme suit.

II-3- Chalcones:

Bhatia et coll. [26] effectué de synthèse de 2, 4-disubstitués-1, 5-benzodiazépines de chalcones. Le les rendements des produits étaient bonnes (70 à 88 %).

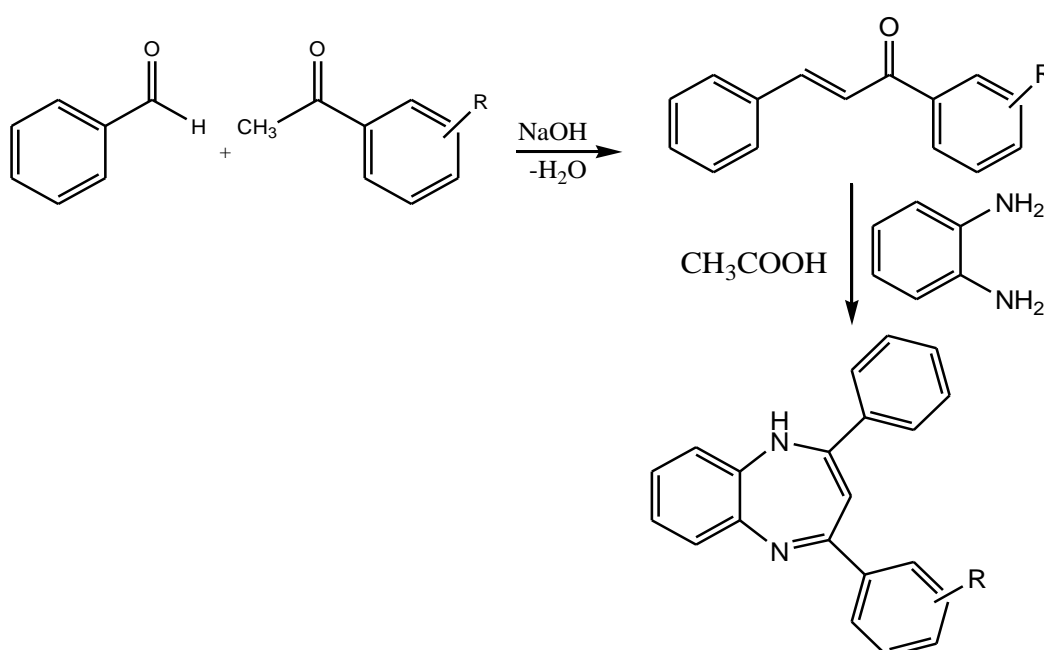


Figure 05: Synthèse de 2, 4-disubstitués-1, 5-benzodiazépines de chalcones.

Sharma N et coll [27] . Synthétisé une nouvelle série de 2, 4-disubstitués-2, 3-dihydrosousubstitué-1,5 -dérivés des benzodiazépines de divers chalcones substituées sous solvant micro-ondes gratuit irradiation.

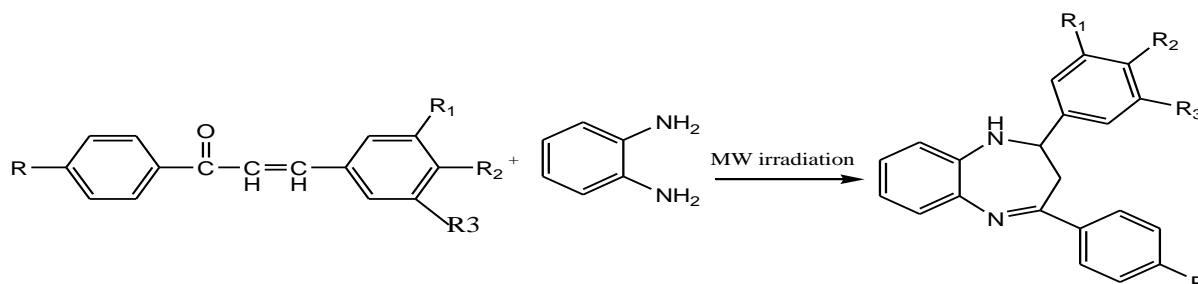


Figure 06: Synthèse dérivés des benzodiazépines.

Srivastava YK et al [28]. Synthétisés quelques nouveaux benzimidazole assemblé 1,5-benzodiazépine dérivés de chalcones substituées.

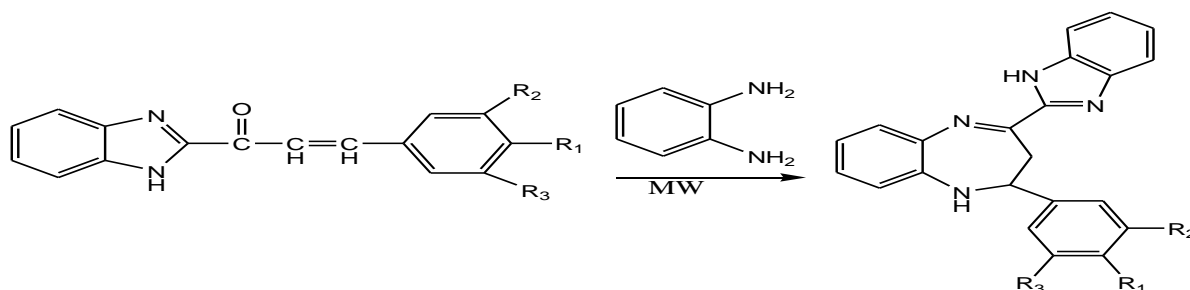


Figure 07 : Synthèse de benzimidazole assemblé 1,5-benzodiazépine.

II-4- Cétones:

BM Reddy et al [29]. a effectué la synthèse de 2, 3-di hydro-1H-1, 5-benzodiazépines de diverses cétones en présence d'un catalyseur solide super acide polyvalent, et les rendements obtenus étaient de 80 à 96 %.

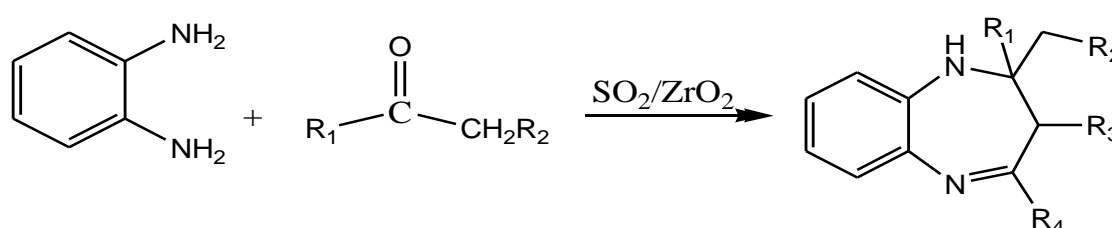


Figure 08 : la synthèse de 2, 3-di hydro-1H-1, 5-benzodiazépines.

Kuo CW et coll [30]. Synthétisés 1,5-benzodiazépine dérivés de cétones énolisables En utilisant 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine comme catalyseur. Les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements à travers conditions de la réaction simples et douces.

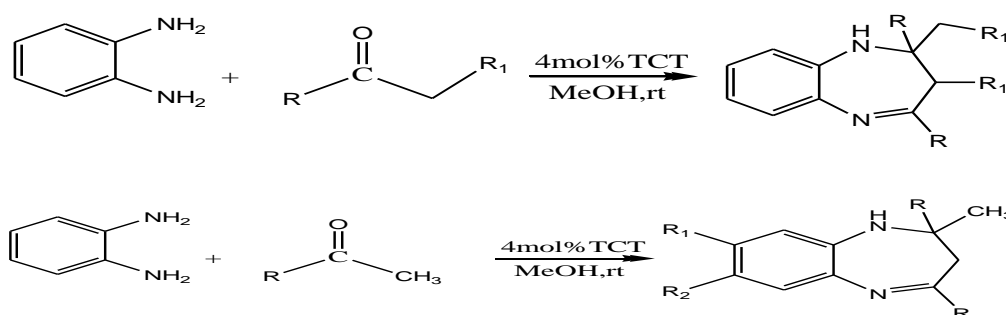


Figure 09: Synthèse de benzodiazépine à partir Diamine.

II-5- Quinoléine carbaldehyde :

Complexes de métaux de transition Belin B et coll [31]. synthétisé de methylquinolino [3,2-b][1,5] benzodiazépine de 2-chloro-6-methylquinoline-3-carbaldehyde.

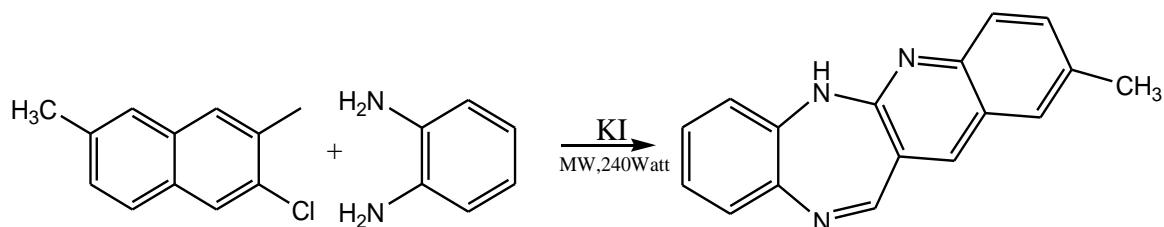


Figure 10: synthèse de methylquinolino [3,2-b][1,5] benzodiazépine.

II-6- β -Dicétones/ β -cétoesters:

Kumar R et al [32]. synthétisé des dérivés de benzodiazépine-1,5-3H de β -dicétones/ β -cétoesters de à l'aide de l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur.

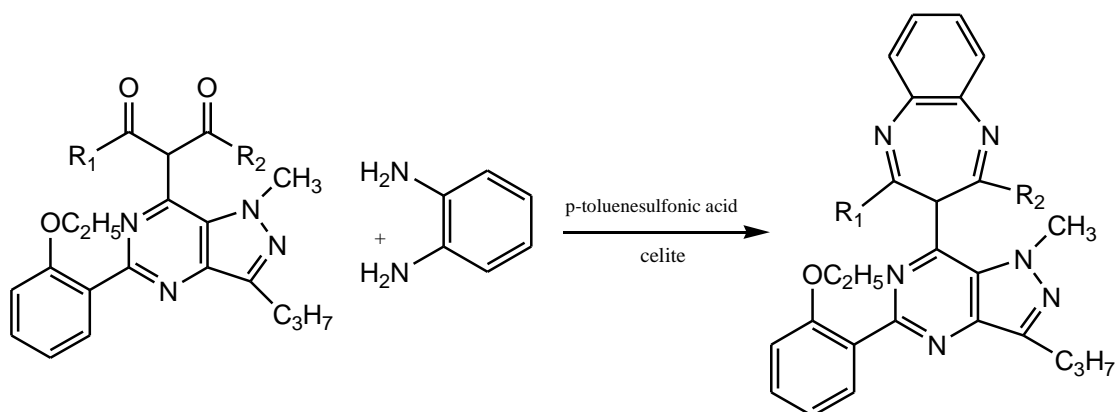


Figure 11 : synthèse de benzodiazépine-1,5-3H de β -dicétones/ β -cétoesters.

Vibhuteun et al [33]. synthétisé une série de 2-méthyl - 4-(phényle substitué) - 1,5 - benzodiazépine dérivés de β -dicétones.

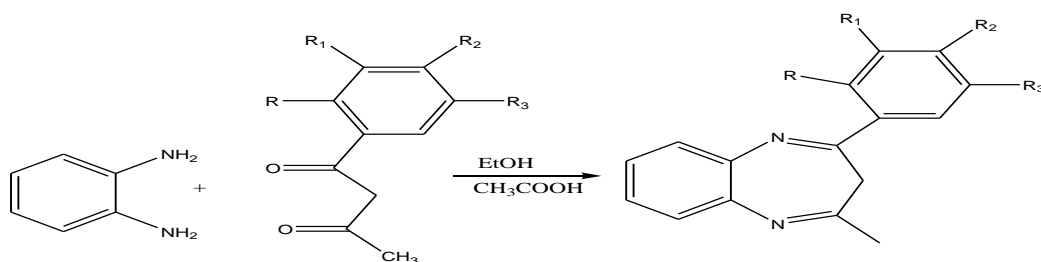


Figure 12 : synthèse de 2-méthyl - 4-(phényle substitué) - 1,5 - benzodiazépine.

Pathak VN et al [34]. synthétisé une série de dérivés de benzodiazépine-1,5-3H du 2-arylidène -1, 3-dicétones et 4-chloro-1, 2-phénylènediamine.

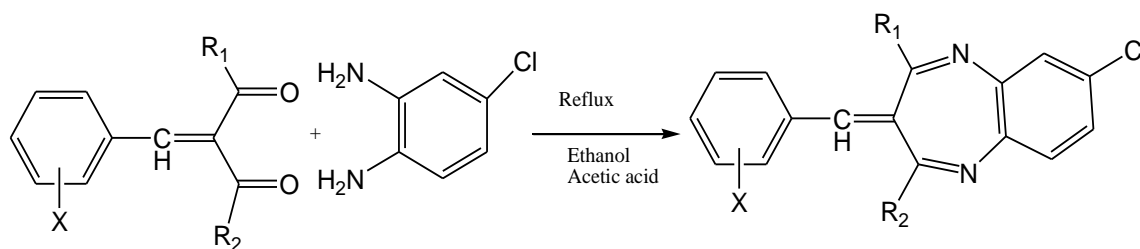


Figure 13 : synthèse de benzodiazépine-1,5-3H du 4-chloro-1, 2-phénylènediamine.

CA Tsoleridis et coll [35]. ont réalisé une synthèse facile des 4-phényl-1H-1, 5-benzodiazépines d'ophenylenediamines et 1, 3-dicétones en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique a été atteint, avec d'excellents rendements, sous rayonnement micro-ondes.

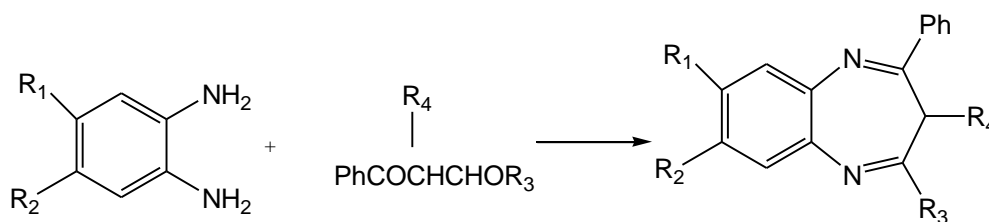


Figure 14 :Synthèses des 4-phényl-1H-1,5-benzodiazépines.

II-7- β -Cétoesters:

Murai K al [36]. a démontré une nouvelle réaction de trois composantes d'un pot d'aldéhydes aromatiques, 1, 2-phénylène diamine et β -cétoesters, qui a efficacement produit 1,5-benzodiazépine produits dérivés.

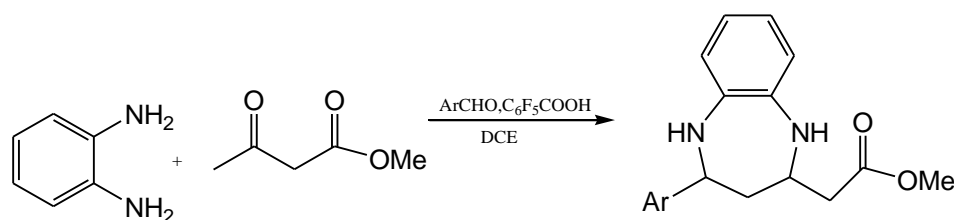


Figure 15 :Synthèse de 1,5-benzodiazépine de β -cétoesters.

II-8-Triazine :

Insuasty B et al [37] synthétisé un nouveau dérivé de 2, 3-dihydro-1 H-1, 5-benzodiazépines par réaction de o-phénylène diamine et trazine.

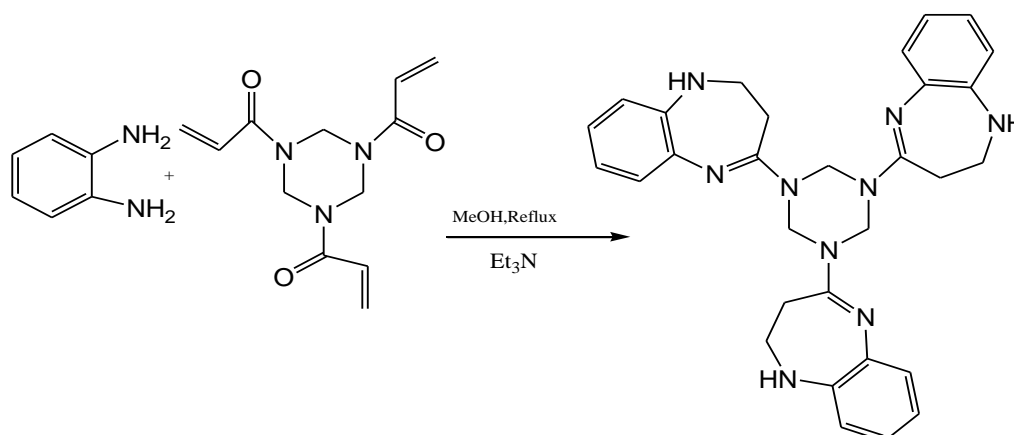


Figure 16: synthèse de 2, 3-dihydro-1 H-1,5-benzodiazépines.

II-9- β -Aminocétones :

Roman G et coll[38] synthétisés 2, 3-dihydro-1, 5-benzodiazépines par base catalysée cyclocondensation de β -aminocétones.

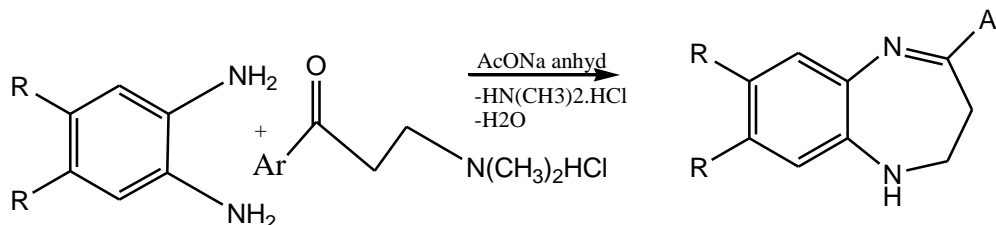


Figure 17: synthèse de benzodiazépine de β -aminocétones.

II-10-Isoxazole :

Kapoor KK et coll [39]. ont préparé une série de nouveaux dérivés de isoxazole 2, 3-dihydro-1H-1, 5-benzodiazépines et o-phénylènediamine, dans des conditions sans solvants.

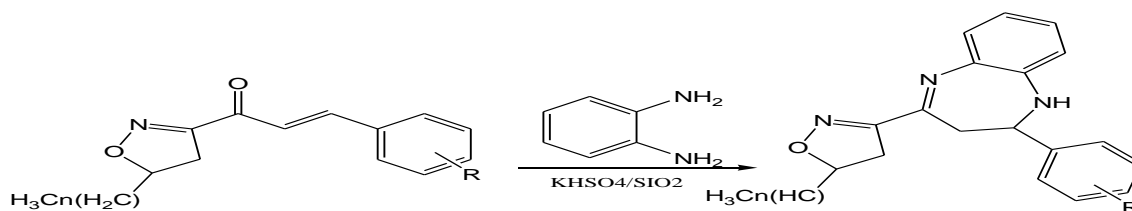


Figure 18: synthèse de benzodiazépines de isoxazole.

II-11-Coumarines :

Kusanur RA et al [40]. ont synthétisés des spiro [indolo-1,5-benzodiazépines] coumarines.

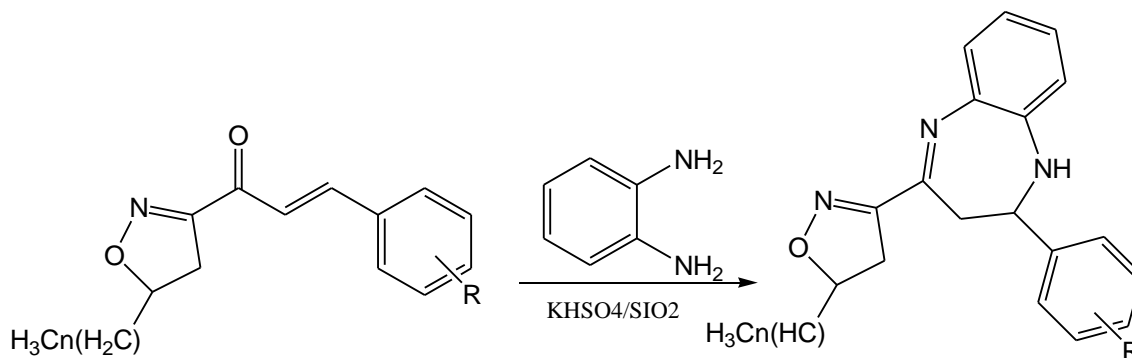


Figure 19: Synthèse de benzodiazépines des coumarines.

II-12-L'indane diones :

Al Amin P [41] ont synthétisé quelques 1,5-benzodiazépines des indane-1,3-diones avec d'excellents rendements.

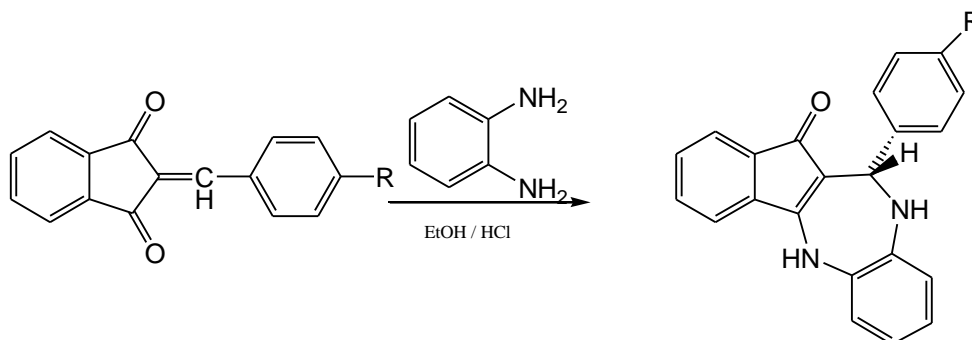



Figure 20 : Synthèse de benzodiazépines de l'indane diones.



Chapitre III:
Techniques d'analyses

III-1-Spectrophotométrie UV-visible:

III-1-1-Définition :

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution.

Le domaine du spectre visible (longueurs d'onde comprise entre 400 et 800 nm).

L'appareil utilisé est UV mini-1240.

Le solvant utilisé est le méthanol.

III-1-2-Principe :

Pour plus de détails, voir l'article Loi de Beer-Lambert.

Lorsqu'une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0 . On définit l'absorbance de la solution comme :

$$A = \log \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

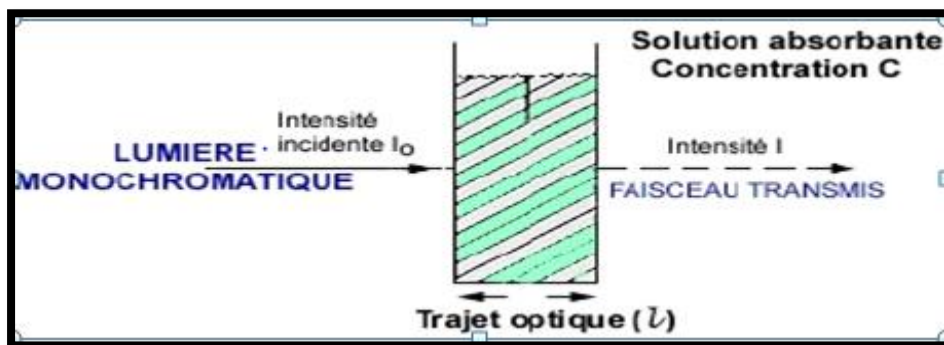


Figure 21: méthode d'absorption de la lumière.

On parle aussi de transmittance définie par la relation :

$$T = \frac{I}{I_0} \text{ c'est-à-dire que } A = -\log T$$

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Alors, pour une solution limpide contenant une seule substance absorbante :

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} l c$$

- A_{λ} est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde λ .
- c (en $\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}$) est la concentration de la substance absorbante.
- l (en cm) est la longueur du trajet optique.
- ϵ_{λ} (en $\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) est le coefficient d'extinction molaire de la substance absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette substance à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ .

Selon la loi de Beer-Lambert, l'absorbance est additive (mais non la transmittance). Ainsi, pour une solution contenant plusieurs substances absorbantes, l'absorbance de la solution est la somme de leurs absorbances. Pour n substances absorbantes :

$$A = \sum_{i=1}^n A_i(\epsilon_{\lambda,i}, l = 1\text{cm}, c_i) = \epsilon_{\lambda,1} c_1 + \epsilon_{\lambda,2} c_2 + \dots + \epsilon_{\lambda,n} c_n$$



Figure 22 : l'appareil UV mini-1240 utilisé dans le laboratoire.

III-2- La chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur la différence d'affinité d'un corps pur vis-à-vis de deux phases. La chromatographie sur couche mince, ou CCM.

La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice (phase stationnaire) déposée sur un support. Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle.

L'éluant migre sur la plaque de silice par capillarité et entraîne les composés du mélange étudié. Si les vitesses de migration des composés sont différentes, ils seront séparés.

La plaque de chromatographie est ensuite lue directement si les composés sont visibles, ou placé sous une lumière UV. Ils peuvent également être révélés en pulvérisant une solution d'acide sulfurique puis chauffé dans une étuve.

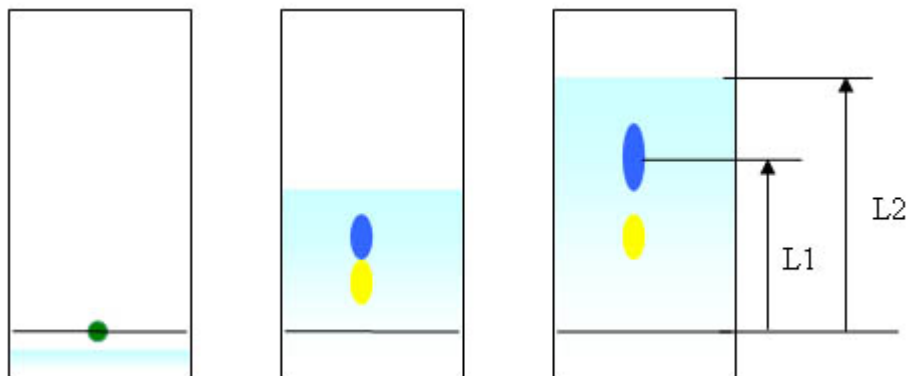


Figure 23 : Exemple d'éluion en chromatographie sur couche mince.

On détermine le ratio frontal $R_f = L1/L2$ étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant.

Le principe de séparation des composés par CCM est proche de celle en HPLC. Le mélange est placé sur la plaque de silice à l'aide d'une pipette pasteur.

Le principal intérêt de la CCM est l'identification rapide des composés d'un mélange. En contre partie, l'analyse est uniquement qualitative et ne permet pas le dosage d'un composé.

IV-3-Banc Kofler :

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une Pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique passe de l'état solide à l'état liquide.

Le point de fusion a été déterminé sur un appareil de **Banc Kofler**.

T_f : indique la température de fusion .



Figure 24: l'appareil de Banc Kofler.

Patrie II:

Partie pratique

Chapitre IV:
Matériels et Méthodes

Après une recherche bibliographique sur la synthèse des bases de schiff obtenues par réaction de l'acide déhydroacétique DHA et l'orthophenyldiamine OPD. Aussi que la synthèse des benzodiazépines obtenue à partir du DHA, nous nous sommes intéressés à reprendre ces modes de synthèse.

Pour réaliser cet objectif on a suivi le plan consistant à :

- ✓ Préparer les bases de schiff.
- ✓ Préparer les benzodiazépines.
- ✓ Analyses des résultats obtenus.

IV-1-Méthodologie de travail:

La méthodologie adoptée pour cette étude repose sur :

La synthèse de notre produit qu'est la base de schiff substituée.

Analyses spectroscopique par UV-Vis du produit.

IV-1-1-Réactifs:

Tableau 01: liste des réactifs utilisés.

Réactif	Puret%	Origine
DHA	98.0	Fluka
OrthoPhenyldiamine	97	Sigma-Aldrich
ChloroOrthoPhenyldiamine	97	Sigma-Aldrich
MethylOrthoPhenyldiamine	98	Sigma-Aldrich
Benzodiazépine	95	Sigma-Aldrich
CF ₃ COOH	99,0	Sigma-Aldrich
AcOH	99,8	Sigma-Aldrich

IV-1-2-solvants :**Tableau 02 :** liste des solvants utilisés.

Solvant	Pureté %	Origine
EtOH	96	Sigma-Aldrich
MetOH	99,5	Fluka
BuOH	99.4	Sigma-Aldrich
EP	90	Sigma-Aldrich
AcOEt	99,8	Sigma-Aldrich
Hexane	95	Sigma-Aldrich
L'eau distillé	99,9	ENPEC

IV-1-3-Matériel utilisé:

Ballon de réaction – Réfrigérant –Cristalliseur –Bain d'huile –Eprouvette graduée –Becher –Papier filtre – Erlen Meyer –Buchner –Barreau magnétique –Thermomètre –Agitateur magnétique –Balance électronique – Pompe à vide –Rota vapeur –Chauffe ballon –Pipette pasteur – Appareil de Banc Kofler –plaque CCM.

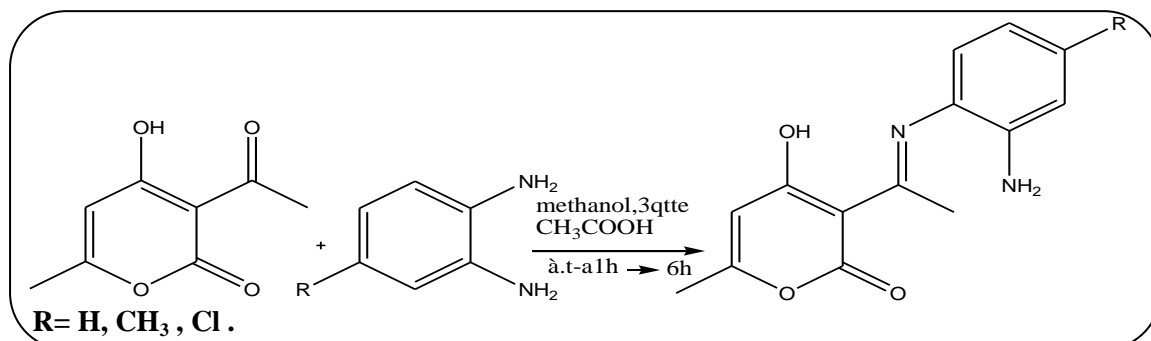
IV-2- Méthodes de synthèse:**IV-2-1- Synthèse des bases de Schiff :****IV-2-1-1- Réaction de la Synthèse des bases de Schiff à partir de DHA:**

Figure 25: réaction Synthèse quelque de bases de schiff à partir de DHA.

IV-2-1-2-Mode opératoire :

Un mélange des quantités équimolaires, de l'acide déhydroacétique DHA (10mmol), de l'OPD substitué (10mmol), est dissout dans 15 ml de solvant Méthanol. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant un temps qui va de 1 h à température ambiante. En fin de la réaction , le solvant a été évaporé sur rota-vapeur pour donner un produit solide .Ce dernier a été recristallisé dans l'éthanol.

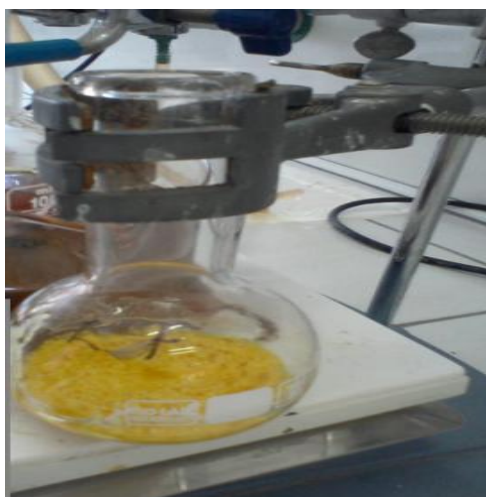


Figure 26: montage à température ambiante.

IV-2-Synthèse des Benzodiazépines :

IV-2-1-Réaction de la Synthèse de quelques 1,5-Benzodiazépine

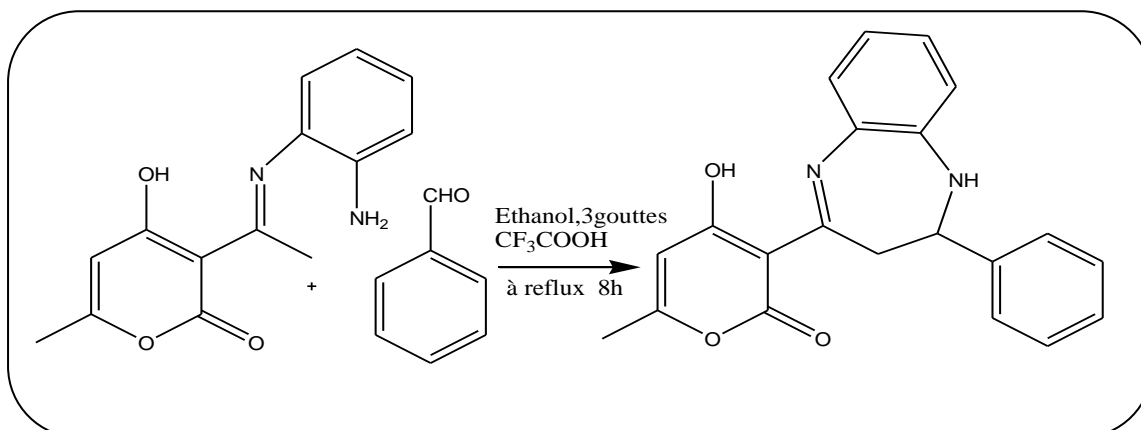


Figure 27: Réaction de la Synthèse de quelques 1,5-Benzodiazépine .

IV-2-2-Mode opératoire :

Un mélange des quantités équimolaires, de la base de Schiff (10mmol), de benzaldéhyde (10mmol), est dissout dans 15 ml de solvant Ethanol, avec l'ajout de quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant un temps de réaction de presque 6 heures. En fin de la réaction, le solvant a été évaporé sur rota-vapeur pour donner un produit solide .Ce dernier a été recristallisé dans l'éthanol.



Figure 28 : montage à reflux

IV-3- Recristallisation:

Faire recristalliser une substance brute, consiste dans les cas les plus simples à la dissoudre dans la quantité minimum d'un solvant choisi, à son point d'ébullition et à laisser refroidir la solution qui donne des cristaux purs.

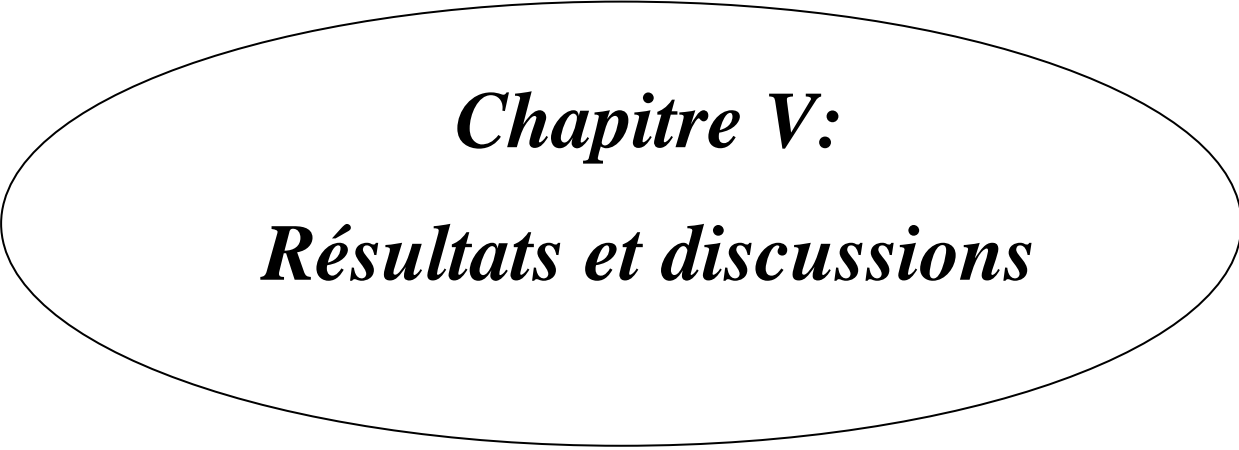
Récupéré la quantité de produit dans un bécher et ajouté 10ml d'éthanol et chauffé jusqu'à l'ébullition de l'éthanol (dissolution des cristaux), refroidir dans un bain de glace jusqu'à la formation des cristaux.

IV-4-Filtration :

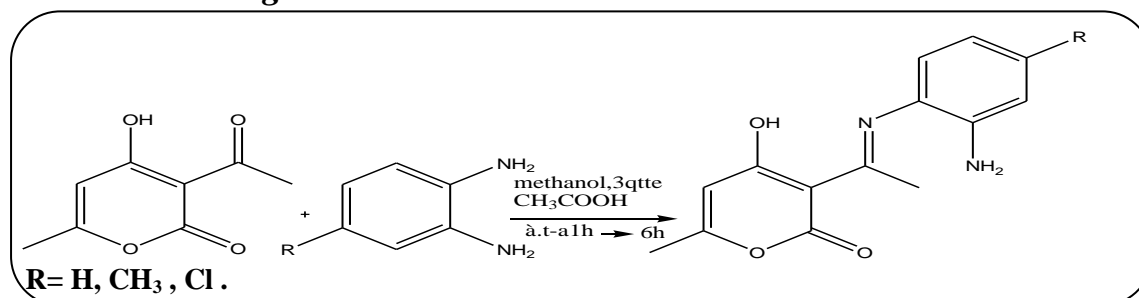
Après la formation des cristaux filtré le produit et rincer avec un peu d'éthanol froide.



Figure29:Filtration.



Chapitre V:
Résultats et discussions

V-1-Synthèse de base de schiff (B) :**V-1-1-Réaction générale :****Figure 30: Réaction générale de la Synthèse produit (B).**

Base de Schiff	Nom
B1	3-(1-(2-aminophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one
B2	3-(1-(2-amino-5-methylphenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one
B3	3-(1-(2-amino-5-chlorophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Tableau 03 : Noms des produits B (B1,B2,B3)

La synthèse des bases de Schiff B1, B2, B3 est réalisée par la condensation de l'orthophenyldiamine substitué sur l'acide déhydroacétique suivie par l'élimination d'une molécule d'eau. La réaction a très bien marché dans des conditions très douces. Le produit de la réaction est un solide qui précipite et qui est récupéré par filtration. La recristallisation le purifie encore sous forme de cristaux. Les résultats de ces trois produits sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 04: Propriétés des produits B (B1,B2,B3).

Base de Schiff	Rendement (%)	Pf (°C) fusion	Couleur	λ max
B1: R = H	85	192	Jaune	314nm
B2 :R=CH ₃	88	137	Beige	314nm
B3: R=Cl	84	184	Violet	312nm

D'après les résultats du tableau ci-dessus, on constate que la première synthèse effectuée, suivant le mode opératoire décrit dans la littérature, a très bien marché dans les conditions opératoires mentionnées, utilisant le Méthanol comme solvant. Le rendement enregistré de produit (A) est bon. On a fait recours aux moyens et méthodes d'analyses disponibles, qui sont le point de fusion et l'absorbance en longueur d'onde (λ), afin de confirmer l'identité des produits obtenus.

V-1-2-Mécanisme réactionnel :

Pour le mécanisme suivi dans cette réaction est celui de la formation des bases de Schiff, comme c'est donné sur le schéma suivant :

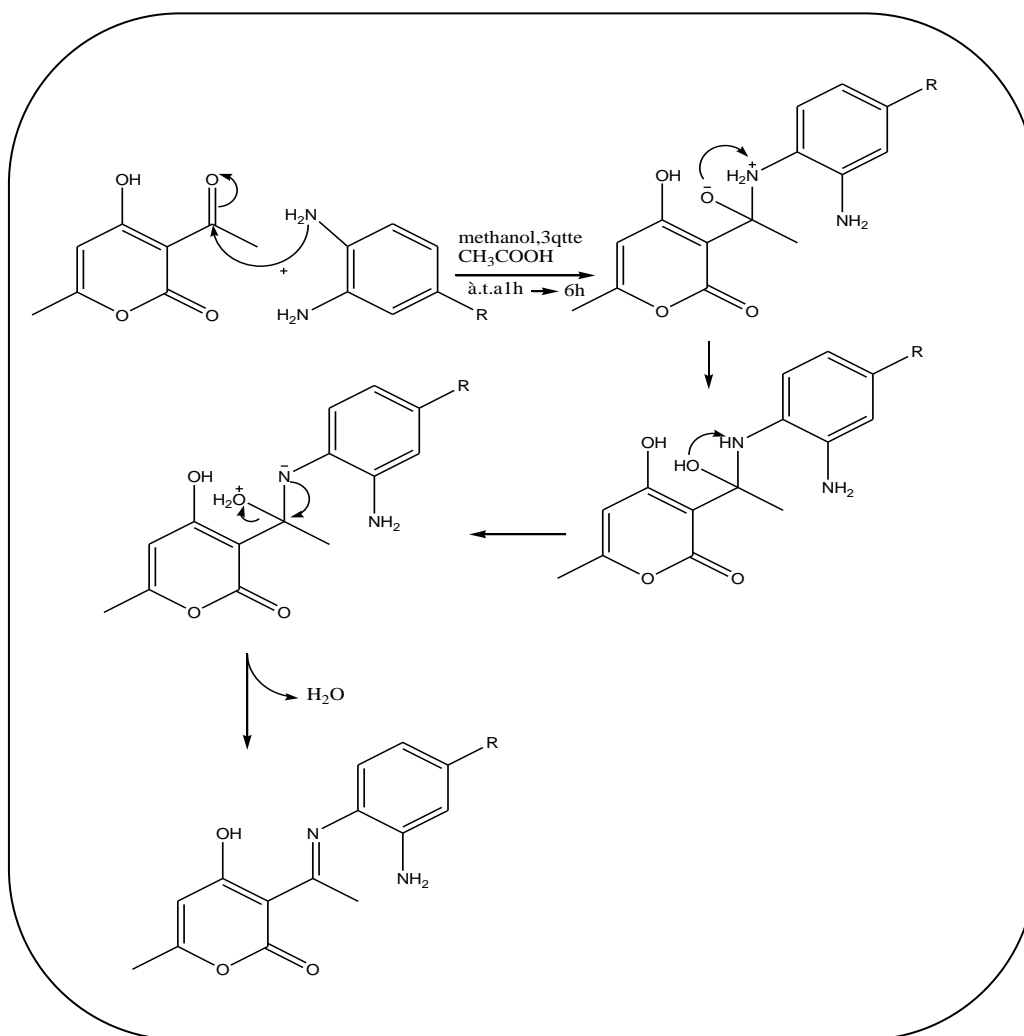
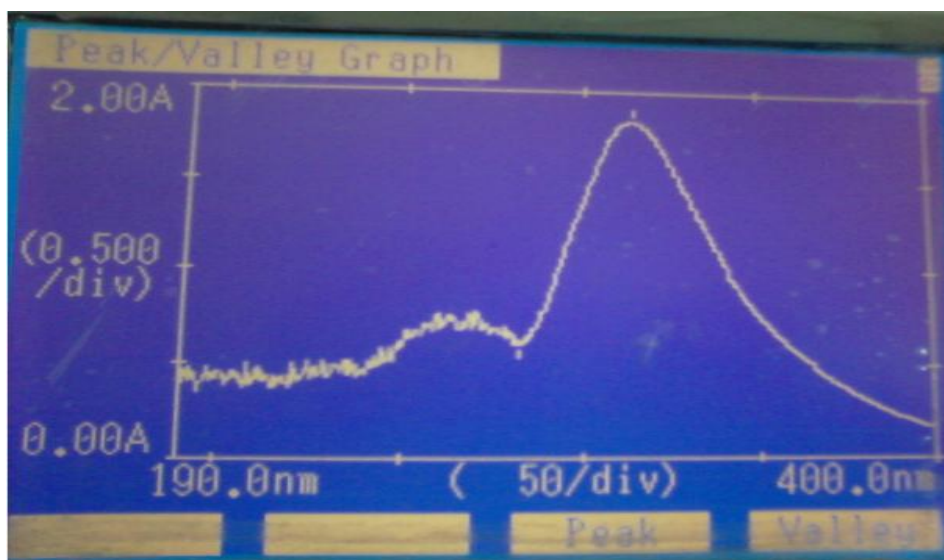
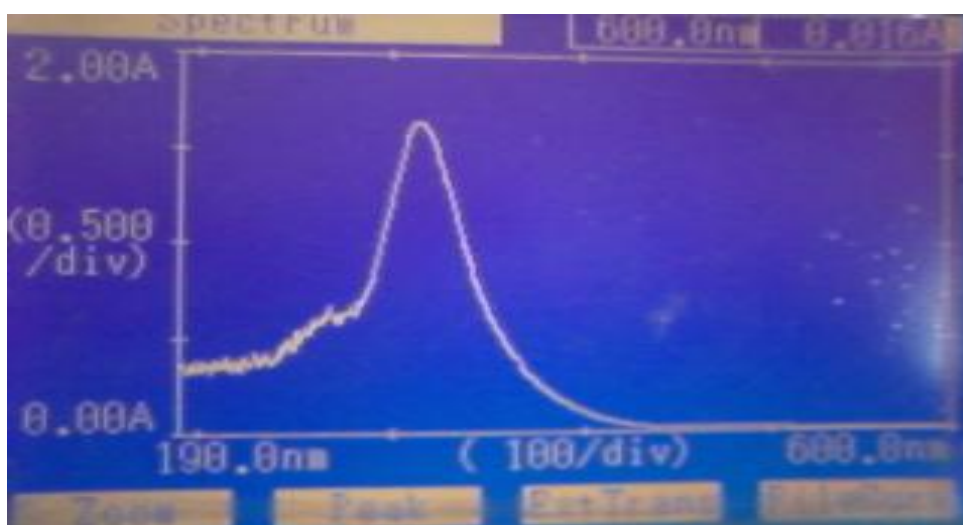


Figure 31 : Mécanisme de synthèse des base de Schiff B.

V-1-3-Spectre UV-visible de produit (B1) :**Figure 32 : Spectre UV-visible de produit (B1)****V-1-4-Spectre UV-visible de produit (B2) :****Figure 33: Spectre UV-visible de produit (B2).**

V-2- Synthèse des Benzodiazépines :

V-2-1-Réaction générale :

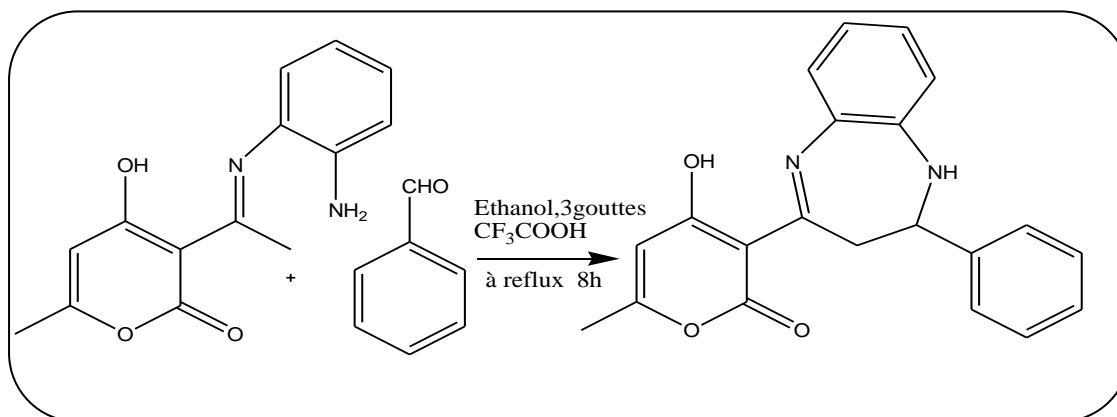


Figure 34: préparation du produit BZD

Le produit obtenu BZD est le : 4-hydroxy-6-méthyl-3-(4-phényl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazépin-2-yl)-2H-pyran-2-one, ou R=H

Suivant le Protocole expérimental décrit dans la littérature, et dans lequel on a utilisé le méthanol comme solvant de réaction, les résultats de la synthèse du benzodiazépine (BZ) sont listés dans le tableau suivant :

Tableau 05: Propriétés du produit BZD

Produit	Rdt (%)	Point de fusion (°C)	Couleur	λ max
<i>4-hydroxy-6-méthyl-3-(4-phényl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazépin-2-yl)-2H-pyran-2-one</i>	70	236	Poudre jaune	374.5 nm 320.5 nm

V-2-2-Mécanisme réactionnel :

Par l'intermédiaire de la catalyse acide mise en jeu, le groupement imine est protoné et peut subir une heterocyclisation avec la fonction énamine de l'acétimine pour former le produit du motif benzodiazépine selon le schéma qui suit :

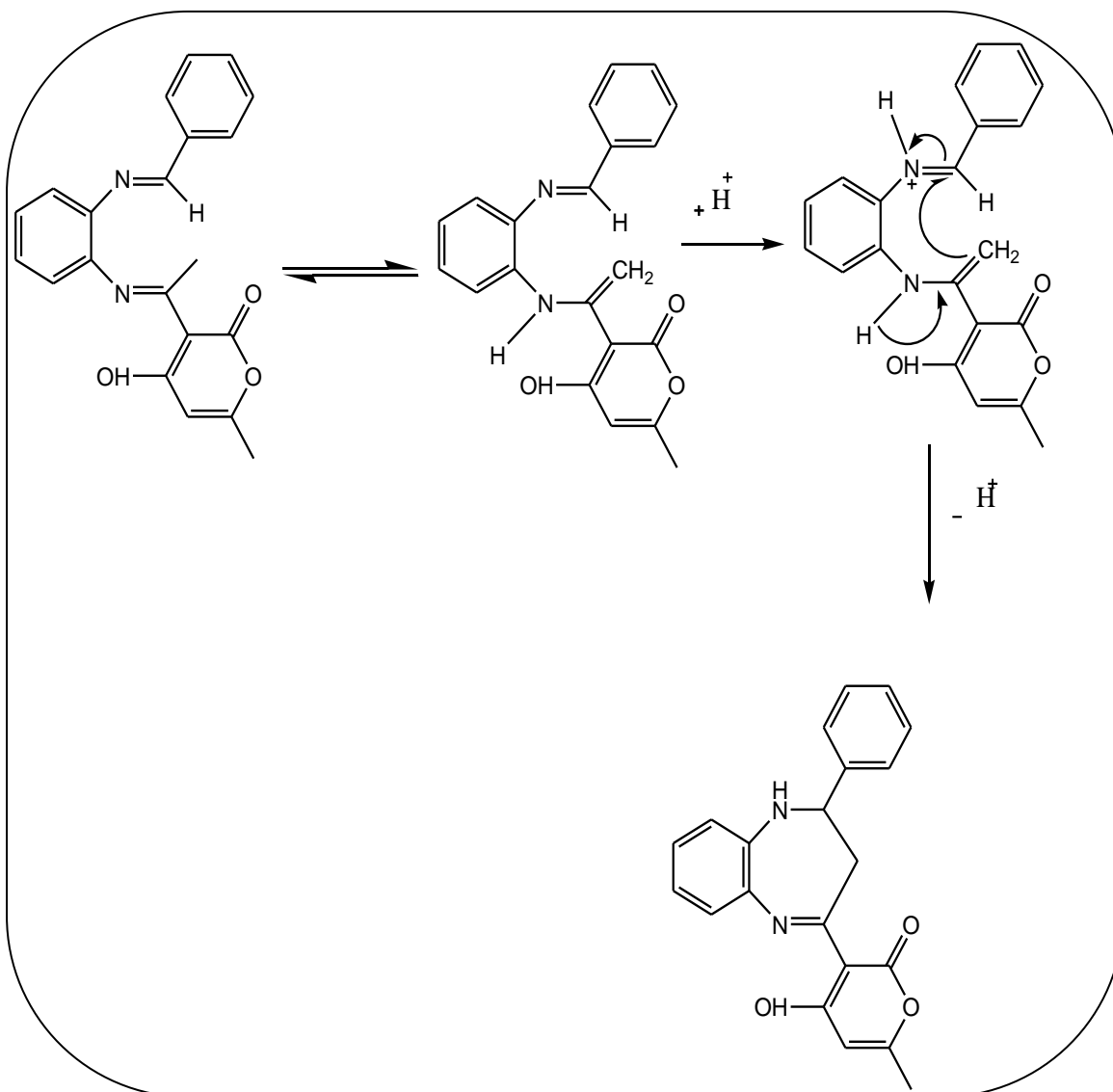
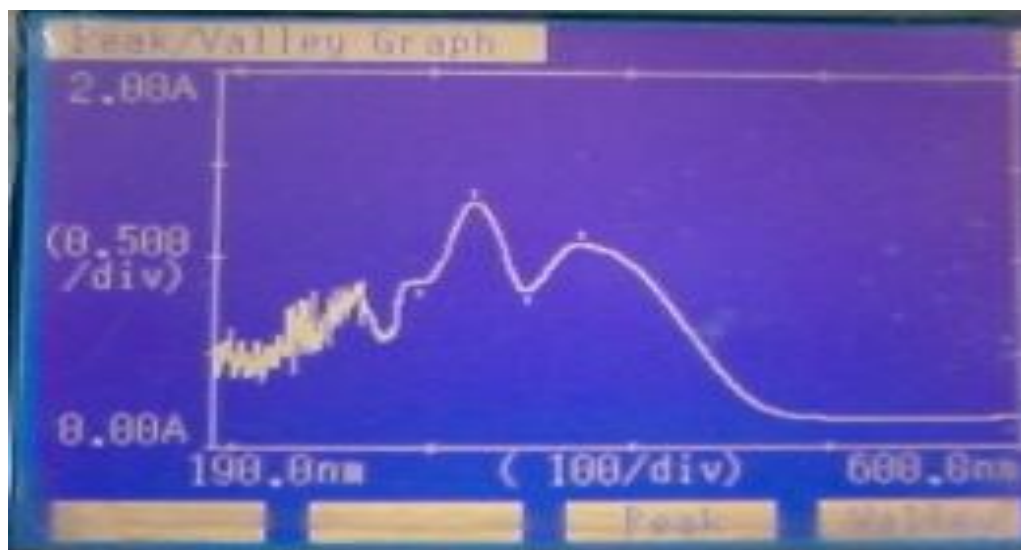


Figure 35 :Mécanisme de formation du produit (BZD)

V-2-3-Spectre UV-visible de produit (BZD) :**Figure 36 : Spectre UV-visible de produit (BZD) .****V-3-Solubilité :**

Des tests de solubilité ont été effectués pour les différents produits obtenus. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 06: les tests des solubilité des produits synthèse.

<i>Produit</i>	<i>Soluble dans</i>
<i>Produit (B1)</i>	<i>MeOH, CH₃Cl, CH₂Cl₂, Hexane, BuOH, AcoEt,</i>
<i>Produit (B2)</i>	<i>MeOH, CH₃Cl, CH₂Cl₂, Hexane, BuOH, AcoEt</i>
<i>Produit (B3)</i>	<i>MeOH, CH₃Cl, CH₂Cl₂, Hexane, BuOH, AcoEt</i>
<i>Produit (BZD)</i>	<i>MeOH, CH₃Cl, CH₂Cl₂, Hexane, BuOH, AcoEt</i>

Conclusion générale

Au cours de cet travail, nous avons montré la possibilité de préparer des bases de Schiff à partir de *l'acide déhydroacétique* et *l'orthophénylènediamine*. La réaction a été effectuée dans des conditions simples et douces, avec de bons rendements.

L'utilisation de la fonction amine portée sur la base de Schiff nous a permis d'accéder au composé de benzodiazépine porteur d'un résidu pyronique, dans des conditions opératoires pratiquement faciles. Des analyses RMN restent toujours nécessaires pour bien confirmer les structures des produits synthétisés.

Et pour valoriser les produits préparés, il est très intéressant de faire une optimisation des conditions de travail, étudier l'efficacité des produits comme agent inhibiteur ou de les soumettre à d'autres applications.

La réalisation de présent travail nous a permis de se familiariser avec les manipulations et la méthodologie en synthèse organique en général.

Bibliographies

- [1] H. S. Schiff, Ann. Chim., Paris, 113 (1864).
- [2] W. Derafa, Mémoire de magistère (chimie), Département de chimie, Faculté des Sciences, Université Ferhat Abbas-Sétif (2010)
- [3] F. Z. Chibouh Fellah, Thèse de Doctorat en chimie, Universités de Toulouse et de Tlemcen (2008).
- [4] P. Panneerselvam, R.R. Nair, G. Vijayalakshmi, E.H. Subramanian and S.K. Sridhar, Eur. J. Med. Chem., 40(2), 225 (2005).
- [5] A. Kulkarni, S.A. Patil and P.S. Badami, Eur. J. Med. Chem., 44(7), 2904 (2009).
- [6] I. A. Savich, A. K. Pikaev, I. A. Lebedev, V. I. Spitsyn., Vestnik. Moskov. Univ., 11, 225 (1956).
- [7] S. Patai, The chemistry of the carbon-nitrogen double bond, John Wiley & Sons Ltd., London (1970).
- [8] M. Imran, J. Iqbal, S. Iqbal and N. Ijaz, Turk. J. Biol., 31, 67 (2007).
- [9] O. Pouralimardan, A.C. Chamayou, C. Janiak and H.H. Monfared , Inorg. Chim. Acta., 360(5), 1599 (2007).
- [10] Z. Cimerman, S. Miljanic and N. Galic, J. Croat. Chemi. Acta., 73(1), 81 (2000).,
- [11] A. Hussen, A.A.A.J. Coord. Chem., 59, 57 (2006).
- [12] K. Singh, M.S. Barwa and P. Tyagi, Eur. J. Med. Chem., 41, 147(2006).,
- [13] R.N. Sharma, A. Kumar, A. Kumari, H.R. Singh and R. Kumar, Asian J. Chem., 15, 57 (2003).,
- [14] M.S. Karthikeyan, D.J. Prasad, B. Poojary and K.S. Bhat, Bioorg. Med. Chem., 14, 7482 (2006).
- [15] A.R. Katritzky ; C.W. Rees, Eds : Pergamon ; Oxford, vol. I p.166, (1984).
- [16].(a) H. Schultz ; Benzodiazépines ; Springer : Heidelberg, (1982).
- (b) D. Barton ; W.D. Ollis , Eds : Pergamon ; Oxford, vol.4 p.600, (1979).
- [17]. J.R. De Baun ; F. Pallos ; D.R. Baker ; US Patent, 3,978,227, (1976) ; Chem. Abstr.

- [18].R.C.Harris ; J.M. Straley ; US Patent, 1, 537, 757, Chem.Abstr. , 73 , 100054 W,(1968). 86,5498,(1977).
- [19].L.H. Sternbach ;Angew.Chem .Int.Ed.Engl. ,10,34, (1971).
- [20].J.A.L. Herbert ; H.J. Suschitzky, J. Chem. Soc. Perkin Trans ,1,2657,(1974).
- [21].D.I. Jung ; T.W.Choi ; Y.Y. Kim ; I.S. Kin ; Y.M. Park ; Y.G.Lu ;D.H.Jung, Synth. Commun. 29,(1999).
- [22].M.S. Balakrishma ; B. Kabodin, Tetrahedron Lett.,42,1127, (2001).
- [23].T. Hussenether ; H. Hubner ; P. Gmeiner ; R. Troschutz, Med.Chem.12,2625,(2004).
- [24]. B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi, J.Pecher, Synth. Commun. ,20,1579,(1990).
- [25].M. Amari ; B. Nedjar-Kolli, J. Soc.Alg. Chim. ,11(1), 77,(2001).
- [26]. Bhatia M, Choudhari P, Ingale K and Zarekar B, Synthesis, screening and QSAR studies of 2,4-disubstituted 1,5-benzodiazepine derivatives. Oriental J. Chem, 24(1):147-152, (2008).
- [27]. Sharma N and Joshi YC, Synthesis of some novel 2,4-disubstituted-1,5-benzodiazepine derivatives under solvent – free microwave irradiation conditions and their antimicrobial evaluation. Int J Pharm Biomed Sci, 3(2):55-59, (2012).
- [28]. Yadav JS and Srivastava YK, Microwave assisted rapid and efficient synthesis, characterization and pharmacological evaluation of some novel benzimidazole assembled 1,5-benzodiazepine and 1,5-benzothiazepine derivatives. Der Pharmacia Lettre, 3(2):284-291, (2011).
- [29]. Reddy BM and Sreekanth PM, An efficient synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives catalyzed by a solid superacid sulfated zirconia. Tetrahedron letters, 44:4447-4449, (2003).
- [30]. Kuo CW, Wang CC, Kavala V and Yao CF, Efficient TCT-catalyzed synthesis of 1,5-Benzodiazepine derivatives under mild conditions. Molecules, 13: 2313-2325, (2008).
- [31]. Basavaraju B, Bhojya Naik HC, Prabhakara MC, Transition metal complexes of methylquinolino [3,2-b][1,5]benzodiazepine and methylquinolino [3,2-b][1,5] benzoxazepine: Synthesis, characterisation and antimicrobial studies. E-Journal of Chemistry,4(1):39-45, (2007).

- [32]. Kumar R and Joshi YC, Synthesis, spectral studies and biological activity of 3H-1, 5-benzodiazepine derivatives. ARKIVOC, (xiii):142-149, (2007).
- [33]. Vibhute AY, Zangade SB, Gurav VM and Vibhute YB, Synthesis of series of 2-methyl-4-(substituted phenyl)-1,5-benzodiazepines and evaluation of antibacterial activity. J. Chem. Pharm. Res, 3(5):438-442, (2011).
- [34]. Pathak VN, Joshi R & Gupta N, Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of 7-chloro-2-alkyl/aryl-4-alkyl/aryl-3-arylidene-3H-1,5-benzodiazepines. Indian J. Chem, 46B: 1191-1197 (2007).
- [35]. Tsoleridis CA, Pozarentzi M, Mitkidou S and Stephanidou-Stephanatou, An experimental and theoretical study on the regioselectivity of successive bromination sites of 7,8-dimethyl-2,4-diphenyl-3H-1,5-benzodiazepine. Efficient microwave assisted solventless synthesis of 4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepines. ARKIVOC, (xv):193-209, (2008).
- [36]. Murai K, Nakatani R, Kita Y and Fujioka H, One-pot three-component reaction providing 1,5-benzodiazepine derivatives. Tetrahedron, 64:11034–11040, (2008).
- [37]. Insuasty B, Garcia A, Abonia R, Noguerras .M and Cobo J, 1,3,5-Tris-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-s-triazine. Molbank, M664:1-3, (2010).
- [38]. Roman G, Comanita E and Comanita B, Synthesis and reactivity of mannich bases. XIV. Base-catalyzed cyclocondensation of β -aminoketones to 1,5-benzodiazepines and 1,4-naphthodiazepines. Acta Chim. Slov, 49: 575–585, (2002) .
- [39]. Chadha S, Paul S and Kapoor KK. Synthesis and biological screening of 4-(5-alkyl-2-isoxazolin-3-yl)-2-aryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines. J. Chem. Pharm. Res, 3(2):331-340, (2011).
- [40]. Kusanur R, Ghate M and Kulkarni M, Synthesis of spiro[indolo-1,5-benzodiazepines] from 3-acetyl coumarins for use as possible antianxiety agents. J. Chem. Sci, 116(5): 265-70, (2004).
- [41]. Aggarwal P, Kamboj RC, Gupta SC & Dhawan SN, Synthesis of some novel 5,6-dihydro-6- [4'-substituted phenyl]- 12H- indeno[2,1-c]- 1,5- benzodiazepin-7-ones. Indian J. Chem, 45B: 1322-1324, (2006).

Résumé :

Dans ce travail, la première étape consiste à préparer les bases de Schiff :

3-(1-(2-aminophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

3-(1-(2-amino-5-methylphenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

3-(1-(2-amino-5-chlorophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

par réaction de l'acide déhydroacétique avec l'orthophenyldiamine substitué. La deuxième étape est la préparation du motif benzodiazépine à partir de la base de Schiff et le benzaldéhyde dans des conditions opératoires simples. Les réactions ont été suivies par CCM, mesure des points de fusion et mesure de l'absorbance maximale λ_{max} . Les produits ont été obtenus avec des rendements moyens.

Mot clés : DHA, Bases de Schiff, Benzodiazépine, UV.

Abstract :

In this work, some three Schiff bases:

3- (1- (2-aminophenylimino) ethyl) -4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

3- (1- (2-amino-5-methylphenylimino) ethyl) -4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

3- (1- (2-amino-5-chlorophenylimino) ethyl) -4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Were prepaed reaction of dehydroacetic acid with orthophenyldiamine. The second step is the preparation of the benzodiazepine pattern from the Schiff base and benzaldehyde in simple operating conditions. The reactions were monitored by TLC, measurement of melting points and represents the maximum absorbance λ_{max} . The products were obtained with average yields.

Key words : DHA, Schiff Bases, Benzodiazepine, UV.

ملخص :

قمنا في هذا العمل بتحضير قواعد شيف :

3-(1-(2-امينوفينيليمينو)ايثيل)-4-هيدروكسي-6-ميثيل-2-هيدرو-بيران-2-ون

3-(1-(2-امينو-5-ميثيلفينيليمينو)ايثيل)-4-هيدروكسي-6-ميثيل-2-هيدرو-بيران-2-ون

3-(1-(2-امينو-5-كلوروفينيليمينو)ايثيل)-4-هيدروكسي-6-ميثيل-2-هيدرو-بيران-2-ون

عن طريق تفاعل حمض ديهيدروسيتيك مع أورثوفينيلدياميني. والخطوة الثانية هي إعداد البنزوديازيبين من قاعدة شيف وبنزليدهايد في الشروط التجريبية ثم متابعة التفاعل بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM، وقياس نقطة انصهار و λ_{max} أقصى ومردود التفاعل.

الكلمات الدلالية : حمض ديهيدرواسيتيك، قاعدة شيف، بنزوديازيبين، الاشعة فوق البنفسجية.

