



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université 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 Professionnelle**

Spécialité : **Chimie organique**

Par : **Bahri Amel**

*Thème*

*Synthèse de la structure  
Hexahydro-dibenzodiazepinone*

Soutenu publiquement le : 16 / 10 / 2014 devant le jury d'examen composé de :

M <sup>me</sup> S.Ben alia	M.A .....Université de Djelfa.....Présidente
M <sup>f</sup> N.Belkheiri	M.C .....Université de Djelfa .....Examineur
M <sup>f</sup> M. Derdour	M.A ..... Université de Djelfa ..... Promoteur

## **REMERCIEMENT**

*Avant tout, nous remercions Allah, Dieu le Miséricordieux, l'Unique, le puissant, pour son guide et sa protection.*

*Je tiens à remercier mon promoteur M. DERDOUR MAAMAR, pour leurs précieux conseils, leur aide inestimable et la confiance qu'il ma accordée et qui ma permis de mener à terme ce travail.*

*Je remercie les membres du jury qui ont fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Je suis particulièrement redevable à Monsieur, Mokhtar Fodili directeur de Laboratoire de Synthèse des Substances Naturelles,*

*Je tiens aussi remercier monsieur Rahmani Salah.*

## **DÉDICACE**

*Je dédie ce travail à :*

*Mon père*

*Ma mère et ma grande mère*

*Mes très chères frères et sœurs surtout amira*

*A toute ma famille*

*Tous mes amis en précise : Zoubida, Samiha, et Fouzaï .*

*Tous les étudiants de deuxième année master chimie professionnel et Chimie académique.*

# SOMMAIRE

Introduction.....	01
-------------------	----

## **CHAPITRE I : Mise au point bibliographique**

I-1- L'action de l' <i>o</i> -phénylènediamine sur les composés carbonylés acyclique.....	04
---	----

I-2- L'action de l' <i>o</i> -phénylènediamine sur les composés carbonylés cyclique.....	11
--	----

## **CHAPITRE II : différentes voies de synthèse des 1.4-Benzodiazépines**

II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure 1.4-Benzodiazépines.....	14
--	----

II-2- Principales méthodes de synthèse.....	16
---	----

## **CHAPITRE III : Synthèse de la Structure Hexahydro-dibenzodiazépinone à Partir de la Dimedone**

III-1- Aperçu bibliographique.....	20
------------------------------------	----

III-2-Préparation de Composé 1.....	21
-------------------------------------	----

III-2-1- Action de l' <i>o</i> -rthophénylène sur la Dimedone .....	21
---	----

III-2-2- Les Données physiques de Composé 1:.....	22
---	----

III-3- Obtention de structure benzodiazépinone .....	22
--	----

III-3-1- Préparation de la structure benzodiazépinone <u>2</u> .....	22
--	----

III-3-2- Les Données physiques de composé 2.....	22
--	----

III-3-3- Analyse spectroscopique.....	23
---------------------------------------	----

III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction:.....	24
--	----

PARTIE EXPERIMENTALE.....	26
---------------------------	----

Conclusion.....	30
-----------------	----

Bibliographie

Annexe

## Liste des abréviations

<b>Abs</b>	absolu(e)
<b>aq:</b>	aqueux(se)
<b>Ar:</b>	groupement aryle
<b>Arom:</b>	Aromatique
<b>BDZ :</b>	benzodiazepine
<b>Bn :</b>	Benzyle
<b>Boc:</b>	<i>Tert</i> -Butyloxycarbonyle
<b>Bz:</b>	Benzoyle
<b>cat:</b>	Quantité catalytique
<b>Cbz:</b>	Benzyloxycarbonyle
<b>DCC:</b>	Dicyclohexylcarbodiimide
<b>DEAD:</b>	Diéthylazodicarboxylate
<b>éq:</b>	équivalent
<b>g:</b>	gramme
<b>h:</b>	heure
<b>min:</b>	minutes
<b>mL:</b>	millilitre
<b>P:</b>	pression
<b>PBD:</b>	pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine
<b>PBDs:</b>	Sem-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine
<b>Ph:</b>	groupement phényle
<b>PhMe:</b>	Tol toluène
<b>ppm:</b>	partie par million
<b>Rdt:</b>	Rendement
<b>RMN:</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>Sat:</b>	saturé(e)
<b>SEM :</b>	2-(Triméthylsilyl)ethoxyméthyl
<b>Ta:</b>	Température Ambiante
<b>TEA:</b>	Triéthylamine

# *Liste des Photos*

**Photo 01** : ...*spectromètre Bruker* ..... **25**

**Photo 02** : ...*Composé 1*..... **26**

**Photo 03** : ...*Composé 2*..... **27**

# *Liste des Tableaux*

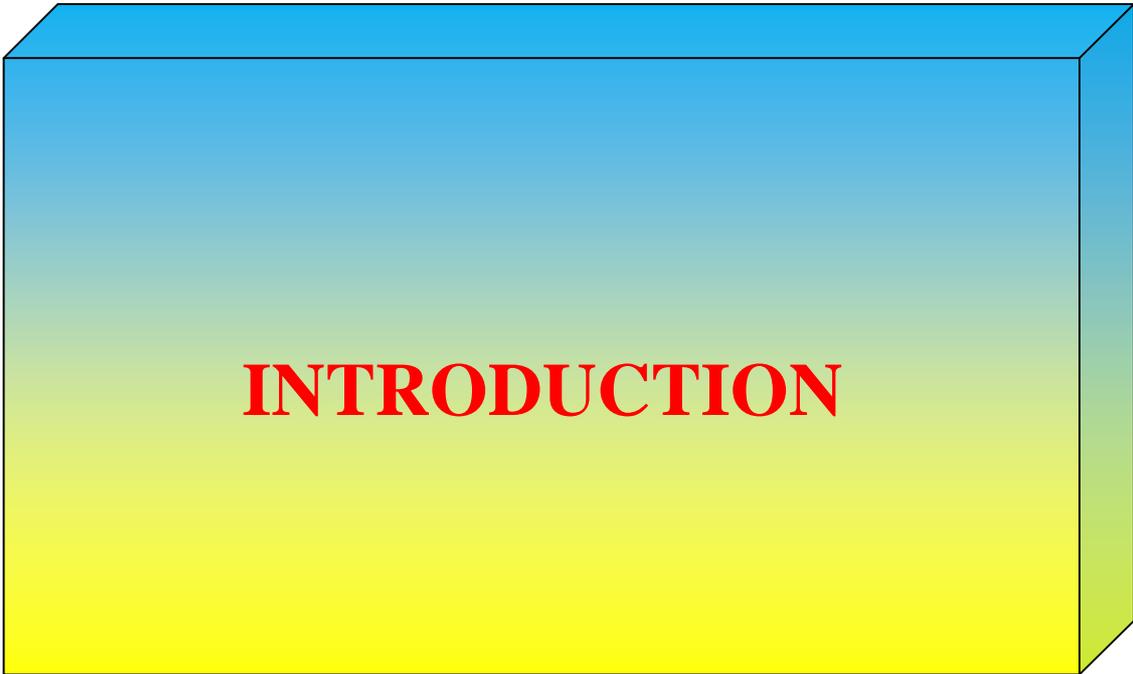
Tableau 01 : Données physiques de composé <u>1</u> .....	22
Tableau 02 : Données physiques de composé <u>2</u> .....	23
Tableau 03 : préparation des réactifs.....	26
Tableau 04 : préparation des réactifs.....	28
Tableau 05 : Déplacements chimique en RMN <sup>13</sup> C du composé 2..	29

# *Liste des Figures*

Figure 1 : Usage thérapeutique des <b>1,5-benzodiazépines</b> .....	01
Figure 2 : Usage thérapeutique des <b>1,5-benzodiazépines</b> .....	02
Figure3 : Structures chimiques de combrétastatine ont un rôle biologique important.....	.14
Figure4 : Des exemples de molécules naturelles de PBD .....	15
Figure5 : Structures chimiques de 1,2,3-triazole-PBD conjugués .....	. 15
Figure6 : 1,4-benzodiazepine présentent une excellente activité anticonvulsivant. .	16

# Liste des Schémas

Schéma 1 : réaction réalisée dans notre laboratoire. ....	01
Schéma 2 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec l'acétone .....	06
Schéma 3 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec un excès d'acétone .....	07
Schéma 4 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétones symétrique et asymétrique .....	08
Schéma 5 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec isoxazole-4-.....	09
Schéma 6 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec les cétones en présence de perchlorates de fer .....	10
Schéma 7 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cyclopentanone. ....	11
Schéma 8 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétone en présence du bromure de 1,3-di-n-butylimidazolium cyclopentanone. ...	12
Schéma 9 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétones en présence de perchlorates de fer .....	13
Schéma 10 : Synthèse de PBDs. ....	17
Schéma 11 : Synthèse de 4,5-dihydro-3H-benzo[1,4]diazépin-5-ones.....	18
Schéma 12 : Réactivité des dérivés de 1,4-benzodiazépines.....	19
Schéma 13 : Synthèse de la THP benzodiazépinone.....	20
Schéma 14 : Cyclocondensation de l'ortho-phénylène diamine sur la cyclohexanone.....	21
Schéma 15 : Déplacements chimique en RMN <sup>13</sup> C de composé .....	23
Schéma 16 : mécanisme de la réaction. ....	24



**INTRODUCTION**

Les benzodiazépines constituent une classe de composés pharmacologiquement actifs, réservés à l'usage psychopharmacologique [1,2]. Ils sont utilisés dans le domaine thérapeutique [3] et présentent des activités biologiques importantes [4], particulièrement les 1,4- et les 1,5-benzodiazépines.

En 2012 plus de 2000 benzodiazépines synthétisées, mais seulement 30 substances indiquées et prescrites, selon leurs propriétés pharmacologiques, Comme le Noveril (dibenzépine) en tant qu'antidépresseur, et la Clobazam, commercialisé sous le nom d'Urbanyl, en tant que anti-dépresseur du système nerveux central (CNS) [5]

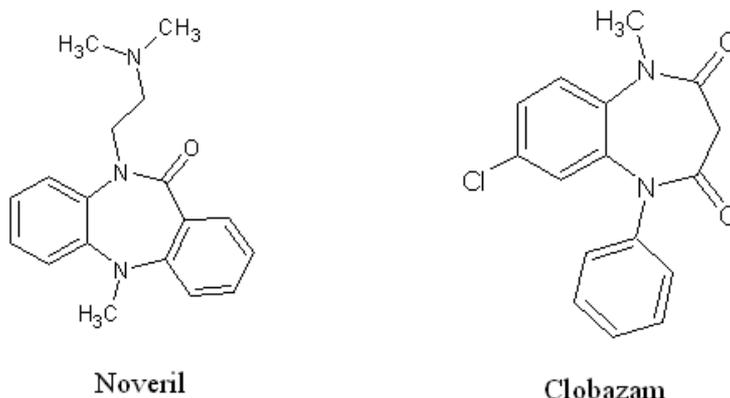
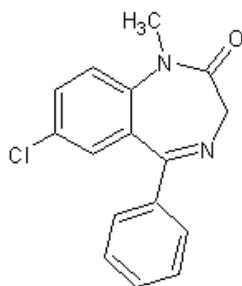


Figure 1 : Usage thérapeutique des 1,5-benzodiazépines

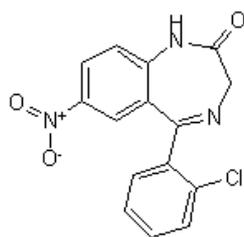
Ils sont utilisés comme anti-dépresseur du système nerveux central (CNS), anticonvulsif, anti-inflammatoire, anti-histaminique [6], anti-tumoral [7]. Ils sont même utilisés comme colorant dans l'industrie pour les fibres acryliques [8]

Ainsi la [1,4] benzodiazépine est une classe importante de composés hétérocycliques et cliniquement utilisé pour de nombreuses maladies chez l'homme tel que les composés suivants :

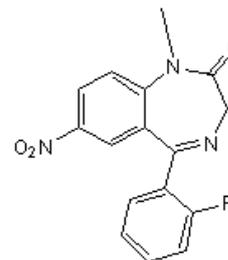
- le Valium (diazépam) est commercialisé en tant que tranquillisant
- Rivotril (Clonazepam)
- Rohypnol (Flunitrazepam)



**Valium (diazépam)**  
**1,4-benzodiazépine**



**Rivotril (Clonazépam)**



**Rohypnol (Flunitrazépam)**

Figure 2 : Usage thérapeutique des 1,4-benzodiazépines

Au cours des dernières décennies, un grand nombre de rapports ont été publiés dans la littérature mettant en évidence l'activité anticancéreuse, [9] antivirale, anti-VIH, antimicrobien, [10] et anti-inflammatoires [11]

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans la continuité de la synthèse de composés hétérocycliques à sept chaîons réalisée dans notre laboratoire. L'une des réactions particulièrement intéressante a été réalisée en deux étapes selon le schéma ci-dessous :

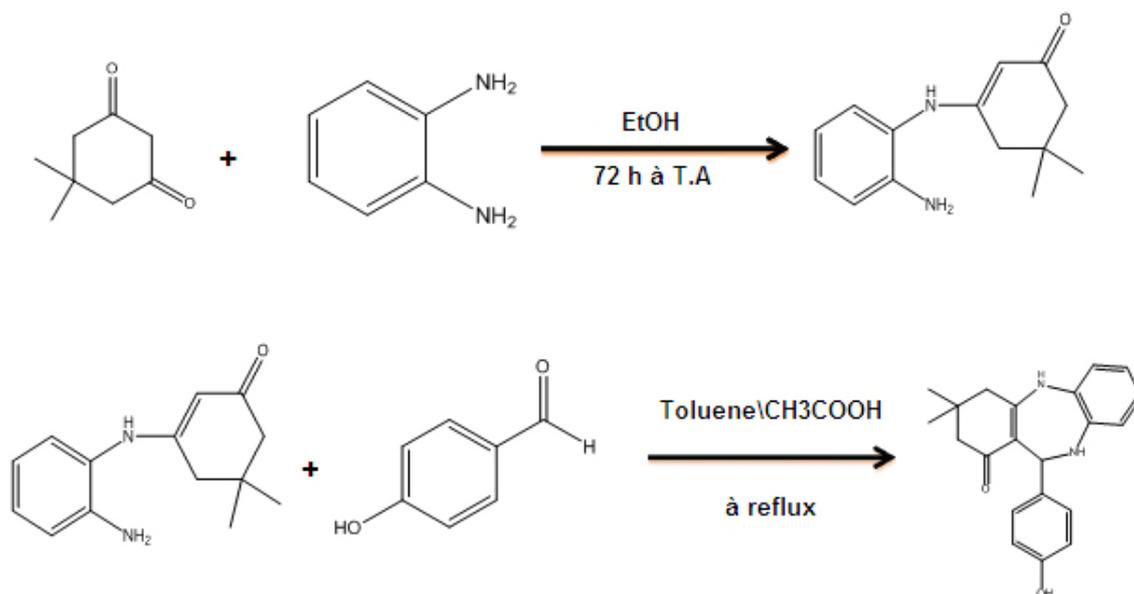


Schéma 1 : réaction réalisée dans notre laboratoire

Dans Ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse de la structure Hexahydro-dibenzodiazépinone au départ de la Dimédone, avec de bons rendements.

Les produits obtenus ont été caractérisés par R.M.N.<sup>13</sup>C.

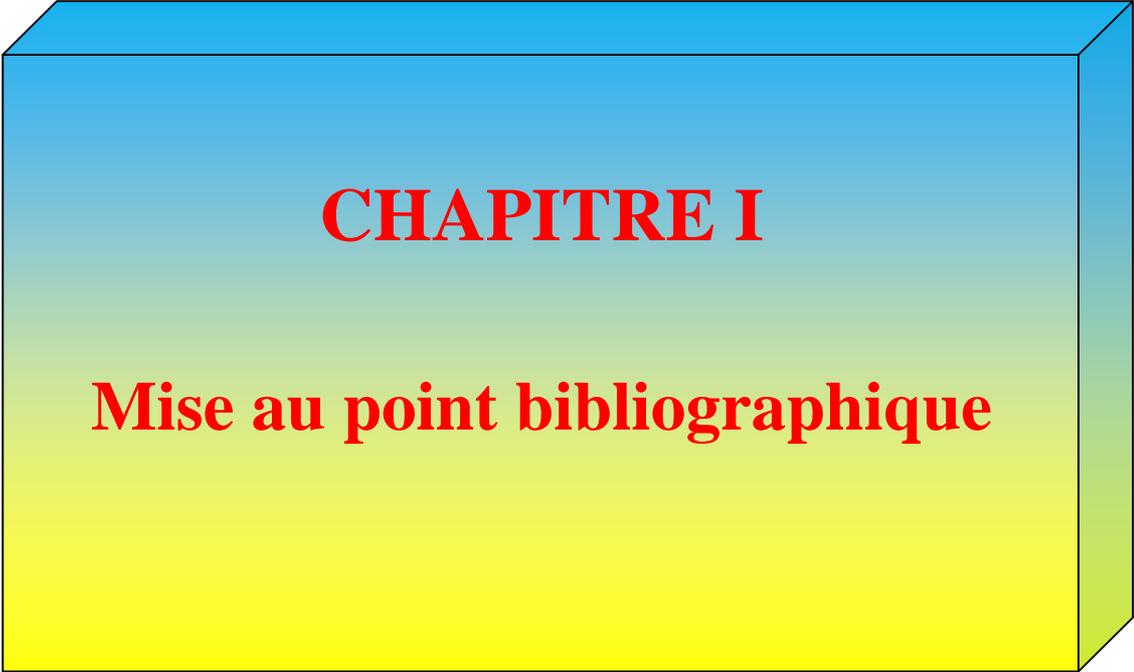
Les résultats que nous avons obtenus seront exposés en trois chapitres :

Le premier chapitre tente de faire le point sur les Benzodiazépine.

Le deuxième chapitre est consacré aux différentes voies de synthèse des structures 1,4-Benzodiazépines et leurs propriétés biologiques et/ou thérapeutiques

Dans le troisième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention de la structure 1,4-Benzodiazépines à partir de la Dimédone.

Nous terminerons ce travail par une conclusion.



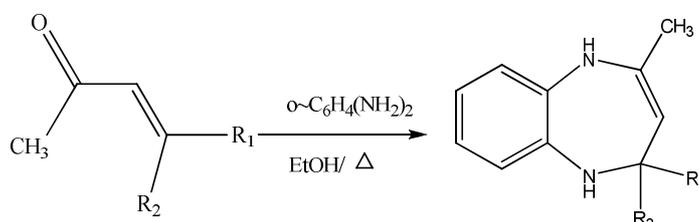
# **CHAPITRE I**

**Mise au point bibliographique**

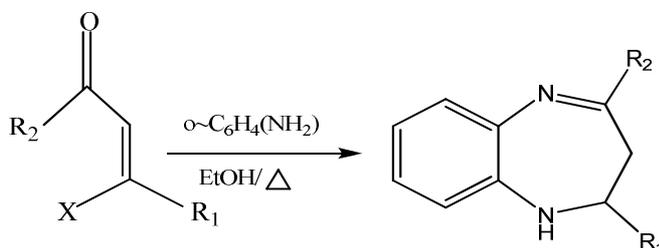
## I-1- L'action de l'*o*-phénylènediamine sur les composés carbonylés acyclique

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes des structures benzodiazépines par L'action de l'*o*-phénylènediamine sur les composés carbonylés acyclique

**a)-** la réaction de l'*o*-phénylènediamine avec les composés carbonylés  $\alpha, \beta$  – insaturés (Chalcones) ou les cétones  $\beta$ -halogénées [12]

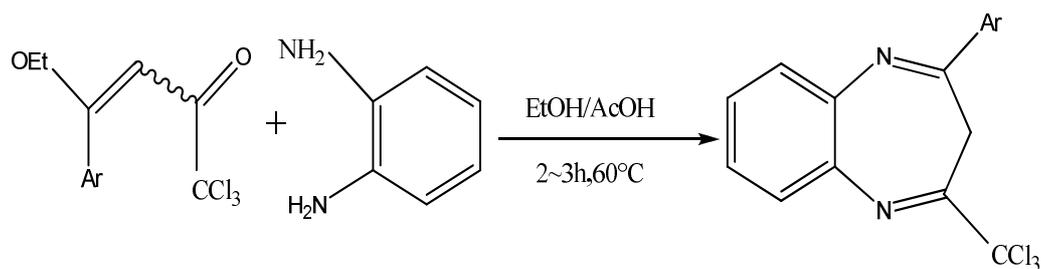


R1=Me,Et,Ph,4-C1~Ph,4Me~Ph.  
R2=H,Me,CH(CH3)2,Ph,4-MeOPh.

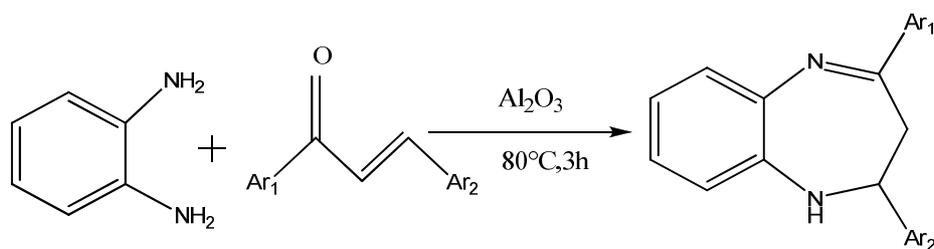


R1=Me,ph,4-Me~Ph,4-C1~Ph,4HO~Ph.  
R2=Me,Et,MePh,4-C1~Ph,4-Br~Ph.  
X=Br

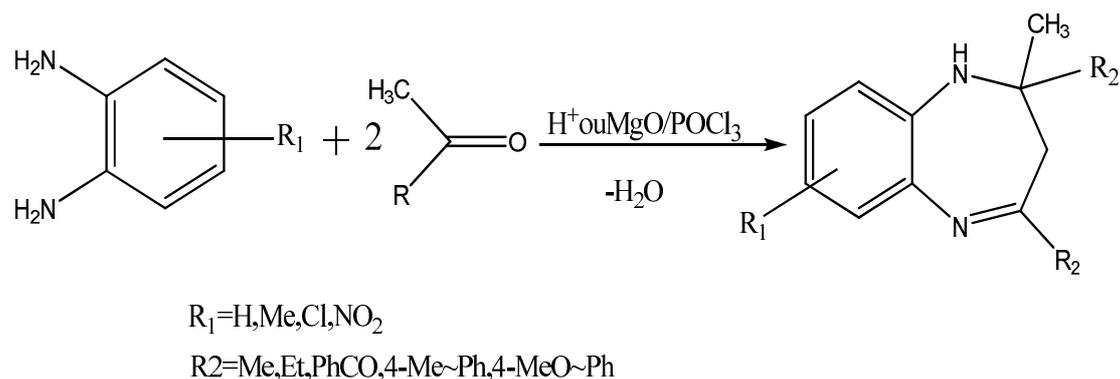
**b)-** l'opposition de l'*o*-phénylènediamines aux dérivées de la 1, 1,1-trichloro-4-ethoxy-4-phenylbut-3-en-2-one conduit aux benzodiazépines correspondantes selon les conditions opératoires indiquées sur le schéma ci-après [13].



**c)-** La réaction des Chalcones avec l'*o*-phénylène diamine a été reprise en présence de l'alumine dans le diéther sous conditions douces, pour former les dérivées 2,4-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines avec de bons rendements [14]. L'essentiel des conditions réactionnelles est résumé dans l'équation suivante



**d)-** L'ajout d'un catalyseur acide ou de MgO/ POCl<sub>3</sub> au milieu réactionnel *O*-PDA~ cétones différemment substituées, conduit aux benzodiazépines suivantes [15].



e)- La réaction d'ortho-phénylènediamine avec l'acétone, en présence de différents acides organiques (comme catalyseurs) sous conditions douces, permet d'isoler la 2, 2, 4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine [16].

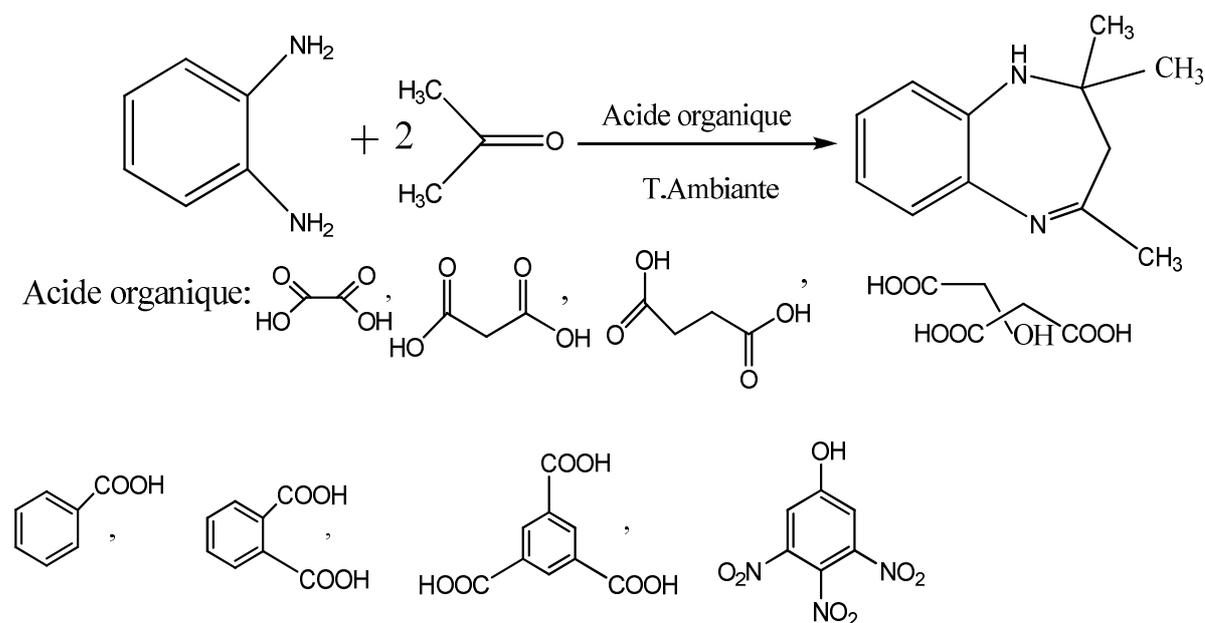
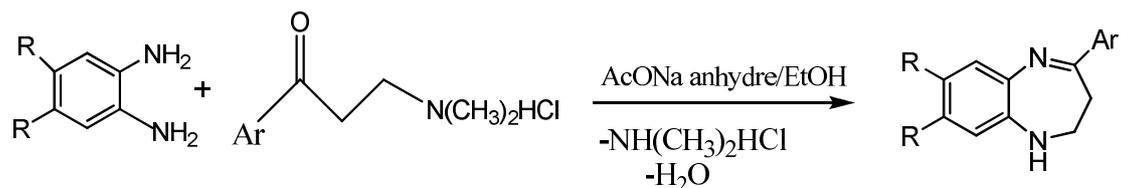


Schéma 2 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec l'acétone

f)- Des structures benzodiazépines ont été préparées à partir de la réaction d'O-PDA avec des bases de Mannich dans l'éthanol en présence d'un catalyseur basique (Sodium d'acétate anhydre) [17] :



**g)-** L'O-PDA substitué, porté au reflux du benzène, en présence de l'acide-2-mercaptobutanoïque avec un excès d'acétone, conduit à un mélange de quatre composés séparables par chromatographie sur colonne de silice avec 11 % en **d** (1,5-benzodiazepine) selon le schéma suivant [18] :

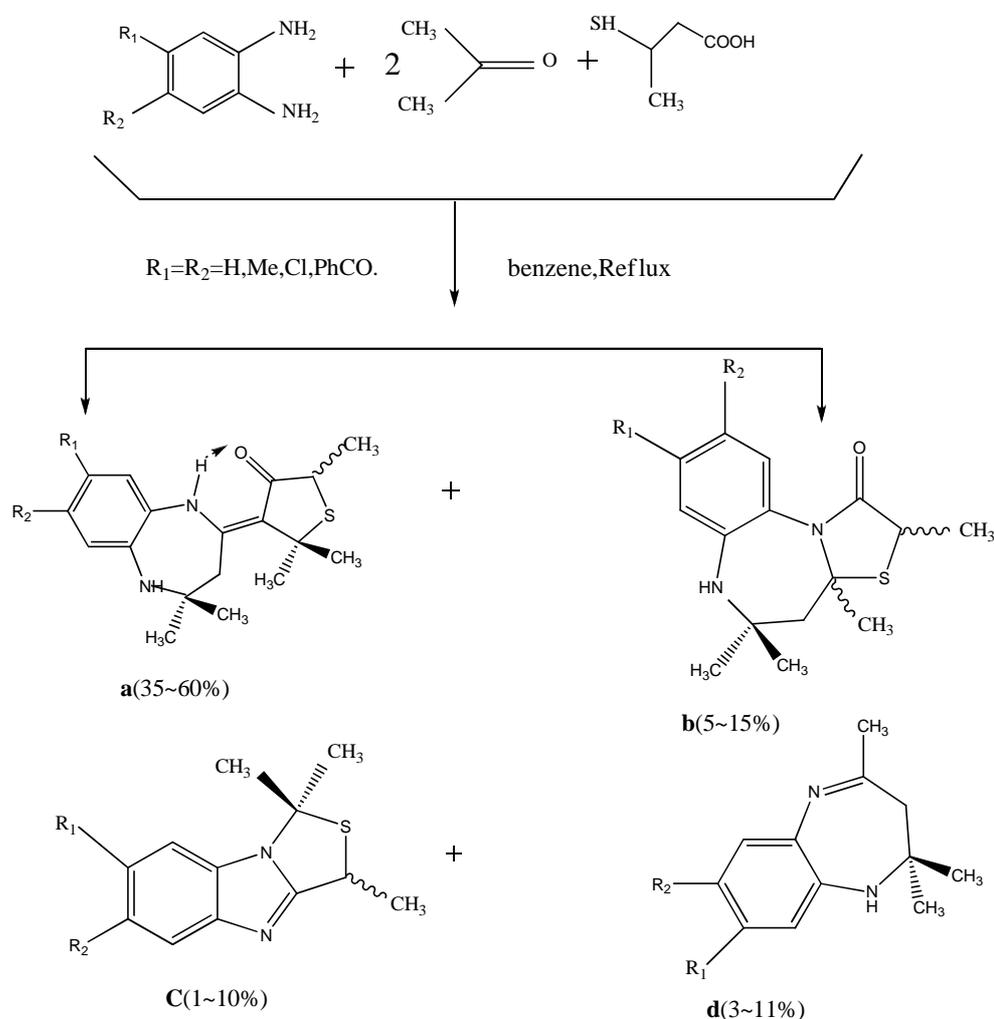
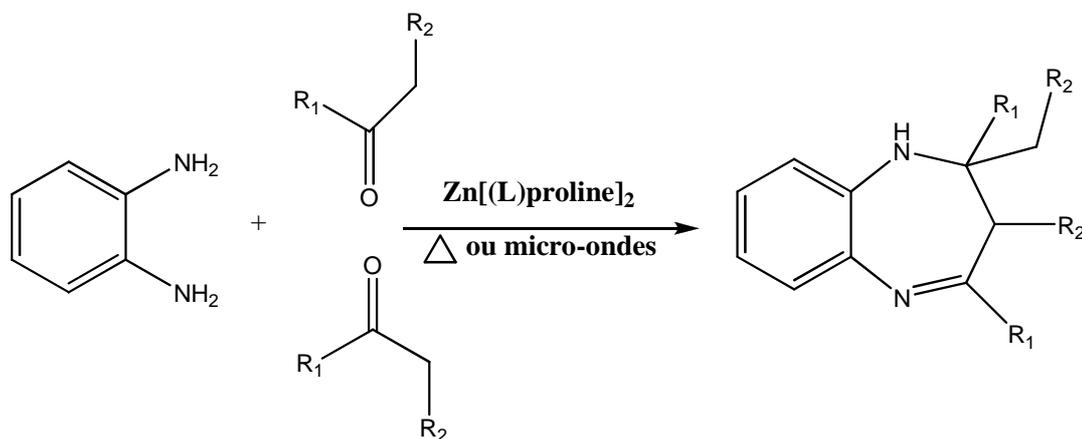


Schéma 3 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec un excès d'acétone

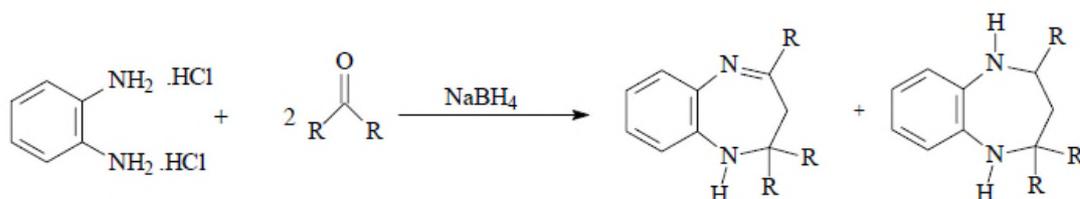
**h)-** Des cétones symétrique et asymétrique diverses, ont été utilisés pour synthétiser 1,5-benzodiazepine avec l'emploi du complexe : Zn [(L) proline]<sub>2</sub> comme catalyseur. Cette réaction a été réalisée sous irradiation aux micro-ondes [19].



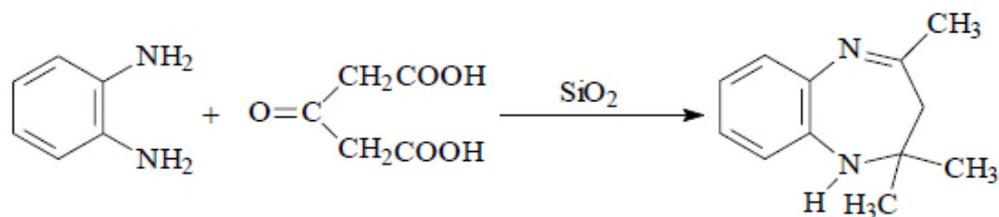
R<sub>1</sub>=Me, Et, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,Ph,4-Cl-Ph,4-Br-Ph,4-HO-Ph.  
R<sub>2</sub>=H,Me,Et,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Schéma 4 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétones symétrique et asymétrique

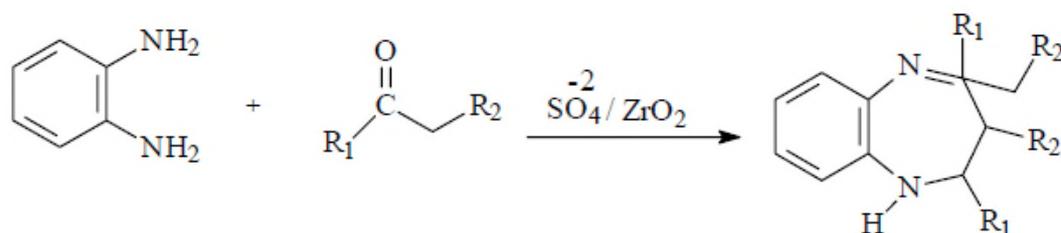
**i)-** Les cétones en présence de NaBH<sub>4</sub> [20].



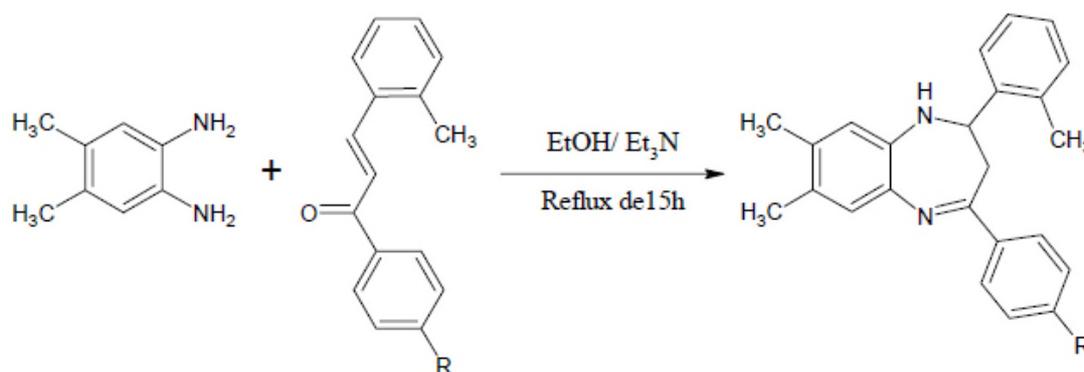
**j)-** Les cétones en présence de l'acide poly- phosphorique ou SiO<sub>2</sub> [21].



k)- Les cétones en présence de sulfate de zirconium [22].



D)- L' *o*-phénylènediamine réagit avec le composé 3-(2-méthylphényl)-1-(4-R-phenyl) prop-2-en-1-one substitué dans l'éthanol en milieu basique, pour accéder à des structures benzodiazépines suivant la réaction ci-dessous [23] :



R = H, Me, OeM, Cl, NO<sub>2</sub>, Br

m)- L'isoxazole-4-carbaldéhyde et l' *o*-phénylène diamine réagissent selon un mode opératoire décrit dans la littérature. [24]

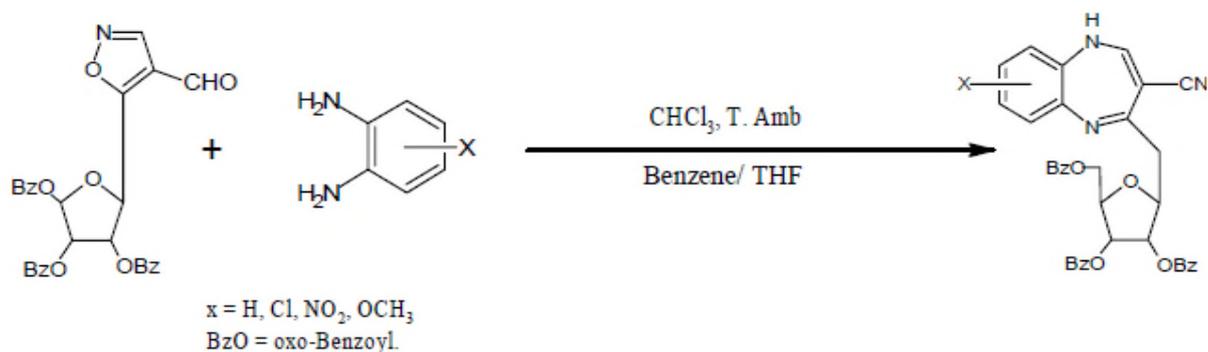
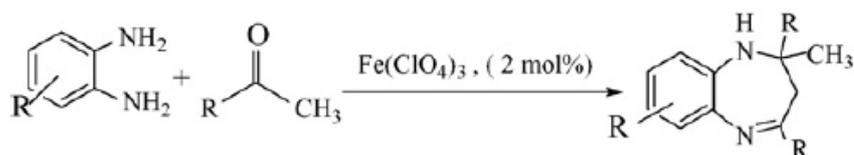


Schéma 5 : La réaction d'ortho-phénylène diamine avec isoxazole-4-carbaldéhyde

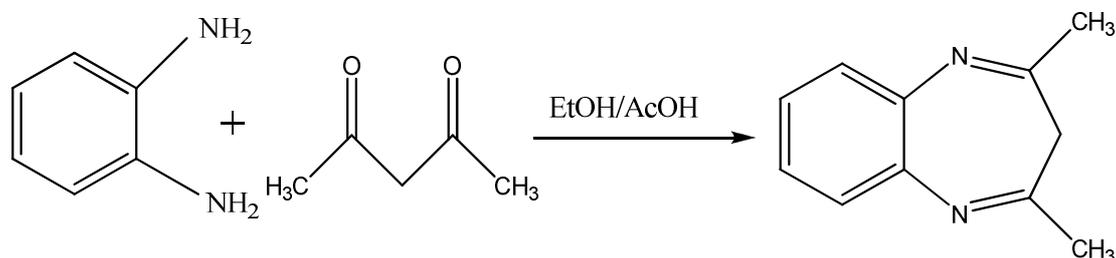
n)- Les cétones en présence de perchlorates de fer et l'*o*-phénylène diamine réagissent selon un mode opératoire décrit dans la littérature [25,26].



Diamine	Cétone	Produit	Durée (min)	Rendement (%)
			15	85
			17	90
			25	84
			25	89
			15	82
			20	93
			35	87

Schéma 6 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec les cétones en présence de perchlorates de fer

**o)-** la synthèse des 1,5- benzodiazépines a été réalisé en 1907 par Theine et Steimmig, en faisant réagir l'ortho-phénylènediamine (o-PDA) avec les 1,3-dicétones dans l'éthanol en présence de l'acide acétique [27].



## **I-2- L'action de l'o-phénylènediamine sur les composés carbonylés cyclique**

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes des structures benzodiazépines par L'action de l'o-phénylènediamine sur les composés carbonylés cyclique

**a)-** La cyclopentanone opposée à l'o-phénylènediamine en présence d'éthérate de BF<sub>3</sub> forme la structure benzodiazépine correspondante [28].

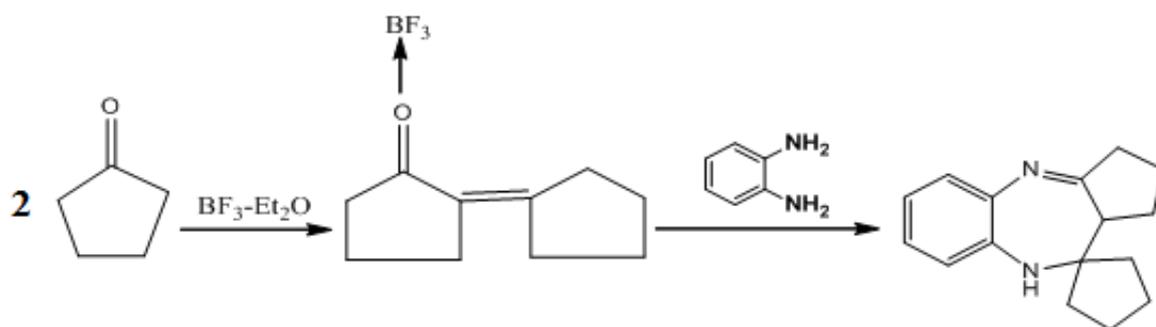


Schéma 7 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cyclopentanone

**b)-** Une autre réaction de condensation des cétones sur l'orthophénylènediamine en présence du bromure de 1,3-di-n-butylimidazolium, comme catalyseur, permet d'accéder à des produits benzodiazépines, selon le schéma suivant. [29]

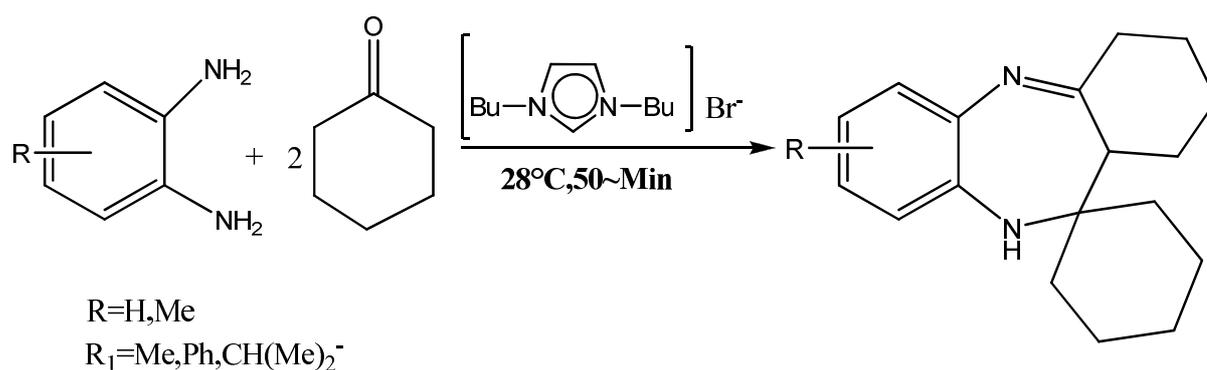
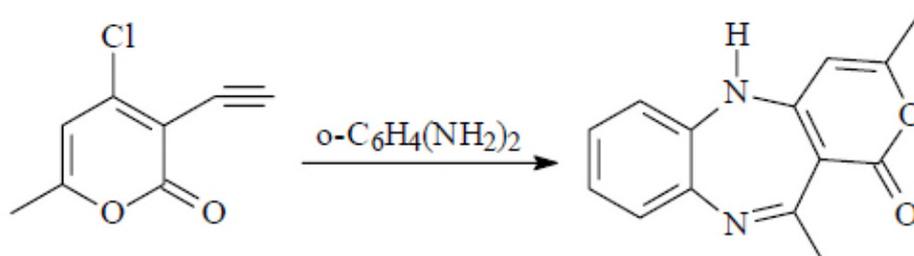
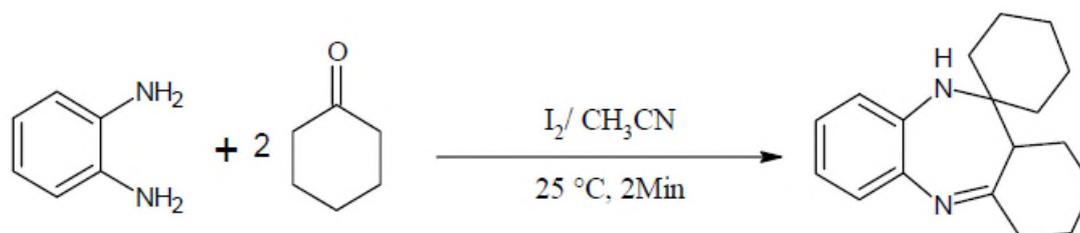


Schéma 8 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétone en présence du bromure de 1,3-di-n-butylimidazolium cyclopentanone

c)- L'halogénéation de l'acide déhydroacétique en présence de  $POCl_3$  conduit, après une réaction de condensation avec l'o-phénylènediamine, aux pyrano-1,5-benzodiazepines [30]

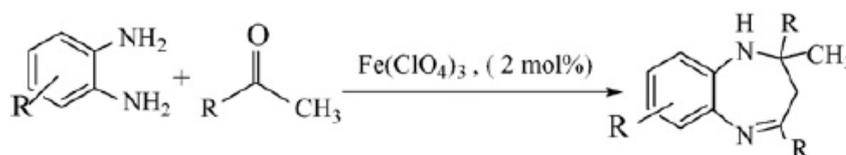


d)- L'ortho-phénylènediamine peut réagir avec des cétones cycliques ou acycliques en présence d'une quantité catalytique d'iode, dans l'acétonitrile et à température ambiante pour former des composés benzodiazépines [31]



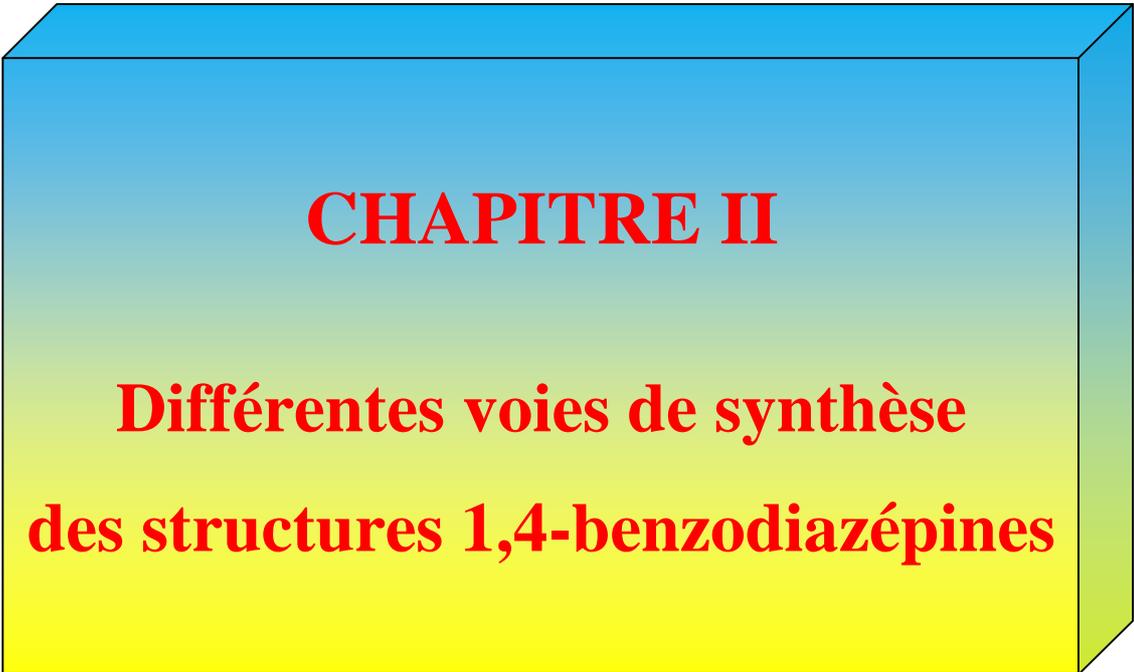
R = Me, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ph, 4-Me~Ph, 2,4-Cl~Ph, Hexane.

e)- Les cétones en présence de perchlorates de fer et l'*o*-phénylène diamine réagissent selon un mode opératoire décrit dans la littérature [32].



Diamine	Cétone	Produit	Durée (min)	Rendement (%)
			30	87
			35	86

Schéma 9 : La réaction d'ortho-phénylènediamine avec cétones en présence de perchlorates de fer



## **CHAPITRE II**

**Différentes voies de synthèse  
des structures 1,4-benzodiazépines**

Dans ce chapitre, nous résumerons les propriétés biologiques et/ou thérapeutiques de ces hétérocycles, puis nous rappellerons leurs différentes voies de synthèse

## II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure 1,4-Benzodiazépine

Les dérivés de 1,4-Benzodiazépines ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau Benzodiazépine est présent dans la structure de nombreux composés synthétiques. Parmi ces dérivés on peut citer :

**a)-** Le pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépines (PBD) sont un groupe puissant naturellement, antibiotiques, et anti tumoraux, produites par diverses espèces [33]. Ces composés se lient sélectivement à petit sillon de l'ADN par la formation d'une liaison covalente entre l'atome C11 du PBD électrophile et le groupe nucléophile N2-amino de la base guanine. [34]

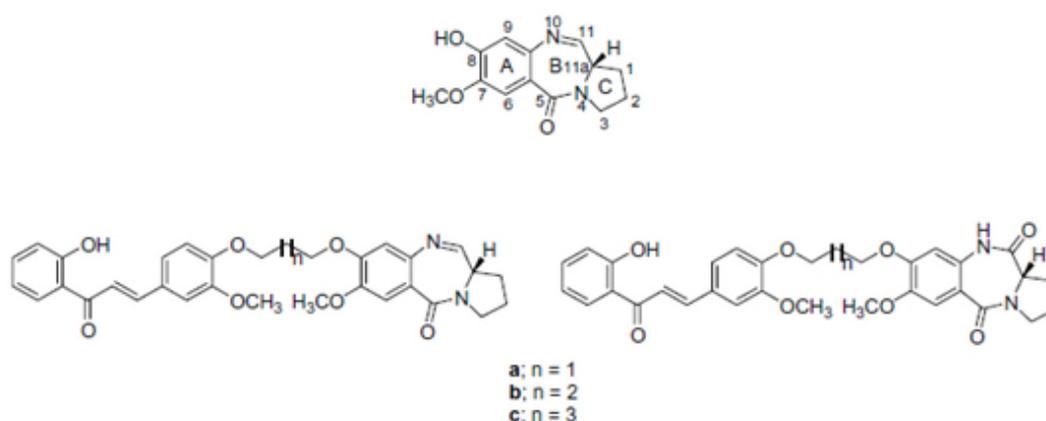


Figure3 : Structures chimiques de combrestastatine ont un rôle biologique important

**b)-** Une série de trois conjugués fluorescents PBD-coumarine avec différentes architectures de liaison a été synthétisée pour sonder les corrélations entre l'affinité de liaison d'ADN, la localisation cellulaire et de cytotoxicité. Les

résultats montrent que la structure de liaison joue un rôle critique pour les trois paramètres. [35]

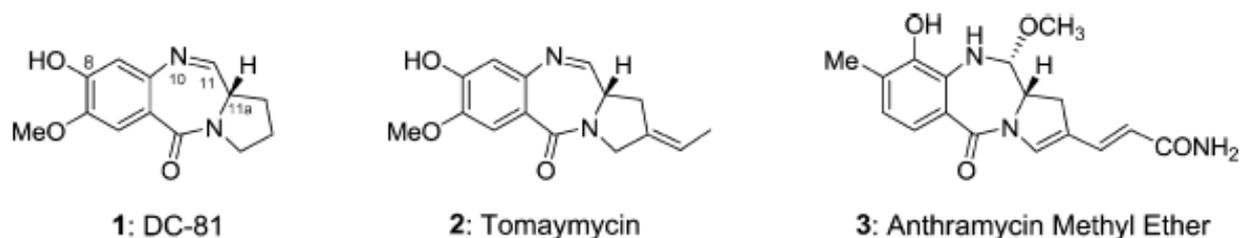


Figure4 : Des exemples de molécules naturelles de PBD

c)- 1,2,3-triazole molécules à base sont pharmacologiquement utiles pour plusieurs ADN-alkylation et agents de réticulation.

Une série de 1,2,3-triazole-PBD ont été synthétisés. Ces molécules ont présenté une affinité de liaison à l'ADN et prometteur activité anticancéreuse dans les lignes sélectionnées de cellules cancéreuses humaines. [36]

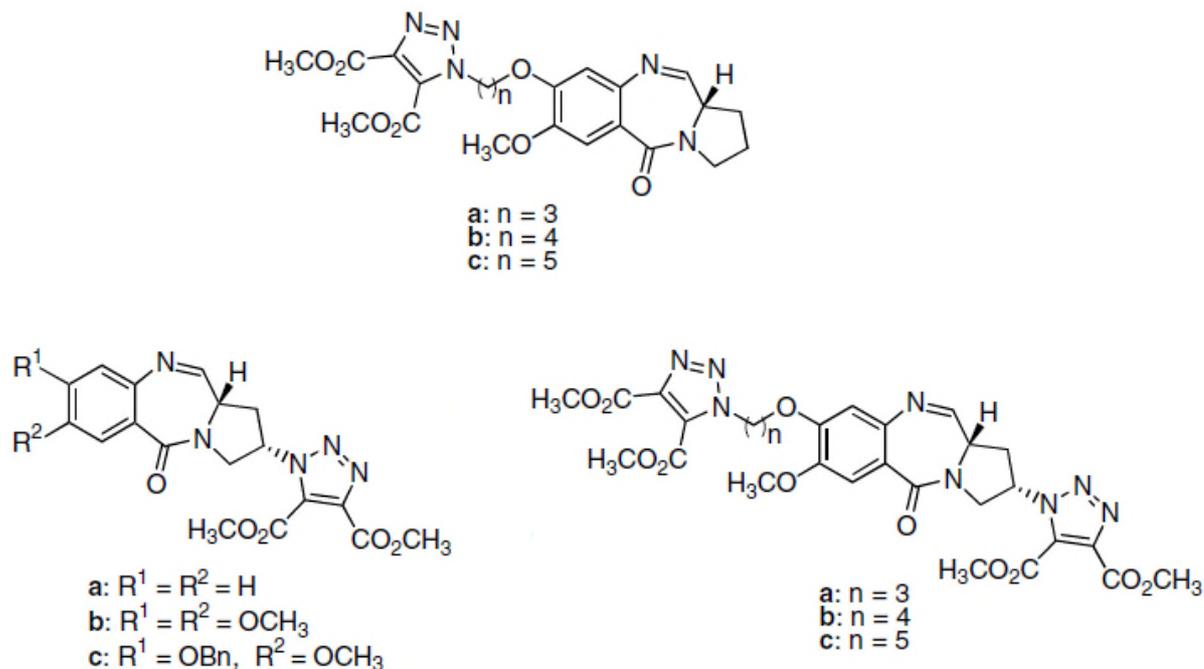


Figure5 : Structures chimiques de 1,2,3-triazole-PBD conjugués

d)- Les testés de [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépine pour leur activité anticonvulsivante présentent une excellente activité anticonvulsivante en comparaison avec la drogue norme, diazepam. [37,38]

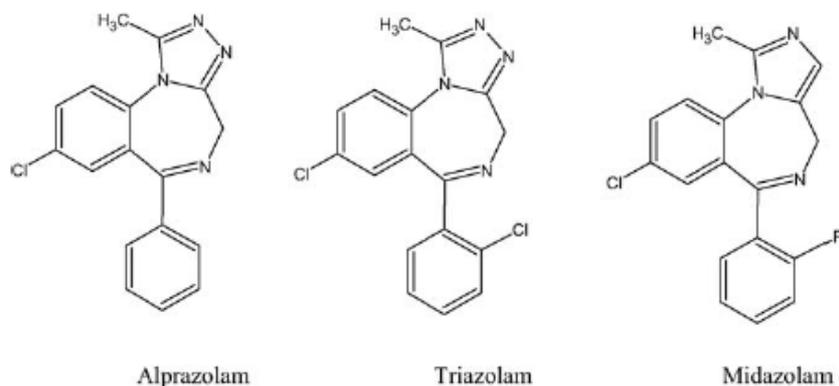
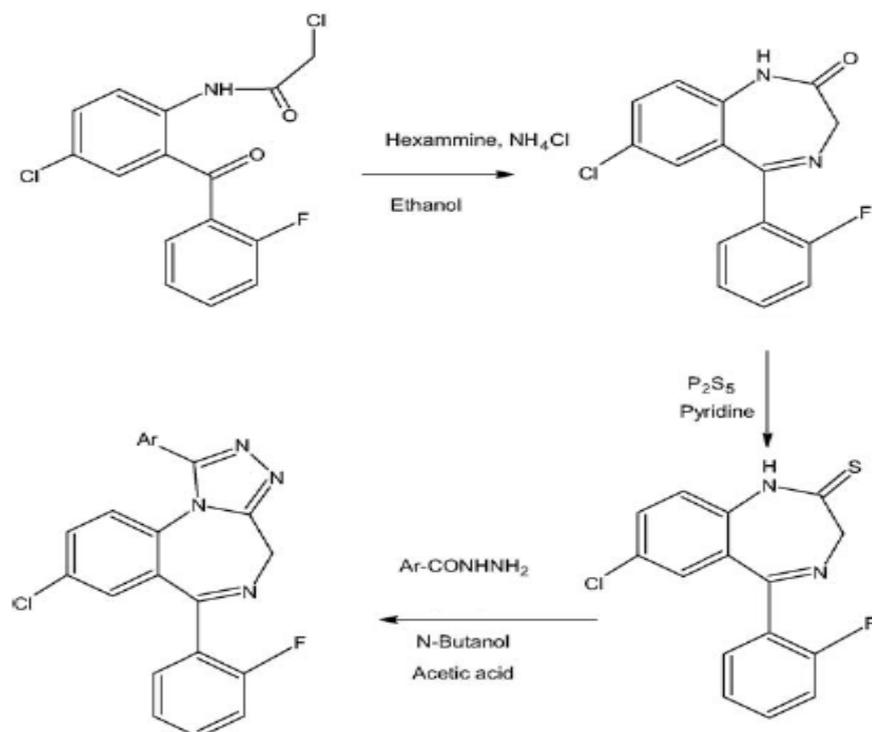


Figure6 : 1,4-benzodiazépine présentent une excellente activité anticonvulsivante

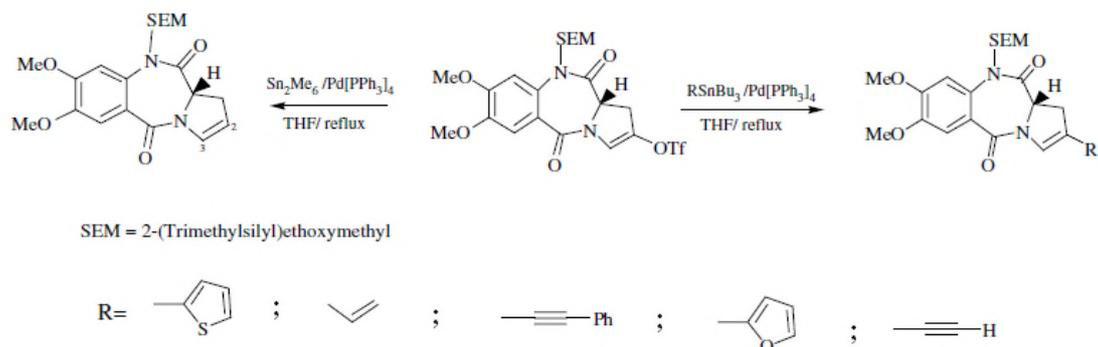
## II-2- Principales méthodes de synthèse

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure 1,4-benzodiazépine

a)- 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-(aryl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépine ont été préparés par traitement de 7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépine-2-thione avec divers hydrazides d'acides aromatiques. [39,40]



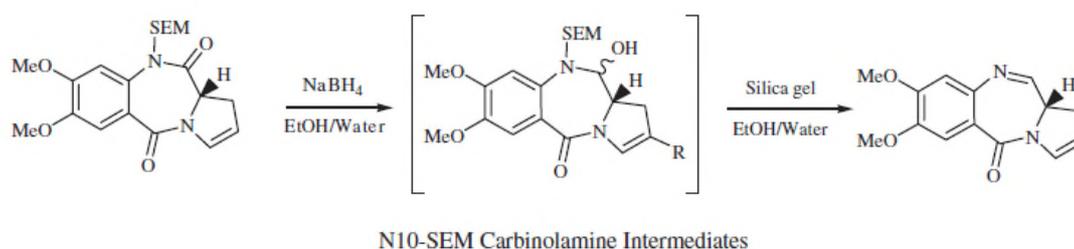
b)- Le triflate d'énol a été couplé à un certain nombre de réactifs organostanniques disponibles pour fournir pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépines (PBDs). [41]



Tributylétain partenaire de couplage	Structures	Cytotoxicité: Signifier GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)
—		2.39
Sn <sub>2</sub> Me <sub>6</sub>		1.28
Bu <sub>3</sub> Sn		0.123
Bu <sub>3</sub> Sn		0.023
Bu <sub>3</sub> Sn		<0.01
Bu <sub>3</sub> Sn		<0.01
Bu <sub>3</sub> Sn		0.123
Bu <sub>3</sub> Sn		<0.01

Schéma 10 : Synthèse de PBDs

c)- Les pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépines (PBDs) ont été soumis à une réduction par le borohydure de sodium pour donner transitoirement l'intermédiaires de carbinolamine SEM-protégé, qui transformé à la PBD imines lors d'une exposition à du gel de silice humide. [42]



d)- Un itinéraire simple en deux étapes pour synthétiser 4,5-dihydro-3H-benzo[1,4]diazépin-5-ones par la chimie de isocyanide. [43,44]

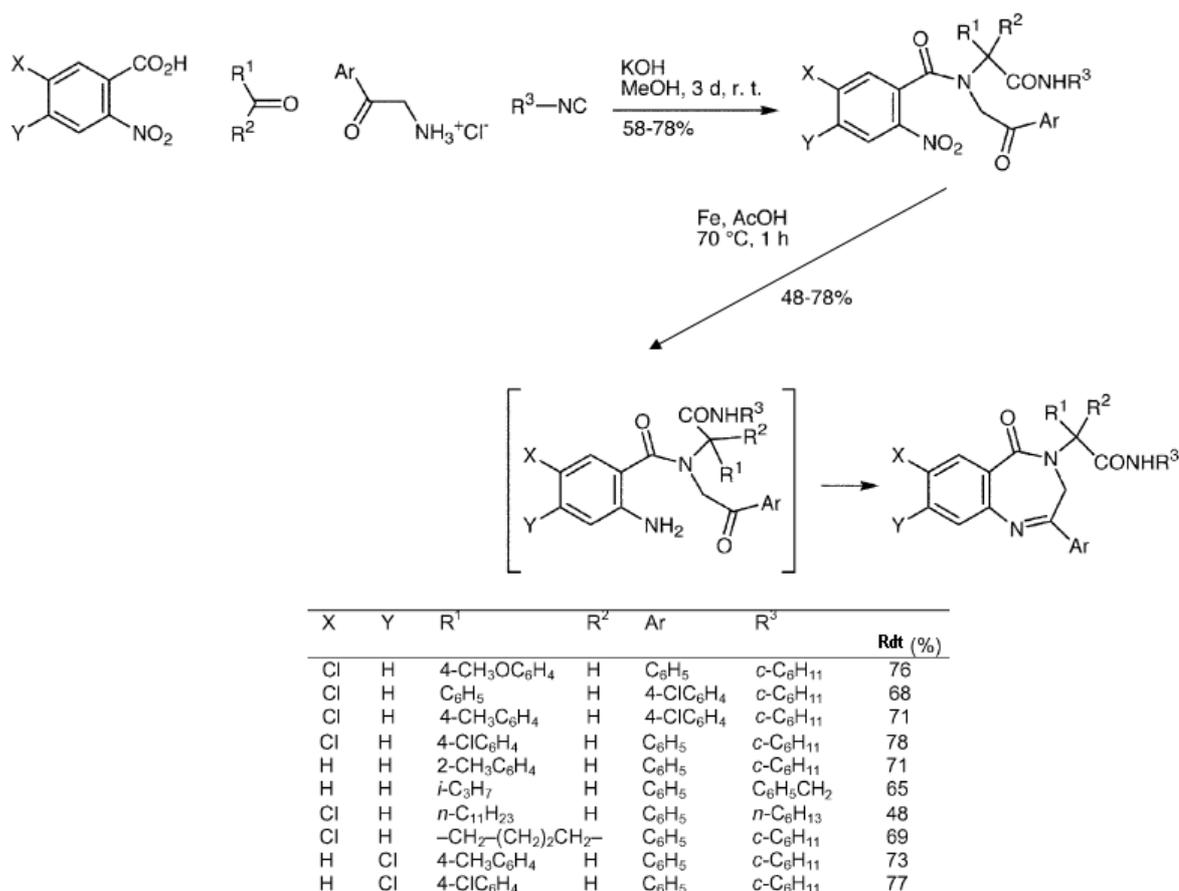
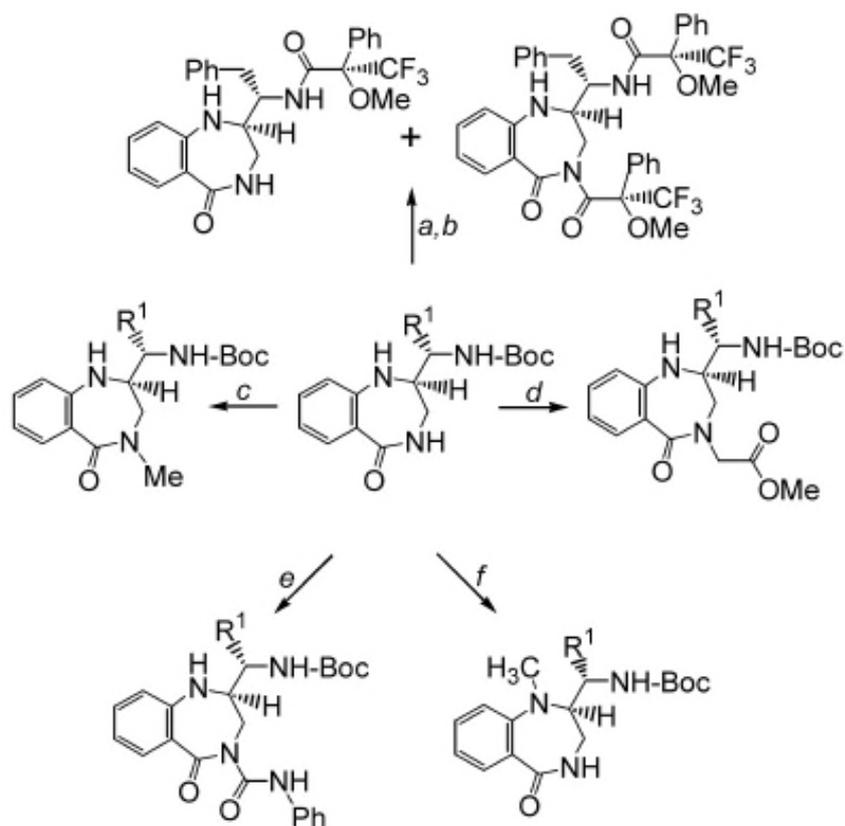


Schéma 11 : Synthèse de 4,5-dihydro-3H-benzo[1,4]diazépin-5-ones

e)- une méthodologie efficace et polyvalent pour la synthèse de dérivés de 5-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-5H-1,4-benzodiazépines qui donne accès à une grande diversité de structures ont un point de vue thérapeutique privilégiée. [45,46]



(a) 2.5N HCl in EtOAc; (b) (*R*)-MTPA-Cl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) MeI, NaH, THF; (d) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH, THF; (e) Ph-NCO, NaH, THF; (f) 35–40% HCHO in MeOH, NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, CH<sub>3</sub>CN.

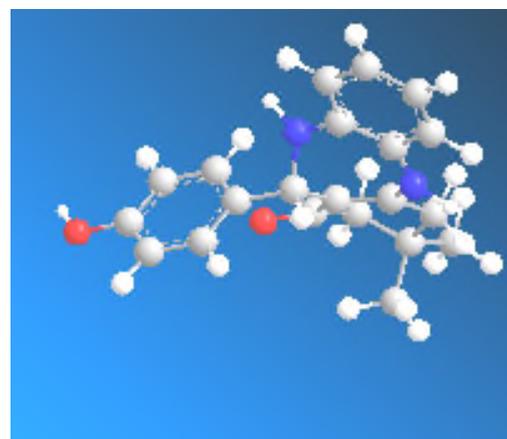
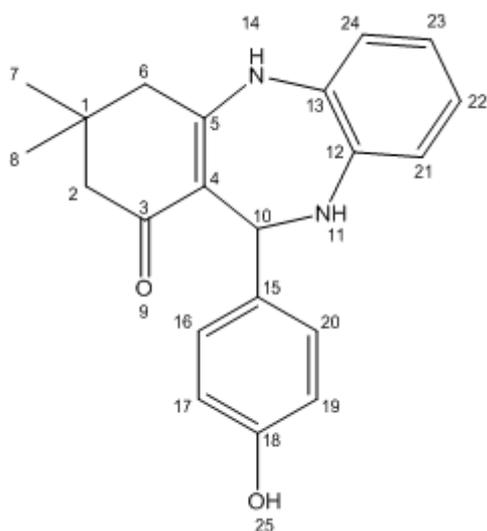
Schema12 : Réactivité des dérivés de 1,4-benzodiazépines



## **CHAPITRE III**

**Synthèse de la Structure  
Hexahydro-dibenzodiazepinone à  
Partir de la Dimedone**

Nous rapportons dans ce chapitre la synthèse de 11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-diméthyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazépin-1-one à partir du dimedone.



### III-1- Aperçu bibliographique:

a)- La [4,3-e] THP benzodiazépinone **190** a été décrite pour la première fois en 1959 par Kallischnigg [47,48] où sa formation est réalisée par condensation de l'orthophénylène diamine sur différents céto-esters commerciaux avec des rendements de 59 à 75%.

D'autres exemples sans l'azote de la pipéridine ont également été publiés utilisant des protocoles analogues. [49]

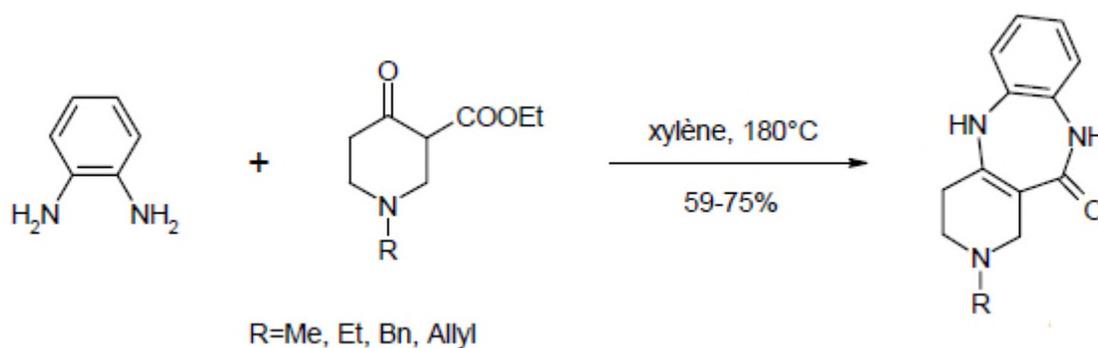


Schéma 13 : Synthèse de la THP benzodiazépinone

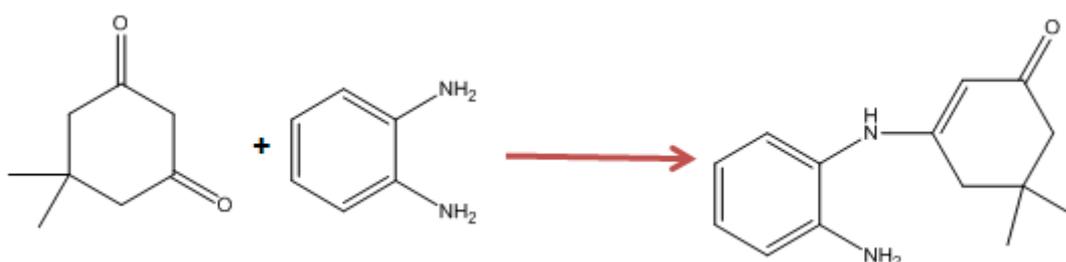
**b)-** Lorsque la cyclohexanone est mis réagir avec l'orthophénylène diamine dans le DMF anhydre. Le mélange est chauffé par micro-ondes à 250°C pendant 30 minutes. conduit à **dibenzodiazépinone** avec un rendement de 44%.



Schéma 14 : Cyclocondensation de l'*o*-rthophénylène diamine sur la cyclohexanone

### **III-2-Préparation de Composé I(3-(2-aminophénylamino)-5,5-diméthylcyclohex-2-enone ) :**

Nous avons fait réagir la dimedone avec l'*o*-rthophénylène à température ambiante dans l'éthanol. La réaction conduit à **3-(2-aminophénylamino)-5,5-diméthylcyclohex-2-enone** (Composé I )



#### **III-2-1- Action de l'*o*-phénylènediamine sur la Dimedone :**

Afin d'étudier le comportement de l'orthophénylène diamine vis-à-vis de la dimedone; une solution, contenant du l'éthanol, l'*o*-phénylène diamine, et la dimedone, quantité équimolaire, est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité.

### III-2-2- Les Données physiques de Composé 1:

Les rendements et les points de fusion de composé 1 ainsi formés sont donnés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Données physiques de composé 1**

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>1</u>	85.62%	>260	48h	CHCl <sub>3</sub>	

### III-3- Obtention de la structure benzodiazepinone 2 (11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazepin-1-one)

#### III-3-1- Préparation de la structure benzodiazepinone

On a réagir pendant 5 heures le composé préparé 1 avec 1 équivalent de 4-hydroxybenzaldéhyde au reflux dans le toluène, et quantité catalytique d'acide acétique, on isole le composé 2, après avoir évaporé le solvant.

#### III-3-2- Les Données physiques de composé 2:

Les rendements et les points de fusion de composé 2 ainsi formés sont donnés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Données physiques de composé 2**

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>2</u>	68.35	240-242	5	CHCl <sub>3</sub>	

### III-3-3- Analyse spectroscopique

Le composé a été caractérisé par RMN <sup>13</sup>C à 300MHz dans le CDCl<sub>3</sub>.

La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous (Schémas15).

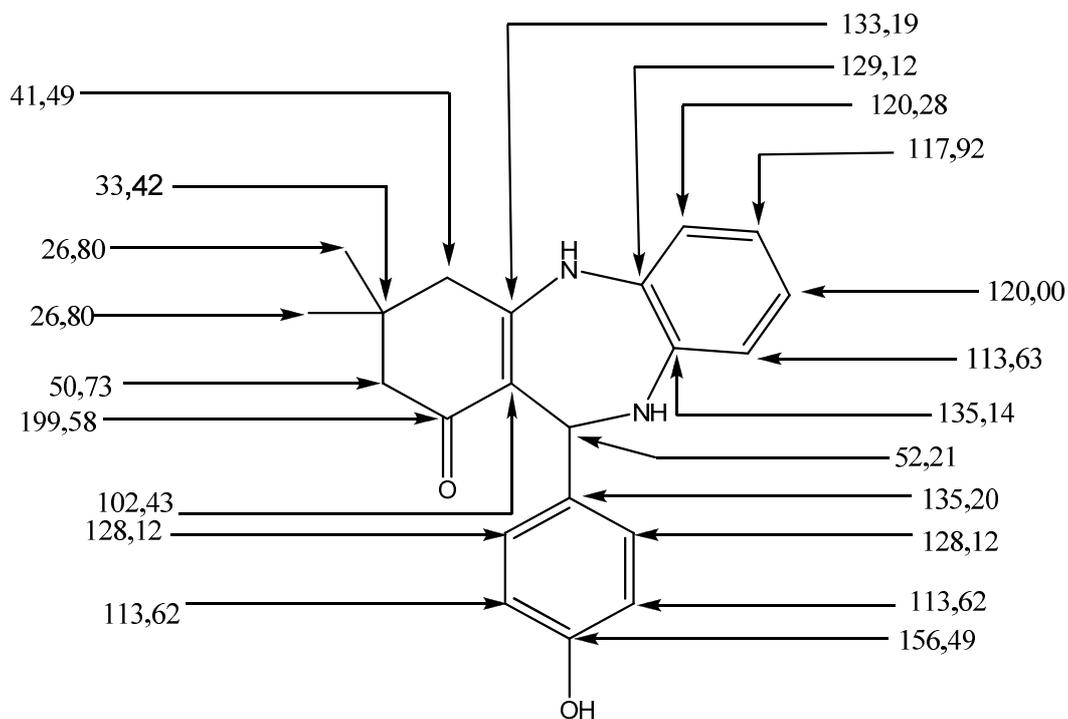


Schéma 15 : Déplacements chimique en RMN <sup>13</sup>C du composé 2

### III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction:

L'une de deux fonction amine de l'*o*-rthophénylène diamine réagir avec les cétones en s'y additionnant, dans lequel l'oxygène du composé carbo-nylé de départ est remplacé par un azote

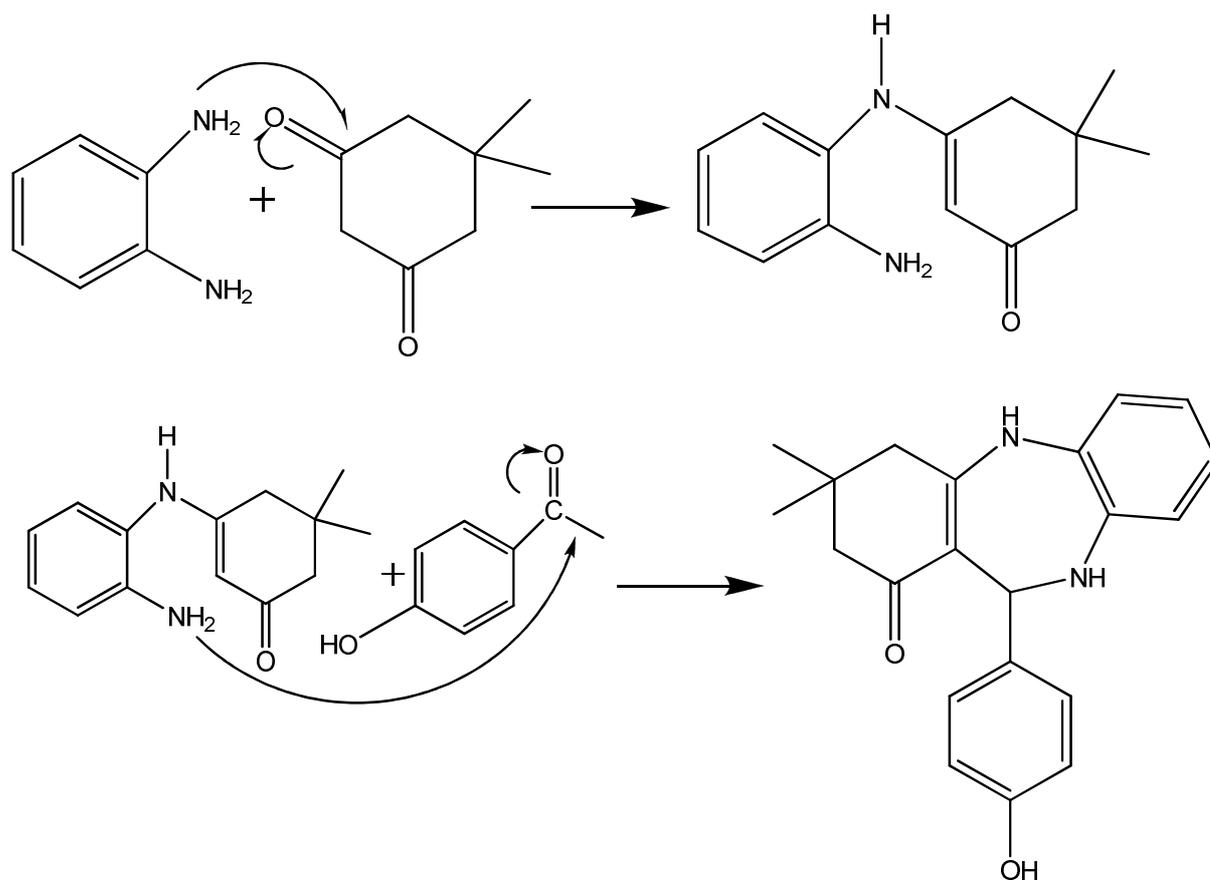


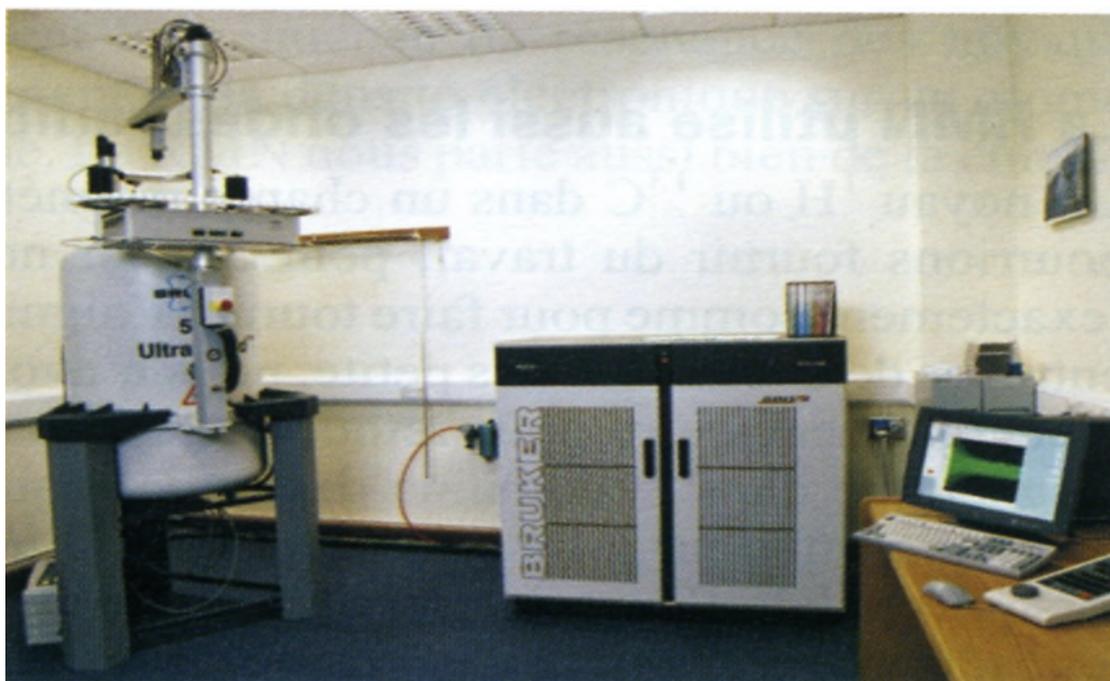
Schéma 16 : mécanisme de la réaction



**PARTIE EXPERIMENTALE**

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

- \*- Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  ont été effectués sur un spectromètre Bruker t AC300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm.  
CDCl<sub>3</sub> (raie centrale à 77,16 ppm).  
DMSO-d<sub>6</sub> (raie centrale à 39,52 ppm).



*Photo1 : spectromètre Bruke*

- \*- Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Köfler.

Composé 1

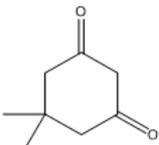
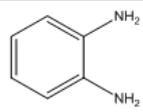
\*- **Nomenclature:** 3-(2-aminophenylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enone



Photo 2 : Composé 1

\*- **Préparation :** on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 3 : préparation des réactifs

Tableau des réactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione	$C_8H_{12}O_2$	140,18	2,0000	0,0143	1
 benzene-1,2-diamine	$C_6H_8N_2$	108,14	1,5429	0,0143	1

\*- **Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 2.0g (0.0143mole) de dimedone, 1.5429g (0.0143mole) de l'*o*-phénylène diamine, et 40 ml de l'éthanol.

Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu.

Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit **1**.

Rdt =85.62%, P.F (°C)>260.

## **Composé 2**

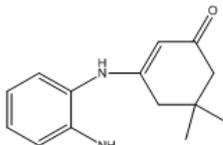
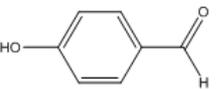
\*- *Nomenclature* : 11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazepin-1-one.



*Photo 3 : Composé 2*

\*-Préparation : on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 4 : préparation des réactifs

Tableau des réactifs					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 3-(2-aminophenylamino)-5,5-diméthylcyclohex-2-enone	$C_{14}H_{18}N_2O$	230,31	0,8000	0,0035	1
 4-hydroxybenzaldehyde	$C_7H_6O_2$	122,12	0,4242	0,0035	1

\*-Mode opératoire :

Dans un ballon de 100ml, on introduit 0.8g (0.0035mole) de composé 1, 0.4242g (0.0035mole) de 4-hydroxybenzaldehyde , et 20ml de toluène.

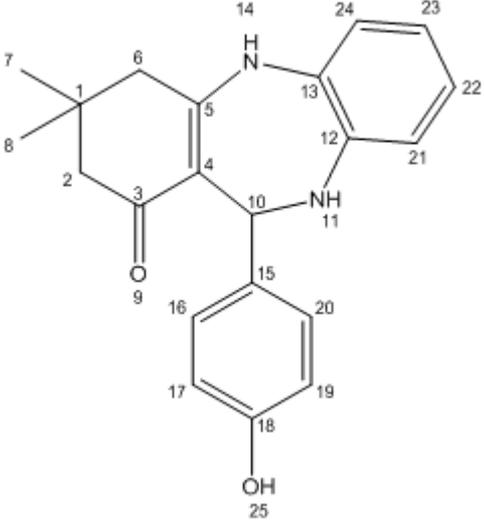
Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique au reflux pendant 5h. , puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit 2.

Rdt =68.35%, P.F = 240-242°C

**\*-RMN <sup>13</sup>C**

Les résultats de l'analyse RMN <sup>13</sup>C sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Déplacements chimique en RMN <sup>13</sup>C du composé 2.

N°	Déplacements chimique $\delta$ (ppm)	Structure
<b>C<sub>1</sub></b>	33 ,42	
<b>C<sub>2</sub></b>	50,73	
<b>C<sub>3</sub></b>	199,58	
<b>C<sub>4</sub></b>	102,43	
<b>C<sub>5</sub></b>	133,19	
<b>C<sub>6</sub></b>	41,49	
<b>C<sub>7</sub></b>	26,80	
<b>C<sub>8</sub></b>	26,80	
<b>C<sub>10</sub></b>	52,21	
<b>C<sub>12</sub></b>	135,14	
<b>C<sub>13</sub></b>	129,12	
<b>C<sub>15</sub></b>	135,20	
<b>C<sub>16</sub></b>	128,12	
<b>C<sub>17</sub></b>	113,62	
<b>C<sub>18</sub></b>	156,49	
<b>C<sub>19</sub></b>	113,63	
<b>C<sub>20</sub></b>	128 ,12	
<b>C<sub>21</sub></b>	113 ,63	
<b>C<sub>22</sub></b>	120 ,00	
<b>C<sub>23</sub></b>	117,92	
<b>C<sub>24</sub></b>	120,28	



## **Conclusion**

Nos travaux de thèse ont portés sur l'étude et le développement avec succès une méthodologie divergente de synthèse de sous-familles de THP benzodiazépines par réaction d'amination

Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire **3-(2-aminophenylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enone**; la deuxième est, quant à elle, consacrée a l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif **benzodiazepinone** (**11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazepin-1-one** ), après condensation avec 4-hydroxy benzaldéhyde dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Nous avons clairement confirmé la structure **2** par méthodes spectroscopiques (**RMN <sup>13</sup>C**).

## Référence bibliographique

- [1]. a) - R. Littell ; D.S. Allen, Jr. *J. Med. Chem.*, 1965, 8, 722.  
b) - C.Y. Fiakpui ; V.K. Arora and E.E. Knaus, *J. Heterocycl., Chem.*, 1993, 30, 699.  
c) - C.Y. Fiakpui ; O.A. Phillips ; K.S.K. Murthy and E.E. Knaus., *J. Heterocycl. Chem.*, 1999, 36, 377.  
d) - K.G. Grozinger ; D.P. Byrne ; L.J. Nummy ; M.D. Ridges ; A. Salvagno, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, 37, 22.  
e) - W.G. Eberlein ; W.W. Engel ; G. Trummelitz ; G. Schmidt and R. Hammer, *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1169.  
f) - T. Watanabe ; A. Kakefuda ; A. Tanaka ; K. Takizawa ; S. Hirano ; H. Shibata , Y. Yamagiwa ; I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1998, 46, 53.  
g) - T. Karton ; B.J. Bradbury ; J. Baumgold ; R. Paek ; K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.*, 1991, 24, 2133.  
h) - F. Savelli ; A. Boido and A. Mulé, *Bull. Chim. Farm.*, 1989, 4, 132.  
i) - W. Nawrocka ; B. Sztuba ; A. Opolski ; J. Wietrzyk ; M. W. Kowalska ; T. Gowiak, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2001, 334, 1.
- [2]. L. Fontanella ; L. Mariani ; G. Tarzia, *US 4.*, 1977, 22,766.
- [3]. (a)- H. Schultz, Benzodiazepines, *Spring*, Heidelberg, 1982.  
(b)- A. R. Katritzky, R. Abonia, B. Yang, M. Qi, B. Insuaty. *Synthesis*, 1487, 1998.
- [4]. (a)- J. T. Sharp, Katritzky, A.R. Rees, W. C. Eds, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol. 1,595- 615, 1997.  
(b)- Gh. Roman, E. Comanita, B. Comanita. *Acta Chim. Slov*, 49, 575, 2002.
- [5]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, janvier 2012
- [6]. H. Kato ; M. Nishikawa ; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, 1978 , 2, 722,189 ; *Chem. Abstr.*, 1978 , 88, 152675d .
- [7]. A. Kamal ; N. Laxman ; G. Ramesh ; K. Neelima ; A.K. Kondapi , *Chem. Commun.*, 2001, 437.
- [8].R.C. Harris ; J.M. Straley ,*US Patent* ,1968 ,1, 537, 757, *Chem. Abstr.* , 73, 100054 W.
- [9].Paul Y, Tyagi S, Singh B, Formulation and evaluation of taste masked dispersible tablets of zidovudine, *Int. J.Pharma and Bio. Sci.*, 2, 20 (2011).
- [10].Rao NGR, Ghurghure SM, Munde M,Hadi A, Design and characterization of gas powered system of zidovudine using synthetic polymers, *Int. J. Pharma and Bio. Sci.*, 2, 269 (2011).
- [11].J.R. De Baun ; F. Pallos ; D.R. Baker , *US Patent* , 1976, 3, 978, 227, *Chem.Abstr.* , 1977,86, 5498.
- [12]. a) - P. Stahlofen, W. Ried, *Chem. Ber.*, 1959, 90, 815.  
b) - R. J. Debaun; M.F. Pallos; R.D. Baker, *U.S Patent*, 1976, 978, 3, 227.

- [13]. a) - M. A. P, Martins, G. M, Siquera, A. F. C, Flores, G. Clor, N. Zanatta, *quimica.Nova*, 1994, 17, 240.  
b) - M. A. P, Martins, G. M, Siquera, A. F. C, Flores, G. Clor, N. Zanatta, *quimica.Nova*, 1994, 17, 298.  
c) - Helio G. Bonacorso\*, Sandra T. Bittencourt, Arci D. Wastowski, Alexandre P. Wenb, Nilo Zanatta and Marcos A.P. Martins. *Terrohedron krrers*, Vol. 37, No.51, 1996, pp. 9155 - 9156.
- [14]. Mitsuo Kodomari, Tomohiro Noguchi, and Tadashi Aoyama, *synthetic communication*, 2004, Vol. 34, No. 10, pp. 1783–1790.
- [15]. a) - M.S. Balakrishna, B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett*, 2001 (42), 1127, 2002,1755.
- [16]. H. Thakuria et al. / *Tetrahedron Letters*, 2006, (47), 3135–3138.
- [17]. Gh. Roman, E. Comanita, B. Comanita *Acta Chim. Slov.* 2002, (49), 575 –585.
- [18]. Minothora Pozarentzi, Julia Stephanidou-Stephanatou, and Constantinos A. Tsoleridis *synthetic communication*, 2003, Vol. 33, No. 18, pp.3123-3130.
- [19]. V. Sivamurugan, K. Deepa, M. Palanichamy, and V. Murugesan, *SYNTHETIC COMMUNICATIONS®*, 2004, Vol. 34, No. 21, pp. 3833–3846.
- [20]. H.R. Morales ; A. Bulbarela ; R. Coutreras, *Heterocycles*, 24, 135,1986.
- [21]. D.I. Jung ; T.W. Choi ; Y.Y. Kim ; I.S. Kim ; Y.M. Park ; Y.G. Lu ; D.H. Jung, *Synth. Commun.* 29, 1999.
- [22]. B.M. Reddy ; P.M. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.*, 44, 4447, 2003.
- [23]. Ricourte Rodríguez, Braulio Insuasty, Rodrigo Abonía, and Jairo Quiroga, *ARKIVOC* 2004 (xiii), 67 – 71.
- [24]. Natsu Nishimura, Haruna Hisamitsu, Michiharu Sugiura, Isamu Maeba, *Carbohydrate Research* 329 (2000) 681–686.
- [25]. K. Surya, R.A. De, Gibbs, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 1811–1813.
- [26]. J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, S. Praveenkumar, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S.Saiprasad, *Synthesis* (2004) 901–904.
- [27]. J. Theine, G. Steimmig, *Ber.* 1907, 40, 955.
- [28]. H. R. Morales, A. Bulbarela, R. Contreras, *Heterocycles*, 1986, (24), 135.
- [29]. D. V. Jarikote, S. A. Siddiqui, R. Rajago pal, Thomas Daniel, R. J. Lahotiand K. V.Srinivasan, *Tetrahedron Letters*, 44, 2003, 1835–1838.
- [30]. Y. Azuma ; A. Sato ; M. Morone, *Heterocycles*, 35, 599, 1993.

- [31]. B. P. Bandgar, S.V. Bettigeri, N. S. Joshi, *Synthetic Commun.*, 34, 2004, 1447.
- [32]. B.P. Bandgar, S.V. Bettigeri, N.S. Joshi, *Synth. Commun.* (2004) 1447–1453.
- [33]. Thurston, D. E. In *Molecular Aspects of Anticancer Drug DNA Interactions*; Neidle, D., Waring, M. J., Eds.; Macmillan: London, 1993; p 54.
- [34]. Petrusek, R. L.; Uhlenhopp, E. L.; Duteau, N.; Hurley, L. *H. J. Biol. Chem.* 1982, 257, 6207.
- [35]. Geoffrey Wells, Marie Suggitt, Marissa Coffils, Mirza A. H. Baig, Philip W. Howard, Paul M. Loadman, John A. Hartley, Terence C. Jenkins and David E; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 2147–2151
- [36]. Ahmed Kamal, N. Shankaraiah, V. Devaiah, K. Laxma Reddy, Aarti Juvekar, Subrata Sen, Nisha Kurian and Surekha Zingde; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (2008) 1468–1473
- [37]. (a) J.A. Vida, *Principles of Medicinal Chemistry*, M.W. Wolf, A. Burger, Eds.; Wiley, New York (1981)144–170 b) R.I. Frier, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol 3, C. Hansch, Ed. Pergamon Press, New York (1990) 539 c) J.B. Hester, A.B. Rudzik, B.V. Kamdar, *J. Med. Chem.*, 14 (1971) 1078 d) A. Walser, L.E. Benjamin, T. Flynn, C. Mason, R. Schwarts, R.I. Fryer, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 936–944.
- [38]. D.P.Carlos, M. Alberto, A. Eduardo, G.Javier, *Synthesis*, 16 (2004) 2697–2703 (and the references cited in).
- [39]. (a) L.H. Sternbatch, R. Ivan Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy, A. Stempel, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 3788–3796 b) J.B. Hester Jr, D.J. Duchamp, C.G. Chidester, *Tetrahedron Lett.* 20 (1971) 1609–1612 c) R.I. Frayer, J.V. Earley, N.W. Gilman W. Zally, *J. Heterocyclic Chem.*, 13 (1976) 433–437 d) R.I. Fryer, Z.Q. Gu, C.G. Wang, *J. Heterocycl. Chem.* 28 (1991) 1661–1669.
- [40]. (a) G.A. Archer, E. Fells, L.H. Sternbatch, US patent Appl.3422091/1969 b) J.B. Hester Jr, US patent Appl.3987052/1976 c) J.M. Khanna, K. Naresh, K. Chandrahas, M.K. Sharma, P. Sharma, S. Sathyanarayanan, G.P. Singh, US patent Appl. 5792874/1998.
- [41]. Leimgruber, W.; Batcho, A. D.; Czajkowski, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5641–5643.
- [42]. Cooper, N.; Hagan, D. R.; Tiberghien, A.; Ademefun, T.; Matthews, C. S.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Chem. Commun.* 2002, 1764–1765.

- [43]. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* 1999, 50, 463–467.
- [44]. Hanusch-Kompa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2725–2728; Ugi-5C-4CR with amino acids: Ugi, I.; Hörl, W.; Hanusch-Kompa, C.; Schmid, T.; Herdtweck, E. *Heterocycles* 1998, 47, 965–976; Passerini reactions under elevated pressure: Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1235–1238.
- [45]. Bauer, A.; Weber, K. *H. Z. Naturforsch* 1974, 29b, 670–676.
- [46]. Herranz, R.; Suañez-Gea, M. L.; Vinuesa, S.; García-Lopez, M. T. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5186–5191.
- [47]. Kallischnigg, Rudolf. H., C. F. P. G. m. b. Ed.: Germany, 1959.
- [48]. Kallischnigg, Rudolf. H., C. F. P. G. m. b. Ed.: Germany, 1959.
- [49]. Ried, Walter; Draibach, Anton. *Chemische Berichte* 1959, 92, 949-951.

**Résumé :** Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire 3-(2-aminophenylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enone ; la deuxième est, quant à elle, consacrée à l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif benzodiazepinone (11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazepin-1-one), après condensation avec 4-hydroxybenzaldéhyde dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Les produits obtenus ont été caractérisés par R.M.N. <sup>13</sup>C

**Mots-clés:** Dimedone, O-PDA, benzodiazepinone

**Abstract :** This work is divided into two stages, the first has been devoted to the preparation of Intermediate 3-(2-aminophenylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-enone; the second is, in turn, dedicated to the use of an intermediary to access a benzodiazepinone motif (11-(4-hydroxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,5,10,11-hexahydro-1H-dibenzo[b,e]diazepin-1-one), after condensation with 4-hydroxybenzaldéhyde under substantially operating easy conditions.

The products obtained were characterized by <sup>13</sup>C NMR.

**Keywords:** Dimedone, O-PDA, benzodiazepinone

**ملخص :** ينقسم هذا العمل إلى مرحلتين، الأولى تم تكريسها لتحضير المركب الوسيط 3-(2-أمينوفينيل أمينو)-5,5-ثنائي ميثيل حلقي الهكس-2-ينون. والمرحلة الثانية خصصت لاستخدام المركب الوسيط للوصول إلى البنزوديازيبينون المستهدف بعد التكتيف مع 4-هيدروكسي بنزالدهيد تحت شروط تجريبية سهلة التحقيق.

المركبات الناتجة عوينت باستخدام الرنين المغناطيسي النووي <sup>13</sup>C R.M.N.

**الكلمات المفتاحية :** ديميدون ، أورثو فينيلان ثنائي أمين ، بنزوديازيبينون