

**N° d'ordre : 13/ 2007M/ CH**

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI  
BOUMEDIENE (USTHB)**



**MEMOIRE**

Présenté pour l'obtention du diplôme de **MAGISTER**

**EN : CHIMIE**

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

**Par**

**Bouaziz Omar**

*THEME*

**Synthèse et Caractérisation de Composés Hétérocycliques Obtenus  
par Action de Binucléophiles sur Quelques Lactones (Acide  
Déhydroacétique et Son Homologue Hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)**

Soutenu le 03/ 06/ 2007, devant la commission d'examen :

Mr. <b>S. BOUDAH</b> ,	Professeur, <b>USTHB</b> .....	Président
Mr. <b>M. AMARI</b> ,	Maître de conférences, <b>USTHB</b> .....	Directeur de thèse
Mr. <b>Y. RACHEDI</b> ,	Professeur, <b>USTHB</b> .....	Examineur
Mr. <b>H. MEGHEZZI</b> ,	Professeur, <b>USTHB</b> .....	Examineur
Mr. <b>M. FODILI</b> ,	Maître de conférences, <b>Université de djelfa</b> .....	Examineur

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE...</b>	2
<b>CHAPITRE I: Mise au point Bibliographique.....</b>	7
<b>CHAPITRE II: Etude de cyclisation Intramoléculaire de diimines en structure 1,5-benzodiazepine.....</b>	26
<b>II-1. Action de l'ortho-phénylènediamine substituée sur le DHA.....</b>	27
<b>II-1-1. Caractéris ations spectrales des mono-imines <u>2</u>.....</b>	28
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>IR.</i>	
<b>II-2. Obtention des pyrano-1,5-benzodiazepines.....</b>	30
<b>II-2-1. Formation des diimines <u>3</u>.....</b>	30
<b>II-2-2. Caractéris ations spectrales des diimines <u>3</u>.....</b>	31
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>RMN <sup>13</sup>C.</i>	
• <i>MS.</i>	
<b>II-3. Formation des 1,5-benzodiazepines <u>4</u> par cyclisation intramoléculaire des diimines <u>3</u>.....</b>	40
<b>II-3-1. Caractéris ations spectrales des 1,5-benzodiazepines <u>4</u>.....</b>	40
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>RMN <sup>13</sup>C.</i>	
• <i>MS</i>	
<b>Mécanisme réactionnel .....</b>	54
<b>II-4. Conclusion.....</b>	55
<b>CHAPITRE III: Synthèse des 1,5-benzodiazépines à partir de l'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.....</b>	56
<b>III-1. Action de l'ortho-phénylènediamine différemment substituée sur le DHA hydrogéné.....</b>	57
<b>III-1-1. Caractéris ations spectrales des mono-imines <u>6</u>.....</b>	59
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>RMN <sup>13</sup>C.</i>	
• <i>IR.</i>	
<b>III-2. Formation des diimines <u>7</u>.....</b>	63
<b>III-2-1. Caractéris ations spectrales des diimines <u>7</u>.....</b>	64
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>RMN <sup>13</sup>C.</i>	
• <i>MS.</i>	
<b>III-3. Conclusion :</b>	
<b>III-4. Formation des 1,5-benzodiazepines par cyclisation intramoléculaire des diimines.....</b>	69
<b>III-4-1. Caractéris ations spectrales des 1,5-benzodiazepines <u>8</u>.....</b>	69
• <i>RMN <sup>1</sup>H.</i>	
• <i>RMN <sup>13</sup>C.</i>	
• <i>MS.</i>	
<b>Mécanisme réactionnel.....</b>	76
<b>III-5. Conclusion.....</b>	77
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	78
<b>PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	80
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	88
<b>annexe.....</b>	94

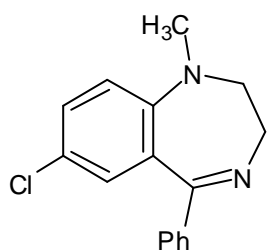
## INTRODUCTION GENERALE:

Les benzodiazépines forment une importante famille de composés hétérocycliques, constituées des 1,3-benzodiazépines 1,4- et 1,5-benzodiazépines. Elles sont utilisées dans le domaine thérapeutique [01] et présentent des activités biologiques intéressantes [02], particulièrement les 1,4- et 1,5-benzodiazépines.

Les 1,5- benzodiazépines sont utilisées en tant qu'agents anti-convulsifs [03], anti-inflammatoires, analgésiques [04], anti-dépresseurs du système nerveux central [05] et anti-bactériens [06]. Elles font l'objet de nombreuses recherches dans différents domaines d'applications [07].

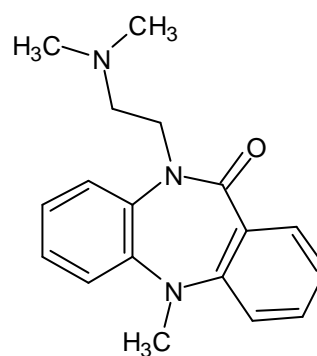
Les benzodiazépines occupent une place considérable dans l'industrie des médicaments tel que le composé **A** commercialisé sous le nom **diazépam** par le laboratoire Roche comme agent tranquillisant.

Un autre exemple, est la structure Dibenzépine **B**. Cette molécule fait partie de la série des anti-dépresseurs. Elle est commercialisée sous le nom **NOVERIL** par le laboratoire Sandoz



**A**

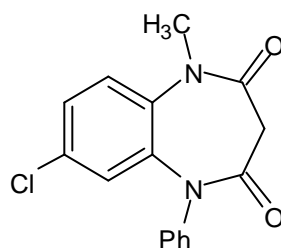
**diazepam**  
1,4-benzodiazepine



**B**

**NOVERIL**  
1,5-benzodiazepine

Une autre molécule peut être citée parmi les anti-dépresseurs du système nerveux central (CNS) de structure C est la Clobazam, connue aussi sous le nom commercial **Urbanyl**.

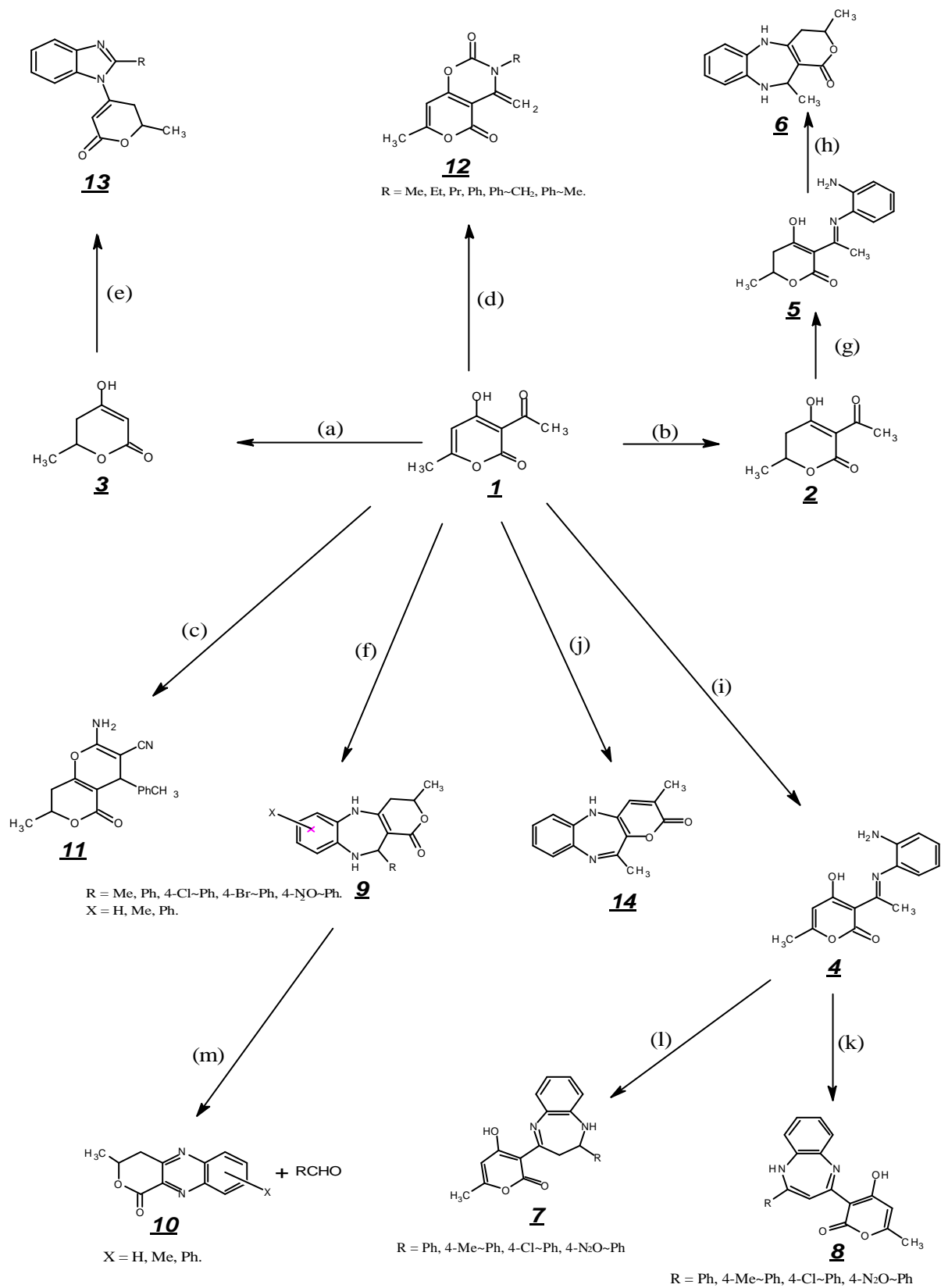


C

**Clobazam**  
1,5-benzodiazepine

Des synthèses de structures 1,5-benzodiazépines ont été réalisées dans notre laboratoire [08] à partir de différentes lactones, tel que l'acide tétronique, la 4-hydroxy coumarine et l'acide déhydroacétique (DHA). Ce dernier (DHA), étant l'un des produits principaux de notre laboratoire [08], est utilisé dans un grand nombre de synthèses de composés hétérocycliques, tel que les Benzimidazoles, les quinoxalines, les 1,5-Benzodiazépines etc.

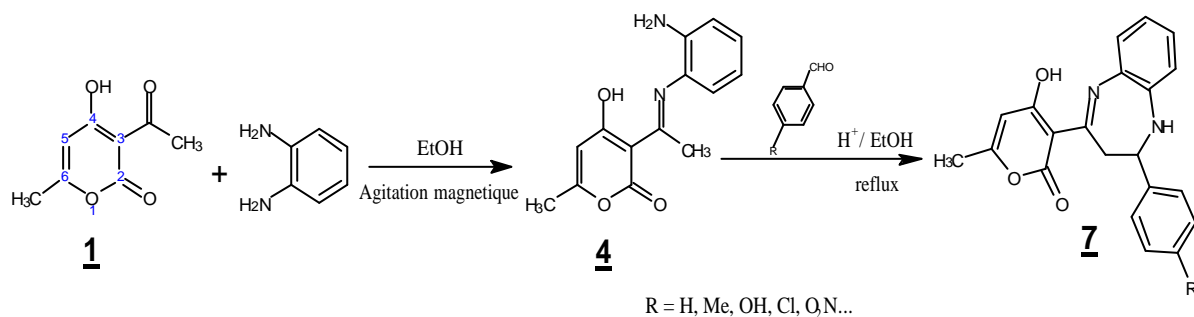
Nous schématisons quelques exemples de ces processus dans le schéma descriptif suivant :



## Réactifs et Conditions réactionnelles :

- (a)- 1/ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Conc), 120°C, pdt 20mn 2/ H<sub>2</sub>, C/Pd (10%), T. Amb pdt 24h.
- (b)- H<sub>2</sub>, C/Pd (10%), T. Amb pdt 24h.
- (c)- Me~PhCHC(CN)<sub>2</sub>, triéthylamine/acide acétique.
- (d)- 1/ RNH<sub>2</sub>, 2/ CO(OCCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- (e)- 1/ O-PDA, 2/ RC(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.
- (f)- 4-X ~O-PDA, EtOH/H<sup>+</sup>, T. Amb.
- (g)- O-PDA, EtOH, T. Amb.
- (h)- NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, T. Amb, pH = 5~6.
- (i)- O-PDA, EtOH, T. Amb.
- (j)- 1/ POCl<sub>3</sub>, EtOH, 2/ O-PDA, EtOH, reflux.
- (k)- DMF/DMA, Toluène/H<sup>+</sup>, Reflux.
- (l)- RCHO, EtOH/H<sup>+</sup>, Reflux.
- (m)- NaOCl, H<sup>+</sup>.

Sur cette base, notre travail de synthèse, dans ce mémoire, consiste à développer et généraliser une méthode élaborée dans notre laboratoire [8b] dans la préparation des pyrano-1, 5-benzodiazépines. Elle fait intervenir l'action de l'o-phénylènediamine sur l'acide déhydroacétique en présence d'aldéhydes aromatiques suivant le schéma ci-après:



Pour ce faire, nous avons tentés de généraliser la synthèse des pyrano-1,5-benzodiazépines à partir de l'acide déhydroacétique 1 (DHA) et son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> selon le plan suivant:

Dans le premier chapitre, nous présentons les différentes méthodes de synthèses de benzodiazépines par une mise au point bibliographique.

Dans le deuxième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention des 1,5-benzodiazépines de structures 2, en tenant compte des effets, de la catalyse acide et du temps de réaction. Dans un premier temps, nous avons opposé le DHA à l'orthophénylènediamine différemment substitué. Ce qui nous permet de constater l'effet du substituant, selon sa nature, sur le temps de cette réaction de condensation, formant l'imine 4. Dans un deuxième temps, ces derniers en présence d'aldéhydes aromatiques diversement substitués dans des conditions préalablement bien définies [**8b**] forment la structure 2 substituée. Cela nous permettra d'étudier l'effet électronique des substituants sur l'hétérocyclisation des imines intermédiaires 4, en structures 1,5-benzodiazépines 2 et de répondre aux problèmes stérique et stéréoélectronique de cette réaction.

L'objectif dans le troisième chapitre, est le même que dans le deuxième à la seule différence, que nous intéresserons à la réactivité du composé 2 dérivé du DHA 1 par une hydrogénation catalytique en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Nous terminerons ce travail par une conclusion générale et perspectives.

Toutes les caractérisations ont été menées par RMN <sup>1</sup>H, du carbone 13 et la spectrométrie de masse.

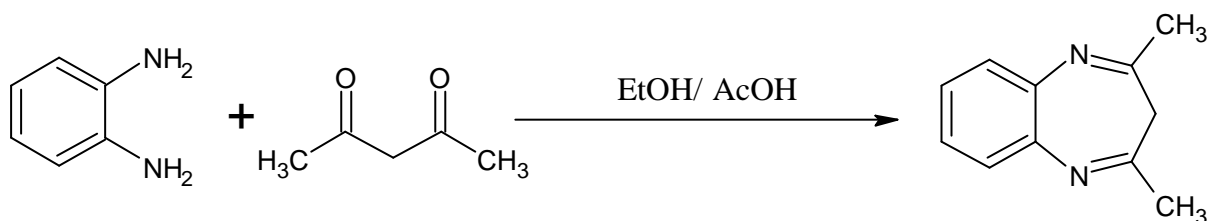
# CHAPITRE I

## **MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE**

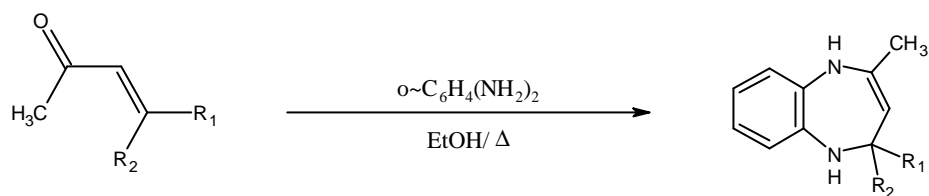
Dans cette partie nous n'aborderons que les grandes lignes des différentes méthodes de synthèse des 1,5- benzodiazépines tirées et décrites dans la littérature.

La synthèse des 1,5-benzodiazepines consiste généralement en l'action de l'ortho-phénylènediamine sur des composés dicarboxylés (1,3-Dicétones) [09], des composés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -éthyléniques (Chalcones) [10] ou acétyléniques [11], les acétals [12] et les imidates [13].

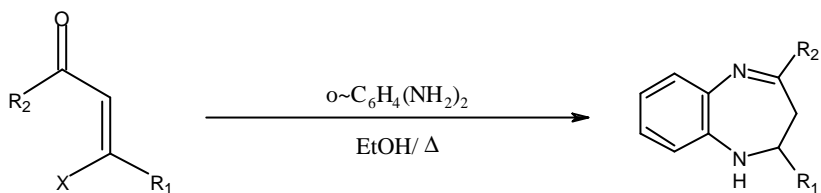
Le premier exemple de la synthèse des 1,5- benzodiazépines a été réalisé en 1907 par Theine et Steimmig, en faisant réagir l'ortho-phénylènediamine (o-PDA) avec les 1,3-dicétones dans l'éthanol en présence de l'acide acétique [14].



Depuis, d'autres méthodes de synthèses ont été élaborées, comme par exemple, la réaction de l'ortho-phénylènediamine avec les composés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$  – insaturés (Chalcones) ou les cétones  $\beta$ -halogénées [15], schématisée ci-dessous :

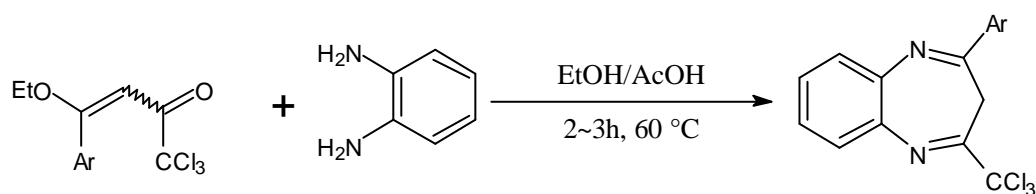


R1 = Me, Et, Ph, 4-Cl~Ph, 4-Me~Ph.  
 R2 = H, Me, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ph, 4-MeOPh.



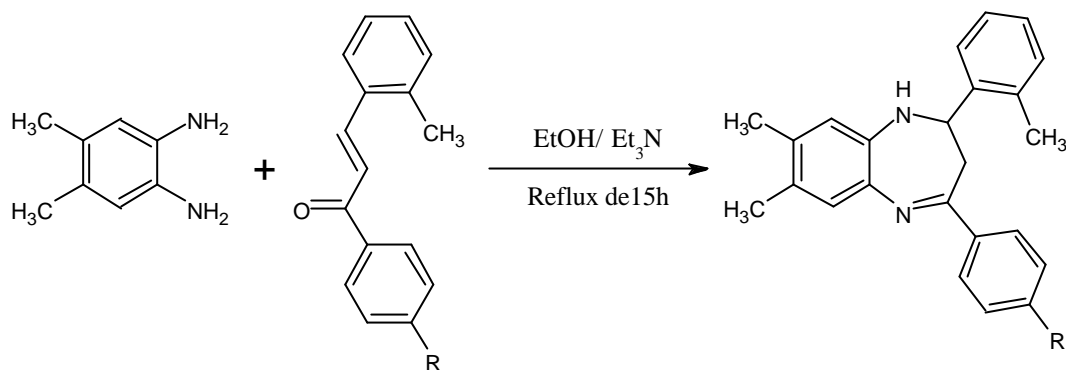
R1 = Me, Ph, 4-Me~Ph, 4-Cl~Ph, 4-HO~Ph.  
 R2 = Me, Et, MePh, 4-Cl~Ph, 4-Br~Ph.  
 X = Br.

Dans un esprit de fonctionnalisation, 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 [16].



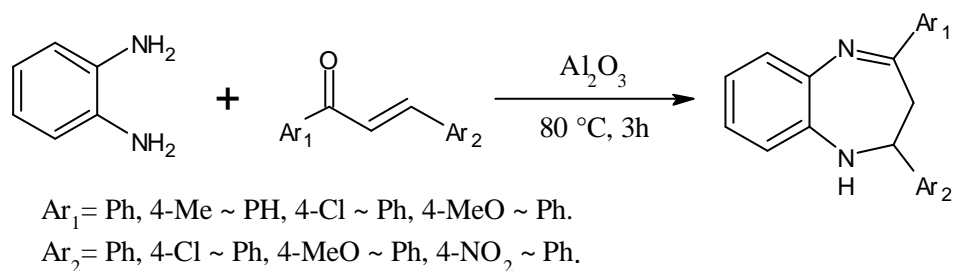
Ar = Ph, 4-Me~Ph, 4-Br~Ph, 4-MeO~Ph, 4-O<sub>2</sub>N~Ph.

L'ortho-phénylènediamine réagit avec le composé 3-(2-méthylphényl)-1-(4-R-phényl) prop-2-en-1-one substitué dans l'éthanol en présence de Et<sub>3</sub>N comme base, pour accéder à des structures benzodiazépines comme suit [17] :



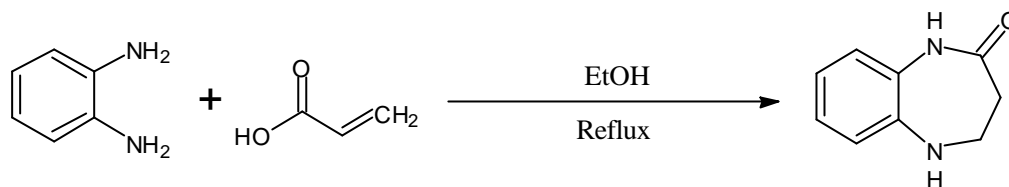
R = H, Me, OeM, Cl, NO<sub>2</sub>, Br

La réaction des Chalcones avec l'ortho-phénylènediamine a été reprise en présence de l'alumine (base) dans le diéthyl éther sous conditions douces, pour former les dérivés 2,4-dihydro-1H-1,5-benzodiazépines avec de bons rendements [18]. L'essentiel des conditions réactionnelles est résumé dans l'équation suivante.

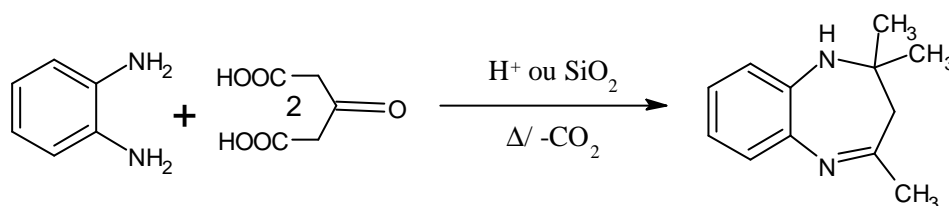


Par ailleurs, les acides organiques et les aldéhydes forment sous certaines conditions, la structure 1,5-benzodiazépine.

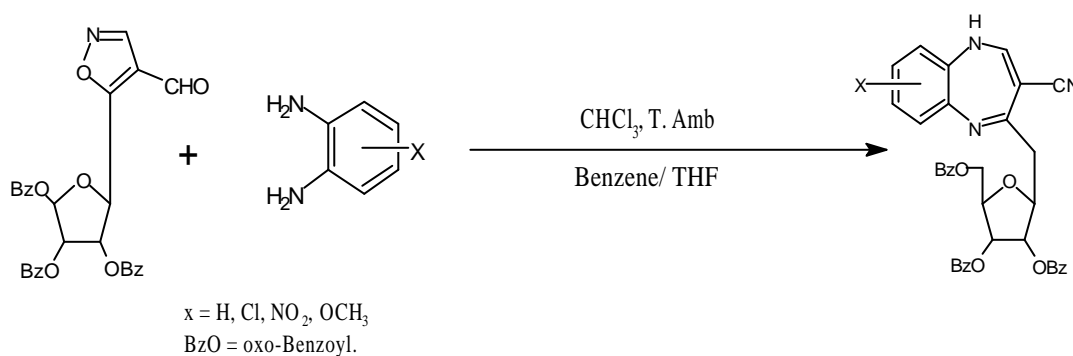
Le composé 1, 3, 4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenu à partir de l'acide acrylique et l'o-phénylènediamine dans l'éthanol, selon l'équation suivante [19].



Un protocole de synthèse, visant l'obtention du 2,2,4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine a été réalisé par condensation de l'ortho-phénylènediamine sur un diacide organique carbonylé et catalysé au moyen d'un acide poly-phosphorique ou SiO<sub>2</sub>, décrit comme suit [20].

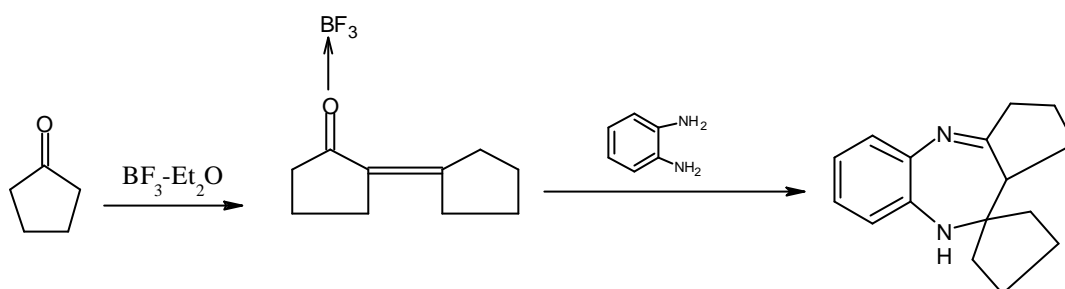


L'isoxazole-4-carbaldéhyde et l'o-phénylènediamine réagissent selon un mode opératoire décrit récemment dans la littérature [21] suivant le schéma ci-contre:

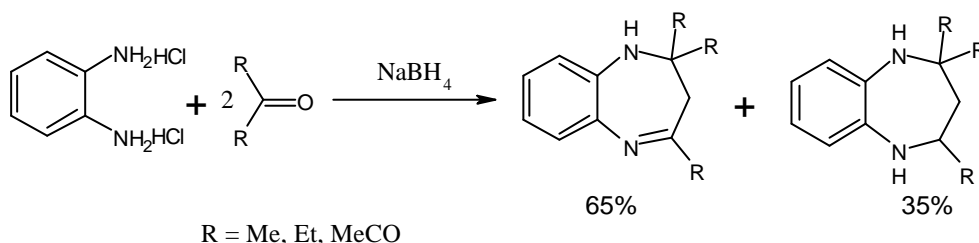


Les cétones réagissent avec l'ortho-phénylènediamine, dans le rapport stoechiométrique 2/1 en formant des diimines correspondantes. La cyclisation intramoléculaire de ces dernières en structures benzodiazépines nécessite une activation catalytique ou énergétique par micro onde. Pour ne citer que quelques exemples :

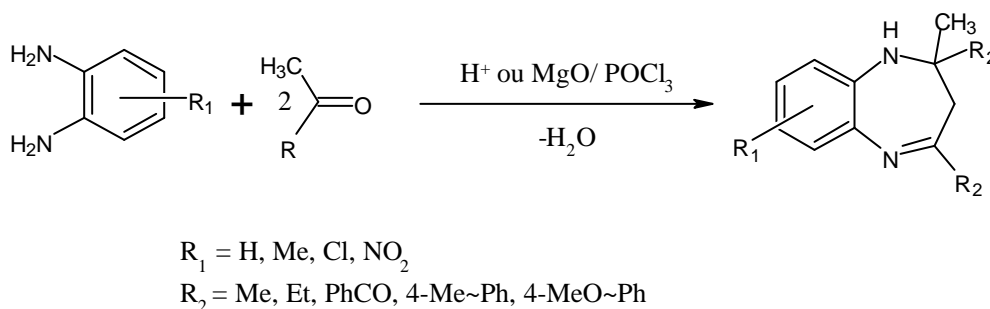
La cyclopentanone opposée à l'o-phénylènediamine en présence d'éthérate de  $\text{BF}_3$  forme la structure benzodiazépine correspondante [22].



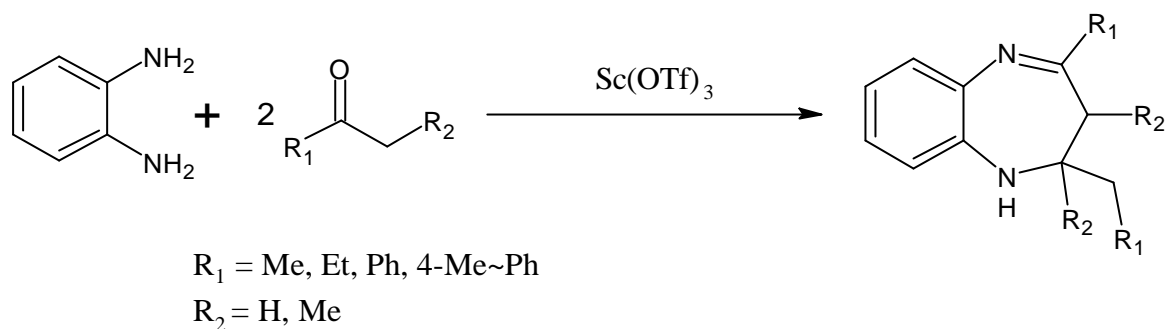
En présence de  $\text{NaBH}_4$  comme catalyseur, deux équivalents d'une cétone aliphatique réagissent avec un équivalent de l'ortho-phénylènediamine pour former un mélange de composés benzodiazépines [23].



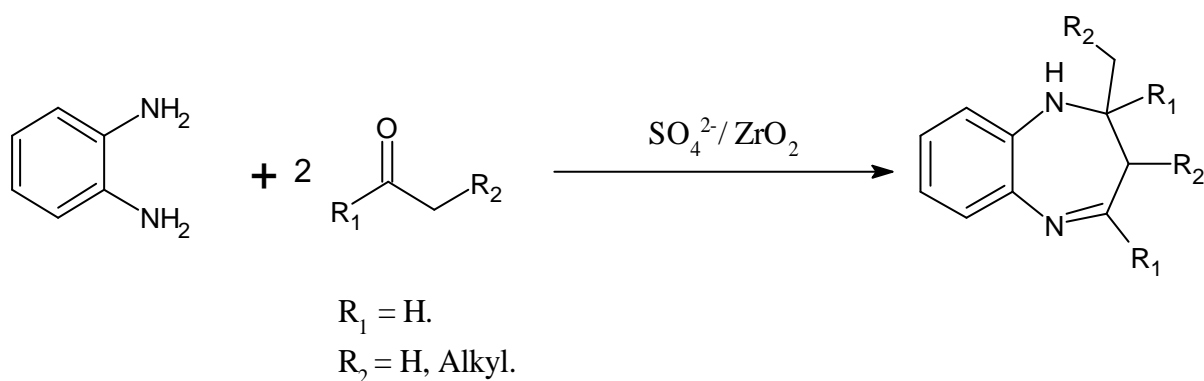
L'ajout d'un catalyseur acide ou de  $\text{MgO}/\text{POCl}_3$  au milieu réactionnel O-PDA ~ cétones différemment substituées, conduit aux benzodiazépines suivantes [24].



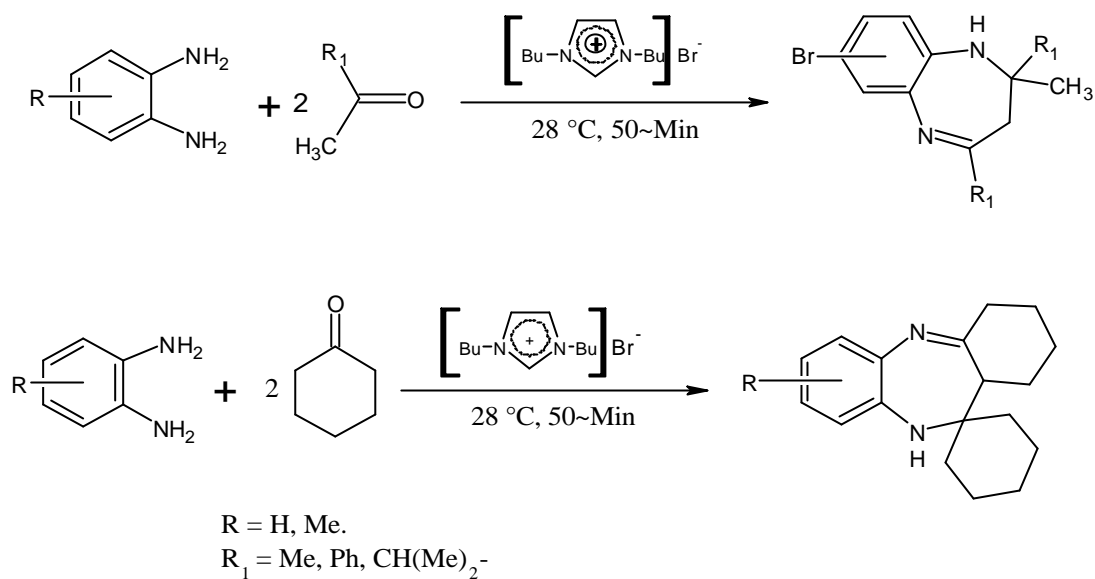
Sous l'influence d'une quantité catalytique de triflate de scandium  $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ , le mélange réactionnel cétones ~ *O*-PDA est favorable à la formation d'un noyau benzodiazépine comme suit [25] :



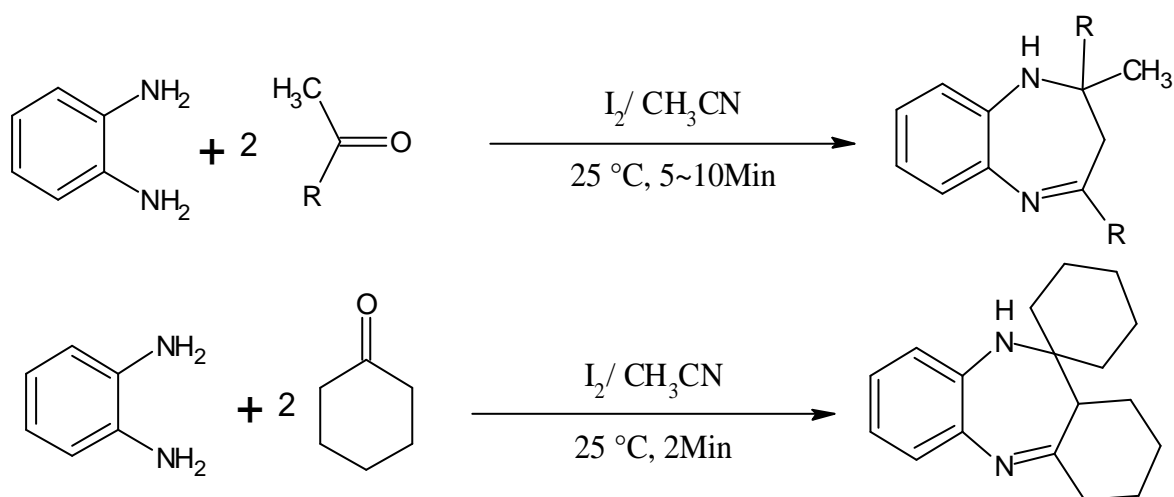
Les mêmes réactifs catalysés par le sulfate de zirconium [26] forment une structure benzodiazépine différente de la précédente, par la disposition de ses substituants.



Une autre réaction de condensation des cétones cycliques ou acycliques sur l'ortho-phénylènediamine en présence du bromure de 1,3-di-n-butylimidazolium, comme catalyseur, permet d'accéder à des produits benzodiazépines, selon le schéma suivant [27]

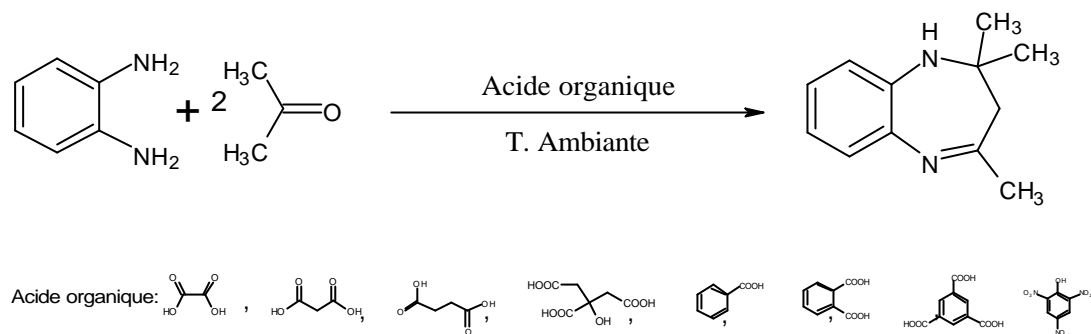


L'ortho-phénylènediamine peut réagir avec des cétones cycliques ou acycliques en présence d'une quantité catalytique d'iode, dans l'acétonitrile et à température ambiante pour former des composés benzodiazépines [28] :



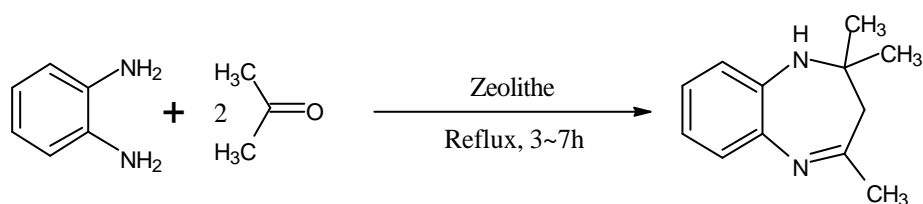
$\text{R} = \text{Me, CH(CH}_3)_2, \text{Ph, 4-Me~Ph, 2,4-Cl~Ph, Hexane.}$

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 [29].

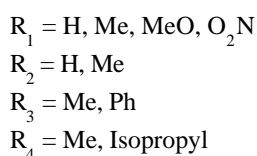
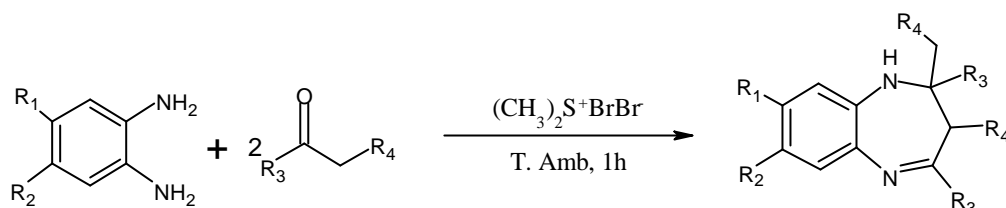


Une récente catalyse a été également utilisée, toujours avec les mêmes réactifs (o-PDA et Cétones). En voici quelques exemples :

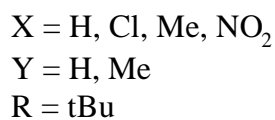
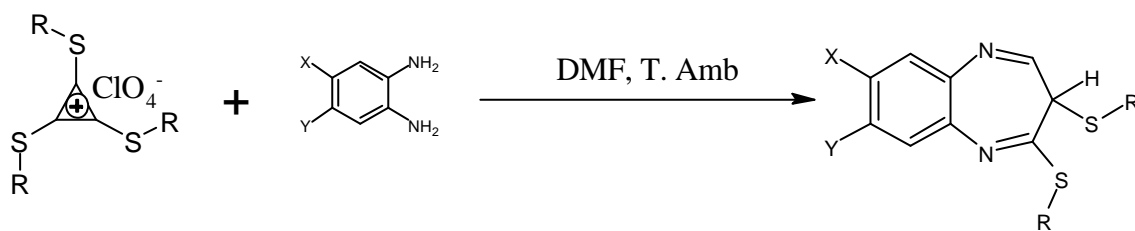
L'acétone et l'ortho-phénylènediamine fournissent facilement, le composé 2, 2, 4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine, sauf qu'on catalyse cette fois-ci au moyen d'une zéolithe [30]:



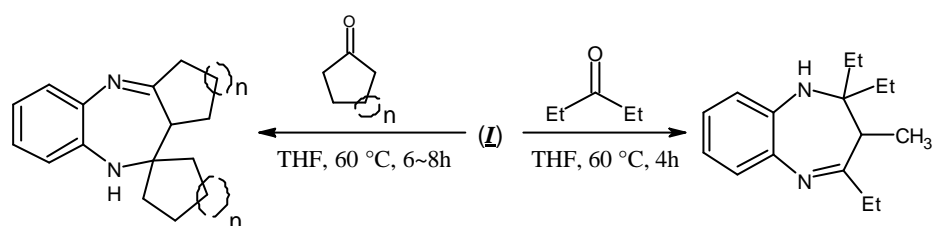
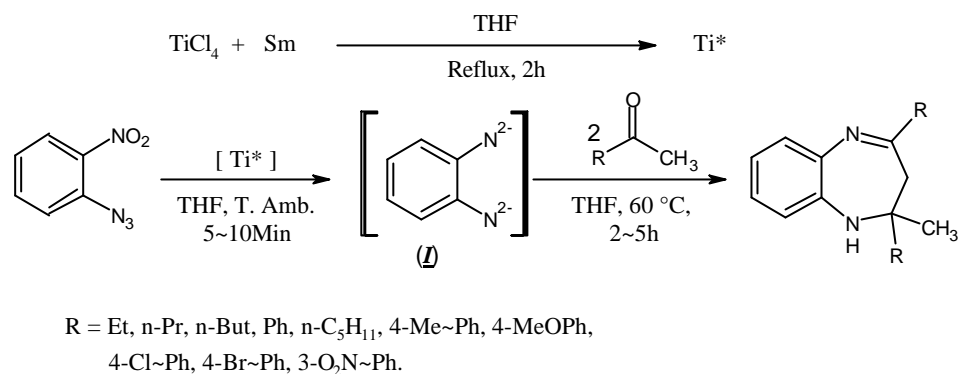
Une structure de benzodiazépine s'obtient par condensation de l'o-phénylènediamine avec des composés cétoniques, à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de bromure de bromodiméthyl sulfonium [31]:



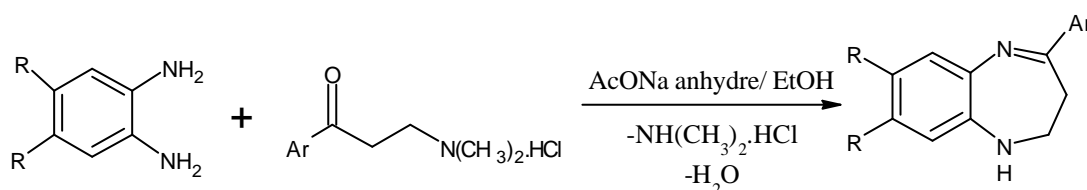
La réaction de l'o-phénylènediamine avec le sel perchlorate de 1, 2,3-tris (*tert*-butylthio) cyclopropane dans le diméthylformamide peut produire la structure suivante [32].



L'ortho-nitrophénylazide et l'*O*-PDA réagissent entre eux, en présence du catalyseur  $\langle \text{Ti}^* \rangle$  en formant l'intermédiaire anionique *I* qui, en présence des différentes cétones aboutit aux composés benzodiazépines suivants [33] :

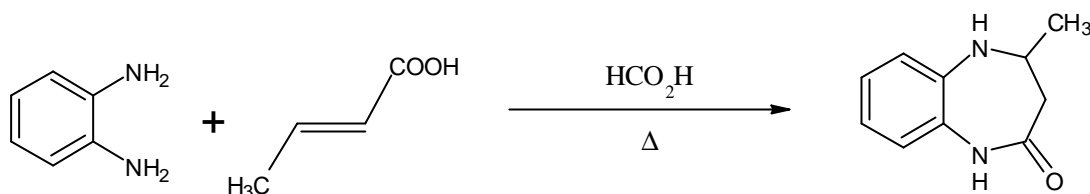


Des structures benzodiazépines ont été préparées à partir de la réaction d'*O*-PDA avec des bases de Mannich dans l'éthanol en présence d'un catalyseur basique (Sodium d'acétate anhydre) [34] :

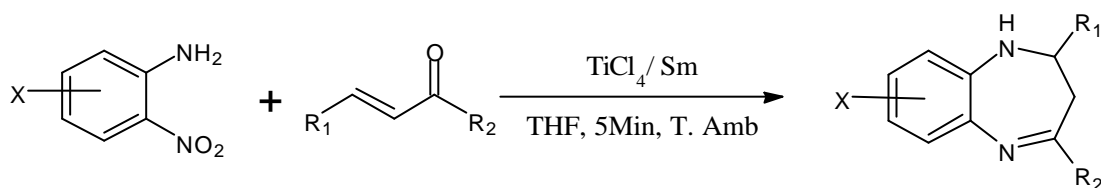


R = H, -CH=CH-  
 Ar = 4-Me~Ph, 4-Br~Ph, 4-Me~ph-2-thienoyl, 2-HO~Ph...

Une autre réaction réalisée selon un protocole décrit dans la littérature [35], permet d'isoler le produit 4-méthyl-1, 3, 4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one à partir de l'acide crotonique et l'ortho-phénylènediamine.



Quand l'o-nitroaniline substitué et les Chalcones sont traités par le tétrachlorure du titane supporté par le samarium dans le tétrahydrofurane anhydre, on obtient la 2,3-dihydro -1 H-1,5-benzodiazépine correspondant [36].

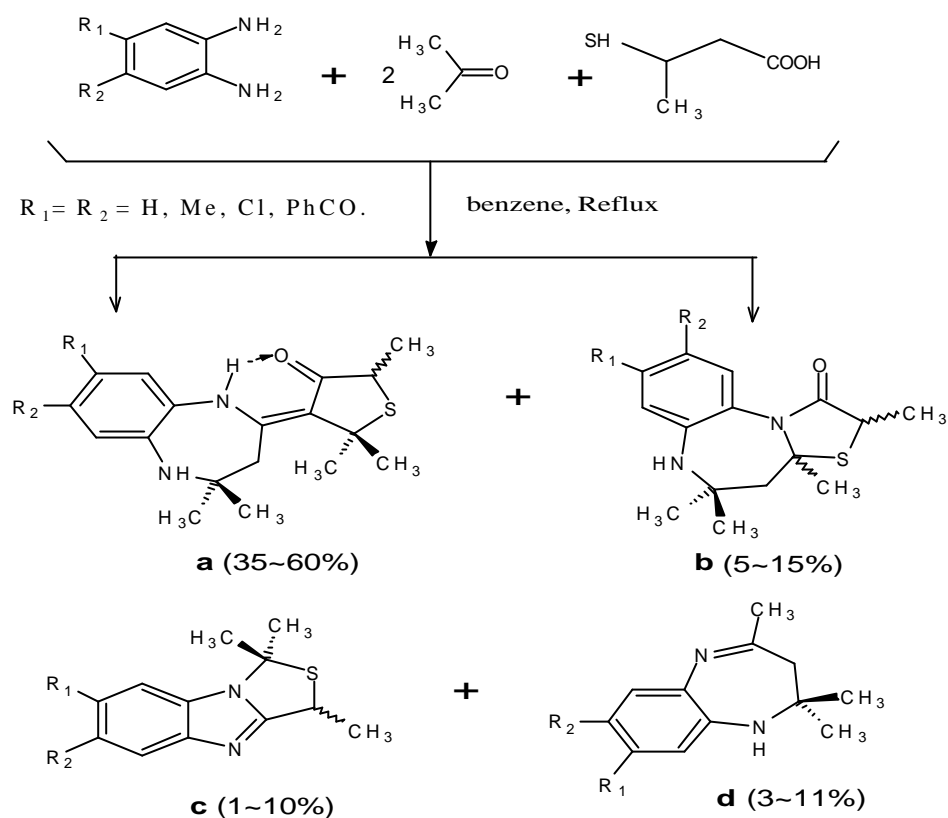


X = H, Cl.

R<sub>1</sub> = Ph, 4-Me~Ph, 4-MeO~Ph, 4-Cl~Ph.

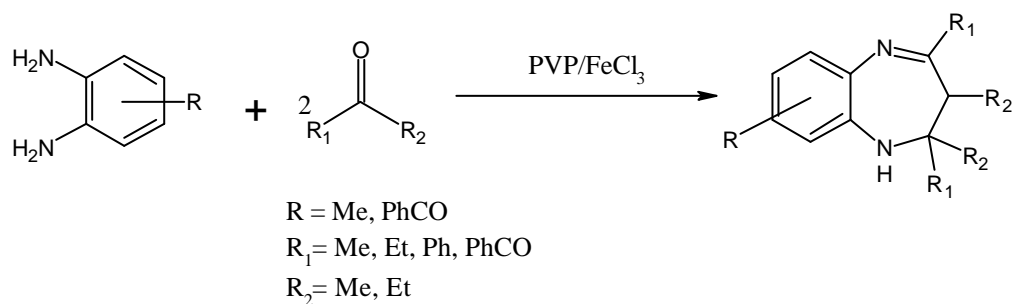
R<sub>2</sub> = Ph, PhCH=CH<sub>2</sub>.

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-benzodiazépine) selon le schéma suivant [37] :

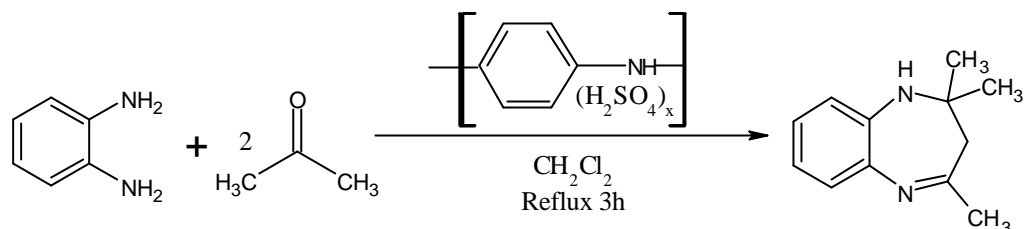


L'intérêt de ces molécules (1,5-Benzodiazépines) a poussé les chercheurs à développer d'autres voies de synthèse simples, efficaces, économiques et rentables, telle que la synthèse en phase solide [38], sous irradiation aux micros - ondes [39] et l'usage des supports solides inorganiques tel que l'alumine, le gel de silice et l'argile en tant que catalyseurs non polluants pour l'environnement, non toxiques et moins coûteux [40].

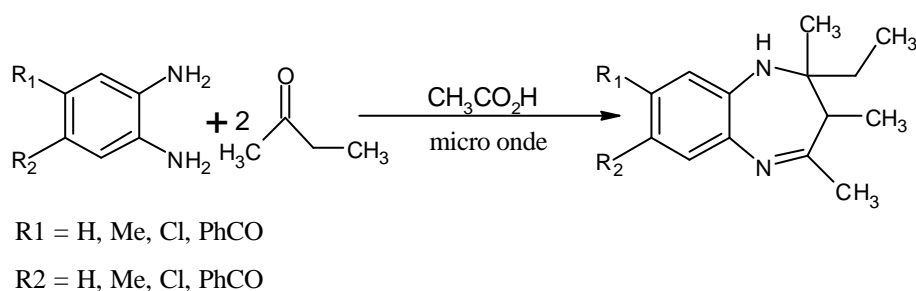
A titre indicatif le polymère : PVP = (poly (4-Vinylpyridine)) supporté sur le fer trichloré a été utilisé comme un catalyseur dans la réaction suivante [41].



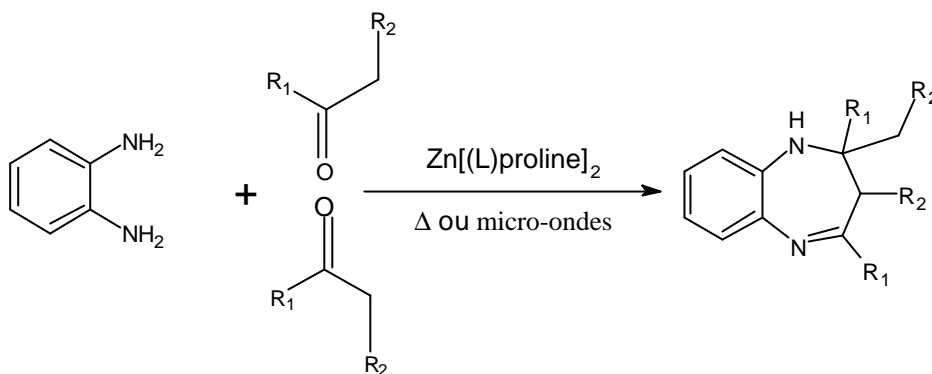
Un autre exemple, est le sel de sulfate Polyaniline qui a été récemment utilisé comme catalyseur s'avère efficace, dans la préparation de la benzodiazépine, à partir de l'ortho-phénylènediamine et de l'acétone, comme indiquée sur le schéma [42].



Une catalyse par l'acide acétique, sous irradiation aux micro-ondes, de la réaction d'addition de l'ortho-phénylènediamine sur les cétones, fournit des dérivés 1,5-benzodiazépines. [43] :



Des cétones symétrique et asymétrique diverses, ont été utilisés pour synthétiser le même motif 1,5-benzodiazepine avec l'emploi du complexe :  $Zn[(L)proline]_2$  comme catalyseur. Cette réaction a été réalisée au chauffage et sous irradiation aux micro-ondes [44].



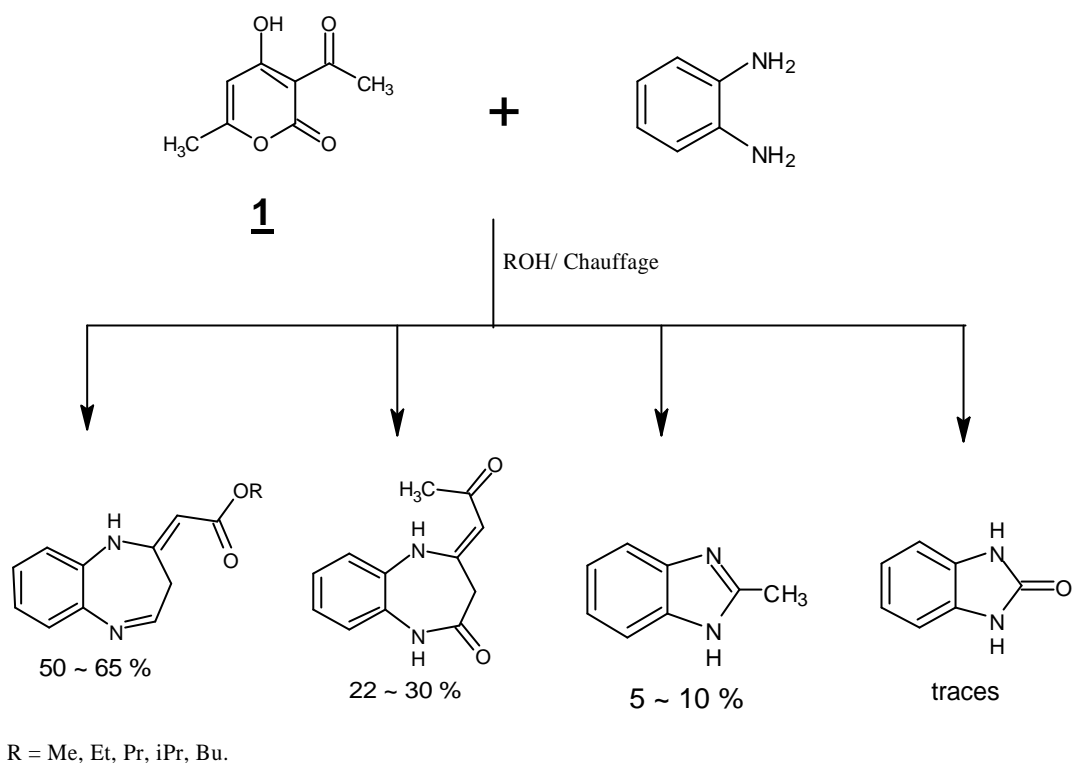
$R_1 = \text{Me, Et, }-(\text{CH}_2)_2-, \text{Pr, Ph, 4-Cl} \sim \text{Ph, 4-Br} \sim \text{Ph, 4-HO} \sim \text{Ph}.$

$R_2 = \text{H, Me, Et, }-(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_4-.$

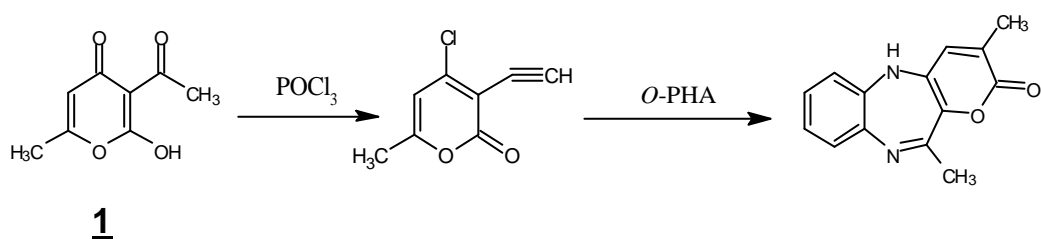
### Synthèse de quelques 1,5-Benzodiazepines à partir de l'acide déhydroacétique 1 :

Il serait intéressant de citer quelques travaux de synthèses de molécules de structures 1,5-benzodiazepine à partir de l'acide déhydroacétique.

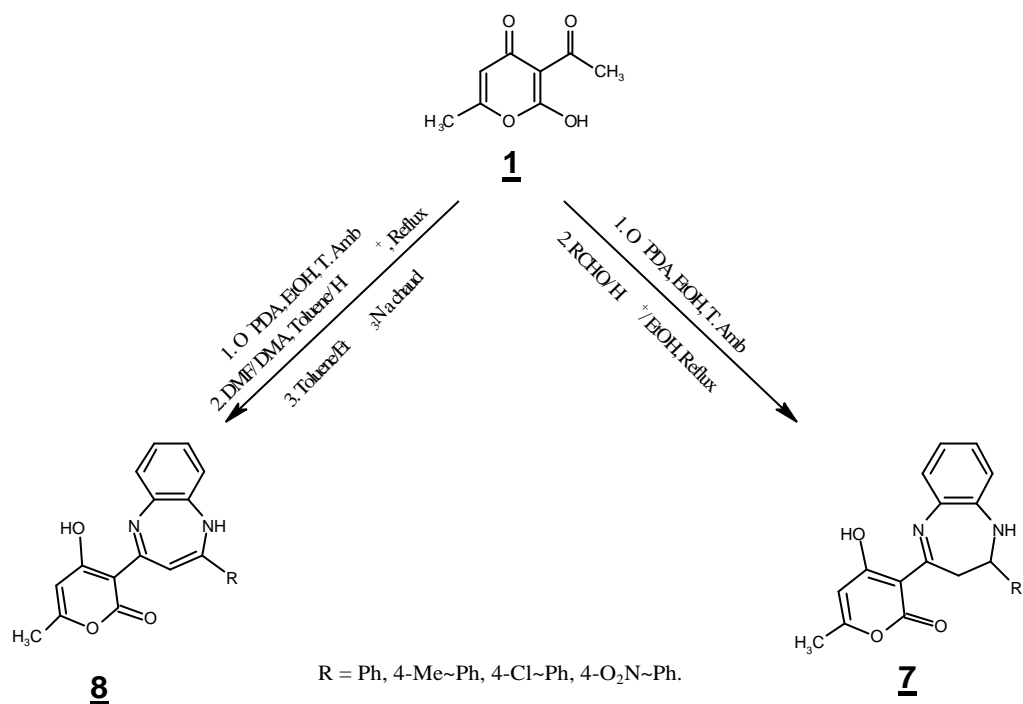
Le chauffage d'une mole d'*O*-PDA avec une mole du DHA dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) pendant 12 ~ 18 heures, donne un mélange de quatre produits [45] séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice, dont le produit majoritaire est une 1,5-benzodiazepine.



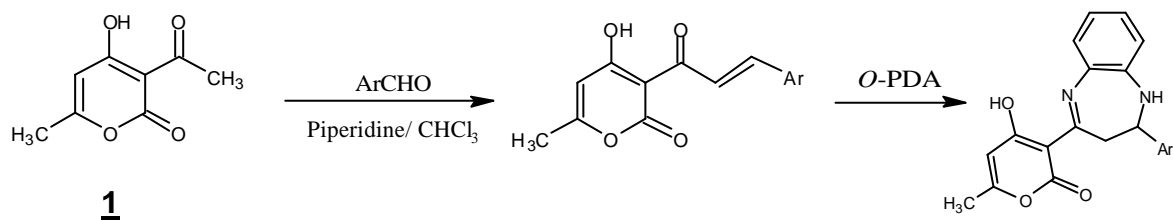
L'halogénéation de l'acide déhydroacétique par  $\text{POCl}_3$  suivi d'une condensation avec l'*o*-phénylènediamine, conduit à la formation du motif pyrano-1,5-benzodiazépine suivante [46].



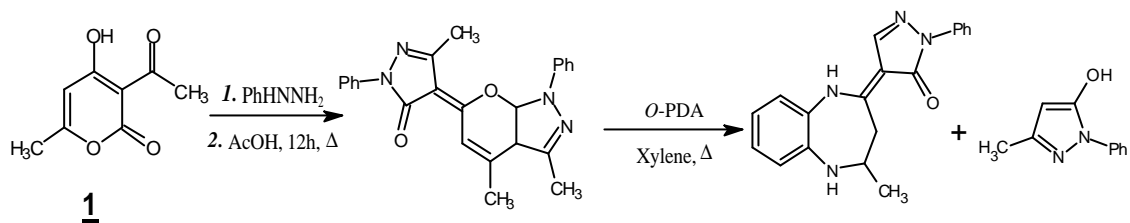
Deux voies de synthèse ont été dernièrement réalisées dans notre laboratoire [8b] dont les conditions réactionnelles sont rassemblées dans le schéma ci-après :



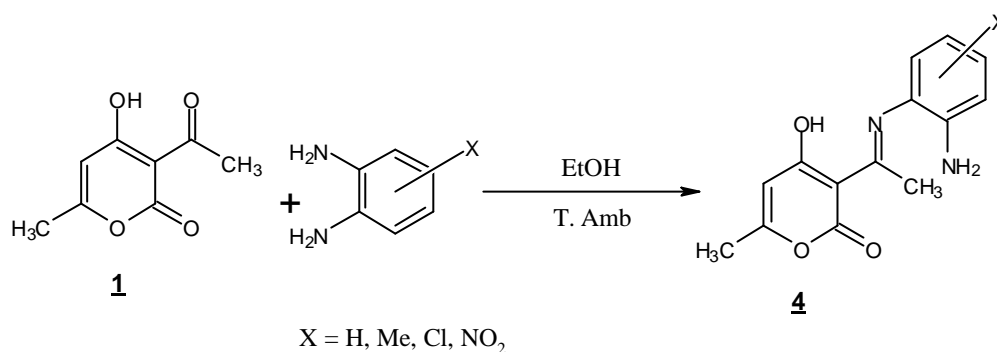
Il a été rapporté dans la littérature que l'action de l'*o*-phénylènediamine sur les cynamoyles, dérivés de l'acide déhydroacétique, aboutit aux composés de structure semblable à celle du produit **7** [47].



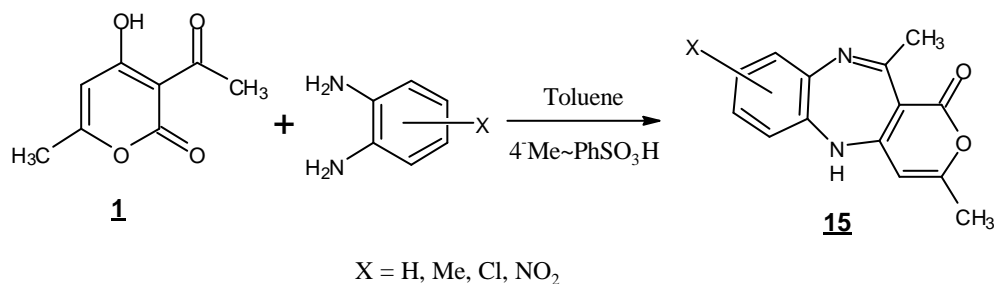
Les pyrazolyl-pyrazolopyranes, dérivé de l'acide déhydroacétique, conduisent par réaction de condensation avec l'*o*-PDA [48], au mélange de deux dérivés différents dont l'un est une benzodiazépine.



Nous signalons que, le mélange réactionnel (DHA + *O*-PDA en quantité équimolaire) porté au reflux de l'éthanol ou laissé à température ambiante, ne forme que l'intermédiaire imine **4** représenté ci-dessous [8a] :

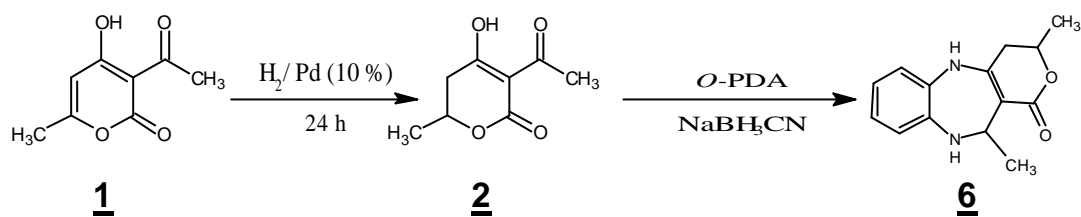


Par ailleurs, la même réaction reprise dans le toluène en présence de l'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur et à l'aide d'un séparateur d'eau du type Dean Stark, conduit aux composés de structure 1,5-pyranobenzodiazepine **15** [49].

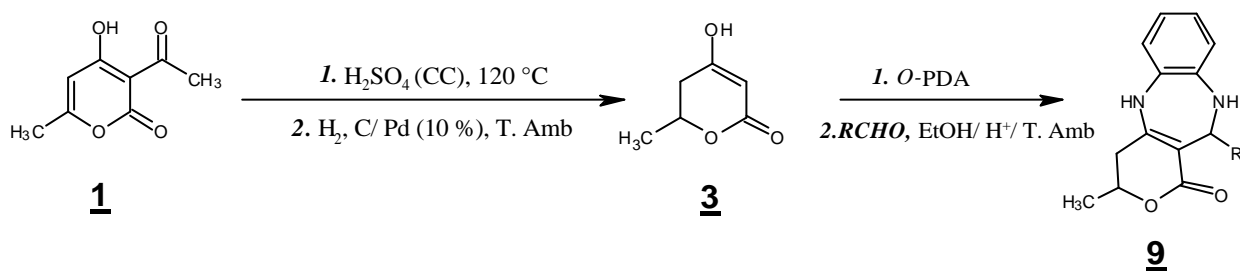


Pour finir les dérivés de l'acide déhydroacétique tels que :

- L'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> **2** opposé à l'*o*-phénylènediamine, conduit spontanément aux dérivés **6**, selon une réaction d'amination réductive décrite dans la littérature [50].



- L'acide déshydroacétique désacétylé TAL (triacétique lactone) [51] et hydrogéné catalytiquement, conduit à une structure benzodiazépine [8a, c] dans les conditions opératoires suivantes :



# CHAPITRE II

**Etude de Cyclisation Intramoléculaire de diimines en Structure**

**1,5-Benzodiazépine**

## Introduction :

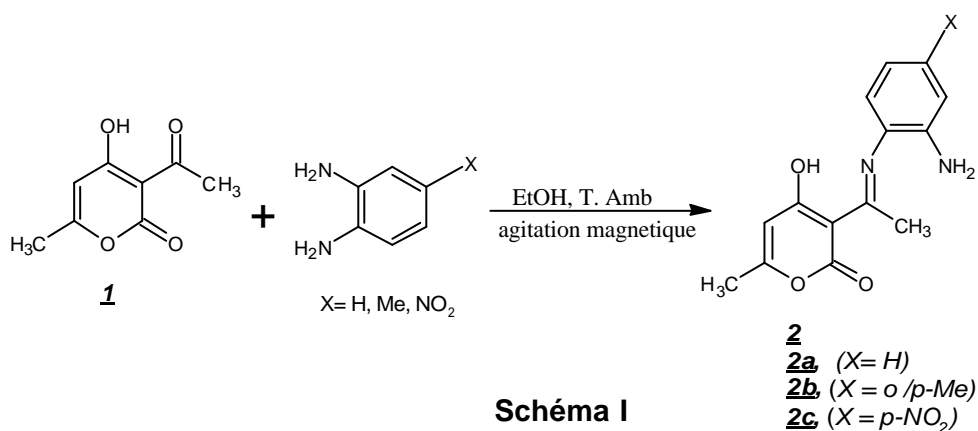
Nous nous proposons dans ce chapitre de généraliser la synthèse des pyrano-1,5-benzodiazepines, réalisée dans notre laboratoire et de modifier, dans le cas échéant, les conditions réactionnelles. Pour cela, nous avons opposé l'acide déhydroacétique (DHA) à l'orthophénylènediamine (*O*-PDA) différemment substituée pour former la mono-imine 2.

Ce choix, nous permet d'étudier l'influence électronique des substituants sur la formation des composés benzodiazépines résultants d'une hétérocyclisation intramoléculaire de diimines. Ces dernières sont obtenues par la réaction de condensation des imines 2 sur les aldéhydes aromatiques.

L'objectif est de donner les éléments de réflexion qui permettront de mettre une réelle stratégie d'accès à la structure 1,5-benzodiazépine.

### II-1. Action de l'*O*-PDA substituée sur le DHA :

Afin d'étudier le comportement de l'acide déhydroacétique 1 vis-à-vis de l'orthophénylènediamine ; une solution éthanolique, contenant du DHA et l'*o*-PDA en quantité équimolaire, est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. (Schéma I)



Il est important de mentionner que, cette réaction à reflux de l'éthanol aboutit au même résultat, c'est-à-dire, à la formation des mono-imines 2.

On note aussi que la structure de DHA hydrogéné en C5-C6 permet d'envisager une conjugaison étendue et c'est pour cette raison le temps de réaction est lent par rapport au cas du DHA.

### II-1-1. Caractérisations spectrales des mono-imines 2:

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

**Tableau 1 :** Données physiques des dérivés 2

Composé <u>2</u>	<u>2a</u> X= H	<u>2b</u> X= CH <sub>3</sub>	<u>2c</u> X= NO <sub>2</sub>
Rdt (%)	95	92	75
Pf (°C)	192	135	197
Temps de la réaction (min)	15	30	8×30

L'identification des produits obtenus 2 a été réalisée par les méthodes d'analyses usuelles telles que la spectroscopie Infra Rouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du Carbone (RMN <sup>13</sup>C).

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN <sup>1</sup>H du composé 2a :**

Les résultats spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H du produit 2a (X= H) sont donnés dans le tableau 2. Ils sont en bon accord avec cette structure.

**Tableau 2:** RMN  $^1\text{H}$  du composé 2a à 200 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$

<b>? (ppm)</b>	2.10	2.50	3.60	5.70	6.30~8.30	15.00
<b>Multiplicité</b>	s	s	s	s	m	s
<b>Nombre de protons</b>	3H	3H	2H	1H	4H	1H
<b>Attribution</b>	$\text{CH}_3$ (6)	$\text{CH}_3$ acétyle	$\text{NH}_2$	$\text{CH}$ (5)	$\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{OH}$

- **la Spectrophotométrie Infra Rouge du composé 2a :**

La Spectrophotométrie Infra Rouge, effectuée dans des pastilles en KBr du dérivé 2a, (X= H) indique les fréquences des signaux apparaissant dans les bandes attribuables aux groupements correspondants, comme il est montré sur le tableau 3.

**Tableau 3 :** IR dans des pastilles en KBr du dérivé 2a

<b>composé</b>	<b><math>\nu_{\text{max}}</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	<b>Attribution</b>
<u>2a</u> X = H	3360 ~ 3290	$\text{NH}_2$
	3370	$\text{OH}$
	1685	$\text{C=O}$

## II-2. Obtention des pyrano-1,5-benzodiazepines :

### II-2-1. Formation des diimines **3** :

Les dérivés **2** sont placés dans une solution éthanolique en présence d'un excès d'aldéhydes aromatiques et de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique, comme catalyseur. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant quelques heures (Schéma II).

La détermination de la durée de la réaction est signalée, dans chaque cas, par la formation d'un précipité.

La réaction est contrôlée au moyen d'un suivi chromatographique sur couches minces.

Il est important de préciser que les diimines **3**, obtenues et caractérisées ci-dessous, sont le résultat, d'une impossibilité hétérocyclisation en structure 1,5-benzodiazépine, dans les conditions opératoires choisies.

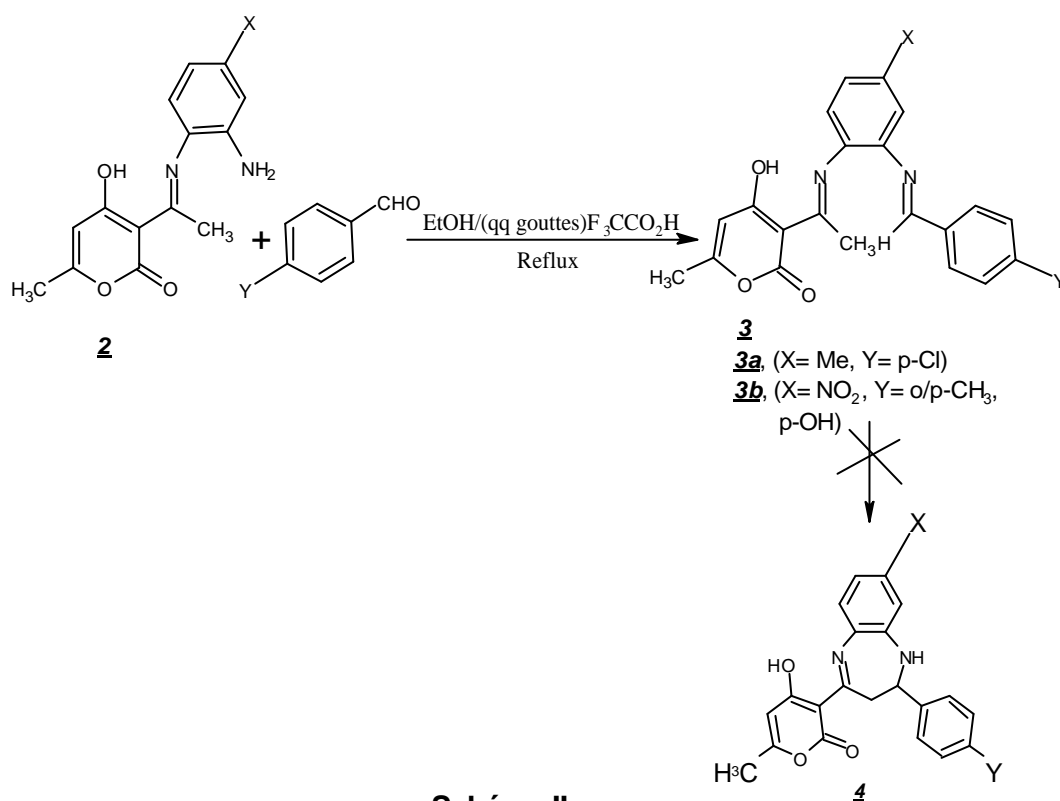


Schéma II

## II-2-2. Caractérisations spectrales des diimines 3 :

Nous résumons les rendements et les points de fusion des composés 3a et 3b ainsi isolés, dans le tableau 4.

**Tableau 4** : propriétés physiques des composés 3a et 3b.

Composé <u>3a</u> , X= CH <sub>3</sub>	Temps de reflux (h)	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
<u>3a</u> <sub>1</sub> , Y= <i>p</i> -Cl	4.5	8	248
Composé <u>3b</u> , X= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Temps de reflux (h)	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
<u>3b</u> <sub>1</sub> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	4	67	114
<u>3b</u> <sub>2</sub> Y= <i>p</i> -OH	5.5	6	177

- **La Résonance Magnétique Nucléaire, RMN <sup>1</sup>H des composés 3 :**

L'existence des pics, des signaux attribuables aux protons des groupements -CH<sub>3</sub> en 3 de l'acétimine et -N=CH de l'imine, d'une part et l'absence de pic du signal de la fonction amine -NH en position 2' dans le cas d'hétérocyclisation, d'autre part, sur le spectre RMN <sup>1</sup>H de chaque série des produits 3a et 3b, montre l'impossibilité d'hétérocyclisation de ces dernières (donc diimines) en structure benzodiazépine 4.

Nous indiquons à titre représentatif, les caractéristiques spectrales RMN <sup>1</sup>H réalisées dans le CDCl<sub>3</sub> à 300 MHz du dérivé 3a<sub>1</sub> sur la figure 1 ci-contre:

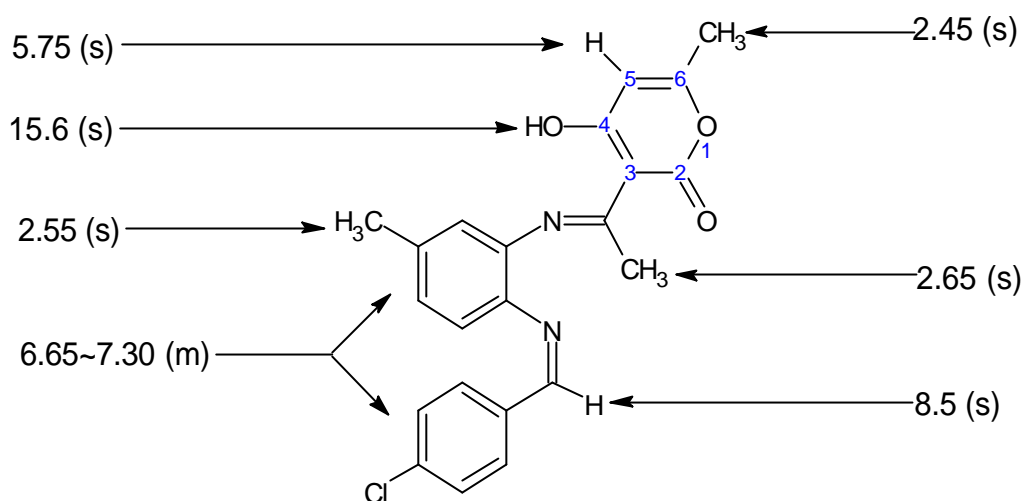


figure 1

**Remarque :** Il est essentiel de mentionner que la position proposée de  $-\text{CH}_3$  sur le cycle benzénique de l'*O*-PDA du dérivé 3a, reste à confirmer par une étude des rayons X.

La non cyclisation de cette structure est confirmée précisément par les remarques suivantes:

- l'existence des signaux attribuables aux protons du groupe méthylique  $-\text{CH}_3$  de l'acétimine en 3 et du CH de l'aldimine respectivement vers 2.65 ppm et 8.50 ppm.
- L'absence des pics correspondants aux protons de l'amine NH et du carbone asymétrique CH en 2' dans la structure benzodiazépine, habituellement observés respectivement vers 6.20 ppm et 5.80 ppm.

Les éléments structuraux des dérivés 3b caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$ , rassemblés dans le tableau 5, s'appuient sur les mêmes arguments que ceux des dérivés 3a.

**Tableau 5** : caractéristiques spectrales, RMH  $^1\text{H}$  des diimines **3b**.

Composé	OH (4)	CH (5)	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> (Acétimine)	CH (Imine)	CH arom
<b><u>3b</u></b> , X=NO <sub>2</sub>	15.60 (1H) s	5.70 (1H) s	2.30 (3H) s	2.45 (3H) s	8.60 (1H) s	6.80 ~8.25 (7H) m
<b><u>3b<sub>1</sub></u></b> , Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	15.70 (1H) s	5.80 (1H) s	2.15 (3H) s	2.40 (3H) s	8.55 (1H) s	6.60~8.00 (7H) m
<b><u>3b<sub>2</sub></u></b> , Y= <i>p</i> -OH	15.70 (1H) s	5.80 (1H) s	2.15 (3H) s	2.40 (3H) s	8.55 (1H) s	6.60~8.00 (7H) m

• **La Résonance Magnétique Nucléaire, RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **3a** et **3b** :**

En RMN  $^{13}\text{C}$ , les pics apparaissant sur le spectre aux environs de 31ppm et 191ppm, facilement attribuables, successivement, au carbone du méthyle de l'acétimine (Imine de l'acide déhydroacétique) et au carbone de l'aldimine (Imine de l'aldéhyde), prouvent que la réaction d'hétérocyclisation n'a pas eu lieu.

L'identification de la diimine **3a<sub>1</sub>** est basée sur le même constat, représenté comme indication sur la figure 2.

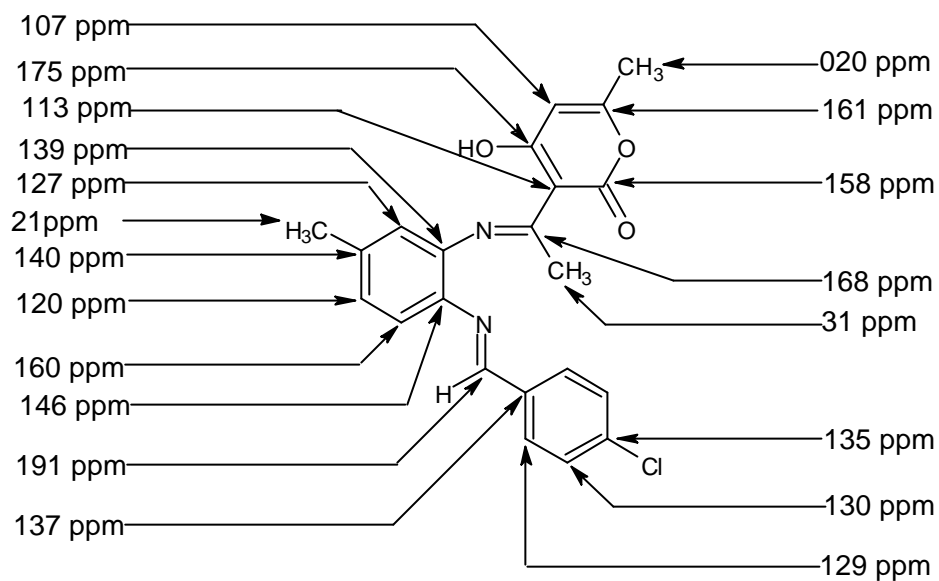


figure 2

Pour les autres dérivés homologues **3b**, leurs caractérisations spectrales par la RMN  $^{13}\text{C}$  en J-modulé à 300 MHz réalisée dans le  $\text{CDCl}_3$ , sont indiquées dans le tableau 6 :

**Tableau 6** : déplacements chimiques des carbones des dérivés **3b**.

Composé <b><u>3b</u></b> X=NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques d (ppm)	
	<b><u>3b<sub>1</sub></u></b> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b><u>3b<sub>2</sub></u></b> Y= <i>p</i> -OH
C <sub>2</sub>	164	149
C <sub>3</sub>	126	097
C <sub>4</sub>	159	197
C <sub>5</sub>	117	113
C <sub>6</sub>	163	152
CH <sub>3</sub> (6)	021	015
CH <sub>3</sub> (Acétimine)	022	017
C (Acétimine)	172	154
CH (Imine)	130	132
C aromatiques	118 -120 -121 -127 -128 - 142 -143 -145 -156 -157	116 -119 -120 -125 -127 - 129 -144 -146 -135 -136

- **Etude par Spectrométrie de Masse:**

Nos résultats sont également confirmés, par la spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70 EV. Nous avons la présence de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> attendu pour chaque structure.

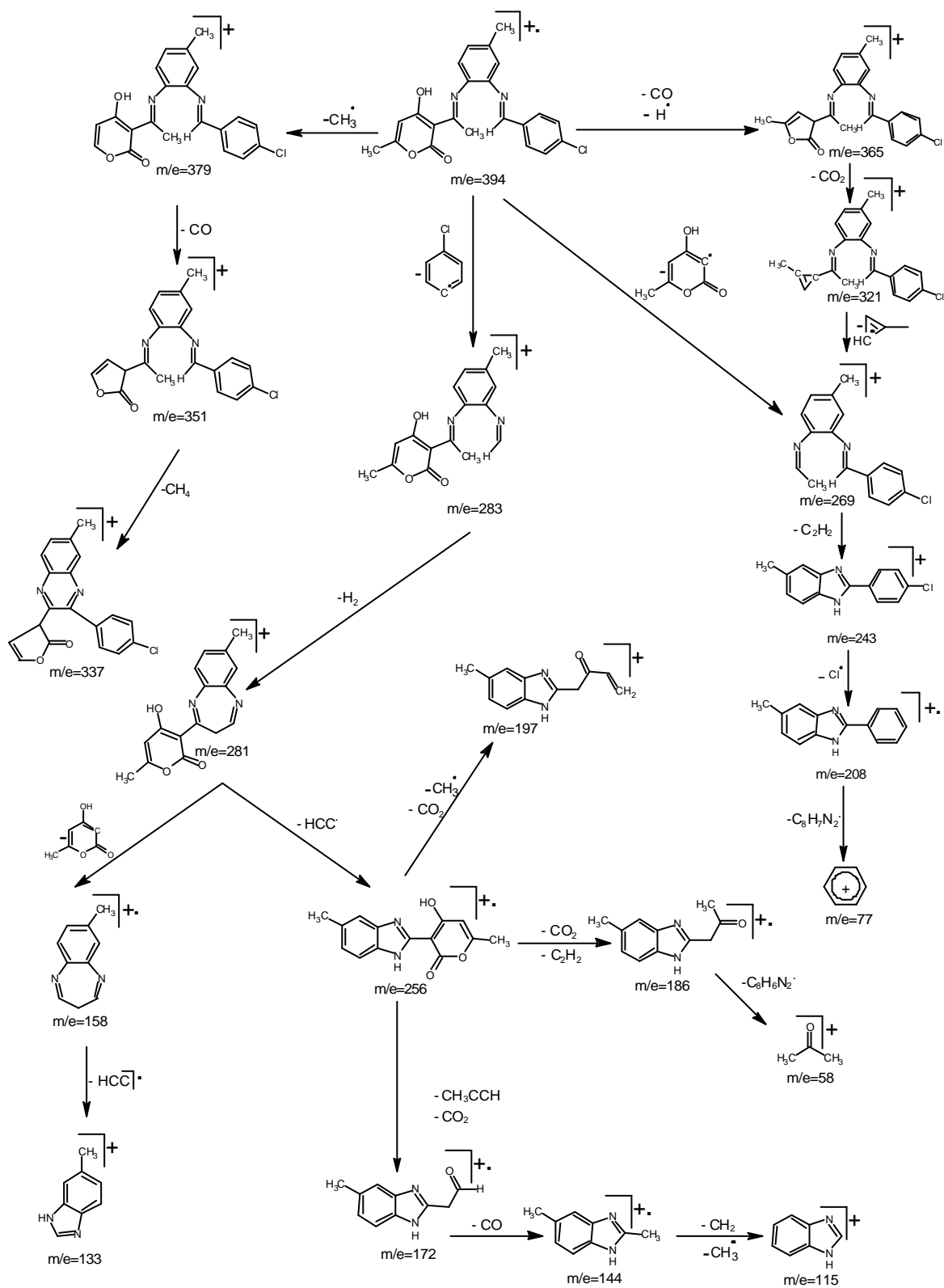


Schéma III : Spectre de masse du composé **3a**,

En ce qui concerne la masse du composé **3a<sub>1</sub>**, nous observons clairement le pic moléculaire à  $m/e=394$ . Il est compatible avec sa formule brute ( $C_{22}H_{19}O_3N_2Cl$ ).

Ce composé se fragmente selon trois voies principales :

- Une déméthylation (élimination d'un radical  $-CH_3\cdot$ ) de la pyrone conduisant à l'ion de masse  $m/e = 379$ .
- Une coupure en a de l'imine de l'ion moléculaire favorise le départ de la pyrone, sous forme d'un radical, pour donner la masse  $m/e = 269$ .
- une coupure en a' de la seconde imine de l'ion moléculaire favorise l'éjection du radical  $C_6H_4Cl\cdot$  pour conduire à la masse  $m/e = 283$ . Cette dernière permet de retrouver la masse  $m/e = 281$ , par le départ d'une molécule d'hydrogène.

En plus, nous avons le pic de base  $m/e = 44$  correspondant au fragment ionique  $CH_3CHO^+$  qui est obtenu par les deux possibilités indiquées sur le schéma III.

Par ailleurs, nous avons également, les différents modes de fragmentations suivants :

- Un départ d'une molécule CO et d'un proton à partir de  $M^+$  conduit à l'ion  $m/e = 365$ . En suite, à partir de l'ion  $m/e = 281$ , nous obtenons les masses  $m/e = 158$  et  $m/e = 133$  successivement par le départ d'un radical pyronyle  $C_6H_6O_3\cdot$  suivant une coupure en a et d'un autre radical  $HCC\cdot$  par la contraction du cycle diazépine.
- L'ion benzimidazole  $m/e = 256$  se décompose, par le départ de  $CO_2$  suivi par l'élimination de la molécule  $CH_3CCH$  pour donner la masse  $m/e = 172$ .
- La présence d'un pic à 186 s'explique par un réarrangement de McLafferty suivi d'un autre réarrangement 1-4 du fragment  $m/e = 256$  en favorisant le départ d'une molécule de dioxyde de carbone  $CO_2$  et d'une molécule d'acétylène  $C_2H_2$ .

La spectrométrie de masse à ionisation chimique par (DCI/NH<sub>3</sub>) du composé **3b<sub>2</sub>** a permis de visualiser le pic moléculaire à 423 dû à la formation de l'ion (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Nous observons aussi sur le spectre, les masses des ions suivants :

- Le pic à 314 est expliqué par une coupure en a de l'imine à partir de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> en favorisant la perte d'un radical de formule C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>·</sup>
- Le fragment ionique m/e= 314 permet d'avoir la masse 299 par une déméthylation (-CH<sub>3</sub><sup>·</sup>) du cycle pyronique. Elle-même amène aux masses des autres fragments comme illustré sur le schéma IV.
- Le fragment ionique doublement protoné (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>·</sup> + H<sub>2</sub>)<sup>+</sup> de masse m/e= 282 est obtenu par la rupture en a de l'imine, en éliminant le radical C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>·</sup>
- La masse m/e= 282 permet d'obtenir l'ion m/e= 234, par le départ du radical NO<sub>2</sub><sup>·</sup>
- La rupture en a de l'imine au départ de l'ion de masse m/e=234 avec élimination du radical C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>·</sup> explique l'existence d'un pic protoné à 144.

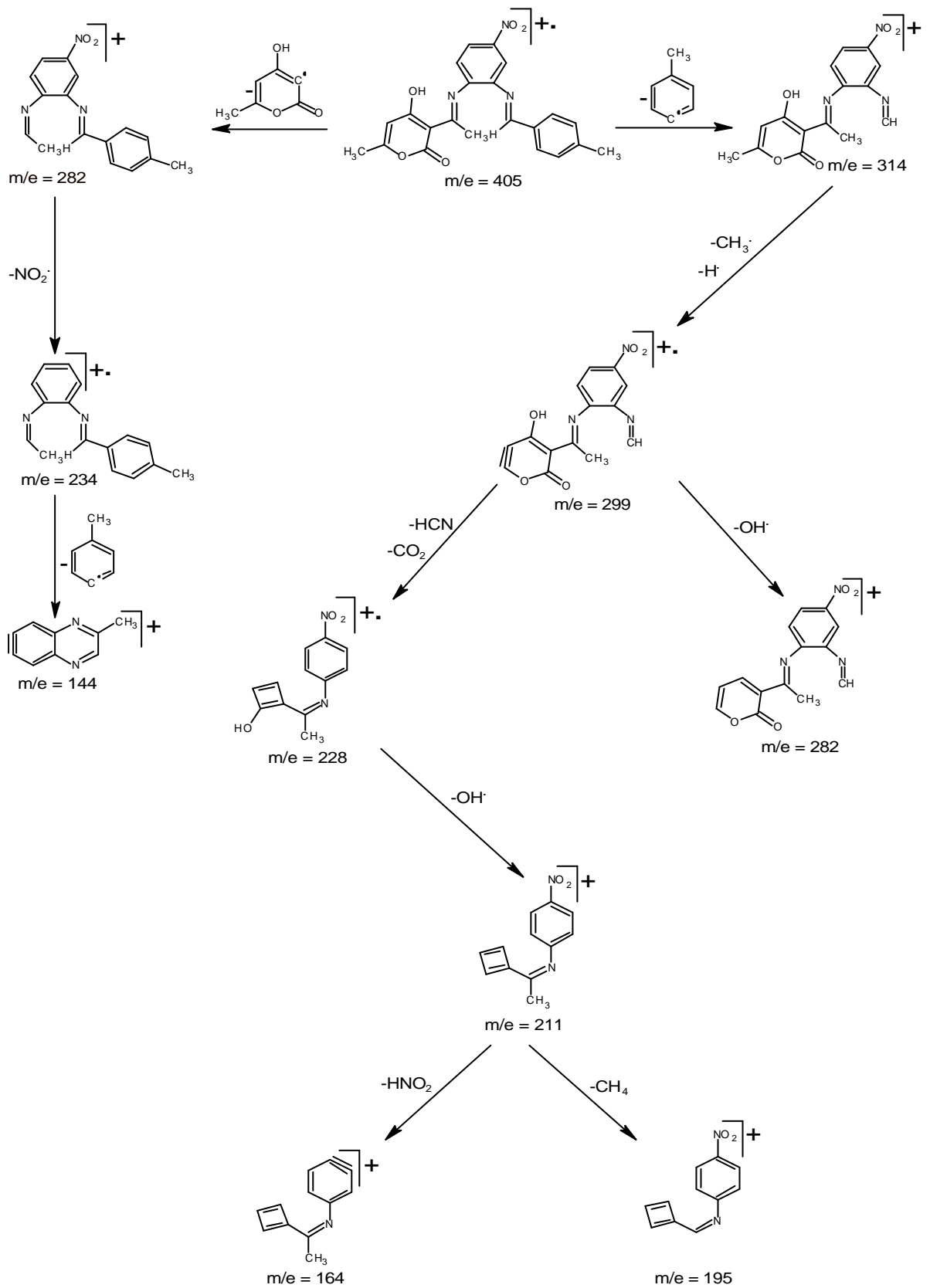


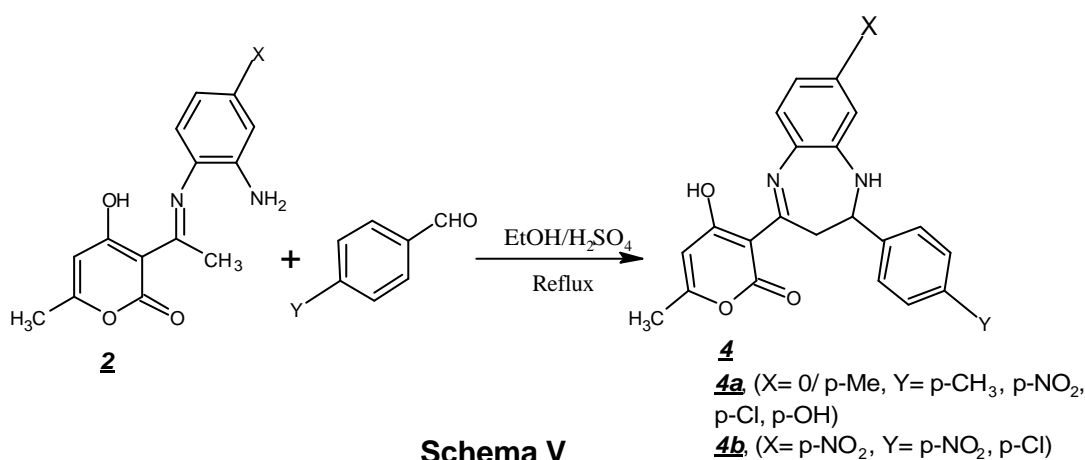
Schéma IV: Spectre de masse du composé **3b<sub>2</sub>**

### II-3. Formation des Pyrano-1,5-benzodiazépines **4** par Cyclisation Intramoléculaire des diimines **3** :

Nous avons repris la réaction en présence de l'acide sulfurique en tant que catalyseur, en remplacement de l'acide trifluoroacétique. C'est-à-dire, l'imine **2**, en présence des aldéhydes aromatiques en excès dans l'éthanol et de quelques gouttes d' $H_2SO_4$ , est porté à reflux durant quelques heures. Dans ce cas, nous avons bien réalisé une réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire des diimines **3** en pyrano-1,5-benzodiazépines **4**, (Schéma V).

L'évolution de cette réaction a été suivie par chromatographie sur couches minces.

Dans certains cas, nous observons la formation d'un précipité, signifiant la fin de la réaction.



#### II-3-1. Caractérisations spectrales des pyrano-1, 5-benzodiazépines **4**:

On regroupe tous les dérivés de structure benzodiazépine **4** avec leurs rendements, leurs points de fusion et le temps de reflux dans le tableau 7 :

**Tableau 7 :** rendements et points de fusion des pyrano-1,5-benzodiazépines **4a**.

<b>Composé</b> <b>4a</b> , X= p-CH <sub>3</sub>	<b>Temps de Reflux (h)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<b>4a<sub>1</sub></b> Y= H	6.5	4	277
<b>4a<sub>2</sub></b> Y= o-CH <sub>3</sub>	0.5	19	194
<b>4a<sub>3</sub></b> Y= p-CH <sub>3</sub>	5	40	313
<b>4a<sub>4</sub></b> Y= p-NO <sub>2</sub>	3.5	9	193
<b>4a<sub>5</sub></b> Y= p-OH	1	79	243
<b>4a<sub>6</sub></b> Y= p-Br.	8	75	270
<b>Composé</b> <b>4b</b> , X=p-NO <sub>2</sub>	<b>Temps de Reflux (h)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<b>4b<sub>1</sub></b> Y= p-NO <sub>2</sub>	3.5	12	> 320
<b>4b<sub>2</sub></b> Y= p-Cl	3	40	118

- **La Résonance Magnétique Nucléaire RMN <sup>1</sup>H des composés 4 :**

Les résultats spectraux de la RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz réalisée dans le CDCl<sub>3</sub>, des produits 4a et 4b sont contenus, respectivement dans les tableaux 8 et 9.

**Tableau 8 :** RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz dans le CDCl<sub>3</sub> des dérivés 4a.

Composé <u>4a</u> X= p-CH <sub>3</sub>	Déplacements Chimiques ? (ppm)		
	<u>4a<sub>2</sub></u> Y= o-CH <sub>3</sub>	<u>4a<sub>4</sub></u> Y= p-NO <sub>2</sub>	<u>4a<sub>6</sub></u> Y= p-Br
CH <sub>3</sub> (6)	2.50	2.08	2.10
CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.40	~	~
CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	2.20	2.27	2.25
CH <sub>2</sub> (3')	2.90	3.64 ~3.80	3.60 ~ 3.75
CH (2')	6.35	5.35	5.15
CH (5)	5.75	5.80	5.80
OH (4)	15.60	15.70	15.50
NH (1')	4.40	6.71	6.10
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	7.15 ~ 7.50	6.70 ~ 7.10	6.80 ~ 7.50
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.70 ~ 7.15	7.60 ~ 8.30	7.50 ~ 8.20

**Tableau 9 :** RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  des dérivés **4b**.

Composé <u><b>4b</b></u> X= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques ? (ppm)	
	<u><b>4b<sub>1</sub></b></u> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<u><b>4b<sub>2</sub></b></u> Y= <i>p</i> -Cl
CH <sub>3</sub> (6)	2.50	2.50
CH <sub>2</sub> (3')	4.35 ~ 4.65	3.35 ~ 3.42
CH (2')	6.35	4.4
CH (5)	5.79	5.80
OH (4)	15.60	15.60
NH (1')	7.30	6.10
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	6.50 ~ 8.60	7.70 ~ 8.60
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.50 ~ 8.60	6.85 ~ 7.70

L'étude par résonance magnétique nucléaire du proton à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  du composé **4a<sub>1</sub>**, pris comme exemple, confirme sans ambiguïté sa structure selon l'attribution des déplacements chimiques exprimés en ppm des différents protons, (figure 3).

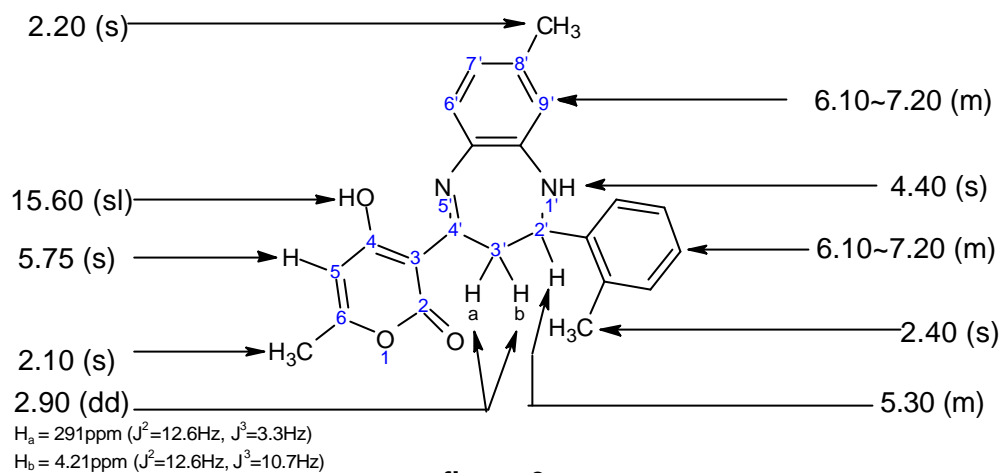


figure 3

Cette structure est particulièrement confirmée par :

- l'absence du signal attribuable aux protons de -CH<sub>3</sub> de l'acétimine habituellement observé dans les diimines de structures **3**, dans le domaine allant de 2.40 ppm à 2.65 ppm.
- l'apparition d'un signal attribuable au proton de la fonction amine NH (1') à 4.40 ppm.
- La manifestation de nouveaux signaux attribuables aux protons, du carbone asymétrique -CH (de multiplicité, m) en 2' et de -CH<sub>2</sub> (de multiplicité, dd) en 3' respectivement à 5.30 ppm et 2.90 ppm.

• La Résonance Magnétique Nucléaire RMN <sup>13</sup>C des composés 4 :

Les produits 4a et 4b ont été caractérisés par RMN <sup>13</sup>C à 300 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>. Les résultats de cette analyse (RMN <sup>13</sup>C) sont répertoriés dans les deux tableaux 10 et 11.

**Tableau 10** : Caractéristiques spectrales RMN <sup>13</sup>C à 300 MHz/ CDCl<sub>3</sub> des dérivés 4a.

Composé <u>4a</u> X= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	Déplacements Chimiques δ (ppm)		
	<u>4a<sub>2</sub></u> Y= <i>o</i> -CH <sub>3</sub>	<u>4a<sub>4</sub></u> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<u>4a<sub>6</sub></u> Y= <i>p</i> -Br.
C <sub>2</sub>	171	172	184
C <sub>3</sub>	91	77	073
C <sub>4</sub>	186	171	172
C <sub>5</sub>	107	108	114
C <sub>6</sub>	175	152	164
CH <sub>3</sub> (6)	19	020	020
CH <sub>2</sub> (3')	36	037	037
C <sub>4'</sub>	183	098	147
CH (2')	63	065	052
C aromatiques	121 -122 -123 -125 - 126 -127 -128 -130 - 131 -133 -135 -139	121 -123 -124 -125 - 126 -128 -130 -131 - 138 -142	120 -121 -123 -128 - 130 -132 -133 -139 - 141 -144

**Tableau 11** : Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  à 300 MHz/  $\text{CDCl}_3$  des dérivés **4b**.

Composé <b><u>4b</u></b> X= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques d (ppm)	
	<b><u>4b<sub>1</sub></u></b> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b><u>4b<sub>2</sub></u></b> Y= <i>p</i> -Cl
C <sub>2</sub>	147	180
C <sub>3</sub>	096	099
C <sub>4</sub>	154	177
C <sub>5</sub>	119	115
C <sub>6</sub>	145	161
CH <sub>3</sub> (6)	015	19.08
CH <sub>2</sub> (3')	047	048
C4'	149	155
CH (2')	078	089
C aromatiques	113 -118 -124 -125 -129 - 130 -133 -135 -137 -143	112 -119 -120 -129 -130 - 132 -138 -152 -144 -147

L'examen de la résonance magnétique nucléaire du carbone en spin *J*-modulé du composé **4a<sub>2</sub>** est bien en accord avec sa structure proposée. Ce résultat est prouvé notamment par l'apparition des pics affectés aux carbones en positions 4', 2' et 3' respectivement à 183 ppm, 63 ppm et 36 ppm comme représenté sur la figure 4.

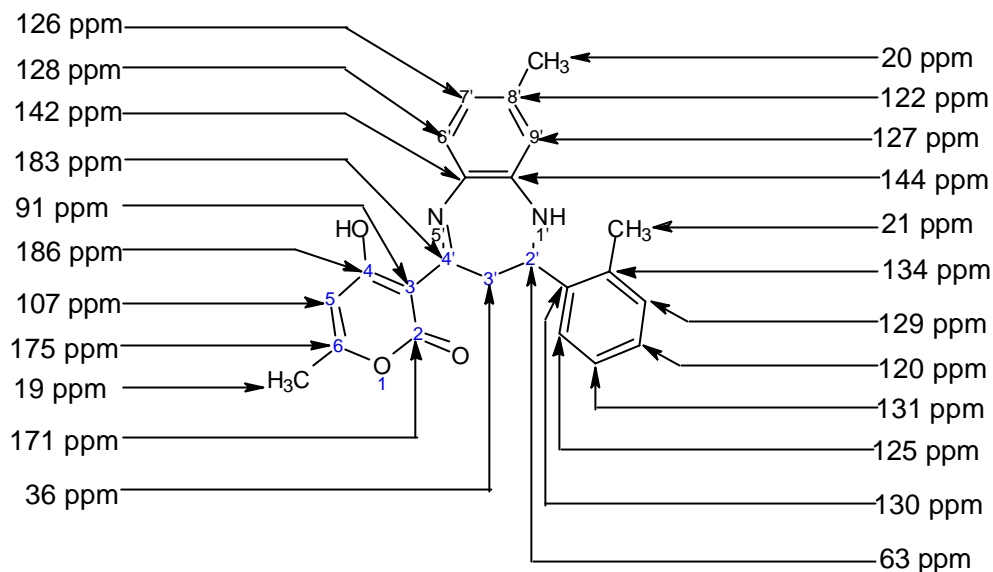
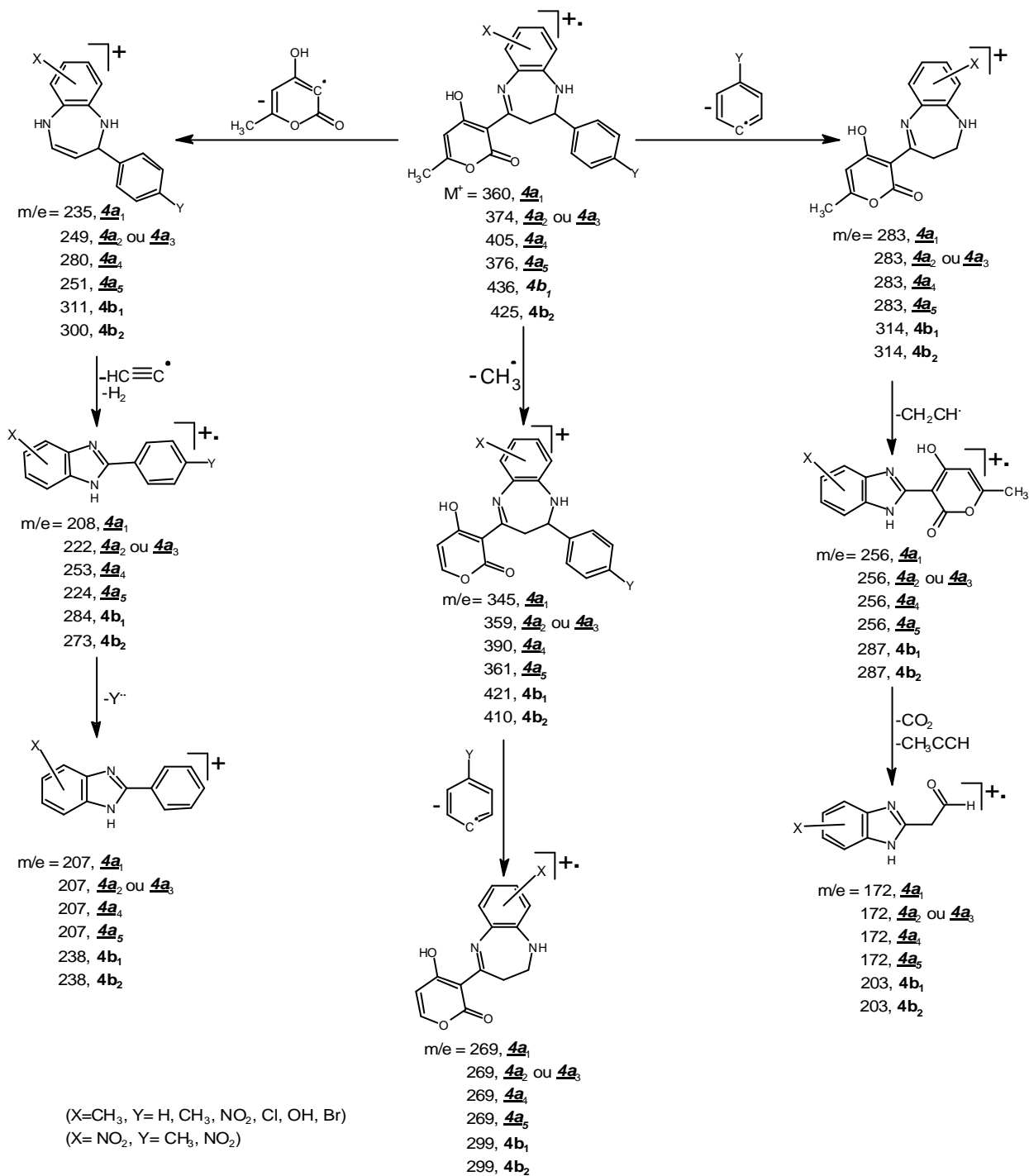


FIGURE 4

- **Etude par Spectrométrie de Masse des composés 4 :**

Nous avons, étudié les dérivés 4a par spectrométrie de masse, afin de confirmer leurs structures et élucider leurs principales voies de décomposition. On observe sur tous les spectres le pic de l'ion moléculaire  $M^{+}$ . L'étude de ces spectres a montré une homogénéité dans la majorité des fragmentations, bien que le profil d'intensité des ions varie d'un dérivé à un autre.

Les principaux modes de fragmentation peuvent être illustrés par le schéma VI.



**Schéma VI:** les différents modes de fragmentations des pyrano-1,5-benzodiazépines

Concernant le composé 4a<sub>2</sub>, on observe le pic moléculaire M<sup>+</sup> à 374. Il présente également, le pic de base sur ce spectre.

L'examen du spectre (schéma VII), nous a permis de retrouver les fragmentations principales observées à partir de l'ion moléculaire.

- la contraction de la structure benzodiazépine en ion benzimidazole stable de masse m/e = 256, en perdant successivement les deux radicaux C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>·</sup> et CH<sub>2</sub>CH<sup>·</sup>.
- L'éjection d'un radical de formule C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>·</sup> suivi par le départ du radical HCC<sup>·</sup> et d'une molécule d'hydrogène conduit à un autre fragment caractéristique benzimidazole de masse m/e = 222.
- Une déméthylation à partir du cycle pyronique aboutit à la masse m/e = 359. Celle-ci perd le radical phénylique C<sub>7</sub>H<sub>6</sub><sup>·</sup> pour conduire à la masse 269.
- La soustraction d'une molécule dioxyde CO<sub>2</sub> et de propyne CH<sub>3</sub>CCH à partir de la masse 256 amène à une masse correspondant à l'ion m/e= 172. Cette dernière permet d'obtenir le fragment de masse m/e= 44 par élimination du radical C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub><sup>·</sup>.

L'interprétation du reste des pics du spectre, est décrite sur le schéma VII.

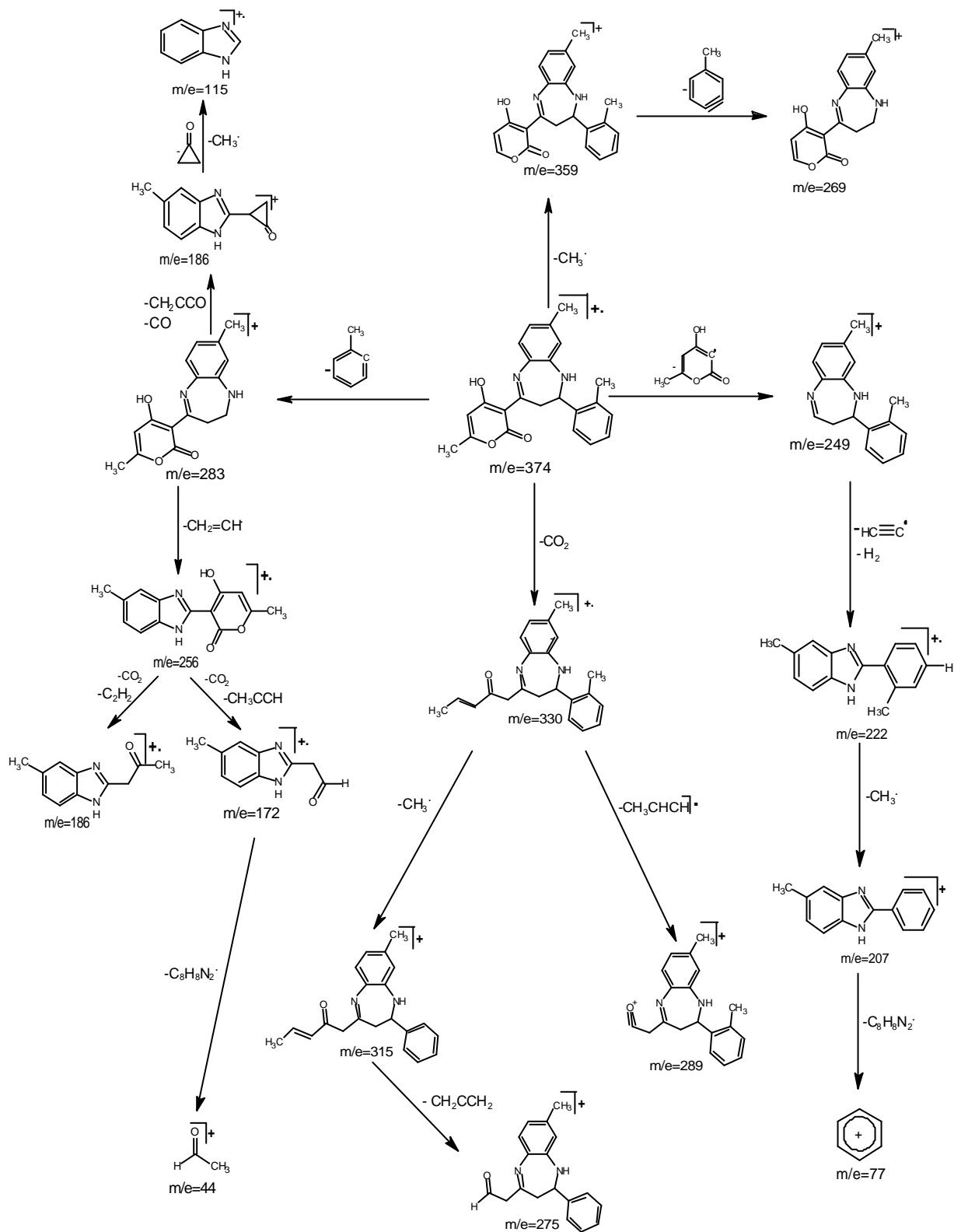


Schéma VII: Spectre de masse du composé **4a<sub>2</sub>**

L'un des inconvénients de la spectrométrie de masse en impact électronique (EI), est que le signal du pic moléculaire est parfois très faible ou inexistant ; comme dans la majorité des esters par exemple. Les techniques d'ionisation chimique permettent alors de pallier à ces inconvénients. C'est pour cette raison, l'étude spectrométrique de masse des composés 4a<sub>4</sub>, 4a<sub>6</sub> et 4b<sub>2</sub> effectuée dans le mode d'ionisation chimique par (DCI/NH<sub>3</sub>) a permis d'observer particulièrement les pics suivants :

- (M-1) correspondant à la déprotonation de la molécule.
- (M+1) résultant de la protonation de la molécule. Ce phénomène est particulièrement fréquent dans les alcools et les amines.
- (M+2) double protonation.
- (M+18) qui du à l'ajout (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

A défaut de disponibilité des moyens d'analyses, les composés 4a<sub>3</sub> et 4a<sub>5</sub> n'ont été caractérisés que par spectrométrie de masse.

Sur la base des résultats obtenus, en particulier, le mode de fragmentation de leur homologues, identifiés quant à eux par la RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Nous pouvons conclure, que ces dérivés 4a<sub>3</sub> et 4a<sub>5</sub> ont une structure 1,5-benzodiazépine et proposer par conséquent un schéma de fragmentation cohérent et du même type que leur homologue. (Schémas VIII et IX).

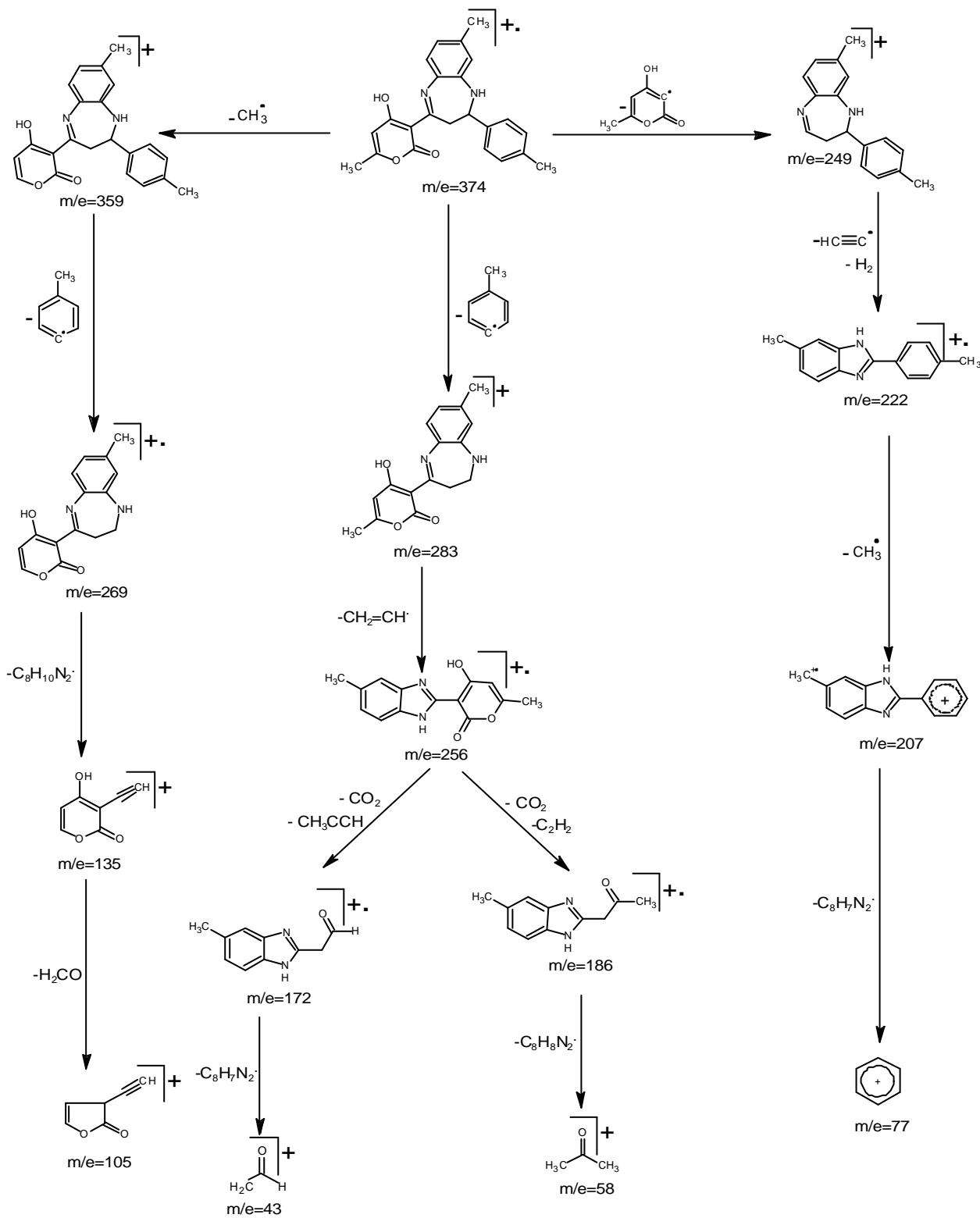


Schéma VIII: Spectre de masse du composé **4a<sub>3</sub>**

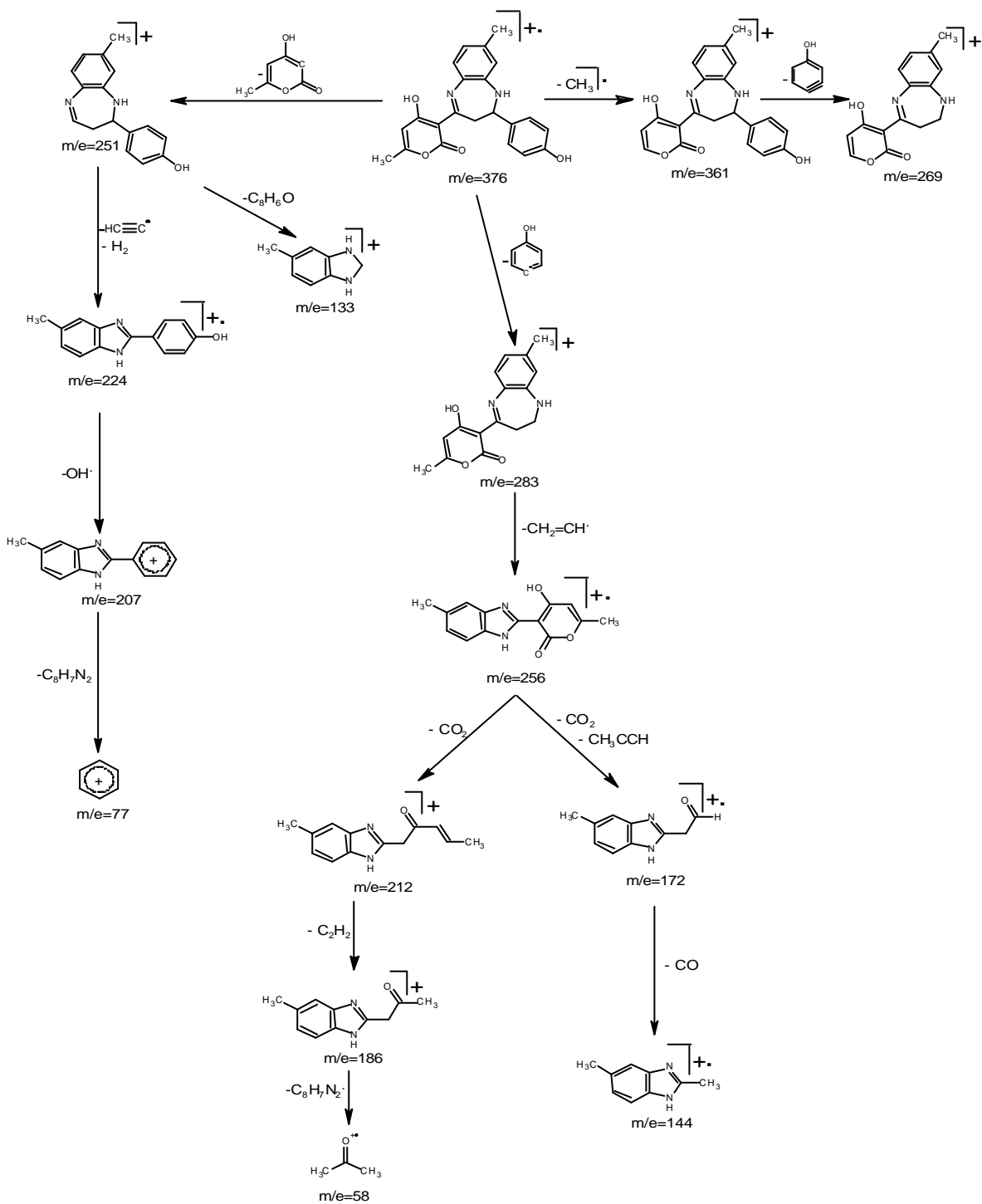


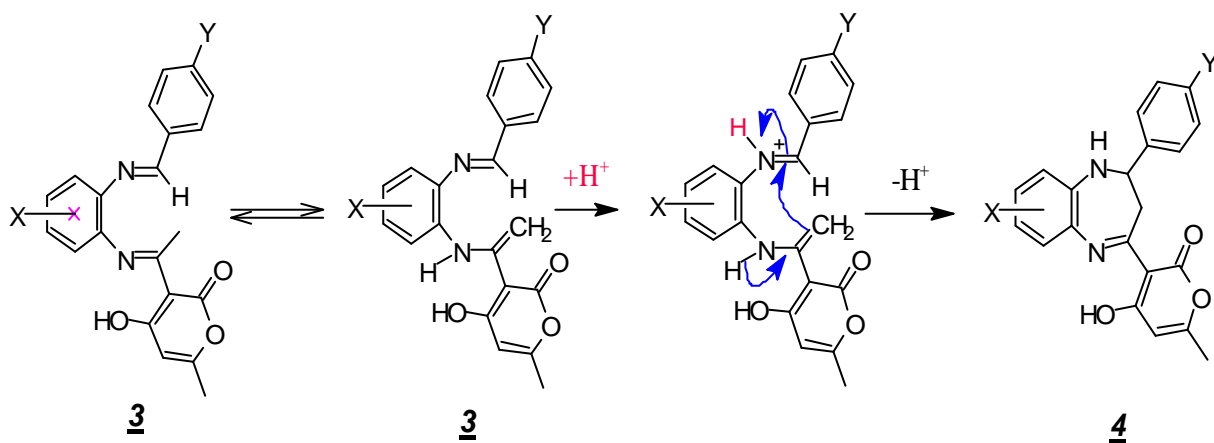
Schéma IX: Spectre de masse du composé **4a<sub>5</sub>**

### Mécanisme réactionnel :

Les protons du  $-CH_3$  du groupement imine (Acétimine = Imine de l'acide déhydroacétique) sont mobiles par hyperconjugaison. Donc, il est possible d'imaginer une cyclisation, sur ce site.

Par conséquent, le mécanisme probable, se fait par interaction entre l'extrémité Aldiminium (Imine de l'aldéhyde) d'une part et la fonction énamine d'autre part.

Compte tenu de la catalyse acide mise en jeu, l'imine est protonée et peut subir une heterocyclisation avec la fonction énamine de l'Acétimine pour former le composé **4** du motif benzodiazépine selon le schéma qui suit :



## II-4. Conclusion :

Au cours de ce travail, nous avons montré que l'acide déhydroacétique et l'ortho-phénylènediamine deux produits commerciaux et bon marché, réagissent pour donner la monoimine 2a (Acétimine) correspondante dans des conditions simples et douces, avec de bons rendements. Leurs caractérisations indiquent que la réaction de condensation est préférentielle sur le carbone de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique en conformité avec la littérature [52].

L'utilisation de la fonction amine résiduelle du composé 2a nous a permis d'accéder à un motif 1, 5-benzodiazépine porteur d'un résidu pyronique, dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Lors de nos essais de préparation des pyrano-1,5-benzodiazépines 4a et 4b ; en catalysant le milieu réactionnel par quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique et au bout de six heures de reflux, nous avons remarqué la formation des diimines 3a et 3b. Par contre en présence de l'acide sulfurique, nous avons pu isoler les structures 4a et 4b avec un temps de reflux meilleur et dans des conditions opératoires relativement faciles.

Il est essentiel de mentionner, que le temps de la réaction est fonction de l'effet électronique des substituants X, dont le temps de la réaction varie proportionnellement avec le pouvoir attracteur d'électron et inversement avec le pouvoir donneur.

Nous avons clairement confirmé la structure 3 par les différentes techniques d'analyse.

Le catalyseur, acide trifluoroacétique, n'a aucun effet sur l'hétérocyclisation des diimines 3 dans les conditions choisies. Peut être, qu'il fallait jouer sur les paramètres suivants : la température, le temps de réaction et le solvant utilisé.

# CHAPITRE III

**Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazepines à partir de l'Acide  
Déhydroacétique Hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>**

## Introduction

Ce chapitre reprend les résultats et les conclusions du chapitre II et les applique à la synthèse de la même structure 1,5-benzodiazépine à partir de l'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

### III-1. Action de l'ortho-phénylènediamine différemment substituée sur le DHA hydrogéné 5 :

Différentes conditions opératoires ont été employées pour étudier l'hydrogénation catalytique du DHA [**53**, **54**]. Nous avons réalisé dans notre laboratoire la réduction sélective du DHA 1 (hydrogénation de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) pour former le dérivé 5 avec de bon rendement (Rt= 95%) au bout de 24 heures à température ambiante et sous une pression d'hydrogène de 6 bars (schéma I).

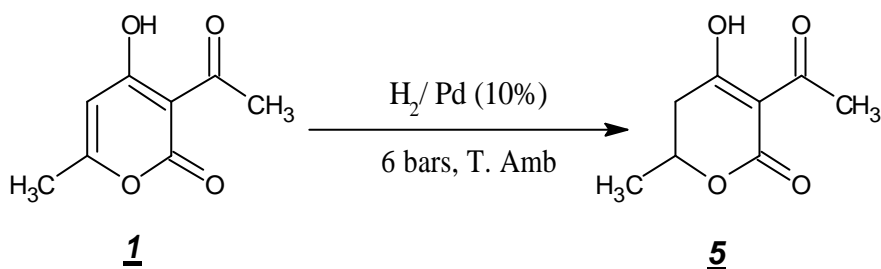
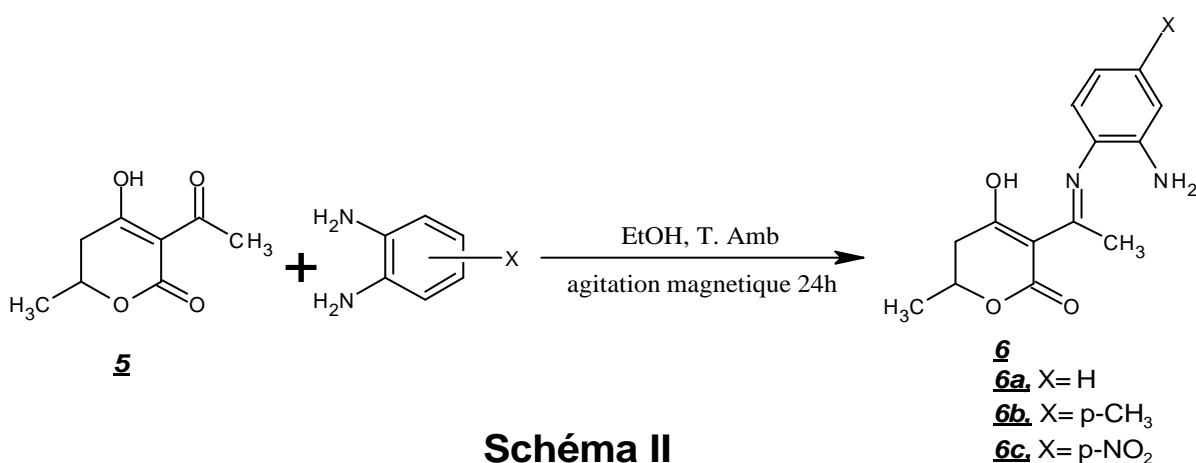


Schéma I

Il nous a paru intéressant d'utiliser l'homologue du DHA 5 (3-acétyl-5,6-dihydro, 4-hydroxy, 6-méthyl, 2-pyrone = DHA hydrogéné en C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) comme précurseur des structures 1,5-benzodiazépine d'une part, et de comparer sa réactivité vis-à-vis de l'O-PDA diversement substituée par rapport au DHA d'autre part.

On soumet, sous agitation magnétique, le 3-acétyl-5,6-dihydro, 4-hydroxy, 6-méthyl, 2-pyrone **5** et l'*O*-PDA différemment substituée, en quantité équimolaire, dans l'éthanol pendant 24 heures. Nous obtenons dans chaque cas, le produit **6** sous forme d'un solide (schéma II).

La structure **5** présente trois fonctions principales (Cétone, Énol et Ester) qui peuvent interagir avec l'amine  $\text{-NH}_2$ .



**Schéma II**

### III-1-1. Caractérisations spectrales des Mono-imines 6:

Le tableau 1 ci-dessous, résume les propriétés physiques (rendement, Pf...) du composé 6.

**Tableau 1** : propriétés physiques du composés 6.

Composé <u>6</u>	<u>6a</u> X= H	<u>6b</u> X= p-CH <sub>3</sub>	<u>6c</u> X= p-NO <sub>2</sub>
Temps de réaction (h)	24	24	24
Rendement (%)	65	70	65
Point de fusion (°C)	120	134	196

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du proton, RMN <sup>1</sup>H :**

L'étude par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H à 200 MHz des composés 6 réalisée dans différents solvants a permis de relever les résultats spectroscopique répertoriés dans le tableau 2.

**Tableau 2:** données RMN  $^1\text{H}$  des composés (6a/  $\text{CDCl}_3$ , 6b et 6c/  $\text{DMSO}$ )

Composé	d (ppm)	Nombre de H	Multiplicité	Attribution
<u>6a</u> ( $X = \text{H}$ )	1.40	3H	d ; (J = 6 Hz)	$\text{CH}_3$ en 6
	2.40	3H	s	$\text{CH}_3$ (acétimine)
	2.50	2H	m	$\text{CH}_2$ en 5
	4.50	1H	m	CH en 6
	3.55	2H	s	$\text{NH}_2$
	6.80 -7.25	4H	M	$\text{C}_6\text{H}_4$
	15.60	1H	s	OH
<u>6b</u> ( $X = p\text{-CH}_3$ )	1.34	3H	d ; (J = 6.23 Hz)	$\text{CH}_3$ en 6
	2.21	3H	s	$\text{CH}_3$ (acétimine)
	2.32	3H	s	$\text{CH}_3$ (arom.)
	2.53	2H	m	$\text{CH}_2$ en 5
	4.48	1H	m	CH en 6
	5.17	2H	s	$\text{NH}_2$
	6.63 - 6.89	3H	M	$\text{C}_6\text{H}_3$
15.6	1H	s	OH	
<u>6c</u> ( $X = p\text{-NO}_2$ )	1.42	3H	d ; (J = 6.3 Hz)	$\text{CH}_3$ en 6
	2.37	3H	s	$\text{CH}_3$ (acétimine)
	2.52	2H	m	$\text{CH}_2$ en 5
	4.57	1H	m	CH en 6
	4.69	2H	s	$\text{NH}_2$
	7.20 -7.32	3H	M	$\text{C}_6\text{H}_3$
	15.6	1H	s	OH

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du carbone, RMN  $^{13}\text{C}$  :**

Les éléments relevés en RMN  $^{13}\text{C}$  confirment la structure 6.

On observe particulièrement la disparition du pic C=O de l'acétyle en position 3 habituellement observé à 202 ppm [55] et l'apparition d'un pic aux environs de 175 ppm compatible avec le carbone de l'imine en 3. Les autres pics ne subissent pas de déplacement notable par rapport à la référence où X = H.

Les déplacements chimiques relatifs à chaque carbone sont donnés sur la figure 1.

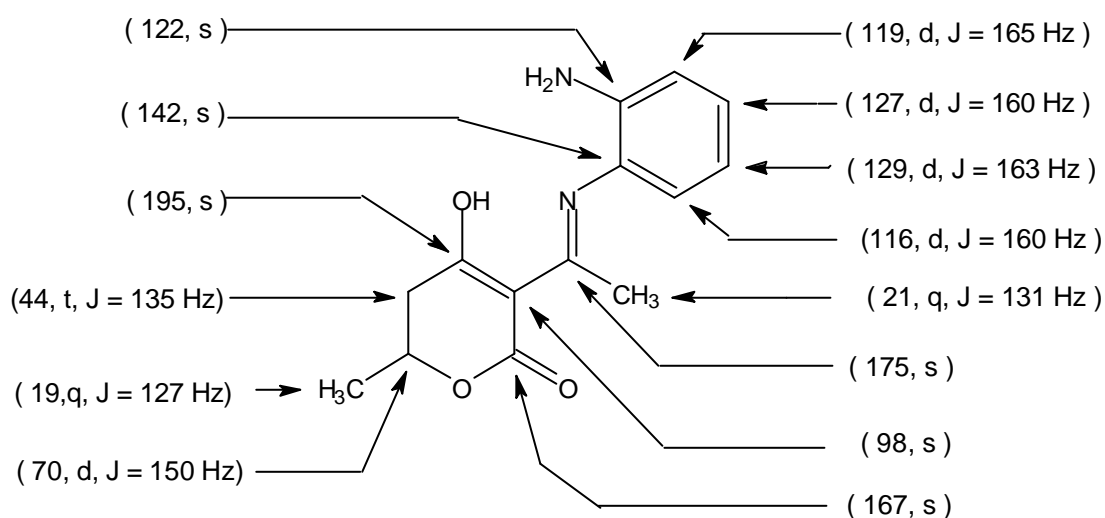


figure 1

- **La Spectrophotométrie Infra Rouge, IR :**

Sur tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr, apparaît un signal de fréquence à environ  $3400\text{ cm}^{-1}$ , sous forme d'une bande large, attribuable au OH en position 4 du cycle pyronique. Dans la zone des amines primaires, deux signaux de fréquences des vibrations symétrique et antisymétrique à  $3370\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  et un autre signal dans une bande intense à  $1700\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$  attribuable à la fonction imine. Les différentes fréquences des bandes d'absorption des principaux groupes, exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  des produits **6a** et **6b**, sont notées dans le tableau 3.

**Tableau 3:** Infra rouge dans des pastilles en KBr des dérivés **6a** et **6b**:

composé	$\nu_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$	Attribution
<b><u>6a</u></b> X= H	3390	OH
	3350 ~ 3300	NH <sub>2</sub>
	1690	C=O
	1665	C=N
<b><u>6b</u></b> X= CH <sub>3</sub>	3380	OH
	3360 ~ 3300	NH <sub>2</sub>
	1685	C=O
	1660	C=N

### III-2. Formation des diimines 7a:

On utilise le même protocole expérimental décrit dans le chapitre II sauf que cette fois-ci, nous changeons le DHA 1 par son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 5 comme il est mentionné sur le schéma III ci-après.

Il est intéressant de réutiliser l'acide trifluoroacétique, comme catalyseur, dans nos tentatives de cyclisation des imines 6b en présence d'aldéhydes aromatiques.

Les résultats obtenus, nous permettent éventuellement de généraliser, le constat de l'effet du catalyseur acide. Pour cela, nous n'avons réalisé qu'un seul essai.

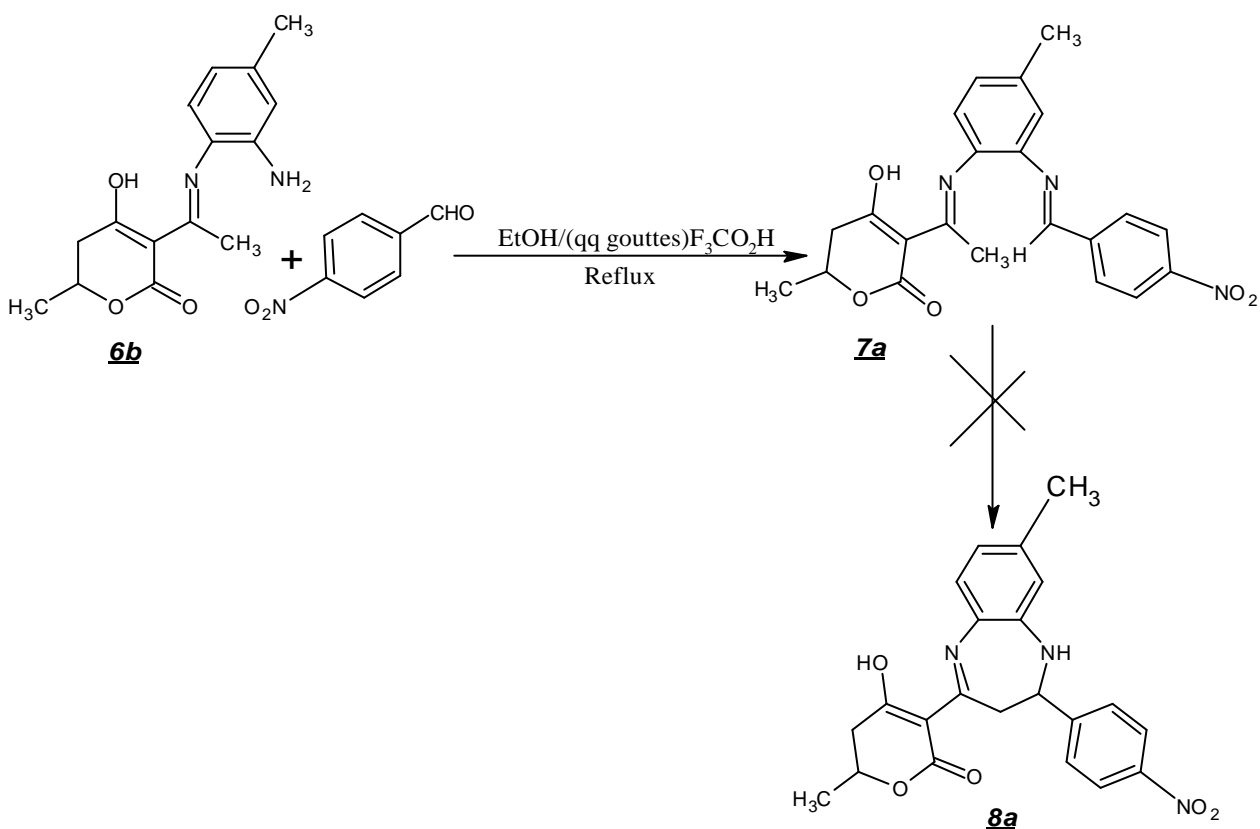


Schéma III

### III-2-1. Caractérisations spectrales des diimines 7a:

Nous rassemblons dans le tableau 4, les propriétés physiques suivantes du composé 7a.

Tableau 4 : données physiques du composé 7a.

<u>7a</u>	temps de reflux (h)	rendement (%)	point de fusion (°C)
	2	55	127

- La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN  $^1\text{H}$  :

L'étude de la RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le DMSO  $d_6$  de la diimine 7a a permis d'attribuer les déplacements chimiques des différents protons, comme indiqués sur la figure 2.

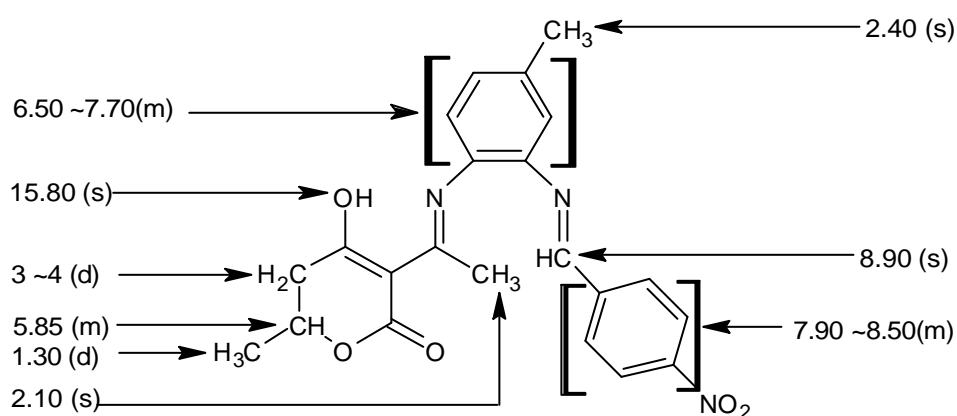
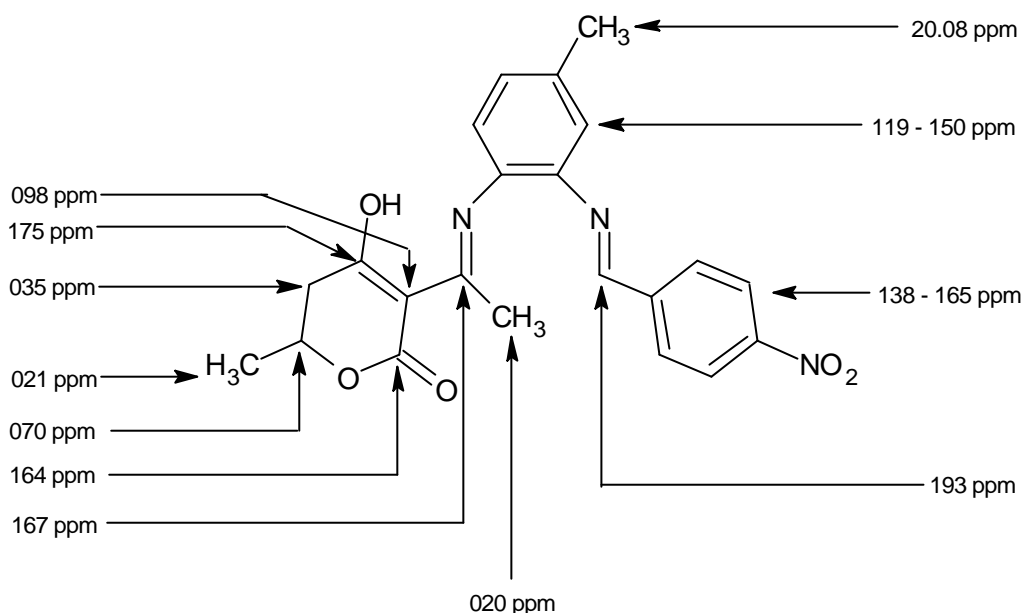


figure 2

Tous les signaux attribuables aux protons des différents groupements chimiques sont en conformité avec cette structure.

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone, RMN  $^{13}\text{C}$  :**

Sur la base des données du spectre, RMN  $^{13}\text{C}$  en spin  $-J$  modulé, nous reportons sur la figure 3, les déplacements chimiques ( $\delta$  en ppm) des différents carbones du composé **7a**.



**figure 3**

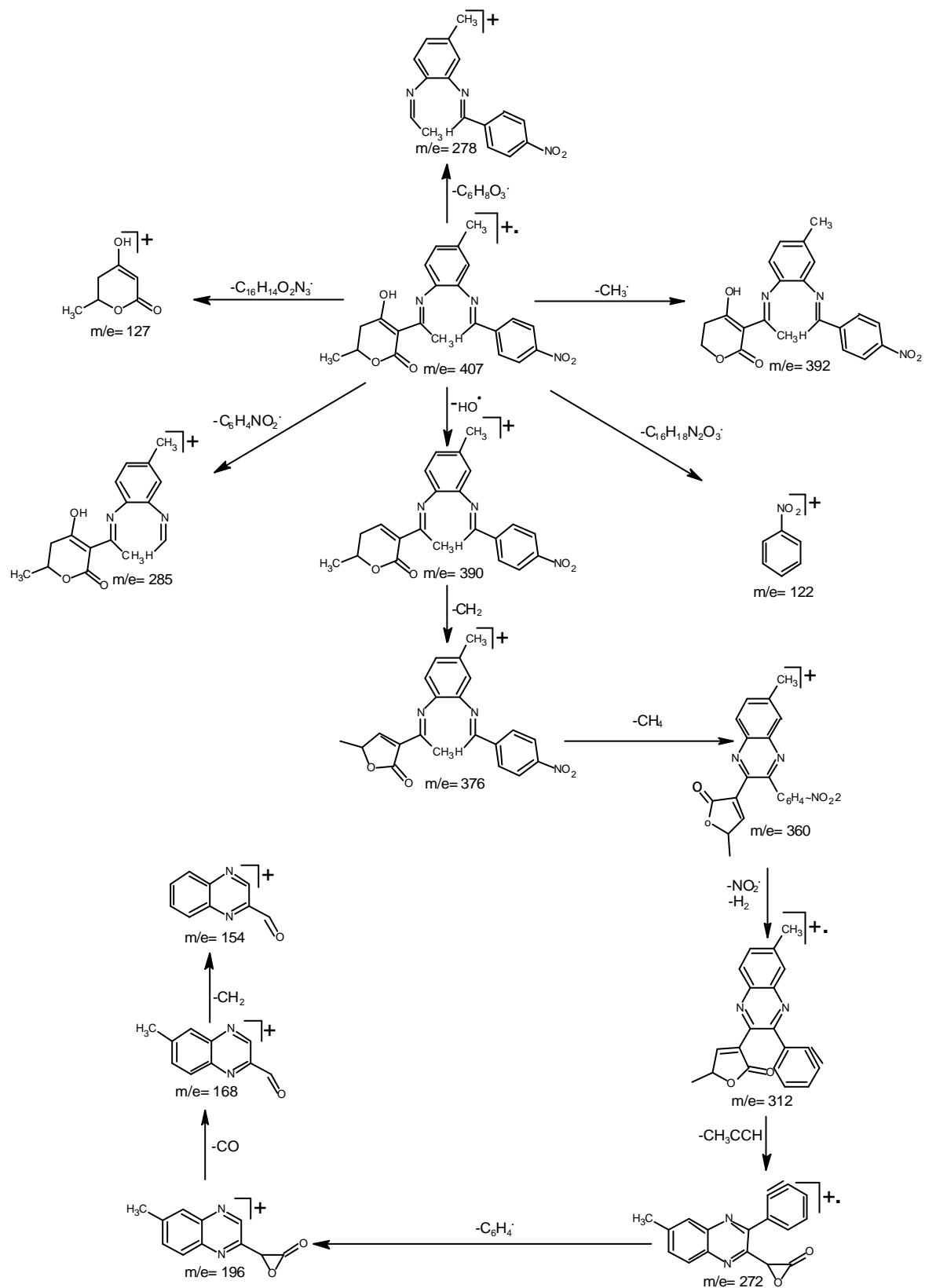
L'identification de tous les pics permet de confirmer la structure proposée. En particulier ; la présence du pic à 193 ppm attribuable facilement au carbone de l'imine (figure 3). Cela s'explique par la condensation du groupement amine libre dans **6b** sur l'aldéhyde aromatique avec un effet nul de cyclisation dans les conditions opératoires imposées.

- **Etude par Spectrométrie de Masse :**

L'étude spectrométrique conforte les résultats de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et confirme les conclusions des études de fragmentations des benzodiazépines et diazépines, établies dans notre laboratoire [**8a**, **8b** et **56**]. Puisque nous n'observons pas, sur les spectres de masse des composés **7**, l'élimination du radical  $\text{CH}_2=\text{CH}^\cdot$ , qui correspond à la contraction du cycle à sept chaînons (diazépine) en un cycle à cinq chaînons (imidazole).

Les constats essentiels de fragmentations dans ce type de structure sont :

- Les coupures en a des imines, forment les ions de masses  $m/e = 278, 285, 122$  et  $127$ .
- L'élimination de  $-\text{CH}_3^\cdot$  en a de l'imine, après contraction du cycle pyronique, favorise la formation de l'ion quinoxaline  $m/e = 360$ .



**Schéma IV:** spectre de masse du composé **7a**

### III-3. Conclusion :

Nous pouvons dire que la présence de l'acide trifluoroacétique comme catalyseur dans la réaction :

- Intervient dans l'activation du carbonyle de l'aldéhyde afin de faciliter son interaction avec le groupement nucléophile  $\text{NH}_2$ .
- Il est évident que cette interaction ( $\text{CHO} \cdots \text{NH}_2$ ) est possible, mais avec un temps de réaction plus lent.
- La catalyse de la diimine **7a** par cet acide, ne permet pas la cyclisation intramoléculaire en structure benzodiazépine **8a**.
- Compte tenu de la température d'ébullition de l'acide trifluoroacétique à environ  $75^\circ\text{C}$  (donc plus volatile que le solvant de la réaction, l'éthanol) le rend, peut être, un mauvais catalyseur dans ces conditions. Il faudra penser aux paramètres suivants : la température, le temps de réaction et les propriétés du solvant de la réaction.

### III-4. Formation des Pyrano-1,5-benzodiazepines par Cyclisation Intra – moléculaire des diimines :

Dans les mêmes conditions opératoires que le DHA, l'utilisation de l'acide déhydroacétique hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> conduit aux composés benzodiazépines de structure **8a**. Mais, avec un temps de reflux pratiquement deux fois plus lent que celui du DHA.

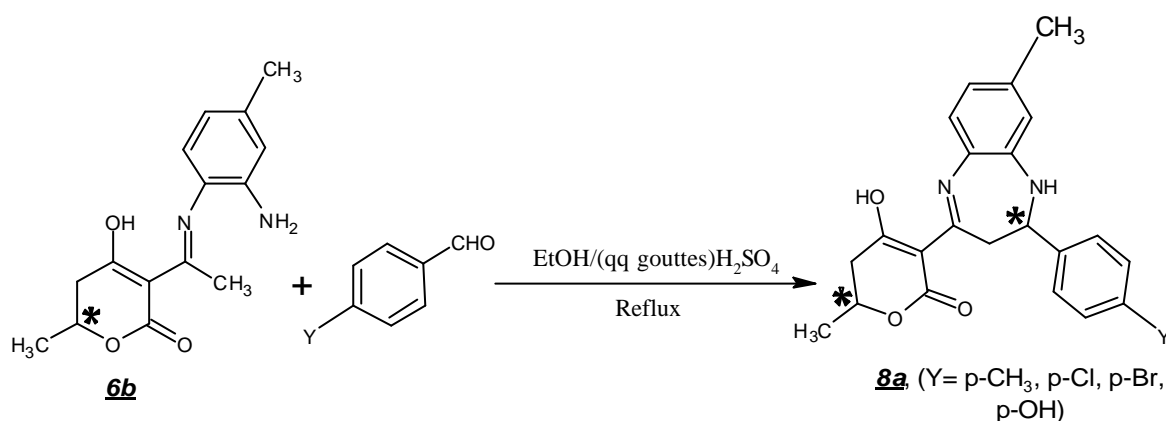


Schéma V

#### III-4-1. Caractérisations spectrales des pyrano-1, 5-benzodiazépines **8a** :

Cette réaction d'hétérocyclisation est intéressante, parce qu'elle permet d'obtenir des couples de diastéréoisomères, engendrés par la formation de deux carbones asymétriques en position 6 et 2' dans la structure **8a**.

La réaction donne lieu, dans chacun des cas étudiés, à des rendements satisfaisants.

Sur le tableau 5, sont résumés les données de tous les dérivés de type **8a**.

**Tableau 5** : propriétés physiques du dérivé  $\delta a$ .

<b>Composé</b> <u><math>\delta a</math></u> , X= p-CH <sub>3</sub>	<b>Temps de reflux</b> (h)	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<u><math>\delta a_1</math></u> Y= p-CH <sub>3</sub>	15	73	159
<u><math>\delta a_2</math></u> Y = p-Cl	14	72	158
<u><math>\delta a_3</math></u> Y = p-OH	13	77	168
<u><math>\delta a_4</math></u> Y = p-Br	12	75	98

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN <sup>1</sup>H :**

Sur les spectres de la résonance magnétique nucléaire du proton, réalisées à 300 MHz dans le DMSO d<sub>6</sub>, nous relevons les signaux caractéristiques de la structure  $\delta a$ . Ces spectres diffèrent légèrement, par le déplacement chimique, selon la nature, des substituants c'est-à-dire suivant leur effet électronique.

Nous avons l'apparition des signaux caractéristiques suivants :

- Un multiplet, correspondant aux deux protons méthyléniques en position 5 dans un intervalle variant entre 2 et 3 ppm.
  - Deux multiplets, attribuables aux protons en position 6 et 3' respectivement aux environs de 4 ~ 5 ppm et 3 ~ 4 ppm.
  - Deux doublets, compatibles avec le proton asymétrique –CH du cycle diazépine en 2' dans un domaine compris entre 4 ~ 6 ppm.
- Les résultats spectroscopiques de la RMN <sup>1</sup>H des dérivés  $\delta a$ , sont consignés dans le tableau 6.

**Tableau 6** : données spectrales de la RMN <sup>1</sup>H des composés  $\delta a$ .

Composé <u><math>\delta a</math></u>	Déplacements Chimiques d (ppm)			
	<u><math>\delta a_1</math></u> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<u><math>\delta a_2</math></u> Y= <i>p</i> -Cl	<u><math>\delta a_3</math></u> Y= <i>p</i> -OH	<u><math>\delta a_4</math></u> Y= <i>p</i> -Br
CH <sub>3</sub> (6)	1.30 ~ 1.20*	1.30 ~ 1.25*	1.35 ~ 1.25*	1.30 ~ 1.20*
CH <sub>2</sub> (3')	3.90	3.75	3.90	3.85
CH <sub>2</sub> (5)	2.70	2.69	2.70	2.69
CH (2')	5.05 ~ 4.85*	5.20 ~ 4.95*	5.00 ~ 4.80*	5.15 ~ 4.95*
CH (6)	4.45 ~ 4.35*	4.50 ~ 4.30*	4.50 ~ 4.25*	4.50 ~ 4.29*
NH (1')	8.85 ~ 8.65*	8.90 ~ 8.79*	8.85 ~ 8.65*	8.95 ~ 8.70*
H aromatiques	6.30 ~ 8.20	6.40 ~ 8.00	6.40 ~ 7.70	6.20 ~ 7.70

\* le déplacement chimique du couple diastéréoisomérique correspondant.

• **La Résonance magnétique Nucléaire du Carbone, RMN <sup>13</sup>C :**

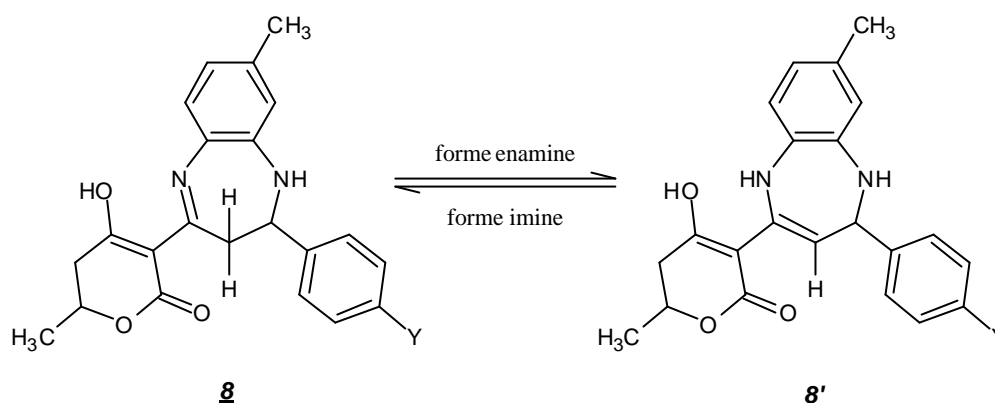
En RMN <sup>13</sup>C, les différents déplacements relatifs à chaque atome de carbone des dérivés **8a** sont consignés dans le tableau 7.

On remarque particulièrement la disparition du pic de -CH<sub>3</sub> de l'imine observé habituellement à environ 20 ppm dans la diimine et l'apparition d'un pic aux environs de 40 ppm compatible avec le -CH<sub>2</sub> en position 3' de la benzodiazépine **8a**.

**Tableau 7 :** données spectroscopiques de la RMN <sup>13</sup>C des dérivés **8a**.

Composé <b><u>8a</u></b>	Déplacements Chimiques d (ppm)			
	<b><u>8a</u><sub>1</sub></b> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b><u>8a</u><sub>2</sub></b> Y= <i>p</i> -Cl	<b><u>8a</u><sub>3</sub></b> Y= <i>p</i> -OH	<b><u>8a</u><sub>4</sub></b> Y= <i>p</i> -Br
C <sub>2</sub>	173	165	164	153
C <sub>3</sub>	75	97	76	116
C <sub>4</sub>	174	173	172	168
C <sub>4'</sub>	164	151	160	150
CH <sub>2</sub> (5)	40	39	40	40
CH <sub>2</sub> (3')	38	38.5	37	37
CH (6)	68 ~ 70*	72 ~ 71*	71 ~ 70*	72 ~ 73*
CH (2')	65 ~ 63*	59 ~ 57*	63 ~ 62.9*	57 ~ 55*
C aromatiques	122 -124 -125 - 126 -127 -130 - 131 -133 -142 - 150	121 -123 -124 - 125 -127 -128 - 130 -136 -140 - 150	117 -123 -125 - 132 -134 -136 - 138 -142 -157	120 -124 -125 - 127 -128 -129

Par ailleurs, nous remarquons sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , dans toute la série des dérivés **8a** l'apparition d'un signal aux environs de 114 ppm, attribué facilement au carbone éthylénique en position 3', ce qui peut s'interpréter par la possibilité d'existence d'un équilibre tautomère représenté ci-dessous:



La présence d'un pic aux environs de 193 ppm attribué au carbone de l'imine  $\text{N}=\text{CH}$  (2') habituellement observé dans les diimines **7a**, pourrait être un indicateur de l'existence d'un produit non cyclisé. Cela signifie peut être, que la réaction n'est pas totale, c'est-à-dire qu'on a un mélange constitué de deux composés dont l'un est la diimine sous forme de traces et l'autre est la benzodiazépine. Ce qui peut s'interpréter par un nécessaire temps de réaction plus longtemps.

- **Etude par Spectrométrie de Masse :**

Les spectres des dérivés **8a**, qui ont été réalisés par spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation chimique par désorption, montrent les pics de masses ( $M^{+} - C_6H_7O_3$ ), ( $M^{+} - C_6H_4Y$ ) et ( $M^{+} - C_3H_6$ ) attribuées respectivement à la perte du radical pyronyle  $C_6H_7O_3$ , l'éjection du radical benzyle  $C_6H_4Y$  et l'élimination de la molécule neutre  $CH_3CH=CH_2$ .

Nous observons, sur tous les spectres, le pic moléculaire  $M+18$  dû à la formation de l'ion  $(M+NH_4)^+$ . Par conséquent, les structures **8a** montrent une homogénéité dans leur mode de décomposition. Elles se fragmentent de la même façon que les dérivés **4a, b** préparés à partir du DHA.

Le pic de l'ion de masse  $m/e = 259$  correspond à l'ion benzimidazole obtenu par contraction du cycle benzodiazépine  $m/e = 285$ .

Les pics intenses apparaissant à 147 et 164 sont obtenus, à partir de l'ion de masse  $m/e = 259$ , portant le groupement pyronyle. La présence de ces deux pics à 147 et 164 s'interprète par la fragmentation du cycle pyrone, selon deux voies principales.

Le schéma VI, résume les différentes voies principales de décomposition observées.

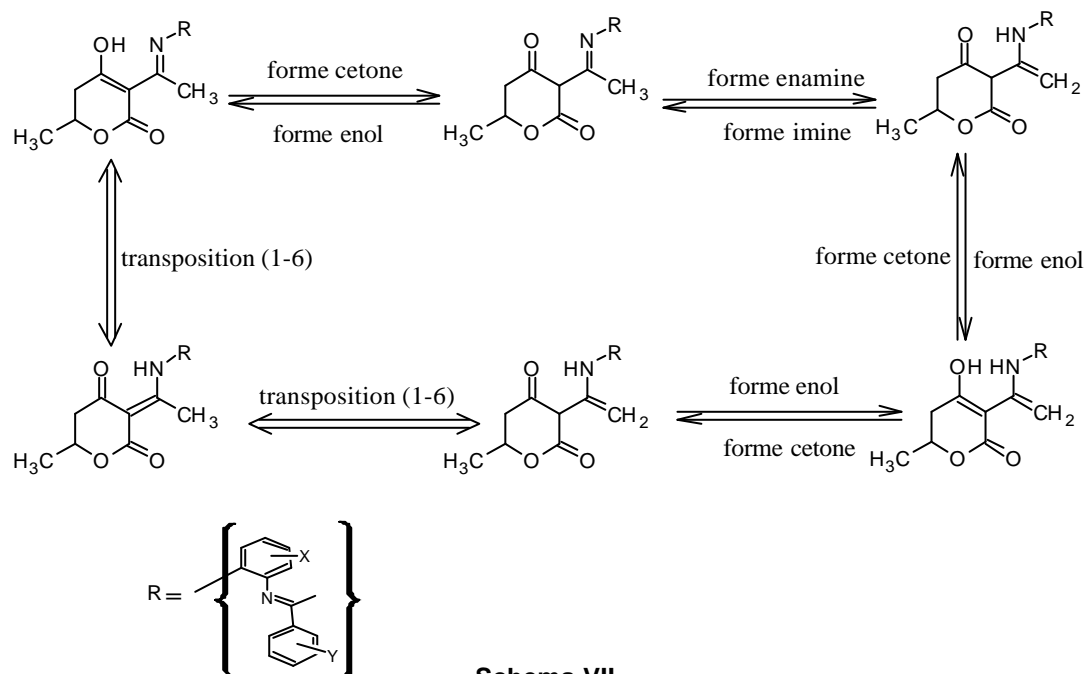


On note aussi, pour cette série de structure **8a**, que le cycle pyronique favorise le départ de la molécule  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ , contrairement aux séries des dérivés **4a** et **4b** où la déméthylation est fortement favorisée, (le départ du radical méthylique  $-\text{CH}_3$ ), comme nous l'avons mentionné précédemment, dans le chapitre II.

### Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel proposé dans la formation de cette série de dérivés **8a**, est le même que celui mentionné dans le deuxième chapitre.

La pyrone hydrogénée en  $\text{C}_5\text{-C}_6$ , permet de prévoir les formes limites configurées sur le schéma VII, qui vont retarder la cyclisation des diimines **7a** en structures benzodiazépines **8a**. Contrairement, au cas du deuxième chapitre, où le cycle pyronique se trouve dans un système plus conjugué (donc stable), dont la forme énamine est la seule envisagée.



Schema VII

L'étape déterminante dans la réaction d'hétérocyclisation, est la formation du motif benzodiazépine. La vitesse de cette réaction est dépendante de la facilité d'approche du nucléophile vers le site électrophile de l'imine (donc l'Aldiminium).

L'encombrement stérique de ce dernier diminuera la vitesse. La présence de groupes électro-attracteurs autour de celui-ci, augmenterait l'électrophilie et donc la vitesse.

D'après les données qu'on a (temps de réaction), l'étape cinétique déterminante de la réaction des acétimines avec les aldéhydes aromatiques en formant les benzodiazépines, est l'attaque nucléophile sur le site électrophile de l'imine. Quand la diimine est formée, elle rentre en équilibre avec des différentes formes tautomères (schéma VII). Notamment, celle formée à partir du DHA hydrogéné en C5-C6, en prolongeant ainsi le temps de la réaction.

### III-5. Conclusion :

L'action des diamines aromatiques sur l'homologue de l'acide déhydroacétique hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> est similaire à celle du DHA. Elle conduit aux acétimines **6b**, avec d'intéressants rendements et ne diffère que par le temps de la réaction.

Ces dernières en présence d'aldéhydes aromatiques, peuvent être transformées, en pyrano-1,5-benzodiazépines sous forme de couples de diastéréoisomères, en raison d'existence de deux carbones asymétriques dans leur structure.

Une étude ultérieure est envisageable pour la séparation de ces couples diastéréoisomériques, par une recristallisation fractionnée ou par une étude chromatographique.

Un essai par une catalyse à l'acide trifluoroacétique, dans l'hétérocyclisation des imines **6b** en structure **8a** de formule 1,5-benzodiazépine, nous a conduit dans deux heures de reflux à la structure diimine **7a**.

## Conclusion Générale :

Il est clair que la catalyse par l'acide trifluoroacétique de la réaction de condensation des dérivés **2** et **6** avec les aldéhydes aromatiques, n'est pas favorable à l'hétérocyclisation intramoléculaire, des intermédiaires formés dans les conditions opératoires choisies.

Nous avons décrit une voie d'accès simple à des structures 1,5-benzodiazépines fonctionnalisées à partir des diamines et aldéhydes différemment substituées.

L'acide déhydroacétique **1** et son homologue **5** hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> réagissent de la même manière c'est-à-dire par condensation de l'amine sur le carbonyle de l'acétyle en 3, pour former successivement les intermédiaires mono-imines **2** et **6** (Acétimines), avec un temps de réaction différent. Ce dernier point s'explique, par le fait que le carbonyle de l'acétyle dans le composé **5** se trouve dans un système plus conjugué, donc moins réactif que dans le composé **1**.

Nous avons constaté que les intermédiaires de structure Acétimines **2** et **6**, ont des comportements chimiques identiques peut être à cause de leurs similaires structures.

Elles conduisent respectivement aux produits d'hétérocyclisation **4** et **8** suivant des conditions opératoires douces, avec un temps de reflux différent.

Sur le plan de la réactivité, nous avons montré que l'attaque de l'amine primaire de l'*O*-PDA utilisée dans cette réaction, se fait préférentiellement sur le carbonyle en position 3 de l'acétyle du DHA, comme a été confirmé récemment par d'autres auteurs [57].

Nous avons essayé d'expliquer la réaction d'hétérocyclisation des intermédiaires 2 et 6 en composés 1,5-benzodiazépines, en étudiant les différents facteurs susceptibles d'influencer le déroulement de cette réaction.

- L'effet électronique des substituants des réactifs (O-PDA et aldéhydes) a un pouvoir orienteur sur la réaction d'hétérocyclisation.

- L'effet du catalyseur est caractérisé par l'hétérocyclisation des diimines 3 et 7 en benzodiazépines 4 et 8, en présence de l'acide sulfurique. Par contre, la présence de l'acide trifluoroacétique n'a aucun effet.

- L'effet de l'encombrement stérique peut s'interpréter par la nécessité d'une durée de réaction plus longue.

En dernier, nous pouvons dire que l'hydrogénation du DHA en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, ne diminue pas le pouvoir nucléophile du méthyle de l'acétyle de pyrone en position 3.

Il est important par ailleurs, de mentionner que la nature des substituants (X, Y) a un effet orienteur sur les rendements des réactions.

En ce qui concerne la position du groupement X dans les composés de type mono-imines (Acétimines) 2, 6, celle-ci doit dépendre de la nature de ce groupement X donneur ou attracteur d'électrons, cet effet déterminant le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote donnant lieu à attaque. Ainsi un X donneur d'électrons doit être positionné en position para du -NH<sub>2</sub> dans le produit, un X attracteur est en position méta. Cette remarque reste à appuyer par une analyse radiocristallographique RX.

# Partie expérimentale

### **Présentation de l'Appareillages Utilisés :**

Les spectres RMN  $H^1$  ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC200 et AC250 ; les déplacements chimiques sont donnés en ppm (parties par million) par rapport au TMS. Les multiplicités de spin sont données comme suit : s= singulet, sl= singulet large, d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; qui = quintuplet ; m = massif.

Les spectres RMN  $C^{13}$  ont été effectués en mode J modulé sur spectromètre Bruker AC200. Les spectres Infra rouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 883. Les valeurs caractéristiques sont données en  $cm^{-1}$ .

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV et / ou par ionisation chimique par  $NH_3$ .

Les points de fusion ont été pris sur un appareil : Buchi 512.

Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice 60F254.

### **Modes opératoires de différents composés :**

**Composé 2a** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoaminophénylacétimido]-2-pyrone.

Dans 30 ml d'éthanol, on dissout 1.68g ( $10^{-2}$  moles) de DHA avec une quantité équimolaire de 1,2-phenylènediamine 1.08g ( $10^{-2}$  moles). La réaction est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante, après 15 minutes de temps, nous observons la formation d'un précipité. Rendement 95% ; PF = 192- 194°C.

**Composé 2b**: 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-4-méthylphénylacétimido]-2-pyrone.

Dans des quantités équimolaires, on fait réagir 1.68g ( $10^{-2}$  moles) de DHA sur 1.23g ( $10^{-2}$  moles) de 4-méthyl-1,2-phénylènediamine dans 40 ml d'éthanol. La réaction se déroule sous agitation et à température ambiante pendant 30 minutes. La fin de réaction est signifiée par la formation d'un solide qu'on filtre et on sèche.

Rendement 92% ; PF = 135- 137°C.

**Composé 2c** :4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-5-nitro-phénylacétimido]-2-pyrone.

Dans les mêmes conditions opératoires que 2b, nous obtenons le dérivé 2c, après un temps de réaction de 4 heures. Rendement 75% ; PF = 197- 199°C

**Composé 3a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-chlorophényl)méthylène}amino})-4-méthylphényl)ethanimidoyl]-2-pyrone.

On soumet un mélange équimolaire de  $10^{-2}$  moles d'Acétimines 2b,  $10^{-2}$  moles de para-Chlorobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique, à un reflux pendant 4,5 heures.

Un solide vert précipite à chaud, signale la fin de la réaction, est filtré et traité à l'éther.

Rendement = 8%, PF = 248°C.

**Composé 3b<sub>1</sub>** :4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-hydroxyphényl)méthylène}amino})-5-nitrophényl)ethanimidoyl]-2-pyrone.

$210^{-3}$  moles de 2c,  $210^{-3}$  moles de para-hydroxybenzaldéhyde sont dissoute dans 30 ml d'éthanol, auxquelles on ajoute quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique, y maintenir à reflux, sous agitation magnétique durant deux heures.

On procède par l'isolement du produit marron obtenu à chaud, après évaporation et traitement à l'éther. Rendement = 79%, PF = 177°C.

**Composé 3b<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-[[4-méthylphényl]méthylène]amino)-5-nitrophényl]éthanimidoyl]-2-pyrone.

A une solution de  $2 \cdot 10^{-3}$  moles 2c et  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-méthylbenzaldéhyde remuée dans 30 ml d'éthanol, on additionne quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures.

La fin de la réaction est signalée par un suivi de CCM. Le résidu de l'évaporation est traité à l'éther pour donner un solide marron. Rendement = 67%, PF = 114°C.

**Composé 4a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-phényl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

On chauffe à reflux pendant 6.5 heures, un mélange constitué de  $10^{-4}$  moles de 2b  $10^{-4}$  moles de benzaldéhyde et 30 ml d'éthanol. On ajoute quelques gouttes de l'acide sulfurique. Il se forme un solide vert à chaud qui est séparé après filtration sous vide et rinçage à l'éther. Rendement = 4 %, P.F = 275 - 278°C.

**Composé 4a<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-(2-méthyl-phényl)-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

Le même mode opératoire que 4a<sub>1</sub>, permet l'obtention un solide jaune dans une demi heure de reflux. Rendement = 19%, P.F = 194 -196°C.

**Composé 4a<sub>3</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-(4-méthyl-phényl)-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

A une solution composée de  $10^{-4}$  moles de 2b,  $10^{-4}$  moles de para-méthylbenzaldéhyde et 50 ml d'éthanol, on additionne deux gouttes de l'acide sulfurique. Ce mélange est porté à reflux pendant 5 heures. La séparation du produit qui s'est formé à chaud s'effectue par filtration sous vide, puis lavage de l'éther.

Rendement = 40 %, P.F = 312 – 315°C.

**Composé 4a<sub>4</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-(4-nitro-phényl)-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

On fait réagir  $10^{-4}$  moles de 2b et  $10^{-4}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde dans 25 ml d'éthanol, en catalysant la réaction par deux gouttes de l'acide sulfurique. On chauffe à reflux pendant 3.5 heures. Il apparaît un précipité jaune qui s'est condensée par évaporation, lavage à l'éther et puis filtrage sous vide.

Rendement = 9%, P.F = 190 – 195°C.

**Composé 4a<sub>5</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-hydroxy-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

$10^{-4}$  moles de 2b et  $10^{-4}$  moles de para-hydroxybenzaldéhyde sont placés dans 50 ml d'éthanol, en présence d'une quantité catalytique de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une heure. Un produit jaune précipite à chaud est isolé par filtrage et rinçage à l'éther. Rendement = 79 %, Pf = 242 – 245°C.

**Composé 4a<sub>6</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-bromo-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

Les mêmes étapes que 4a<sub>5</sub> se répètent, c'est-à-dire qu'on soumet un mélange équimoléculaire composé de  $10^{-4}$  moles de 2b, 10 mml de para-bromobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol en présence de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à un reflux pendant huit heures, d'où l'isolement d'un produit vert qui se forme à chaud par filtration, puis rinçage à l'éther.

Rendement = 75 %, P.F = 270 - 272°C.

**Composé 4b<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[7-nitro-2-(4-nitro-phényl)-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépiny)]-2-pyrone.

A une solution de  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de 2c  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde et 40ml d'éthanol, on plonge deux gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le mélange est mis dans un ballon et porté à reflux pendant 3.5 heures. Il apparaît un solide marron à chaud qui est obtenu, par concentration, filtrage et rinçage à l'éther, par la suite.

Rendement = 12 %, P.F = > 320°C.

**Composé 4b<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-chloro-phényl)-7-nitro-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzo-diazépinyl)]-2-pyrone.

Dans un ballon contenant 35ml d'éthanol, nous introduisons  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de 2c,  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-chlorobenzaldéhyde et deux gouttes de l'acide sulfurique. On maintient ce mélange sous agitation et chauffage pendant 3 heures. La réaction est contrôlée par un suivi de chromatographie sur couches minces.

L'isolement du produit solide 4b<sub>2</sub> s'effectue par évaporation et rinçage à l'éther.

Rendement = 40 %, P.F = 115 – 120°C.

### **Hydrogénation du DHA:**

Composé 5 : 3-Acetyl-5, 6-dihydro-4-Hydroxy-6-Méthyl-2-Pyrone.

On introduit 16.8 g (0.1 moles) de DHA, 1 g d'acétate d'éthyle dans un autoclave en acier inoxydable. Le mélange est soumis à une pression d'hydrogène de 5 bars et laisse pendant 24 heures sous agitation à température ambiante. Par filtration du catalyseur, évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, on recueille une poudre blanche. Rd = 95 %, Pf = 76°C.

**Composé 6b** : 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-4-méthyl-phénylacétimido]-2-pyrone.

A une solution éthanolique de 20 ml contenant 1,70 g (0,01 mole) de 5, nous ajoutons 1,08 g (0,01 mole) d'orthophénylènediamine. Le mélange réactionnel est soumis à l'agitation magnétique pendant 24 heures.

Après évaporation du solvant et traitement à l'éther, nous obtenons un solide blanc. Recristallisation dans l'éthanol. Rendement = 70 % ; P.F (°C) = 134.

**Composés 6a, 6c** : Ils sont obtenus dans les mêmes conditions opératoires que celles de 6b d'où:

6a (t=24h, Rd=65%, pf =120°C).

6c (t=24h, Rd=65%, pf =196°C).

**Composé 7a** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-[[[4-nitro-phenyl] méthylène] amino]-8-méthyl-phenyl) ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2-pyrone.

On maintiendra un mélange équimolaire constitué de  $5 \cdot 10^{-3}$  moles de **6b** et  $5 \cdot 10^{-3}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique à reflux et sous agitation magnétique pendant deux heures.

La fin de la réaction est signalée par l'apparition d'un précipité marron.

Le composé solide, est obtenu après évaporation à sec du solvant et traitement à l'éther.

Rendement = 55%, PF = 127°C.

**Composé 8a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-méthyl-phenyl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

2g ( $5 \cdot 10^{-3}$  moles) de **6b** sont placés dans 40 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, 0.6g ( $5 \cdot 10^{-3}$  moles) de para-méthylbenzaldéhyde sont ajoutés et la solution est portée à reflux sous agitation magnétique pendant 15 heures. La réaction est suivie par CCM. Le résidu de l'évaporation est traité à l'éther, en donnant un solide marron. Rendement est de 73%. PF = 159 – 161°C.

**Composé  $\delta a_2$**  : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-chloro-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  après un reflux de 14 heures.

Rendement = 72%, PF = 158 - 160°C.

**Composé  $\delta a_3$**  : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-hydroxy-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  avec un temps de reflux de 13 heures. Rendement = 77%, PF = 168 - 170°C.

**Composé  $\delta a_4$**  : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-bromo-phényl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  avec un temps de reflux de 12 heures. Rendement = 75%, PF = 98 - 100°C.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [01]. a) –H. Schultz, Benzodiazepines; Springer: Heidelberg, Berlin, **1982**.  
 b) - A. R. Katritzky, R. Abonia, B. Yang, M. Qi, B. Insuasty. *Synthesis* **1998**, n°10, 1487-1490.
- [02]. a) - J. T. Sharp, In Seven - membered rings with two or more heteroatoms; Katritzky, A.R. Rees, W. C. Eds, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD Rom*. pergamon, **1997**. Vol. 1, 595- 615.  
 b) - Gh. Roman, E. Comanita, B. Comanita. *Acta Chim. Slov.* **2002**, 49, 575.
- [03]. G. Dessarro, A. Chimirri, A. Dessarro and R. Gitto, *Eur. J. Med. Chem.* **1995** 30 925.
- [04]. K. Satyanarayan and M. N. Rao, *Indian J. Pharm. Sci.* **1993**, 55 230.
- [05]. H. Kato; M. Nishikawa; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, **1978**, 2, 722,189; *Chem. Abstr.*, **1978**, 88, 152675d.
- [06]. K. P. Jadhar and D. B. Ingled, *Indian J. Chem.* **1983**, B22 180.
- [07]. a) - R. C. Haris, J. M. Straley, U. S. Patent 1, 537 – 757, **1968**; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 100054 w.  
 b) - C. Bellantuono, G. Reggi, S. Grattini, G. Tognoni. *Drugs* **1980**,19, 195.  
 c) - H. Bartsh, T. J. Erker, *Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1151.  
 d) - A, Gringauz. *Introduction to Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH, **1999**.
- [08]. a) - B. N. Kolli, Doctorat ès-sciences, **1982**, USTHB, Alger.  
 b) - M. Fodili; M. Amari; B. Kolli; A. Robert; M. Baudy-Floc'h; P. Le Grel, *Synthesis.*, **1999**, 5, 811.  
 c) - M. Amari et B. Kolli, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2001**.  
 d) - M. Amari. Doctorat d'Etat, **2003**, USTHB, Alger.  
 e) - F. Abboub, M. Amari, B. N. Kolli, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2001**, 11(2), 223-230.  
 f) - M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann and J. Périé, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, (1), 39.  
 g) - L. Hammal, M. Fodili, M. Amari, N. Khier, B. N. Kolli, C. André, P. Hoffmann, J. Périé; *Heterocycl*, **2004**, Vol 63, N° 06, 1409.

- [09]. E. Miiller, R. Haller et K.W. Met-z, *Ann.*, **1966**, 697, 193.
- [10]. C.A. Archer et L.H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 747.
- [11]. Z.F. Solomko et A.N. Kost, *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1975**, 2, 1231.
- [12]. A. Furuhashi, K. Aoki et M. Sugimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 2157.
- [13]. E. M. Essassi, Ph. Viallefont et R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 797.
- [14]. J. Theine, G. Steimmig, *Ber.* **1907**, 40, 955.
- [15]. 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.
- [16]. 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.
- [17]. Ricourte Rodríguez, Braulio Insuasty, Rodrigo Abonía, and Jairo Quiroga', *ARKIVOC* **2004** (xiii), 67 – 71.
- [18]. Mitsuo Kodomari, Tomohiro Noguchi, and Tadashi Aoyama, *synthetic communication*, **2004**, Vol. 34, No. 10, pp. 1783–1790.
- [19]. V. J. Heisey ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 1949, 71.
- [20]. Jung, Dai-II; Choi, T. W.; Kim, Y. Y.; Kim, In-S.; Park, Y. M.; Lee, Y. G.; Jung, D. H.; *Synthetic Commun.* **1999**, 29, 1941.
- [21]. Natsu Nishimura, Haruna Hisamitsu, Michiharu Sugiura, Isamu Maeba, *Carbohydrate Research*, **2000**, (329), 681–686.
- [22]. H. R. Morales, A. Bulbarela, R. Contreras, *Heterocycles*, **1986**, (24), 135.
- [23]. D.I. Jung, T.W. Choi, Y.Y. Kim, I.S. Kim, Y.M. Park, Y.G. Lee, D.H.Jung, *Synth. Commun.*, **1999**, (29), 1941.

- [24]. a) - M.S. Balakrishna, B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett*, **2001** (42), 1127, **2002**, 1755.
- [25]. S. K. De, R. A. Gibbs / *Tetrahedron Letters*, 46, **2005**, 1811–1813.
- [26]. B. M. Reddy, P. M. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 4447.
- [27]. D. V. Jarikote, S. A. Siddiqui, R. Rajago pal, Thomas Daniel, R. J. Lahoti and K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Letters*, 44, **2003**, 1835–1838.
- [28]. B. P. Bandgar, S.V. Bettigeri, N. S. Joshi, *Synthetic Commun*, **2004**, (34), 1447.
- [29]. H. Thakuria et al. / *Tetrahedron Letters*, **2006**, (47), 3135–3138.
- [30]. M. Tajbakhsh et al. / *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, (247), 213–215.
- [31]. B. Das et al. / *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, (246), 76–78.
- [32]. Zenichi Yoshida, Hideo Hrai, Sadao MiKi and (Lite) Shigeo Yoneda. *Tetrahydron* **1989**, Vol. 45, N°. 10, pp. 3217 – 3231.
- [33]. Weihui Zhong, Yongmin Zhang, and Xiaoyuan Chenc, *Tetrahedron Letters*, **2001**, (42), 73–75.
- [34]. Gh. Roman, E. Comanita, B. Comanita *Acta Chim. Slov.* **2002**, (49), 575 –585.
- [35]. A. Nallini, K. Saraboji, M. N. Ponnusmay, M. Venkatraj and R. Jeyaraman, *Cryst. Res. Technol*, **2002**, (49), N°. 6, 622 – 626.
- [36]. Yongmin Ma and Yongmin Zhang, *synthetic communication*, **2002**, 32 (2), 165–169.
- [37]. Minothora Pozarentzi, Julia Stephanidou-Stephanatou, and Constantinos A. Tsoleridis *synthetic communication*, **2003**, Vol. 33, No. 18, pp. 3123-3130.
- [38]. a) - B. A. Bunin, M. J. Plunkett and J. A. Ellman, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1994**, **91**, 4708-4712.
- b) - *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, (225), 71–78.

- [39]. a) - P. K. Dubey, C.V. Ratnam, *Indian J. Chem. B*, **1979**, (18),428.  
b) - M. Pozarentzi ; J. S. Stephanatou ; C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 43, 755.  
c) - A. Dandia ; M. Sati ; A. Loupy, Dry-media one-pot synthesis of fluorinated- 2, 3-Dihydro-1, 5-benzothiazepines under microwave activation. *Green Chem.* **2002**, 4, 599.  
d) - M. Pozarentzi, J.S. Stephanatou, C.A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett*, **2002**, (43), 1755.
- [40]. a) - M.M. Heravi, N. Montazeri, M. Rahimizadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, *J. Chem. Res*, **2000**, (464).  
b) - G. Santoir, R. Maryi, P. Righi, *Chem. Ber*, **2004**, (104) 199.
- [41]. T. Nishiguchi, C. Kamio, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans*, **1989**, (1), 707.
- [42]. U. Srinivas, Ch. Srinivas, P. Narender, V. Jayathirtha Rao, S. Palaniappan *Catalysis Communications*, **2006**, Vol. 8, 107- 110.
- [43]. M. Pozarentzi, J. S. Stephanatou, C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett*, **2002**, (43), 1755.
- [44]. V. Sivamurugan, K. Deepa, M. Palanichamy, and V. Murugesan, *SYNTHETIC COMMUNICATIONS*<sup>®</sup>, **2004**, Vol. 34, No. 21, pp. 3833–3846.
- [45]. M. El Abbassi ; B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, (30), 7069.
- [46]. Y. Azuma; A. Sato; M. Morone, *Heterocycles*, **1993** (35), 599.
- [47]. Minothora Pozarentzi, Julia Stephanidou-Stephanatou, and Constantinos A. Tsoleridis synthetic communication, **2003**, Vol. 33, No. 18, pp. 3123–3130.
- [48]. J. N. Collie, *J. Chem.Soc.*  
a) - **1891**, 59, 607- 609.  
b) - **1891**, 59, 617.  
c) - **1891**, 77, 973.

- [49]. O. Prakash; A. Kumar; A. Sadana; S.P. Singh, *Synth. Commun*, **2002**, (32), 2663.
- [50]. B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani ; B. Garrigues ; M. Pierrot, *Indian J. Chem 42B*, **2003**, 2820-2827.
- [51]. L. Haintiger, *Ber.* **1882**, 18, 152.
- [52]. a) -D.R. Gupta ; R.S. Gupta, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1965**, 42 (12), 873-874.  
b) - F. Filira ; M. Acampora, *Gazz. Chim. Ital.*, **1977**, 107 (9-10), 479-485.
- [53]. a) - Gordon N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 3201.  
b) - H. Stetter, C. W. Shelhammer, *Ann. Chem.*, **1957**, 58, 605.
- [54]. a) - A. Céruti, P. Amistaldi, *Ann. Chim.* **1972**, 62, 607.  
b) - T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Watanabe, *Heterocycles*, **1993**, 30, 11.
- [55]. M. Amari, Thèse de Magistère, **1996**, USTHB, Alger.
- [56]. a) - R. Kaoua, Memoire de Magistère, **2004**, USTHB, Alger.  
b) - M. Fodili, Thèse de Doctorat d'Etat, **2005**, USTHB, Alger.
- [57]. B. Al-Salah, N. Al-Awadi, H. Al-Kandari, M. M. Abdelkhalik, H. Elnagdi, *J. Chem. Res. Miniprint*, **2000**, (1), 201- 214.

**Spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse de différents  
composés synthétisés**

# SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	2
CHAPITRE I: Mise au point Bibliographique.....	7
CHAPITRE II: Etude de cyclisation Intramoléculaire de diimines en structure 1,5-benzodiazepine.....	26
II-1. Action de l'ortho-phénylènediamine substituée sur le DHA.....	27
II-1-1. Caractérisations spectrales des mono-imines <u>2</u> .....	28
• RMN <sup>1</sup> H.	
• IR.	
II-2. Obtention des pyrano-1,5-benzodiazepines.....	30
II-2-1. Formation des diimines <u>3</u> .....	30
II-2-2. Caractérisations spectrales des diimines <u>3</u> .....	31
• RMN <sup>1</sup> H.	
• RMN <sup>13</sup> C.	
• MS.	
II-3. Formation des 1,5-benzodiazepines <u>4</u> par cyclisation intramoléculaire des diimines <u>3</u> .....	40
II-3-1. Caractérisations spectrales des 1,5-benzodiazepines <u>4</u> .....	40
• RMN <sup>1</sup> H.	
• RMN <sup>13</sup> C.	
• MS	
Mécanisme réactionnel .....	54
II-4. Conclusion.....	55
CHAPITRE III: Synthèse des 1,5-benzodiazépines à partir de l'acide déhydroacétique hydrogéné en C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> .....	56
III-1. Action de l'ortho-phénylènediamine différemment substituée sur le DHA hydrogéné.....	57
III-1-1. Caractérisations spectrales des mono-imines <u>6</u> .....	59
• RMN <sup>1</sup> H.	
• RMN <sup>13</sup> C.	
• IR.	
III-2. Formation des diimines <u>7</u> .....	63
III-2-1. Caractérisations spectrales des diimines <u>7</u> .....	64
• RMN <sup>1</sup> H.	
• RMN <sup>13</sup> C.	
• MS.	
III-3. Conclusion :	
III-4. Formation des 1,5-benzodiazepines par cyclisation intramoléculaire des diimines.....	69
III-4-1. Caractérisations spectrales des 1,5-benzodiazepines <u>8</u> .....	69
• RMN <sup>1</sup> H.	
• RMN <sup>13</sup> C.	
• MS.	
Mécanisme réactionnel.....	76
III-5. Conclusion.....	77
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	78
PARTIE EXPERIMENTALE.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	88
annexe.....	94

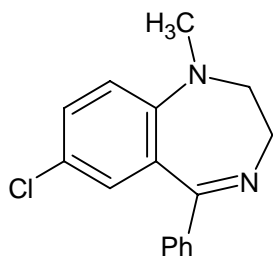
## INTRODUCTION GENERALE:

Les benzodiazépines forment une importante famille de composés hétérocycliques, constituées des 1,3-benzodiazépines 1,4- et 1,5-benzodiazépines. Elles sont utilisées dans le domaine thérapeutique [01] et présentent des activités biologiques intéressantes [02], particulièrement les 1,4- et 1,5-benzodiazépines.

Les 1,5- benzodiazépines sont utilisées en tant qu'agents anti-convulsifs [03], anti-inflammatoires, analgésiques [04], anti-dépresseurs du système nerveux central [05] et anti-bactériens [06]. Elles font l'objet de nombreuses recherches dans différents domaines d'applications [07].

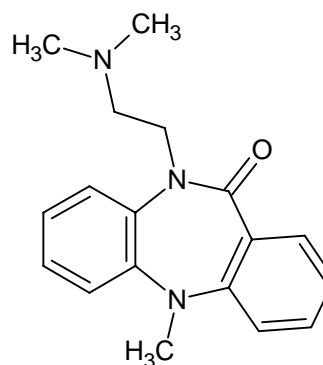
Les benzodiazépines occupent une place considérable dans l'industrie des médicaments tel que le composé **A** commercialisé sous le nom **diazépam** par le laboratoire Roche comme agent tranquillisant.

Un autre exemple, est la structure Dibenzépine **B**. Cette molécule fait partie de la série des anti-dépresseurs. Elle est commercialisée sous le nom **NOVERIL** par le laboratoire Sandoz



**A**

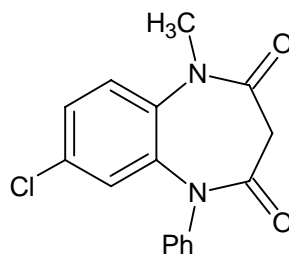
**diazepam**  
1,4-benzodiazepine



**B**

**NOVERIL**  
1,5-benzodiazepine

Une autre molécule peut être citée parmi les anti-dépresseurs du système nerveux central (CNS) de structure C est la Clobazam, connue aussi sous le nom commercial **Urbanyl**.

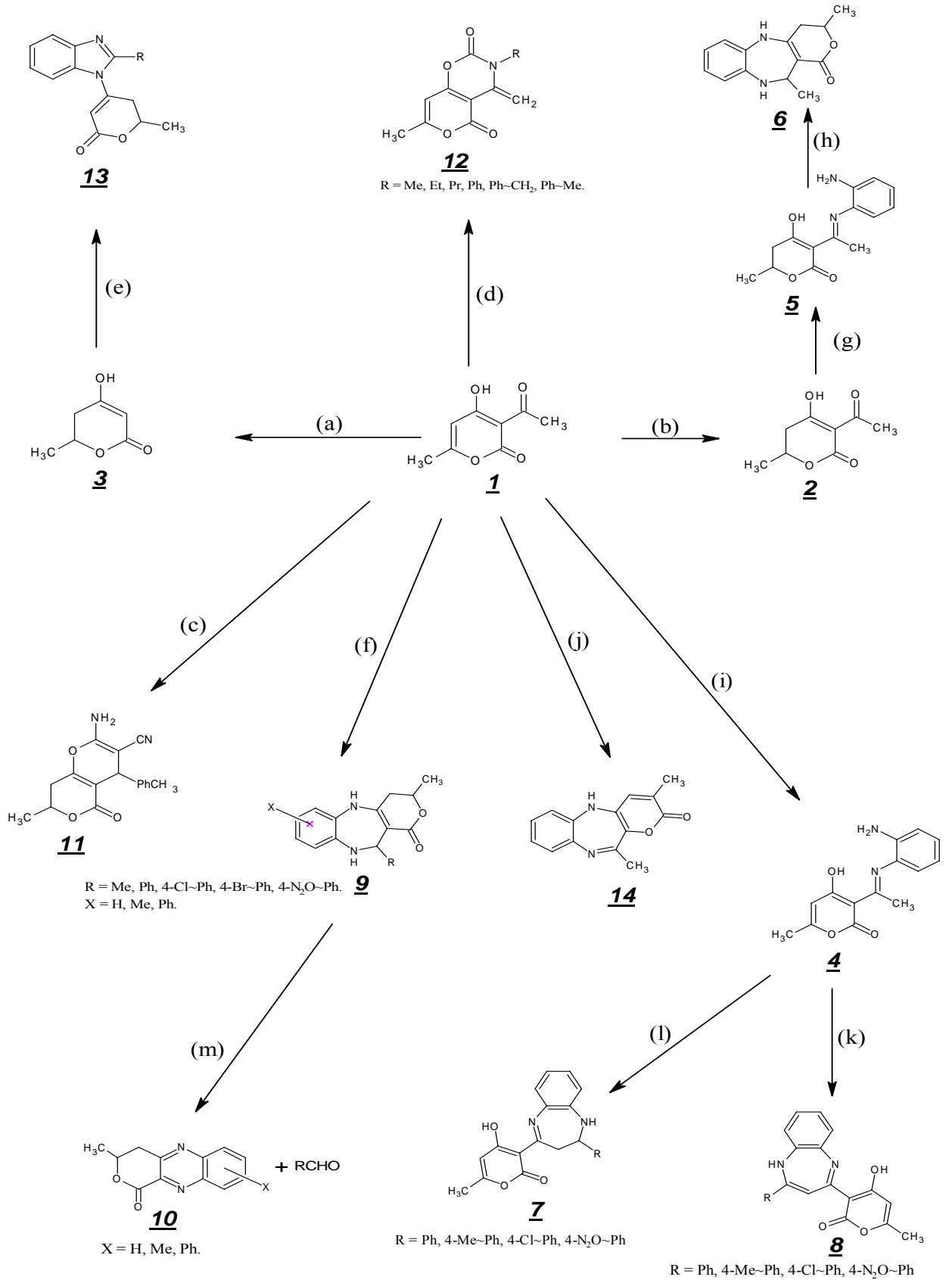


C

**Clobazam**  
1,5-benzodiazepine

Des synthèses de structures 1,5-benzodiazépines ont été réalisées dans notre laboratoire [08] à partir de différentes lactones, tel que l'acide tétronique, la 4-hydroxy coumarine et l'acide déhydroacétique (DHA). Ce dernier (DHA), étant l'un des produits principaux de notre laboratoire [08], est utilisé dans un grand nombre de synthèses de composés hétérocycliques, tel que les Benzimidazoles, les quinoxalines, les 1,5-Benzodiazépines etc.

Nous schématisons quelques exemples de ces processus dans le schéma descriptif suivant :



## Réactifs et Conditions réactionnelles :

(a)- 1/ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Conc), 120°C, pdt 20mn 2/ H<sub>2</sub>, C/Pd (10%), T. Amb pdt 24h.

(b)- H<sub>2</sub>, C/Pd (10%), T. Amb pdt 24h.

(c)- Me~PhCHC(CN)<sub>2</sub>, triéthylamine/acide acétique.

(d)- 1/ RNH<sub>2</sub>, 2/ CO(OCCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(e)- 1/ O-PDA, 2/ RC(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

(f)- 4-X ~O-PDA, EtOH/H<sup>+</sup>, T. Amb.

(g)- O-PDA, EtOH, T. Amb.

(h)- NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, T. Amb, pH = 5~6.

(i)- O-PDA, EtOH, T. Amb.

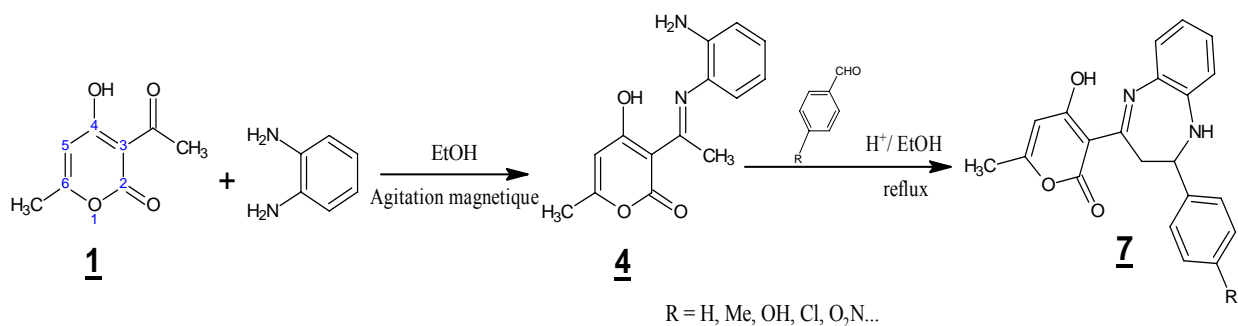
(j)- 1/ POCl<sub>3</sub>, EtOH, 2/ O-PDA, EtOH, reflux.

(k)- DMF/DMA, Toluène/H<sup>+</sup>, Reflux.

(l)- RCHO, EtOH/H<sup>+</sup>, Reflux.

(m)- NaOCl, H<sup>+</sup>.

Sur cette base, notre travail de synthèse, dans ce mémoire, consiste à développer et généraliser une méthode élaborée dans notre laboratoire [8b] dans la préparation des pyrano-1, 5-benzodiazépines. Elle fait intervenir l'action de l'o-phénylènediamine sur l'acide déhydroacétique en présence d'aldéhydes aromatiques suivant le schéma ci-après:



Pour ce faire, nous avons tentés de généraliser la synthèse des pyrano-1,5-benzodiazépines à partir de l'acide déhydroacétique 1 (DHA) et son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> selon le plan suivant:

Dans le premier chapitre, nous présentons les différentes méthodes de synthèses de benzodiazépines par une mise au point bibliographique.

Dans le deuxième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention des 1,5-benzodiazépines de structures 2, en tenant compte des effets, de la catalyse acide et du temps de réaction. Dans un premier temps, nous avons opposé le DHA à l'orthophénylènediamine différemment substitué. Ce qui nous permet de constater l'effet du substituant, selon sa nature, sur le temps de cette réaction de condensation, formant l'imine 4. Dans un deuxième temps, ces derniers en présence d'aldéhydes aromatiques diversement substitués dans des conditions préalablement bien définies [**8b**] forment la structure 2 substituée. Cela nous permettra d'étudier l'effet électronique des substituants sur l'hétérocyclisation des imines intermédiaires 4, en structures 1,5-benzodiazépines 2 et de répondre aux problèmes stérique et stéréoélectronique de cette réaction.

L'objectif dans le troisième chapitre, est le même que dans le deuxième à la seule différence, que nous intéresserons à la réactivité du composé 2 dérivé du DHA 1 par une hydrogénation catalytique en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Nous terminerons ce travail par une conclusion générale et perspectives.

Toutes les caractérisations ont été menées par RMN <sup>1</sup>H, du carbone 13 et la spectrométrie de masse.

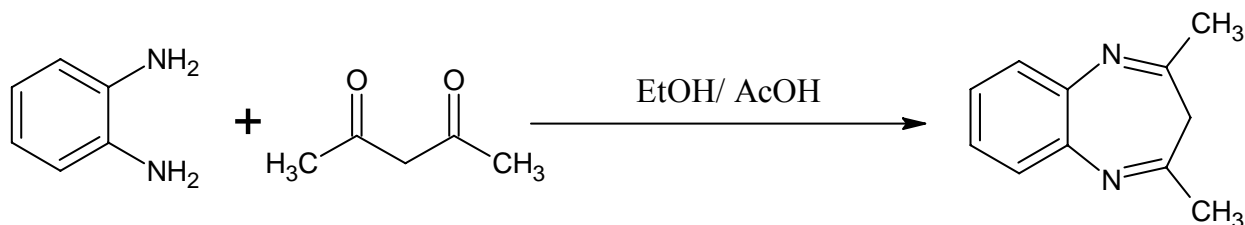
# CHAPITRE I

## **MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE**

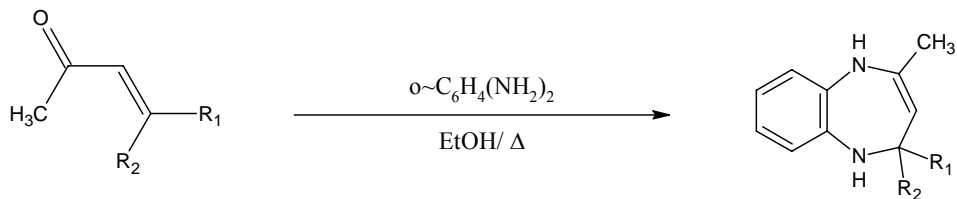
Dans cette partie nous n'aborderons que les grandes lignes des différentes méthodes de synthèse des 1,5- benzodiazépines tirées et décrites dans la littérature.

La synthèse des 1,5-benzodiazépines consiste généralement en l'action de l'ortho-phénylènediamine sur des composés dicarbonylés (1,3-Dicétones) [09], des composés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -éthyléniques (Chalcones) [10] ou acétyléniques [11], les acétals [12] et les imidates [13].

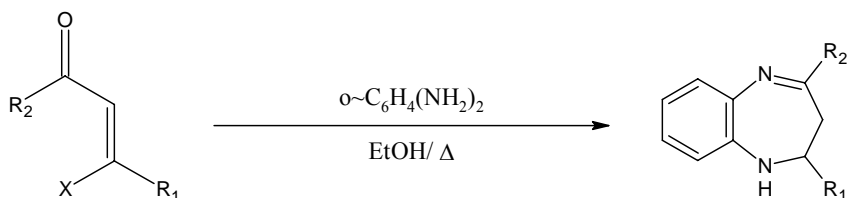
Le premier exemple de la synthèse des 1,5- benzodiazépines a été réalisé en 1907 par Theine et Steimmig, en faisant réagir l'ortho-phénylènediamine (o-PDA) avec les 1,3-dicétones dans l'éthanol en présence de l'acide acétique [14].



Depuis, d'autres méthodes de synthèses ont été élaborées, comme par exemple, la réaction de l'ortho-phénylènediamine avec les composés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$  – insaturés (Chalcones) ou les cétones  $\beta$ -halogénées [15], schématisée ci-dessous :

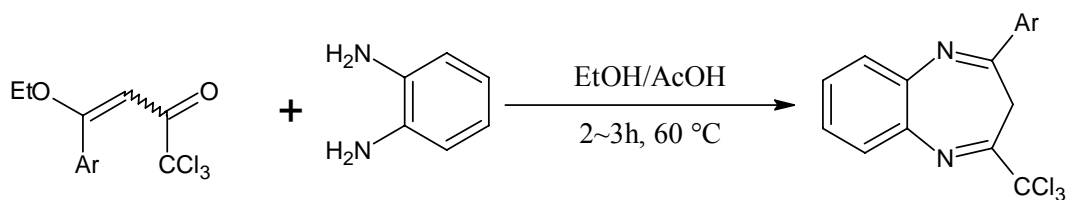


R1 = Me, Et, Ph, 4-Cl~Ph, 4-Me~Ph.  
 R2 = H, Me, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ph, 4-MeOPh.



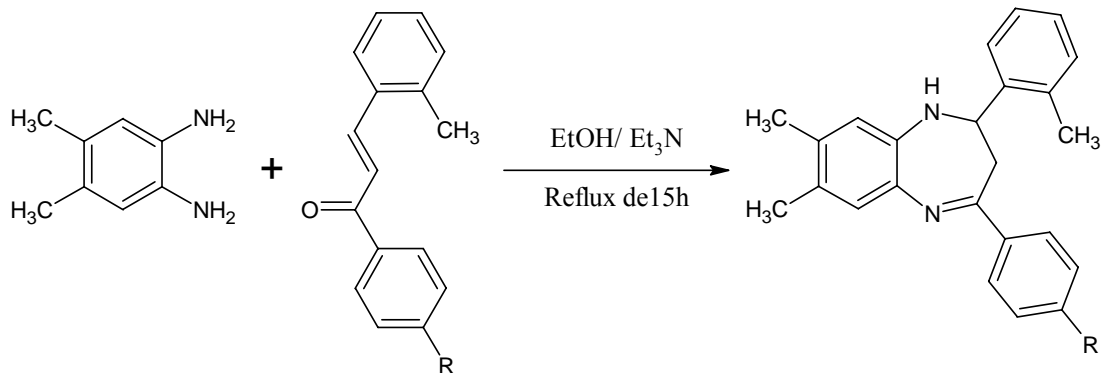
R1 = Me, Ph, 4-Me~Ph, 4-Cl~Ph, 4-HO~Ph.  
 R2 = Me, Et, MePh, 4-Cl~Ph, 4-Br~Ph.  
 X = Br.

Dans un esprit de fonctionnalisation, 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 [16].



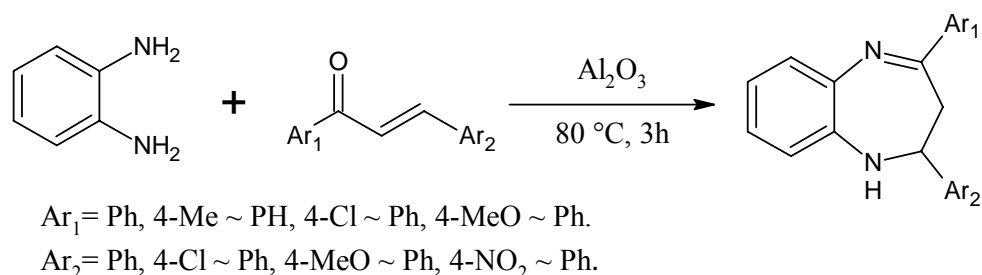
Ar = Ph, 4-Me~Ph, 4-Br~Ph, 4-MeO~Ph, 4-O<sub>2</sub>N~Ph.

L'o-phénylènediamine réagit avec le composé 3-(2-méthylphényl)-1-(4-R-phényl) prop-2-en-1-one substitué dans l'éthanol en présence de Et<sub>3</sub>N comme base, pour accéder à des structures benzodiazépines comme suit [17] :



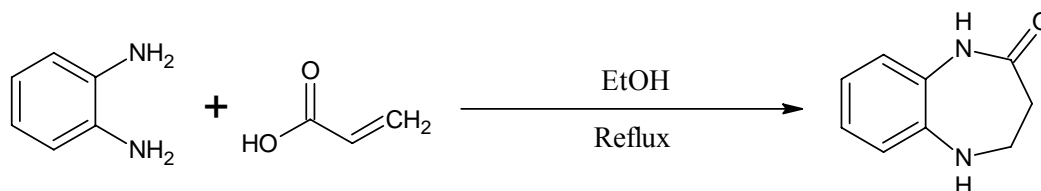
R = H, Me, OeM, Cl, NO<sub>2</sub>, Br

La réaction des Chalcones avec l'o-phénylènediamine a été reprise en présence de l'alumine (base) dans le diéthyl éther sous conditions douces, pour former les dérivés 2,4-dihydro-1H-1,5-benzodiazépines avec de bons rendements [18]. L'essentiel des conditions réactionnelles est résumé dans l'équation suivante.

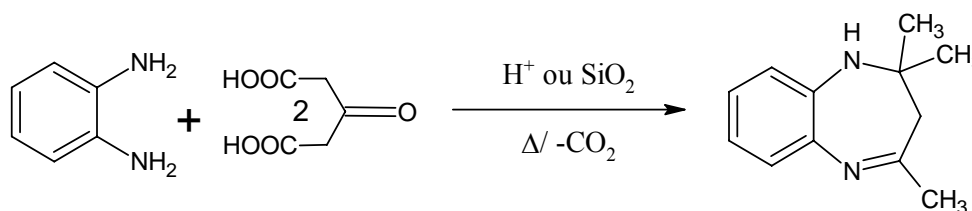


Par ailleurs, les acides organiques et les aldéhydes forment sous certaines conditions, la structure 1,5-benzodiazépine.

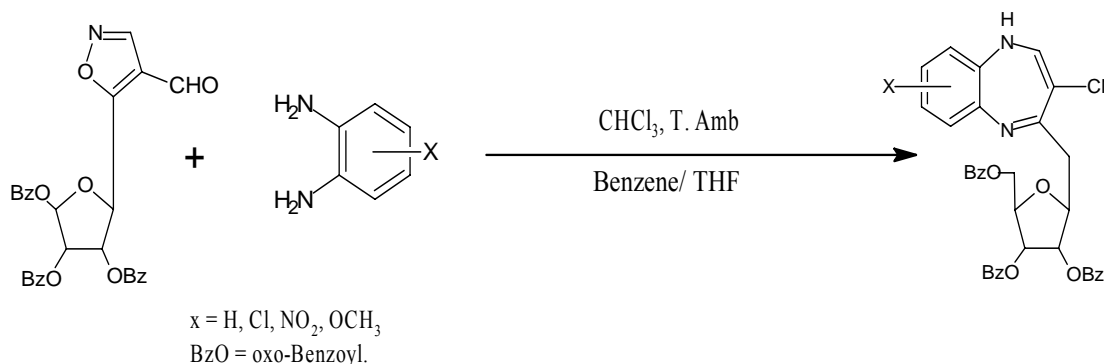
Le composé 1, 3, 4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenu à partir de l'acide acrylique et l'o-phénylènediamine dans l'éthanol, selon l'équation suivante [19].



Un protocole de synthèse, visant l'obtention du 2,2,4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine a été réalisé par condensation de l'ortho-phénylènediamine sur un diacide organique carbonylé et catalysé au moyen d'un acide poly-phosphorique ou SiO<sub>2</sub>, décrit comme suit [20].

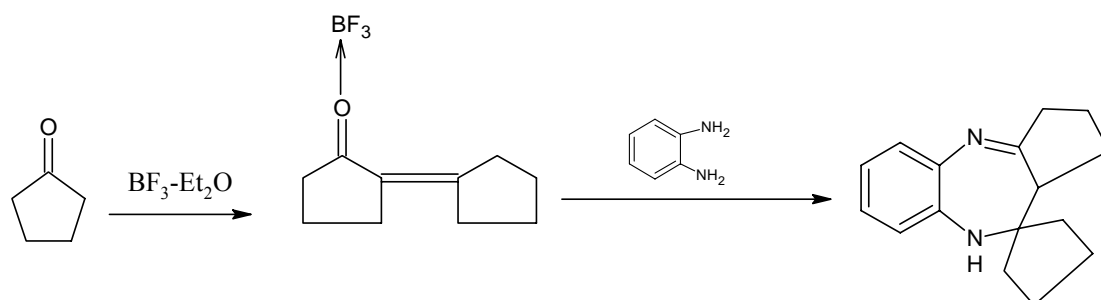


L'isoxazole-4-carbaldéhyde et l'o-phénylènediamine réagissent selon un mode opératoire décrit récemment dans la littérature [21] suivant le schéma ci-contre:

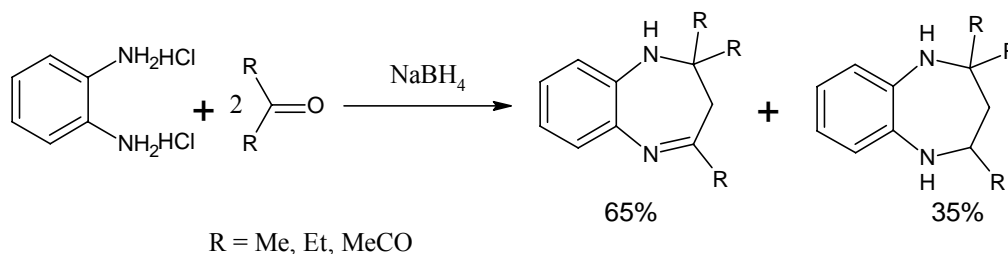


Les cétones réagissent avec l'ortho-phénylènediamine, dans le rapport stoechiométrique 2/1 en formant des diimines correspondantes. La cyclisation intramoléculaire de ces dernières en structures benzodiazépines nécessite une activation catalytique ou énergétique par micro onde. Pour ne citer que quelques exemples :

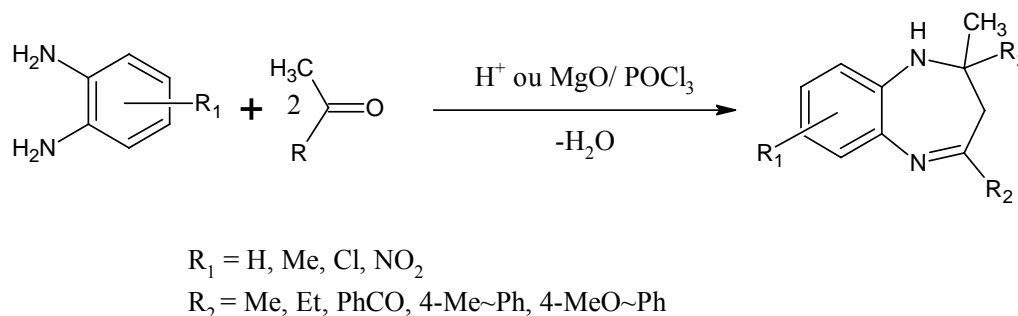
La cyclopentanone opposée à l'o-phénylènediamine en présence d'éthérate de  $\text{BF}_3$  forme la structure benzodiazépine correspondante [22].



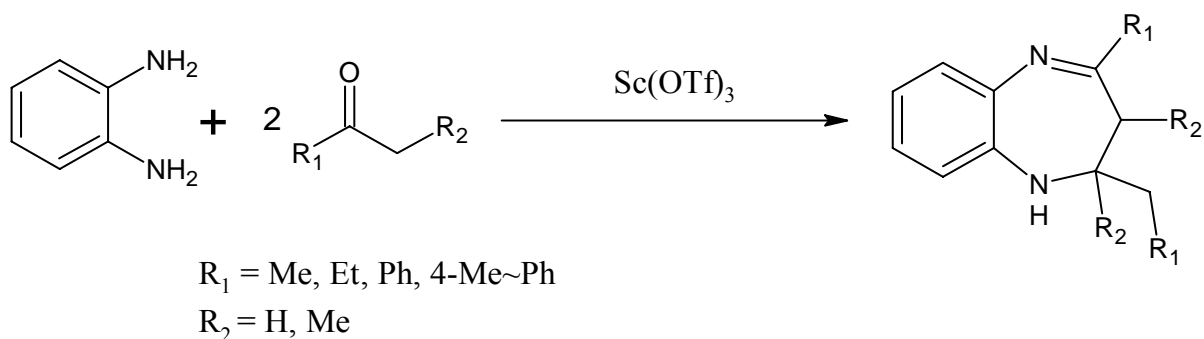
En présence de  $\text{NaBH}_4$  comme catalyseur, deux équivalents d'une cétone aliphatique réagissent avec un équivalent de l'ortho-phénylènediamine pour former un mélange de composés benzodiazépines [23].



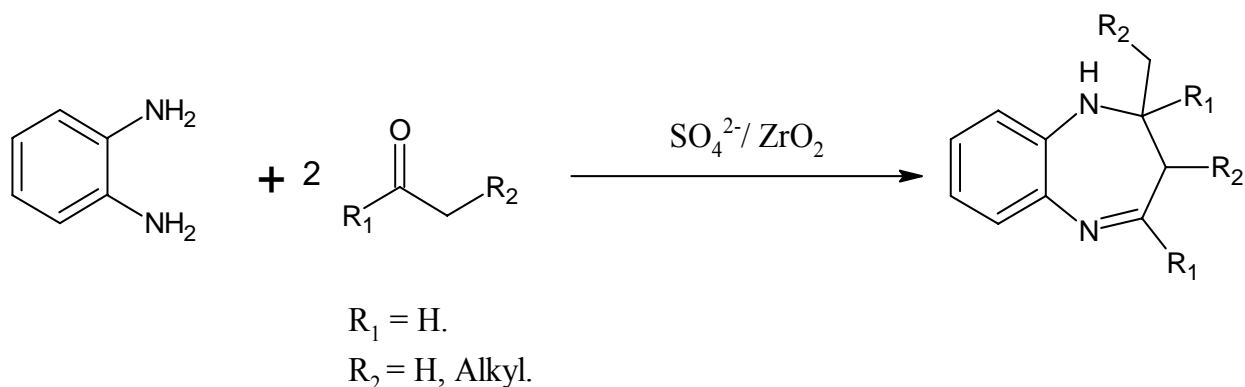
L'ajout d'un catalyseur acide ou de  $\text{MgO}/\text{POCl}_3$  au milieu réactionnel *O*-PDA ~ cétones différemment substituées, conduit aux benzodiazépines suivantes [24].



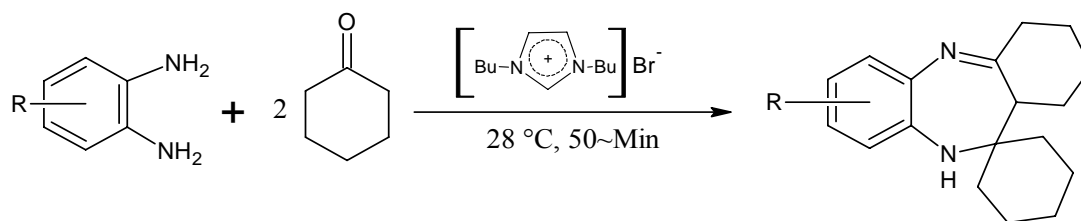
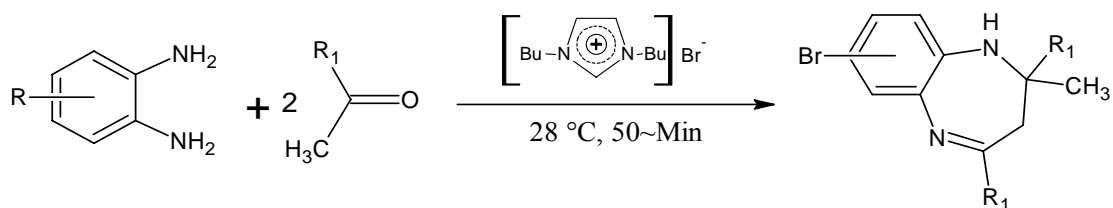
Sous l'influence d'une quantité catalytique de triflate de scandium  $[\text{Sc}(\text{OTf})_3]$ , le mélange réactionnel cétones ~ *O*-PDA est favorable à la formation d'un noyau benzodiazépine comme suit [25] :



Les mêmes réactifs catalysés par le sulfate de zirconium [26] forment une structure benzodiazépine différente de la précédente, par la disposition de ses substituants.

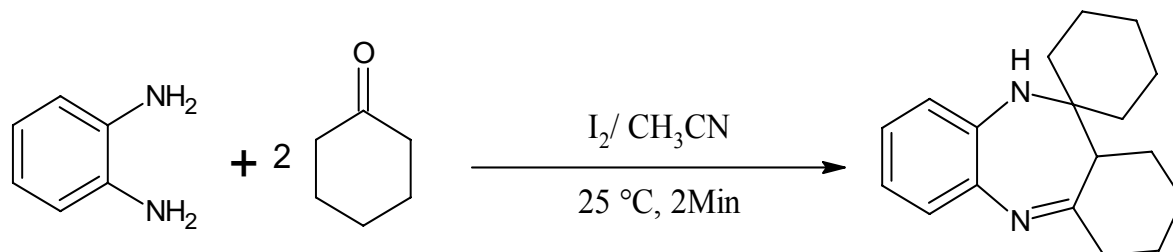
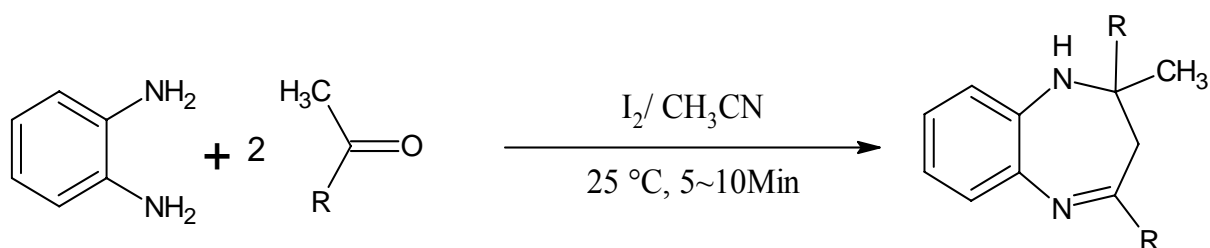


Une autre réaction de condensation des cétones cycliques ou acycliques sur l'ortho-phénylènediamine en présence du bromure de 1,3-di-n-butylimidazolium, comme catalyseur, permet d'accéder à des produits benzodiazépines, selon le schéma suivant [27]



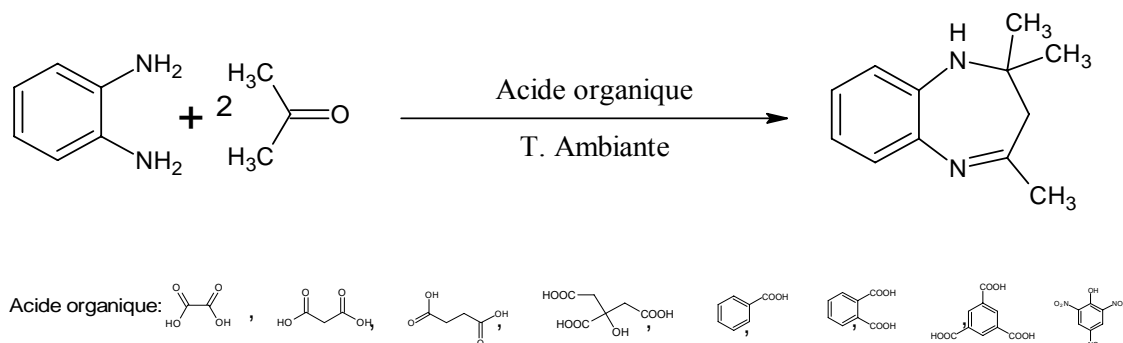
R = H, Me.  
R<sub>1</sub> = Me, Ph, CH(Me)<sub>2</sub>-

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 [28] :



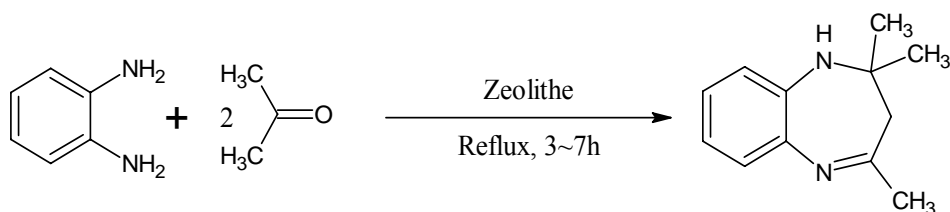
R = Me, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ph, 4-Me~Ph, 2,4-Cl~Ph, Hexane.

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 [29].

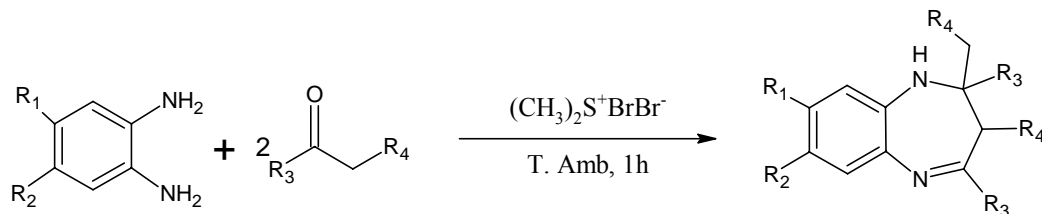


Une récente catalyse a été également utilisée, toujours avec les mêmes réactifs (o-PDA et Cétones). En voici quelques exemples :

L'acétone et l'ortho-phénylènediamine fournissent facilement, le composé 2, 2, 4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine, sauf qu'on catalyse cette fois-ci au moyen d'une zéolithe [30]:



Une structure de benzodiazépine s'obtient par condensation de l'o-phénylènediamine avec des composés cétoniques, à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de bromure de bromodiméthyl sulfonium [31]:



$R_1 = \text{H, Me, MeO, O}_2\text{N}$

$R_2 = \text{H, Me}$

$R_3 = \text{Me, Ph}$

$R_4 = \text{Me, Isopropyl}$

La réaction de l'o-phénylènediamine avec le sel perchlorate de 1, 2,3-tris (*tert*-butylthio) cyclopropane dans le diméthylformamide peut produire la structure suivante [32].

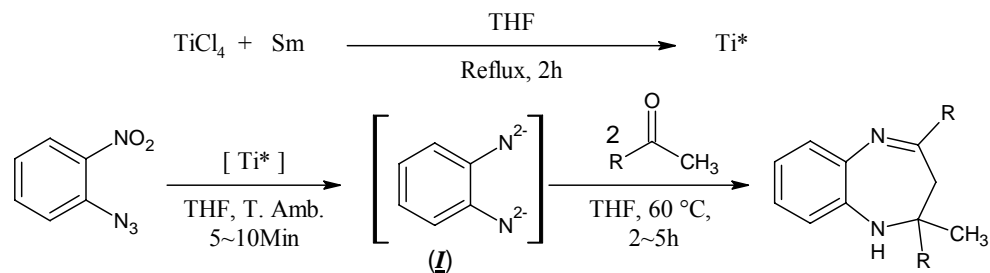


$X = \text{H, Cl, Me, NO}_2$

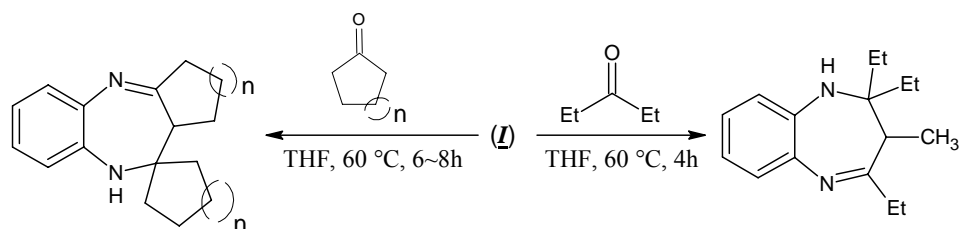
$Y = \text{H, Me}$

$R = \text{tBu}$

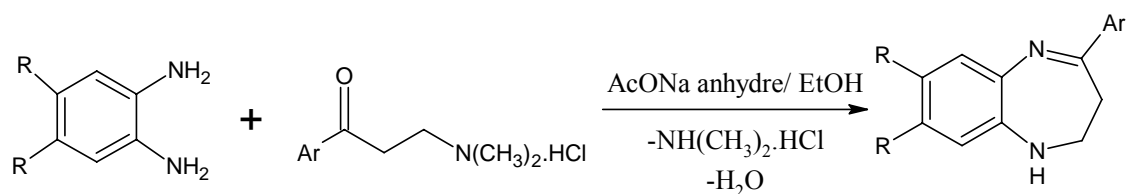
L'ortho-nitrophénylazide et l'O-PDA réagissent entre eux, en présence du catalyseur  $\langle \text{Ti}^* \rangle$  en formant l'intermédiaire anionique *I* qui, en présence des différentes cétones aboutit aux composés benzodiazépines suivants [33]:



R = Et, n-Pr, n-But, Ph, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, 4-Me~Ph, 4-MeOPh,  
4-Cl~Ph, 4-Br~Ph, 3-O<sub>2</sub>N~Ph.

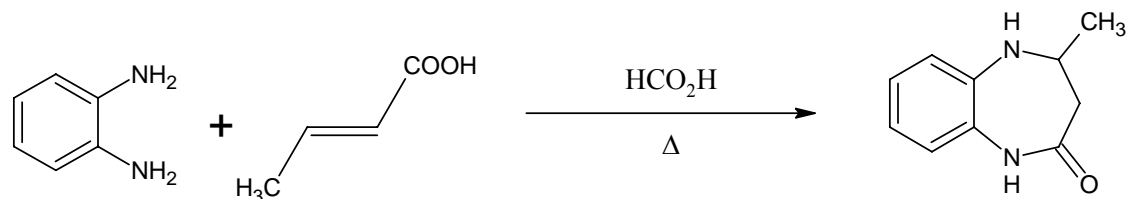


Des structures benzodiazépines ont été préparées à partir de la réaction d'*O*-PDA avec des bases de Mannich dans l'éthanol en présence d'un catalyseur basique (Sodium d'acétate anhydre) [34] :

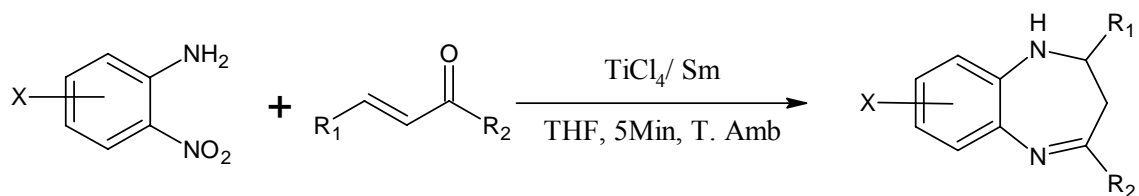


R = H, -CH=CH-  
Ar = 4-Me~Ph, 4-Br~Ph, 4-Me~ph-2-thienoyl, 2-HO~Ph...

Une autre réaction réalisée selon un protocole décrit dans la littérature [35], permet d'isoler le produit 4-méthyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazépine-2-one à partir de l'acide crotonique et l'ortho-phénylènediamine.



Quand l'o-nitroaniline substitué et les Chalcones sont traités par le tétrachlorure de titane supporté par le samarium dans le tétrahydrofurane anhydre, on obtient la 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine correspondant [36].

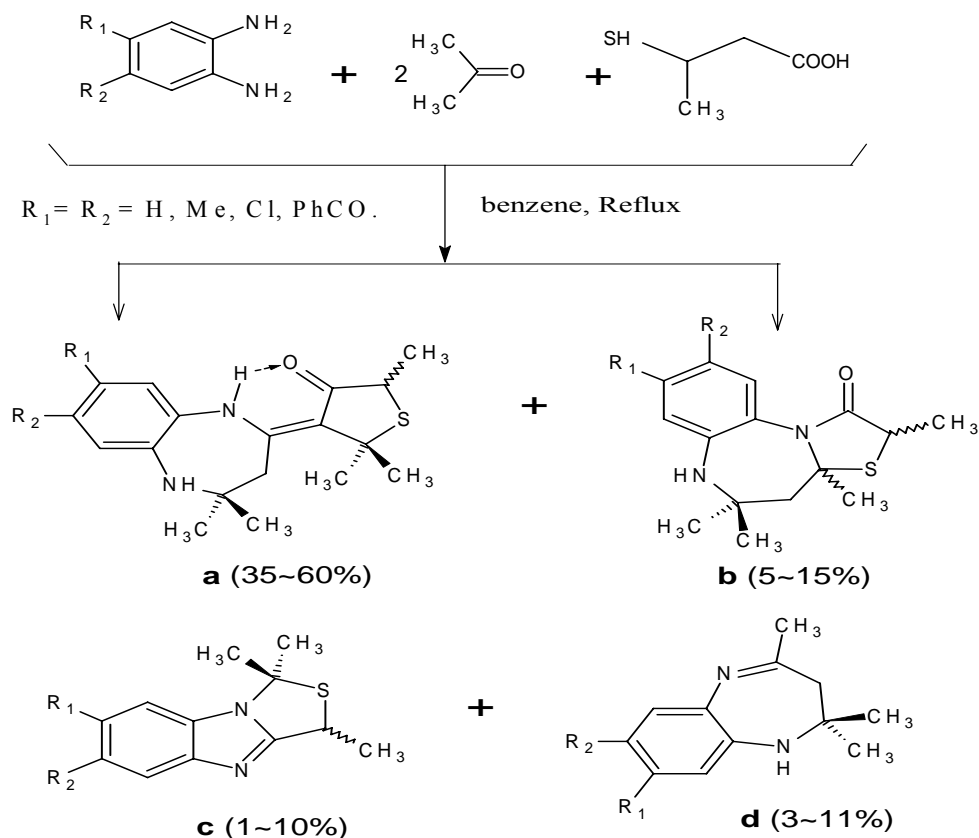


X = H, Cl.

R<sub>1</sub> = Ph, 4-Me~Ph, 4-MeO~Ph, 4-Cl~Ph.

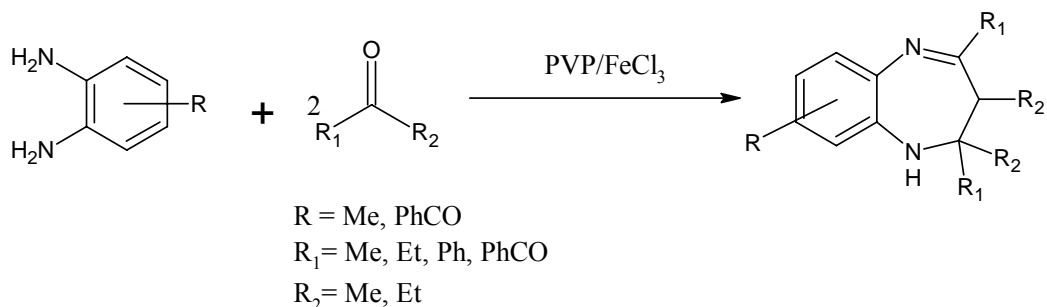
R<sub>2</sub> = Ph, PhCH=CH<sub>2</sub>.

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-benzodiazépine) selon le schéma suivant [37] :

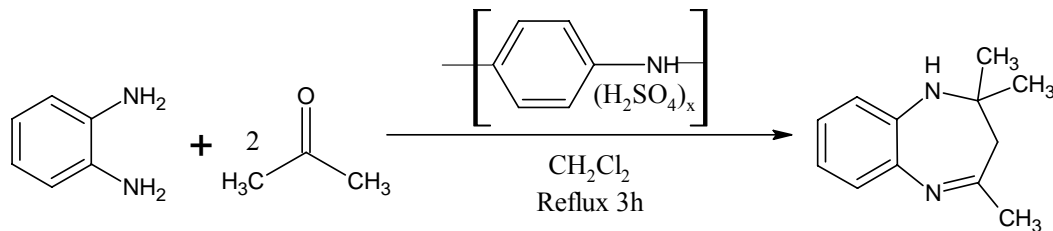


L'intérêt de ces molécules (1,5-Benzodiazépines) a poussé les chercheurs à développer d'autres voies de synthèse simples, efficaces, économiques et rentables, telle que la synthèse en phase solide [38], sous irradiation aux micros - ondes [39] et l'usage des supports solides inorganiques tel que l'alumine, le gel de silice et l'argile en tant que catalyseurs non polluants pour l'environnement, non toxiques et moins coûteux [40].

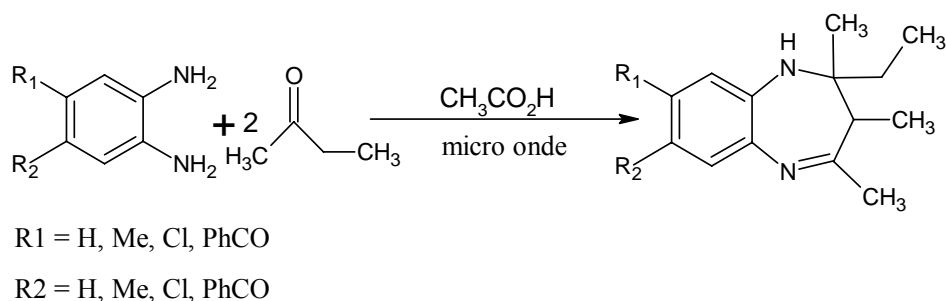
A titre indicatif le polymère : PVP = (poly (4-Vinylpyridine)) supporté sur le fer trichloré a été utilisé comme un catalyseur dans la réaction suivante [41].



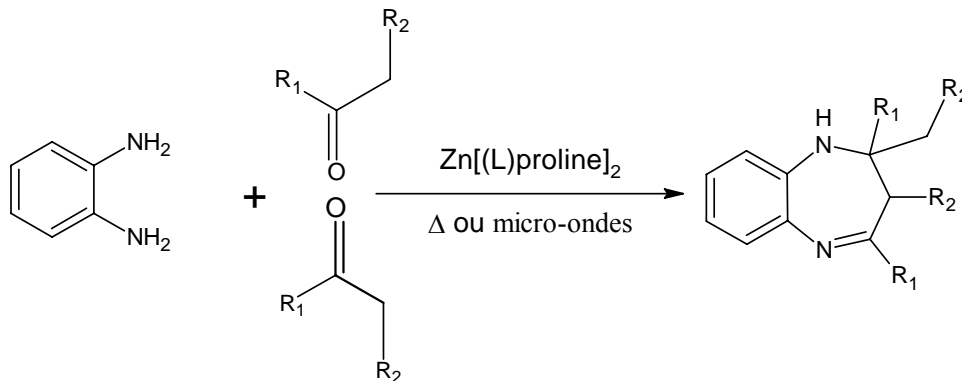
Un autre exemple, est le sel de sulfate Polyaniline qui a été récemment utilisé comme catalyseur s'avère efficace, dans la préparation de la benzodiazépine, à partir de l'ortho-phénylènediamine et de l'acétone, comme indiquée sur le schéma [42].



Une catalyse par l'acide acétique, sous irradiation aux micro-ondes, de la réaction d'addition de l'ortho-phénylènediamine sur les cétones, fournit des dérivés 1,5-benzodiazépines. [43] :



Des cétones symétrique et asymétrique diverses, ont été utilisés pour synthétiser le même motif 1,5-benzodiazepine avec l'emploi du complexe :  $Zn[(L)proline]_2$  comme catalyseur. Cette réaction a été réalisée au chauffage et sous irradiation aux micro-ondes [44].



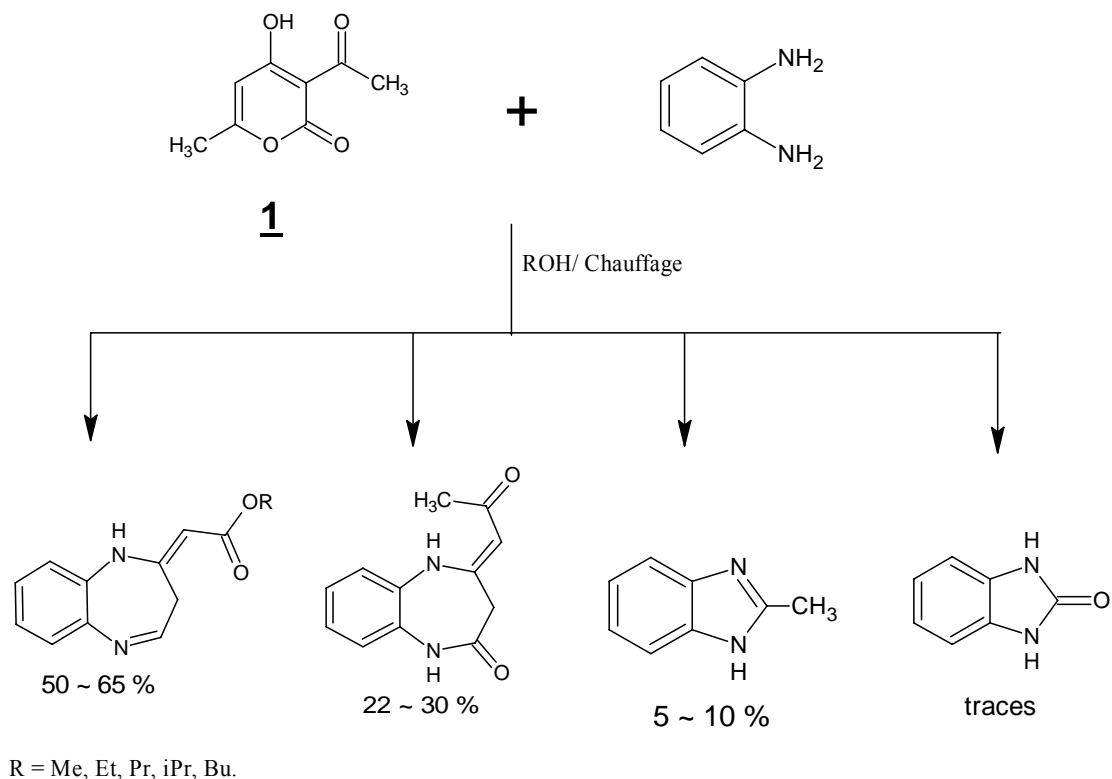
R<sub>1</sub> = Me, Et, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Pr, Ph, 4-Cl ~ Ph, 4-Br ~ Ph, 4-HO ~ Ph.

R<sub>2</sub> = H, Me, Et, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

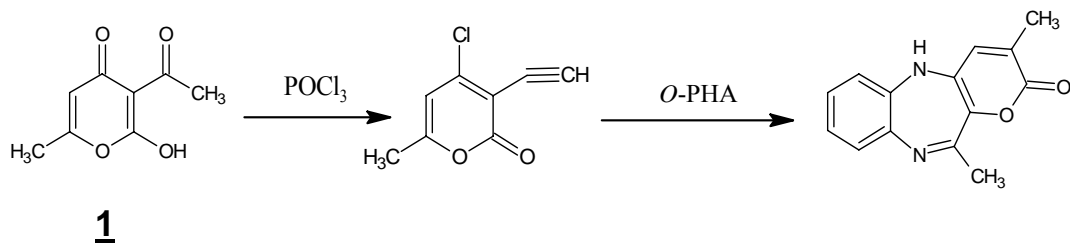
### Synthèse de quelques 1, 5-Benzodiazepines à partir de l'acide déhydroacétique 1 :

Il serait intéressant de citer quelques travaux de synthèses de molécules de structures 1,5-benzodiazepine à partir de l'acide déhydroacétique.

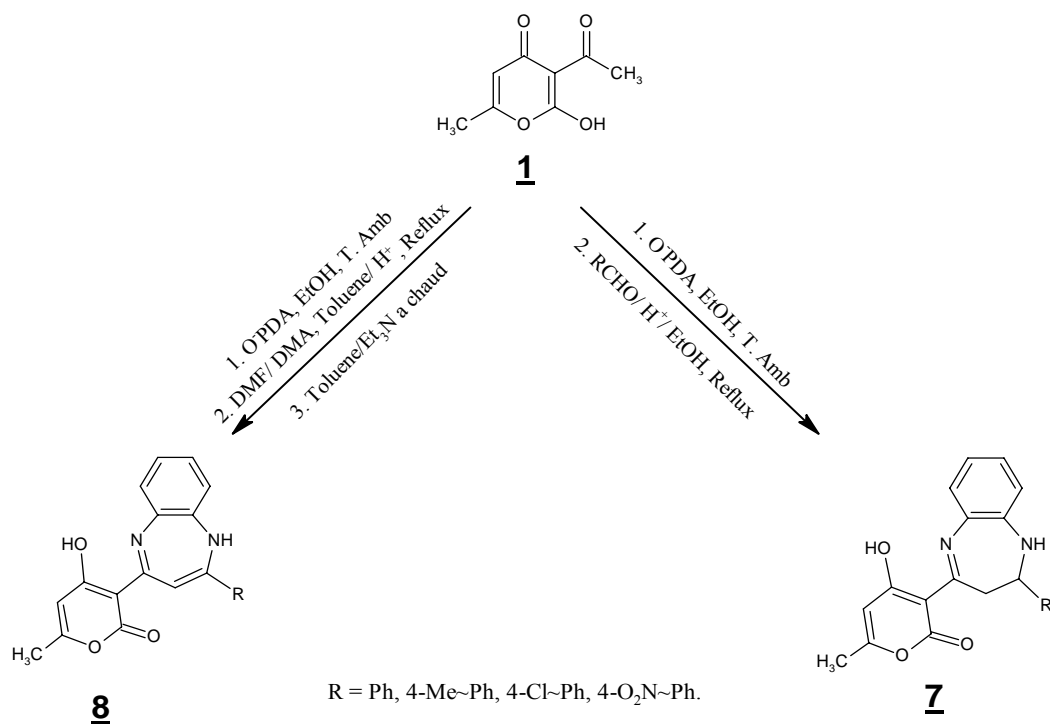
Le chauffage d'une mole d'*O*-PDA avec une mole du DHA dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) pendant 12 ~ 18 heures, donne un mélange de quatre produits [45] séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice, dont le produit majoritaire est une 1,5-benzodiazepine.



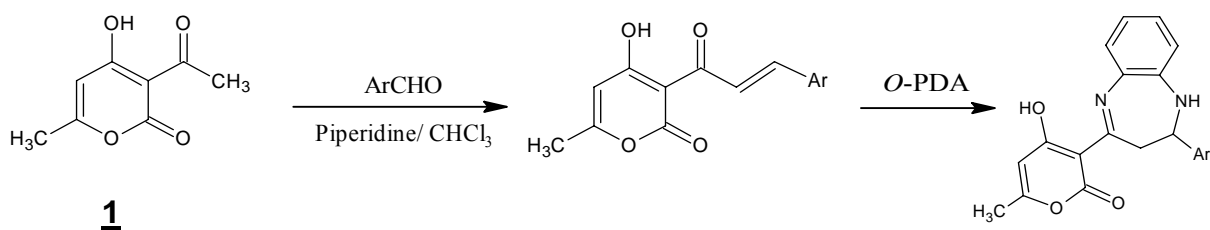
L'halogénération de l'acide déhydroacétique par  $\text{POCl}_3$  suivi d'une condensation avec l'*o*-phénylènediamine, conduit à la formation du motif pyrano-1,5-benzodiazépine suivante [46].



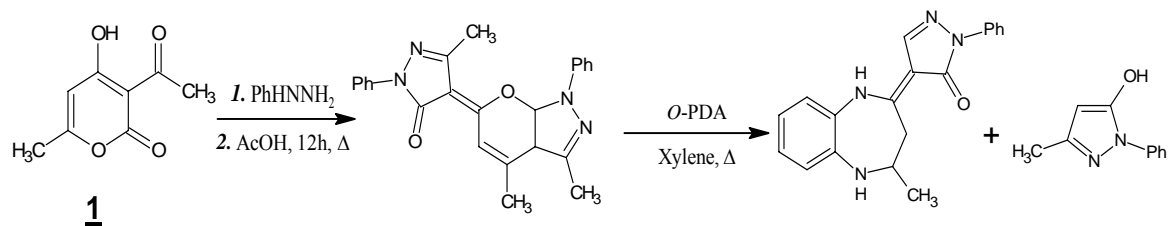
Deux voies de synthèse ont été dernièrement réalisées dans notre laboratoire [8b] dont les conditions réactionnelles sont rassemblées dans le schéma ci-après :



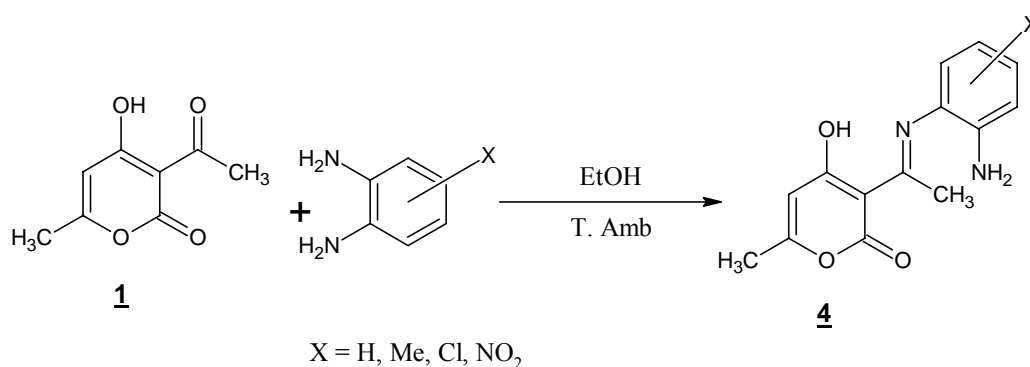
Il a été rapporté dans la littérature que l'action de l'*o*-phénylénédiamine sur les cynamoyles, dérivés de l'acide déhydroacétique, aboutit aux composés de structure semblable à celle du produit **7** [47].



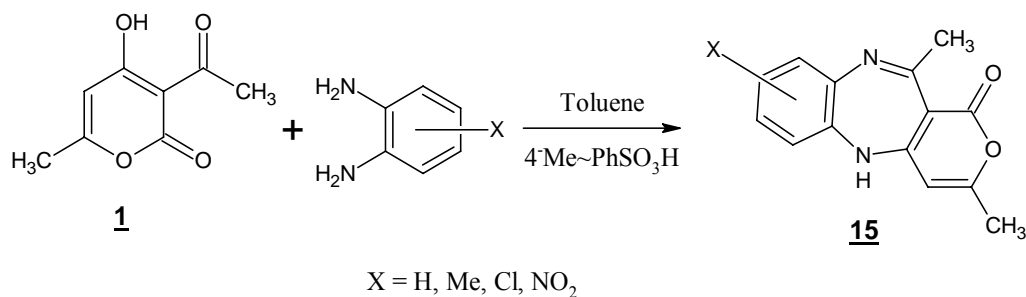
Les pyrazolyl-pyrazolopyranes, dérivé de l'acide déhydroacétique, conduisent par réaction de condensation avec l'*o*-PDA [48], au mélange de deux dérivés différents dont l'un est une benzodiazépine.



Nous signalons que, le mélange réactionnel (DHA + *O*-PDA en quantité équimolaire) porté au reflux de l'éthanol ou laissé à température ambiante, ne forme que l'intermédiaire imine **4** représenté ci-dessous [**8a**] :

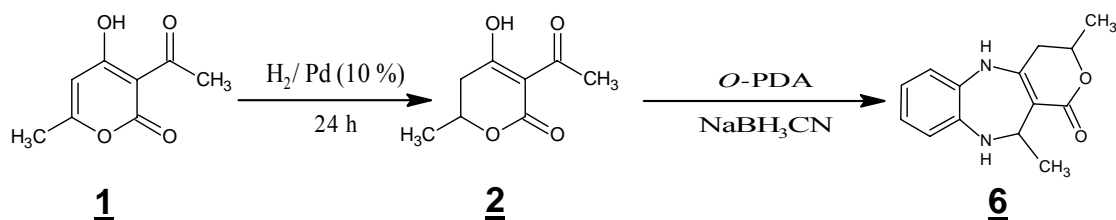


Par ailleurs, la même réaction reprise dans le toluène en présence de l'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur et à l'aide d'un séparateur d'eau du type Dean Stark, conduit aux composés de structure 1,5-pyranobenzodiazepine **15** [**49**].

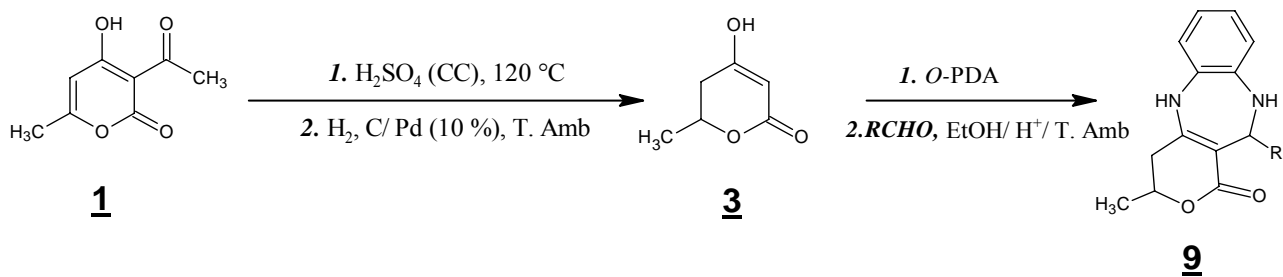


Pour finir les dérivés de l'acide déshydroacétique tels que :

- L'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> **2** opposé à l'o-phénylènediamine, conduit spontanément aux dérivés **6**, selon une réaction d'amination réductive décrite dans la littérature [50].



- L'acide déhydroacétique désacétylé TAL (triacétique lactone) [51] et hydrogéné catalytiquement, conduit à une structure benzodiazépine [8a, c] dans les conditions opératoires suivantes :



# CHAPITRE II

**Etude de Cyclisation Intramoléculaire de diimines en Structure  
1,5-Benzodiazépine**

## **Introduction :**

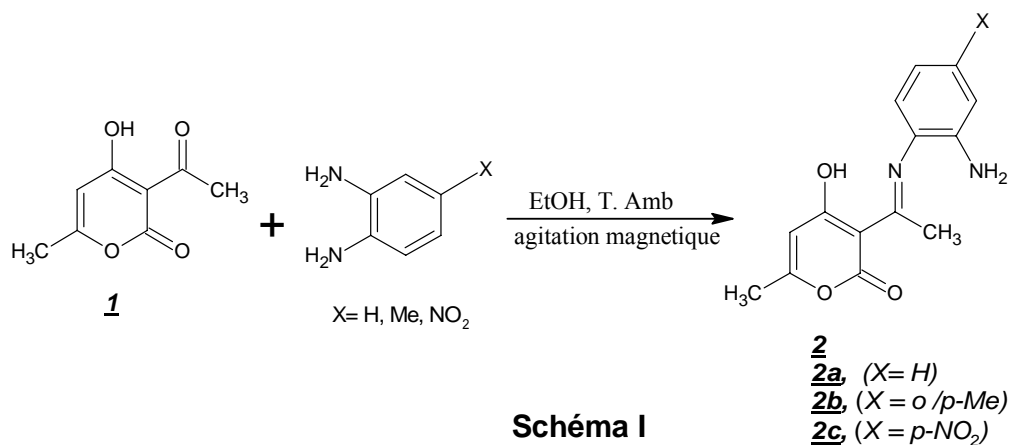
Nous nous proposons dans ce chapitre de généraliser la synthèse des pyrano-1,5-benzodiazepines, réalisée dans notre laboratoire et de modifier, dans le cas échéant, les conditions réactionnelles. Pour cela, nous avons opposé l'acide déhydroacétique (DHA) à l'orthophénylènediamine (*O*-PDA) différemment substituée pour former la mono-imine 2.

Ce choix, nous permet d'étudier l'influence électronique des substituants sur la formation des composés benzodiazépines résultants d'une hétérocyclisation intramoléculaire de diimines. Ces dernières sont obtenues par la réaction de condensation des imines 2 sur les aldéhydes aromatiques.

L'objectif est de donner les éléments de réflexion qui permettront de mettre une réelle stratégie d'accès à la structure 1,5-benzodiazépine.

### **II-1. Action de l'*O*-PDA substituée sur le DHA :**

Afin d'étudier le comportement de l'acide déhydroacétique 1 vis-à-vis de l'orthophénylènediamine ; une solution éthanolique, contenant du DHA et l'*o*-PDA en quantité équimolaire, est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. (Schéma I)



Il est important de mentionner que, cette réaction à reflux de l'éthanol aboutit au même résultat, c'est-à-dire, à la formation des mono-imines **2**.

On note aussi que la structure de DHA hydrogéné en C5-C6 permet d'envisager une conjugaison étendue et c'est pour cette raison le temps de réaction est lent par rapport au cas du DHA.

### II-1-1. Caractérisations spectrales des mono-imines **2**:

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

**Tableau 1 : Données physiques des dérivés **2****

Composé <u><b>2</b></u>	<u><b>2a</b></u> X = H	<u><b>2b</b></u> X = CH <sub>3</sub>	<u><b>2c</b></u> X = NO <sub>2</sub>
<b>Rdt (%)</b>	95	92	75
<b>Pf (°C)</b>	192	135	197
<b>Temps de la réaction (min)</b>	15	30	8×30

L'identification des produits obtenus 2 a été réalisée par les méthodes d'analyses usuelles telles que la spectroscopie Infra Rouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du Carbone (RMN <sup>13</sup>C).

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN <sup>1</sup>H du composé 2a :**

Les résultats spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H du produit 2a (X= H) sont donnés dans le tableau 2. Ils sont en bon accord avec cette structure.

**Tableau 2:** RMN <sup>1</sup>H du composé 2a à 200 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>

<b>δ (ppm)</b>	2.10	2.50	3.60	5.70	6.30~8.30	15.00
<b>Multiplicité</b>	s	s	s	s	m	s
<b>Nombre de protons</b>	3H	3H	2H	1H	4H	1H
<b>Attribution</b>	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> acétyle	NH <sub>2</sub>	CH (5)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH

- **la Spectrophotométrie Infra Rouge du composé 2a :**

La Spectrophotométrie Infra Rouge, effectuée dans des pastilles en KBr du dérivé 2a, (X= H) indique les fréquences des signaux apparaissant dans les bandes attribuables aux groupements correspondants, comme il est montré sur le tableau 3.

**Tableau 3 :** IR dans des pastilles en KBr du dérivé 2a

composé	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )	Attribution
<u>2a</u> X = H	3360 ~ 3290	NH <sub>2</sub>
	3370	OH
	1685	C=O

## II-2. Obtention des pyrano-1,5-benzodiazepines :

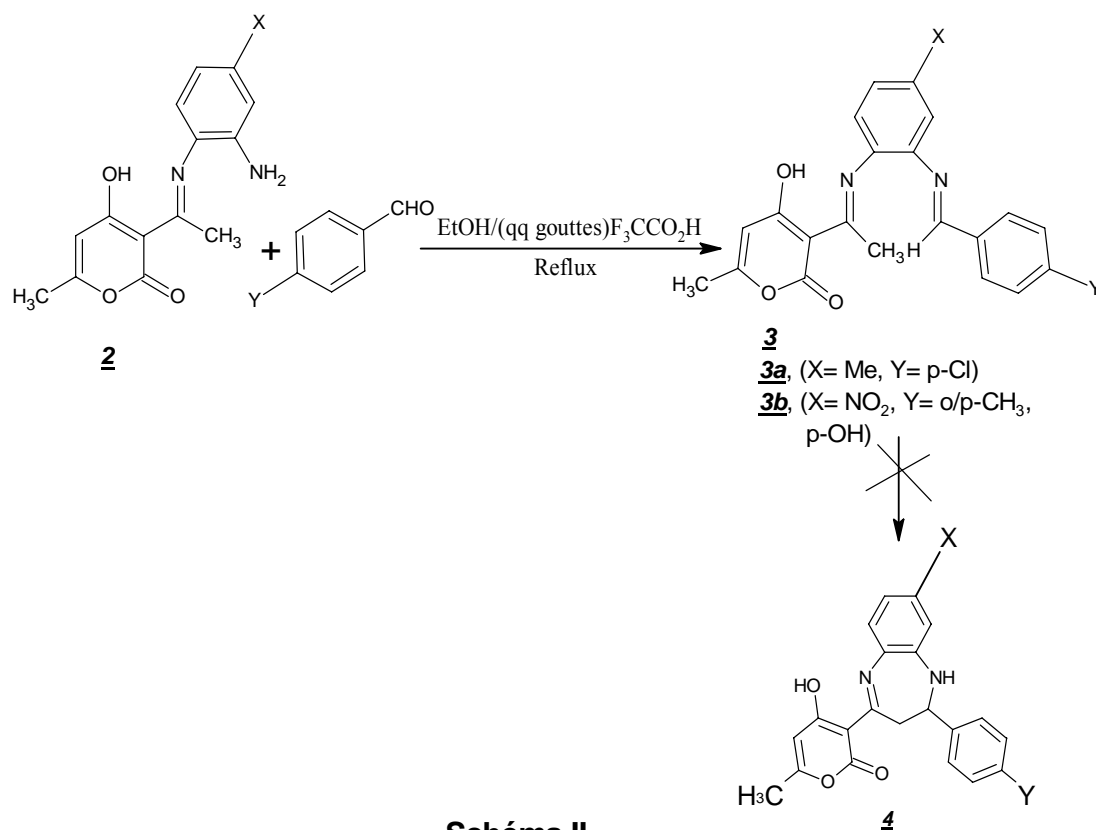
### II-2-1. Formation des diimines 3 :

Les dérivés 2 sont placés dans une solution éthanolique en présence d'un excès d'aldéhydes aromatiques et de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique, comme catalyseur. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant quelques heures (Schéma II).

La détermination de la durée de la réaction est signalée, dans chaque cas, par la formation d'un précipité.

La réaction est contrôlée au moyen d'un suivi chromatographique sur couches minces.

Il est important de préciser que les diimines 3, obtenues et caractérisées ci-dessous, sont le résultat, d'une impossibilité hétérocyclisation en structure 1,5-benzodiazepine, dans les conditions opératoires choisies.



### II-2-2. Caractérisations spectrales des diimines 3 :

Nous résumons les rendements et les points de fusion des composés 3a et 3b ainsi isolés, dans le tableau 4.

**Tableau 4** : propriétés physiques des composés 3a et 3b.

Composé	Temps de reflux (h)	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
<u>3a</u> , X= CH <sub>3</sub>			
<u>3a</u> <sub>1</sub> , Y= p-Cl	4.5	8	248
Composé	Temps de reflux (h)	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
<u>3b</u> , X= p-NO <sub>2</sub>			
<u>3b</u> <sub>1</sub>	4	67	114

Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>			
<b><u>3b<sub>2</sub></u></b> Y= <i>p</i> -OH	5.5	6	177

• **La Résonance Magnétique Nucléaire, RMN <sup>1</sup>H des composés 3 :**

L'existence des pics, des signaux attribuables aux protons des groupements -CH<sub>3</sub> en 3 de l'acétimine et -N=CH de l'imine, d'une part et l'absence de pic du signal de la fonction amine -NH en position 2' dans le cas d'hétérocyclisation, d'autre part, sur le spectre RMN <sup>1</sup>H de chaque série des produits 3a et 3b, montre l'impossibilité d'hétérocyclisation de ces dernières (donc diimines) en structure benzodiazépine 4.

Nous indiquons à titre représentatif, les caractéristiques spectrales RMN <sup>1</sup>H réalisées dans le CDCl<sub>3</sub> à 300 MHz du dérivé 3a<sub>1</sub> sur la figure 1 ci-contre:

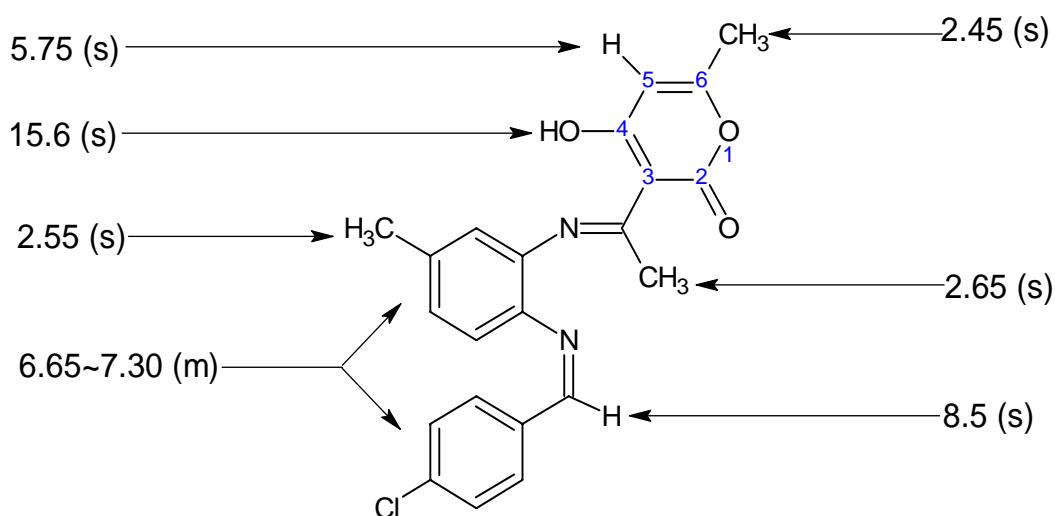


figure 1

**Remarque :** Il est essentiel de mentionner que la position proposée de  $-\text{CH}_3$  sur le cycle benzénique de l'*O*-PDA du dérivé **3a<sub>1</sub>**, reste à confirmer par une étude des rayons X.

La non cyclisation de cette structure est confirmée précisément par les remarques suivantes:

- l'existence des signaux attribuables aux protons du groupe méthylrique  $-\text{CH}_3$  de l'acétimine en 3 et du CH de l'aldimine respectivement vers 2.65 ppm et 8.50 ppm.
- L'absence des pics correspondants aux protons de l'amine NH et du carbone asymétrique CH en 2' dans la structure benzodiazépine, habituellement observés respectivement vers 6.20 ppm et 5.80 ppm.

Les éléments structuraux des dérivés **3b** caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$ , rassemblés dans le tableau 5, s'appuient sur les mêmes arguments que ceux des dérivés **3a**.

**Tableau 5 :** caractéristiques spectrales, RMN  $^1\text{H}$  des diimines **3b**.

Composé <b>3b</b> , X=NO <sub>2</sub>	OH (4)	CH (5)	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> (Acétimine)	CH (Imine)	CH arom
<b>3b<sub>1</sub></b> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	15.60 (1H) s	5.70 (1H) s	2.30 (3H) s	2.45 (3H) s	8.60 (1H) s	6.80 ~8.25 (7H) m
<b>3b<sub>2</sub></b> Y= <i>p</i> -OH	15.70 (1H)	5.80 (1H)	2.15 (3H)	2.40 (3H)	8.55 (1H)	6.60~8.00 (7H)

	s	s	s	s	s	m
--	---	---	---	---	---	---

- **La Résonance Magnétique Nucléaire, RMN  $^{13}\text{C}$  des composés 3a et 3b :**

En RMN  $^{13}\text{C}$ , les pics apparaissant sur le spectre aux environs de 31ppm et 191ppm, facilement attribuables, successivement, au carbone du méthyle de l'acétimine (Imine de l'acide déhydroacétique) et au carbone de l'aldimine (Imine de l'aldéhyde), prouvent que la réaction d'hétérocyclisation n'a pas eu lieu.

L'identification de la diimine 3a<sub>1</sub> est basée sur le même constat, représenté comme indication sur la figure 2.

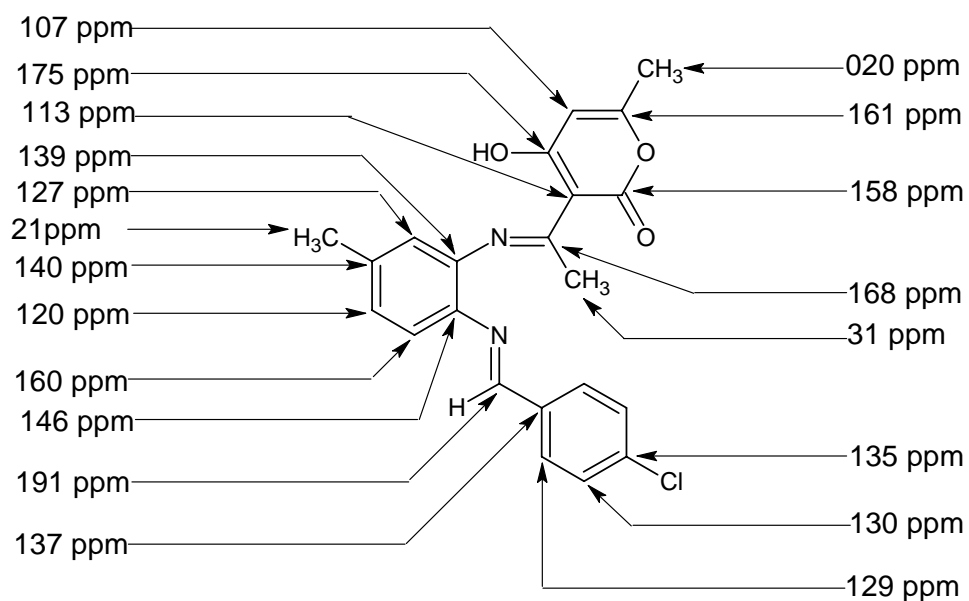


figure 2

Pour les autres dérivés homologues **3b**, leurs caractérisations spectrales par la RMN  $^{13}\text{C}$  en J-modulé à 300 MHz réalisée dans le  $\text{CDCl}_3$ , sont indiquées dans le tableau 6 :

**Tableau 6** : déplacements chimiques des carbones des dérivés **3b**.

Composé <b><u>3b</u></b> X=NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques δ (ppm)	
	<b><u>3b<sub>1</sub></u></b> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b><u>3b<sub>2</sub></u></b> Y= <i>p</i> -OH
C <sub>2</sub>	164	149
C <sub>3</sub>	126	097
C <sub>4</sub>	159	197
C <sub>5</sub>	117	113
C <sub>6</sub>	163	152
CH <sub>3</sub> (6)	021	015
CH <sub>3</sub> (Acétimine)	022	017
C (Acétimine)	172	154
CH (Imine)	130	132
C aromatiques	118 -120 -121 -127 -128 - 142 -143 -145 -156 -157	116 -119 -120 -125 -127 - 129 -144 -146 -135 -136

- **Etude par Spectrométrie de Masse:**

Nos résultats sont également confirmés, par la spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70 EV. Nous avons la présence de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> attendu pour chaque structure.

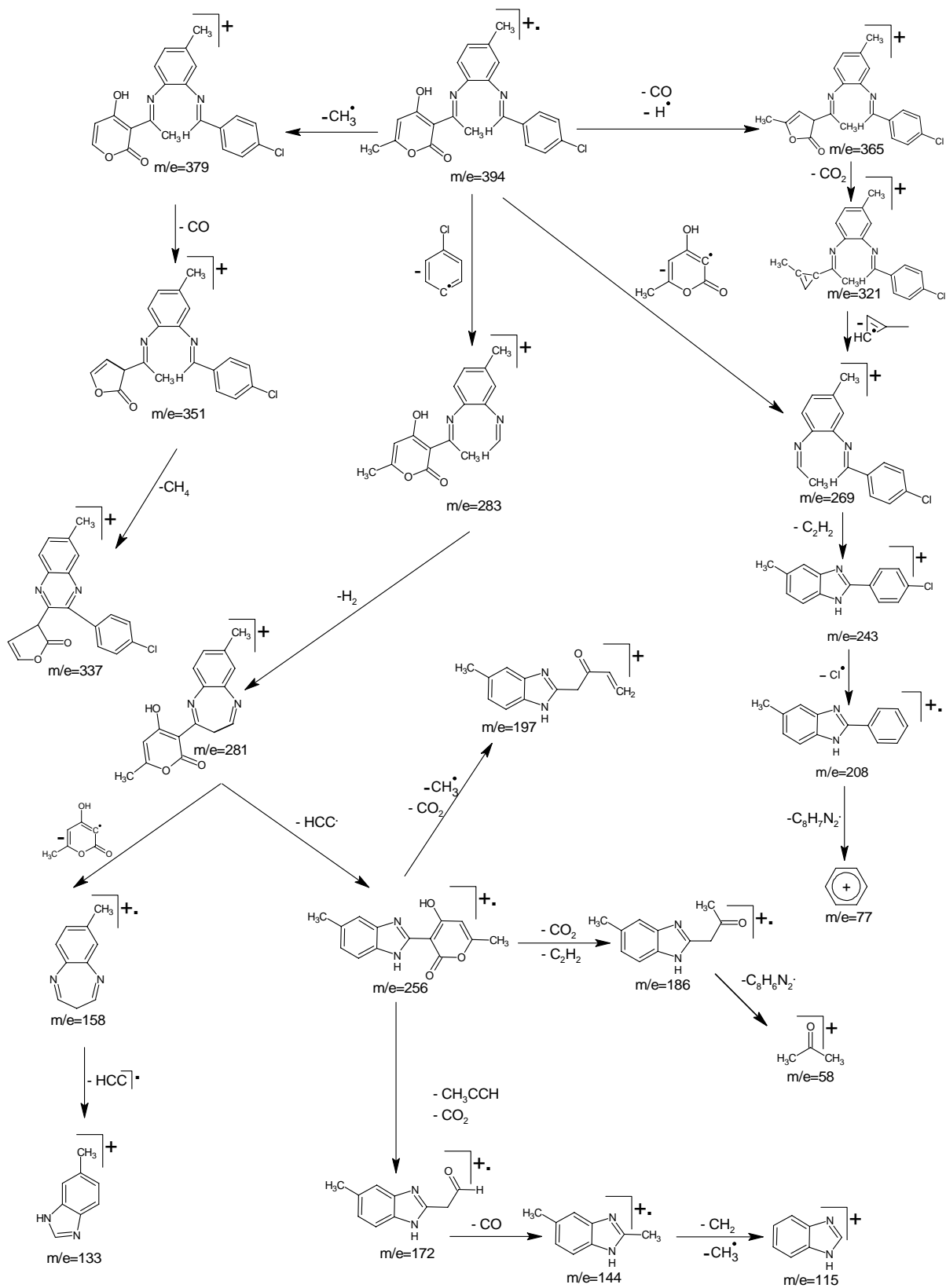


Schéma III : Spectre de masse du composé **3a1**

En ce qui concerne la masse du composé **3a1**, nous observons clairement le pic moléculaire à  $m/e=394$ . Il est compatible avec sa formule brute ( $C_{22}H_{19}O_3N_2Cl$ ).

Ce composé se fragmente selon trois voies principales :

- Une déméthylation (élimination d'un radical  $-CH_3\cdot$ ) de la pyrone conduisant à l'ion de masse  $m/e = 379$ .
- Une coupure en  $\alpha$  de l'imine de l'ion moléculaire favorise le départ de la pyrone, sous forme d'un radical, pour donner la masse  $m/e= 269$ .
- une coupure en  $\alpha'$  de la seconde imine de l'ion moléculaire favorise l'éjection du radical  $C_6H_4Cl\cdot$  pour conduire à la masse  $m/e= 283$ . Cette dernière permet de retrouver la masse  $m/e= 281$ , par le départ d'une molécule d'hydrogène.

En plus, nous avons le pic de base  $m/e = 44$  correspondant au fragment ionique  $CH_3CHO^+$  qui est obtenu par les deux possibilités indiquées sur le schéma III.

Par ailleurs, nous avons également, les différents modes de fragmentations suivants :

- Un départ d'une molécule CO et d'un proton à partir de  $M^+$  conduit à l'ion  $m/e = 365$ . En suite, à partir de l'ion  $m/e = 281$ , nous obtenons les masses  $m/e = 158$  et  $m/e = 133$  successivement par le départ d'un radical pyronyle  $C_6H_6O_3\cdot$  suivant une coupure en  $\alpha$  et d'un autre radical  $HCC\cdot$  par la contraction du cycle diazépine.
- L'ion benzimidazole  $m/e = 256$  se décompose, par le départ de  $CO_2$  suivi par l'élimination de la molécule  $CH_3CCH$  pour donner la masse  $m/e = 172$ .
- La présence d'un pic à 186 s'explique par un réarrangement de McLafferty suivi d'un autre réarrangement 1-4 du fragment  $m/e= 256$  en favorisant le départ d'une molécule de dioxyde de carbone  $CO_2$  et d'une molécule d'acétylène  $C_2H_2$ .

La spectrométrie de masse à ionisation chimique par (DCI/NH<sub>3</sub>) du composé **3b<sub>2</sub>** a permis de visualiser le pic moléculaire à 423 dû à la formation de l'ion (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Nous observons aussi sur le spectre, les masses des ions suivants :

- Le pic à 314 est expliqué par une coupure en α de l'imine à partir de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> en favorisant la perte d'un radical de formule C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>·
- Le fragment ionique m/e= 314 permet d'avoir la masse 299 par une déméthylation (-CH<sub>3</sub>·) du cycle pyronique. Elle-même amène aux masses des autres fragments comme illustré sur le schéma IV.
- Le fragment ionique doublement protoné (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>· + H<sub>2</sub>)<sup>+</sup> de masse m/e= 282 est obtenu par la rupture en α de l'imine, en éliminant le radical C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·
- La masse m/e= 282 permet d'obtenir l'ion m/e= 234, par le départ du radical NO<sub>2</sub>·
- La rupture en α de l'imine au départ de l'ion de masse m/e=234 avec élimination du radical C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>· explique l'existence d'un pic protoné à 144.

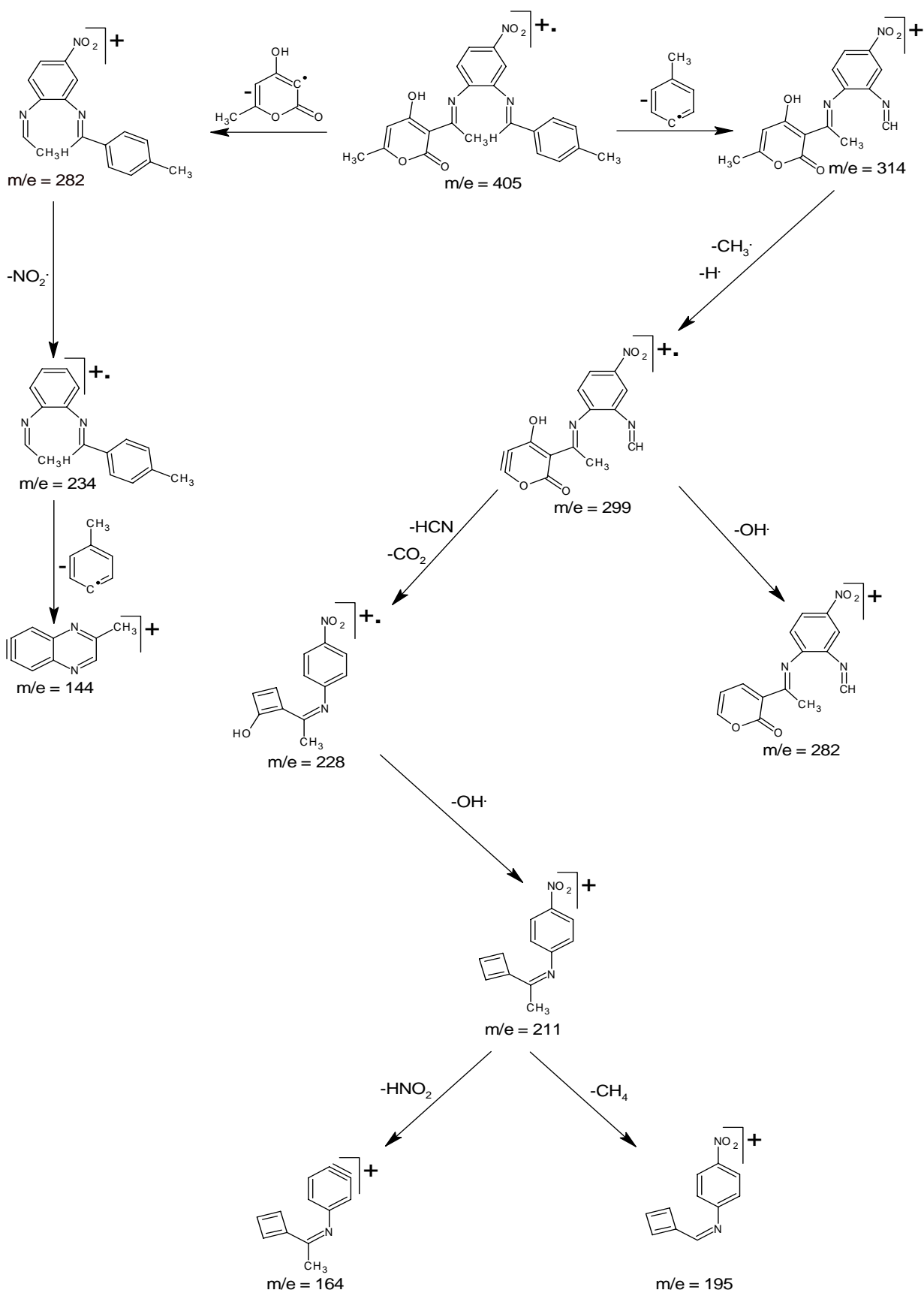


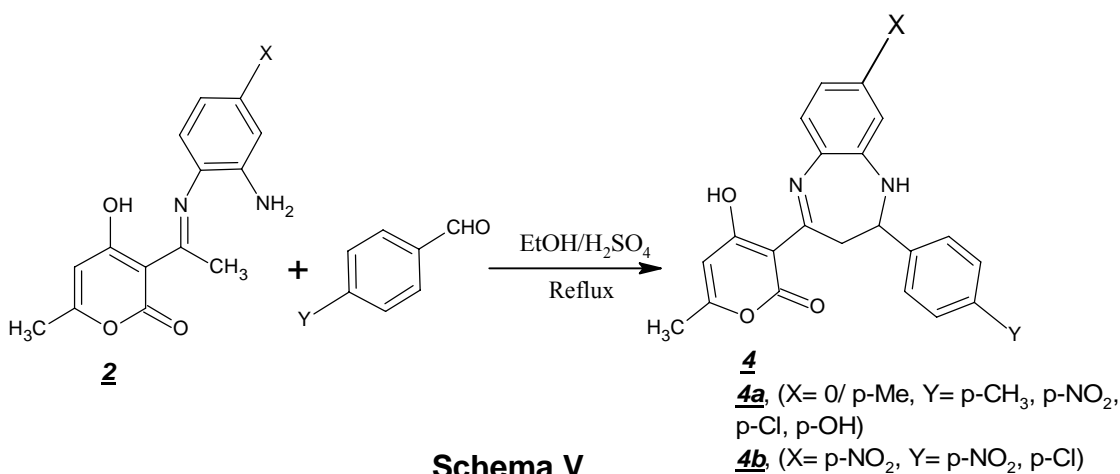
Schéma IV: Spectre de masse du composé **3b<sub>2</sub>**

### II-3. Formation des Pyrano-1,5-benzodiazepines 4 par Cyclisation Intramoléculaire des diimines 3 :

Nous avons repris la réaction en présence de l'acide sulfurique en tant que catalyseur, en remplacement de l'acide trifluoroacétique. C'est-à-dire, l'imine 2, en présence des aldéhydes aromatiques en excès dans l'éthanol et de quelques gouttes d' $H_2SO_4$ , est porté à reflux durant quelques heures. Dans ce cas, nous avons bien réalisé une réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire des diimines 3 en pyrano-1,5-benzodiazepines 4, (Schéma V).

L'évolution de cette réaction a été suivie par chromatographie sur couches minces.

Dans certains cas, nous observons la formation d'un précipité, signifiant la fin de la réaction.



#### II-3-1. Caractérisations spectrales des pyrano-1, 5-benzodiazépines 4:

On regroupe tous les dérivés de structure benzodiazépine 4 avec leurs rendements, leurs points de fusion et le temps de reflux dans le tableau 7 :

**Tableau 7** : rendements et points de fusion des pyrano-1,5-benzodiazépines **4a**.

<b>Composé</b> <b>4a</b> , X= p-CH <sub>3</sub>	<b>Temps de Reflux (h)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<b>4a<sub>1</sub></b> Y= H	6.5	4	277
<b>4a<sub>2</sub></b> Y= o-CH <sub>3</sub>	0.5	19	194
<b>4a<sub>3</sub></b> Y= p-CH <sub>3</sub>	5	40	313
<b>4a<sub>4</sub></b> Y= p-NO <sub>2</sub>	3.5	9	193
<b>4a<sub>5</sub></b> Y= p-OH	1	79	243
<b>4a<sub>6</sub></b> Y= p-Br.	8	75	270
<b>Composé</b> <b>4b</b> , X=p-NO <sub>2</sub>	<b>Temps de Reflux (h)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<b>4b<sub>1</sub></b> Y= p-NO <sub>2</sub>	3.5	12	> 320
<b>4b<sub>2</sub></b> Y= p-Cl	3	40	118

- **La Résonance Magnétique Nucléaire RMN <sup>1</sup>H des composés 4:**

Les résultats spectraux de la RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz réalisée dans le CDCl<sub>3</sub>, des produits 4a et 4b sont contenus, respectivement dans les tableaux 8 et 9.

**Tableau 8 :** RMN <sup>1</sup>H à 300 MHz dans le CDCl<sub>3</sub> des dérivés 4a.

Composé <u>4a</u> X= p-CH <sub>3</sub>	Déplacements Chimiques δ (ppm)		
	<u>4a<sub>2</sub></u> Y= o-CH <sub>3</sub>	<u>4a<sub>4</sub></u> Y= p-NO <sub>2</sub>	<u>4a<sub>6</sub></u> Y= p-Br
CH <sub>3</sub> (6)	2.50	2.08	2.10
CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2.40	~	~
CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	2.20	2.27	2.25
CH <sub>2</sub> (3')	2.90	3.64 ~ 3.80	3.60 ~ 3.75
CH (2')	6.35	5.35	5.15
CH (5)	5.75	5.80	5.80
OH (4)	15.60	15.70	15.50
NH (1')	4.40	6.71	6.10
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	7.15 ~ 7.50	6.70 ~ 7.10	6.80 ~ 7.50
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.70 ~ 7.15	7.60 ~ 8.30	7.50 ~ 8.20

**Tableau 9** : RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  des dérivés **4b**.

Composé <b><u>4b</u></b> X= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques $\delta$ (ppm)	
	<b><u>4b</u><sub>1</sub></b> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b><u>4b</u><sub>2</sub></b> Y= <i>p</i> -Cl
CH <sub>3</sub> (6)	2.50	2.50
CH <sub>2</sub> (3')	4.35 ~ 4.65	3.35 ~ 3.42
CH (2')	6.35	4.4
CH (5)	5.79	5.80
OH (4)	15.60	15.60
NH (1')	7.30	6.10
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	6.50 ~ 8.60	7.70 ~ 8.60
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.50 ~ 8.60	6.85 ~ 7.70

L'étude par résonance magnétique nucléaire du proton à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$  du composé **4a<sub>1</sub>**, pris comme exemple, confirme sans ambiguïté sa structure selon l'attribution des déplacements chimiques exprimés en ppm des différents protons, (figure 3).

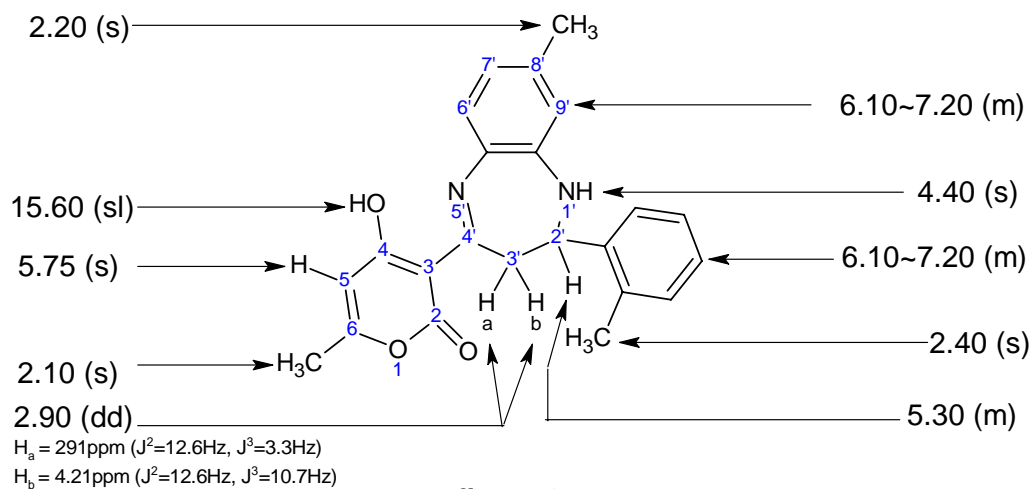


figure 3

Cette structure est particulièrement confirmée par :

- l'absence du signal attribuable aux protons de -CH<sub>3</sub> de l'acétimine habituellement observé dans les diimines de structures **3**, dans le domaine allant de 2.40 ppm à 2.65 ppm.
- l'apparition d'un signal attribuable au proton de la fonction amine NH (1') à 4.40 ppm.
- La manifestation de nouveaux signaux attribuables aux protons, du carbone asymétrique -CH (de multiplicité, m) en 2' et de -CH<sub>2</sub> (de multiplicité, dd) en 3' respectivement à 5.30 ppm et 2.90 ppm.

• La Résonance Magnétique Nucléaire RMN  $^{13}\text{C}$  des composés 4:

Les produits 4a et 4b ont été caractérisés par RMN  $^{13}\text{C}$  à 300 MHz dans le  $\text{CDCl}_3$ . Les résultats de cette analyse (RMN  $^{13}\text{C}$ ) sont répertoriés dans les deux tableaux 10 et 11.

**Tableau 10** : Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  à 300 MHz/  $\text{CDCl}_3$  des dérivés 4a.

Composé <u>4a</u> X= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	Déplacements Chimiques $\delta$ (ppm)		
	<u>4a<sub>2</sub></u> Y= <i>o</i> -CH <sub>3</sub>	<u>4a<sub>4</sub></u> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<u>4a<sub>6</sub></u> Y= <i>p</i> -Br.
C <sub>2</sub>	171	172	184
C <sub>3</sub>	91	77	073
C <sub>4</sub>	186	171	172
C <sub>5</sub>	107	108	114
C <sub>6</sub>	175	152	164
CH <sub>3</sub> (6)	19	020	020
CH <sub>2</sub> (3')	36	037	037
C <sub>4'</sub>	183	098	147
CH (2')	63	065	052
C aromatiques	121 -122 -123 -125 - 126 -127 -128 -130 - 131 -133 -135 -139	121 -123 -124 -125 - 126 -128 -130 -131 - 138 -142	120 -121 -123 -128 - 130 -132 -133 -139 - 141 -144

**Tableau 11** : Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  à 300 MHz/  $\text{CDCl}_3$  des dérivés **4b**.

Composé <b>4b</b> X= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Déplacements Chimiques $\delta$ (ppm)	
	<b>4b<sub>1</sub></b> Y= <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>4b<sub>2</sub></b> Y= <i>p</i> -Cl
C <sub>2</sub>	147	180
C <sub>3</sub>	096	099
C <sub>4</sub>	154	177
C <sub>5</sub>	119	115
C <sub>6</sub>	145	161
CH <sub>3</sub> (6)	015	19.08
CH <sub>2</sub> (3')	047	048
C4'	149	155
CH (2')	078	089
C aromatiques	113 -118 -124 -125 -129 - 130 -133 -135 -137 -143	112 -119 -120 -129 -130 - 132 -138 -152 -144 -147

L'examen de la résonance magnétique nucléaire du carbone en spin *J*-modulé du composé **4a<sub>2</sub>** est bien en accord avec sa structure proposée. Ce résultat est prouvé notamment par l'apparition des pics affectés aux carbones en positions 4', 2' et 3' respectivement à 183 ppm, 63 ppm et 36 ppm comme représenté sur la figure 4.

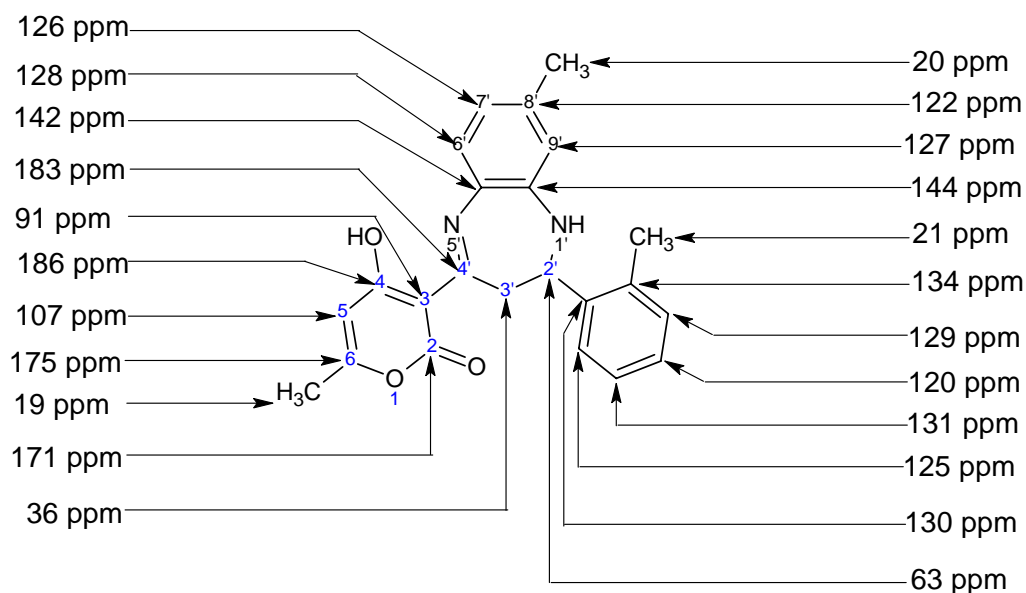
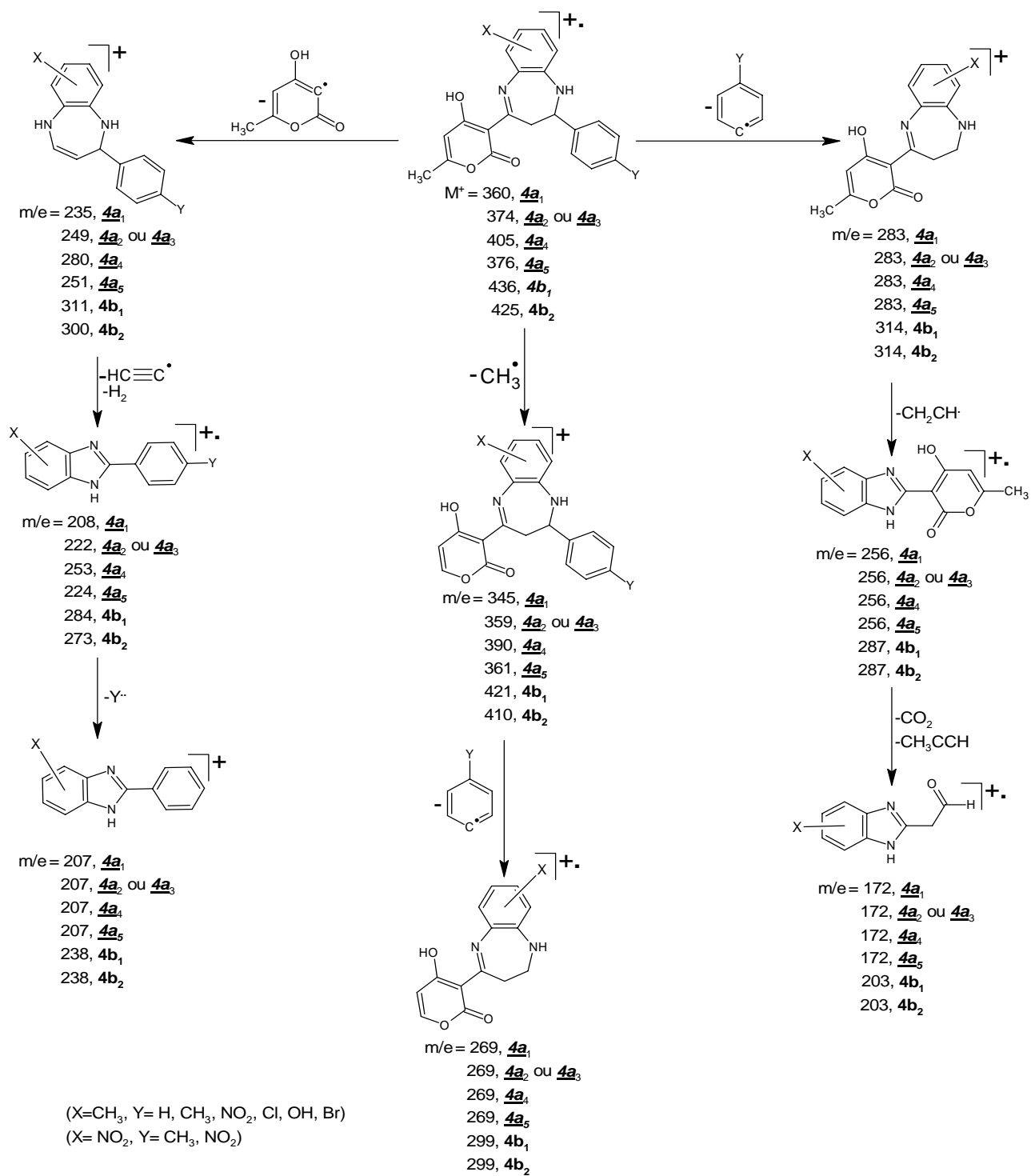


FIGURE 4

- **Etude par Spectrométrie de Masse des composés 4 :**

Nous avons, étudié les dérivés 4a par spectrométrie de masse, afin de confirmer leurs structures et élucider leurs principales voies de décomposition. On observe sur tous les spectres le pic de l'ion moléculaire  $M^+$ . L'étude de ces spectres a montré une homogénéité dans la majorité des fragmentations, bien que le profil d'intensité des ions varie d'un dérivé à un autre.

Les principaux modes de fragmentation peuvent être illustrés par le schéma VI.



**Schéma VI:** les différents modes de fragmentations des pyrano-1,5-benzodiazépines

Concernant le composé **4a<sub>2</sub>**, on observe le pic moléculaire M<sup>+</sup> à 374. Il présente également, le pic de base sur ce spectre.

L'examen du spectre (schéma VII), nous a permis de retrouver les fragmentations principales observées à partir de l'ion moléculaire.

- la contraction de la structure benzodiazépine en ion benzimidazole stable de masse m/e = 256, en perdant successivement les deux radicaux C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>·</sup> et CH<sub>2</sub>CH<sup>·</sup>.
- L'éjection d'un radical de formule C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>·</sup> suivi par le départ du radical HCC<sup>·</sup> et d'une molécule d'hydrogène conduit à un autre fragment caractéristique benzimidazole de masse m/e = 222.
- Une déméthylation à partir du cycle pyronique aboutit à la masse m/e = 359. Celle-ci perd le radical phénylique C<sub>7</sub>H<sub>6</sub><sup>·</sup> pour conduire à la masse 269.
- La soustraction d'une molécule dioxyde CO<sub>2</sub> et de propyne CH<sub>3</sub>CCH à partir de la masse 256 amène à une masse correspondant à l'ion m/e= 172. Cette dernière permet d'obtenir le fragment de masse m/e= 44 par élimination du radical C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub><sup>·</sup>.

L'interprétation du reste des pics du spectre, est décrite sur le schéma VII.

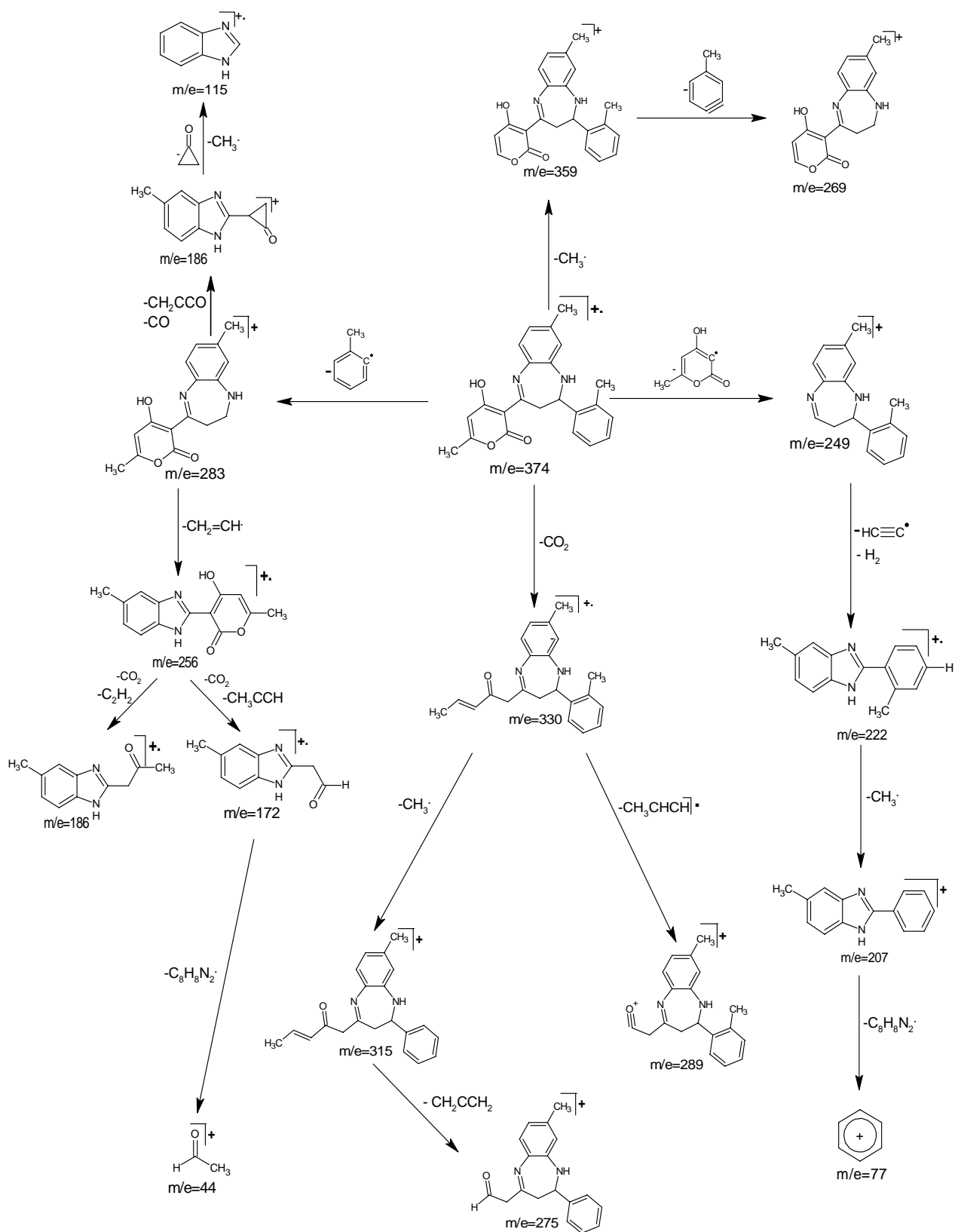


Schéma VII: Spectre de masse du composé **4a<sub>2</sub>**

L'un des inconvénients de la spectrométrie de masse en impact électronique (EI), est que le signal du pic moléculaire est parfois très faible ou inexistant ; comme dans la majorité des esters par exemple. Les techniques d'ionisation chimique permettent alors de pallier à ces inconvénients. C'est pour cette raison, l'étude spectrométrique de masse des composés **4a<sub>4</sub>**, **4a<sub>6</sub>** et **4b<sub>2</sub>** effectuée dans le mode d'ionisation chimique par (DCI/NH<sub>3</sub>) a permis d'observer particulièrement les pics suivants :

- (M-1) correspondant à la déprotonation de la molécule.
- (M+1) résultant de la protonation de la molécule. Ce phénomène est particulièrement fréquent dans les alcools et les amines.
- (M+2) double protonation.
- (M+18) qui du à l'ajout (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

A défaut de disponibilité des moyens d'analyses, les composés **4a<sub>3</sub>** et **4a<sub>5</sub>** n'ont été caractérisés que par spectrométrie de masse.

Sur la base des résultats obtenus, en particulier, le mode de fragmentation de leur homologues, identifiés quant à eux par la RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Nous pouvons conclure, que ces dérivés **4a<sub>3</sub>** et **4a<sub>5</sub>** ont une structure 1,5-benzodiazépine et proposer par conséquent un schéma de fragmentation cohérent et du même type que leur homologue. (Schémas VIII et IX).

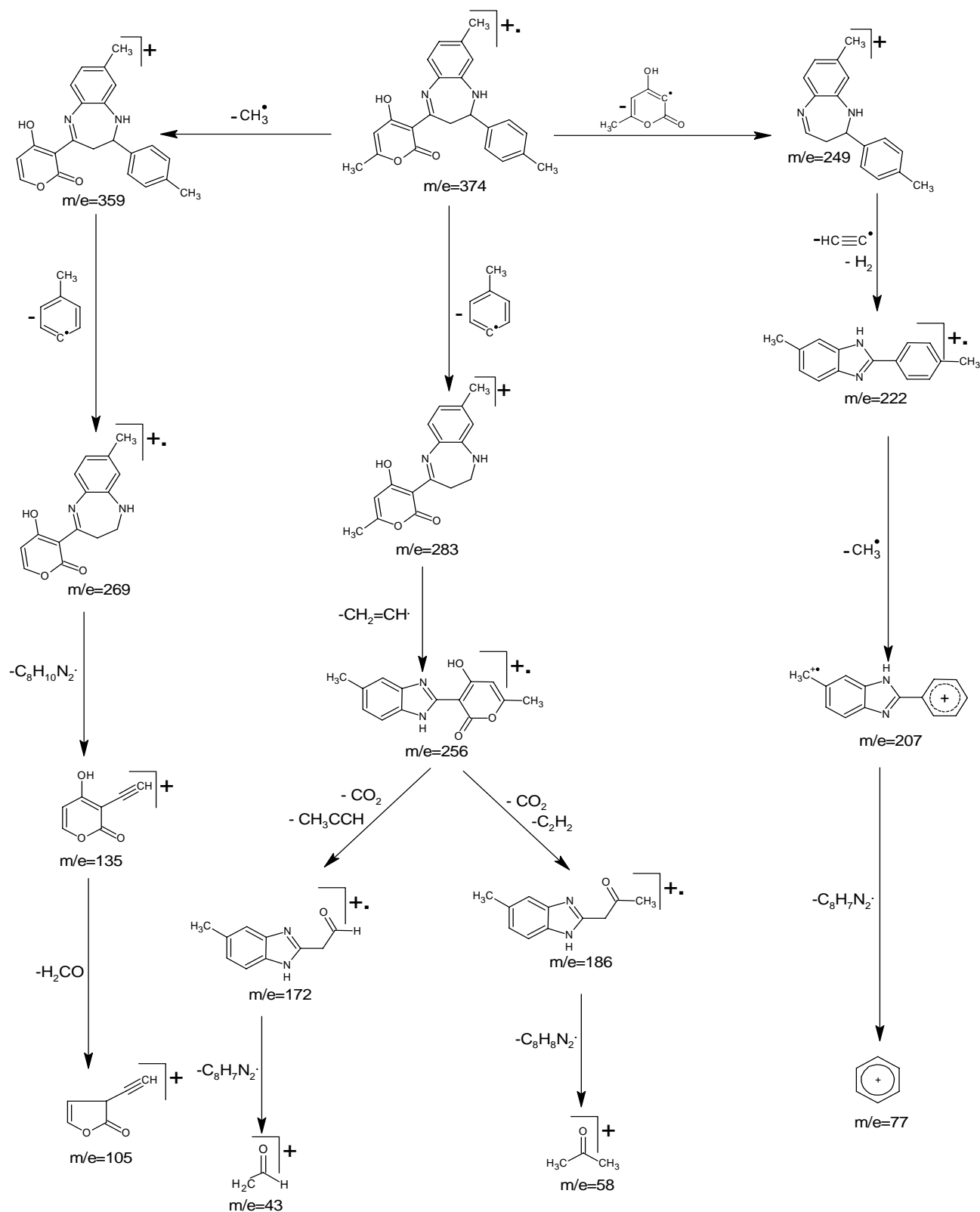
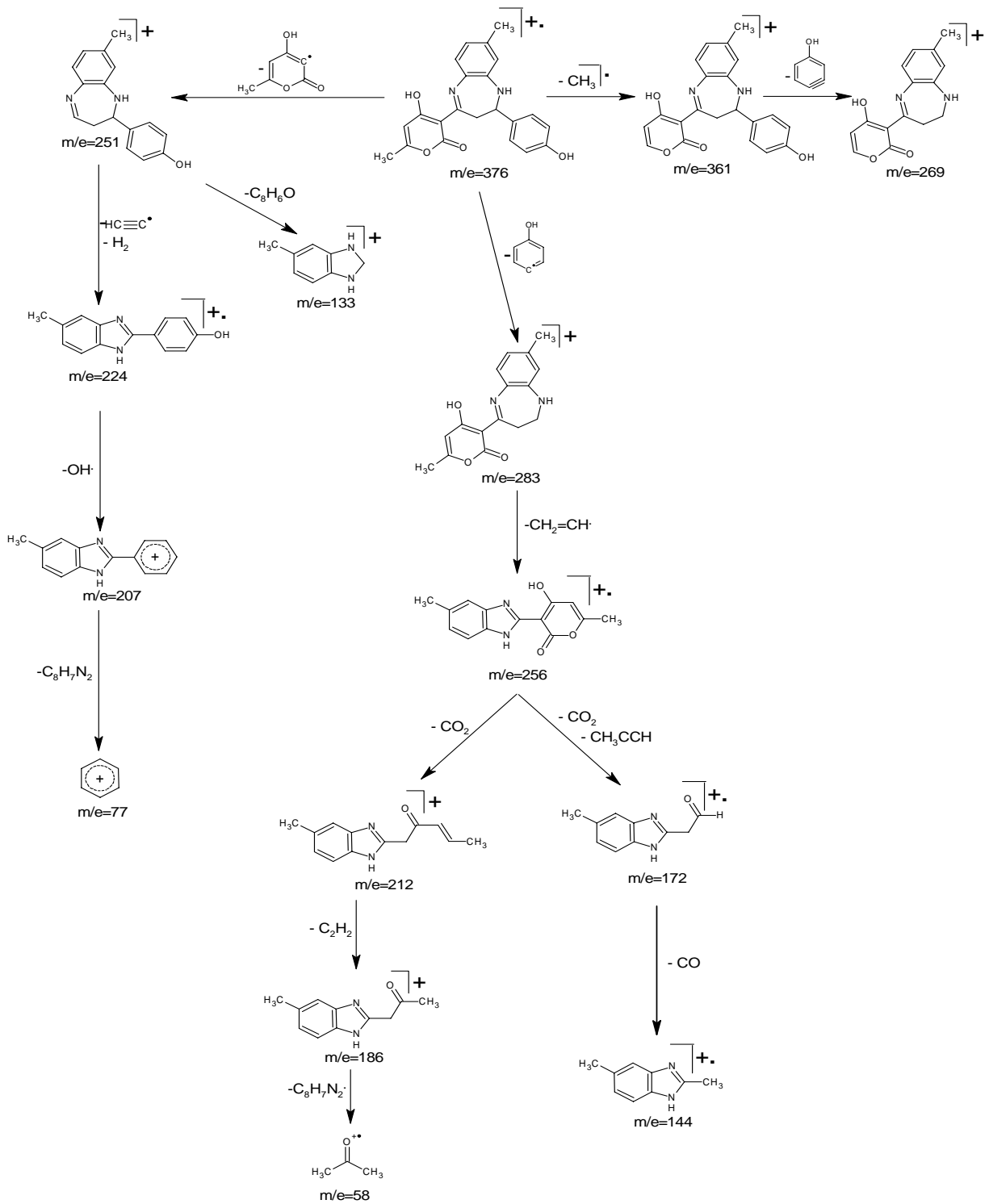


Schéma VIII: Spectre de masse du composé **4a<sub>3</sub>**



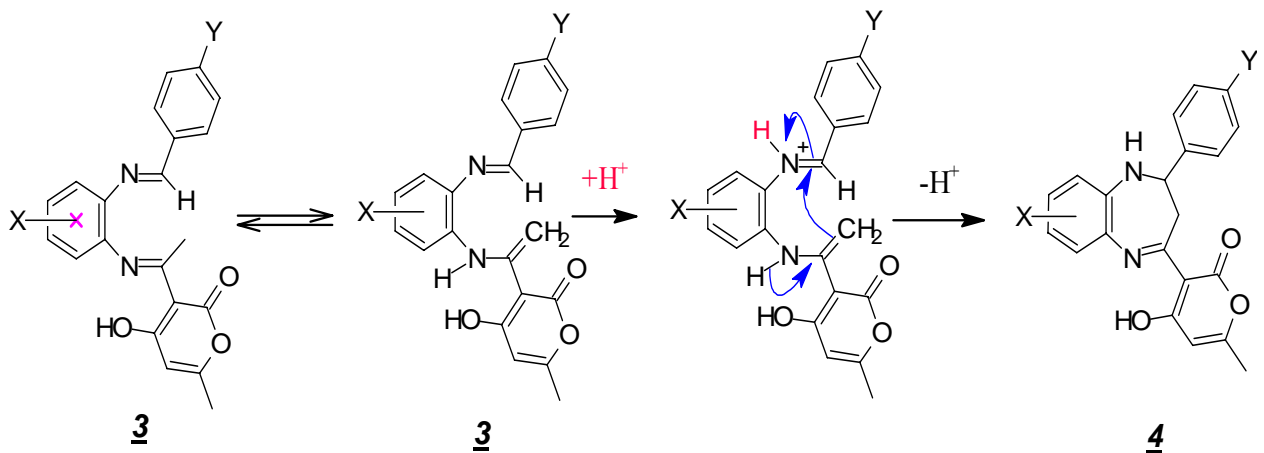
**Schéma IX: Spectre de masse du composé 4a<sub>5</sub>**

### Mécanisme réactionnel :

Les protons du  $-CH_3$  du groupement imine (Acétimine = Imine de l'acide déhydroacétique) sont mobiles par hyperconjugaison. Donc, il est possible d'imaginer une cyclisation, sur ce site.

Par conséquent, le mécanisme probable, se fait par interaction entre l'extrémité Aldiminium (Imine de l'aldéhyde) d'une part et la fonction énamine d'autre part.

Compte tenu de la catalyse acide mise en jeu, l'imine est protonée et peut subir une hétérocyclisation avec la fonction énamine de l'Acétimine pour former le composé **4** du motif benzodiazépine selon le schéma qui suit :



## II-4. Conclusion :

Au cours de ce travail, nous avons montré que l'acide déhydroacétique et l'ortho-phénylènediamine deux produits commerciaux et bon marché, réagissent pour donner la monoimine **2a** (Acétimine) correspondante dans des conditions simples et douces, avec de bons rendements. Leurs caractérisations indiquent que la réaction de condensation est préférentielle sur le carbone de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique en conformité avec la littérature [52].

L'utilisation de la fonction amine résiduelle du composé **2a** nous a permis d'accéder à un motif 1, 5-benzodiazépine porteur d'un résidu pyronique, dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Lors de nos essais de préparation des pyrano-1,5-benzodiazépines **4a** et **4b** ; en catalysant le milieu réactionnel par quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique et au bout de six heures de reflux, nous avons remarqué la formation des diimines **3a** et **3b**. Par contre en présence de l'acide sulfurique, nous avons pu isoler les structures **4a** et **4b** avec un temps de reflux meilleur et dans des conditions opératoires relativement faciles.

Il est essentiel de mentionner, que le temps de la réaction est fonction de l'effet électronique des substituants X, dont le temps de la réaction varie proportionnellement avec le pouvoir attracteur d'électron et inversement avec le pouvoir donneur.

Nous avons clairement confirmé la structure **3** par les différentes techniques d'analyse.

Le catalyseur, acide trifluoroacétique, n'a aucun effet sur l'hétérocyclisation des diimines **3** dans les conditions choisies. Peut être, qu'il fallait jouer sur les paramètres suivants : la température, le temps de réaction et le solvant utilisé.

# CHAPITRE III

**Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazepines à partir de l'Acide  
Déhydroacétique Hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>**

## Introduction

Ce chapitre reprend les résultats et les conclusions du chapitre II et les applique à la synthèse de la même structure 1,5-benzodiazépine à partir de l'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

### III-1. Action de l'ortho-phénylènediamine différemment substituée sur le DHA hydrogéné 5 :

Différentes conditions opératoires ont été employées pour étudier l'hydrogénation catalytique du DHA [53, 54]. Nous avons réalisé dans notre laboratoire la réduction sélective du DHA 1 (hydrogénation de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) pour former le dérivé 5 avec de bon rendement (Rt= 95%) au bout de 24 heures à température ambiante et sous une pression d'hydrogène de 6 bars (schéma I).

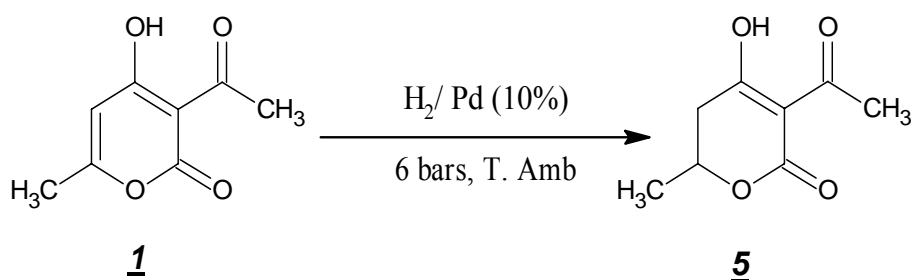


Schéma I

Il nous a paru intéressant d'utiliser l'homologue du DHA 5 (3-acétyl-5,6-dihydro, 4-hydroxy, 6-méthyl, 2-pyrone = DHA hydrogéné en C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) comme précurseur des structures 1,5-benzodiazépine d'une part, et de comparer sa réactivité vis-à-vis de l'O-PDA diversement substituée par rapport au DHA d'autre part.

On soumet, sous agitation magnétique, le 3-acetyl-5,6-dihydro, 4-hydroxy, 6-methyl, 2-pyrone **5** et l'*O*-PDA différemment substituée, en quantité équimolaire, dans l'éthanol pendant 24 heures. Nous obtenons dans chaque cas, le produit **6** sous forme d'un solide (schéma II).

La structure **5** présente trois fonctions principales (Cétone, Énol et Ester) qui peuvent interagir avec l'amine  $\text{-NH}_2$ .

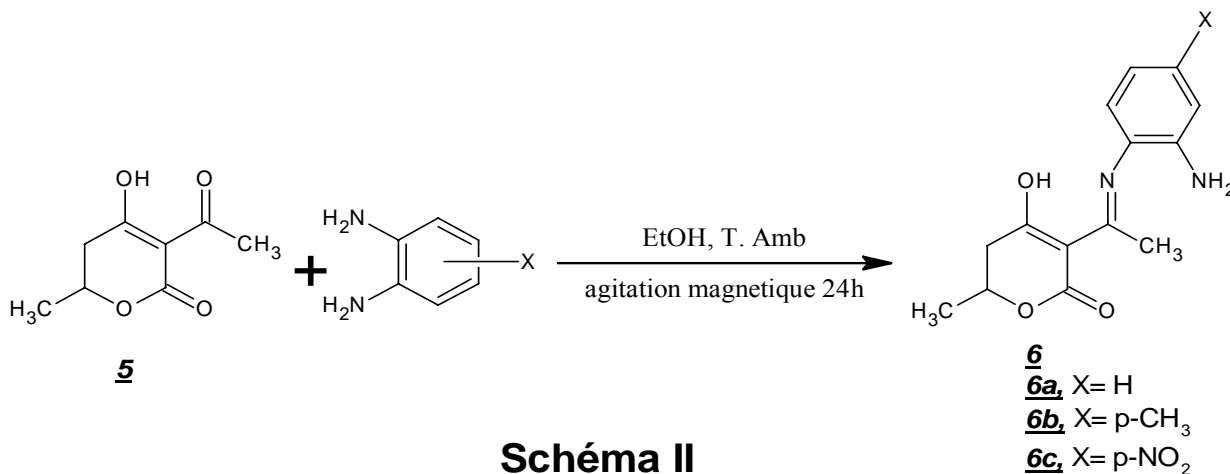


Schéma II

### III-1-1. Caractérisations spectrales des Mono-imines 6:

Le tableau 1 ci-dessous, résume les propriétés physiques (rendement, Pf...) du composé 6.

**Tableau 1** : propriétés physiques du composés 6.

Composé <u>6</u>	<u>6a</u> X= H	<u>6b</u> X= p-CH <sub>3</sub>	<u>6c</u> X= p-NO <sub>2</sub>
<b>Temps de réaction (h)</b>	24	24	24
<b>Rendement (%)</b>	65	70	65
<b>Point de fusion (°C)</b>	120	134	196

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du proton, RMN <sup>1</sup>H :**

L'étude par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H à 200 MHz des composés 6 réalisée dans différents solvants a permis de relever les résultats spectroscopique répertoriés dans le tableau 2.

**Tableau 2:** données RMN <sup>1</sup>H des composés (6a/ CDCl<sub>3</sub>, 6b et 6c/ DMSO)

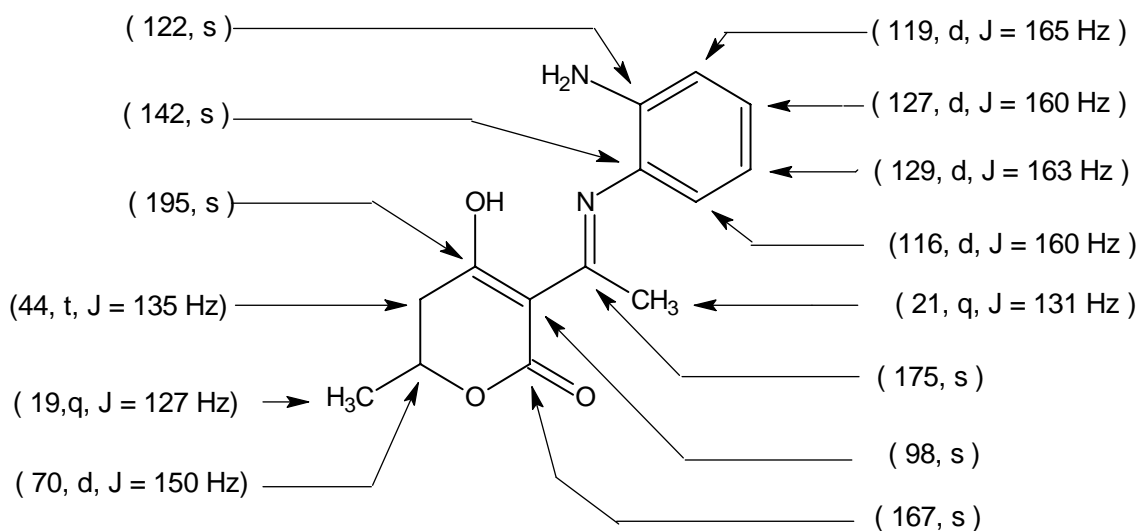
Composé	δ (ppm)	Nombre de H	Multiplicité	Attribution
<u>6a</u> (X = H)	1.40	3H	d ; (J = 6 Hz)	CH <sub>3</sub> en 6
	2.40	3H	s	CH <sub>3</sub> (acétimine)
	2.50	2H	m	CH <sub>2</sub> en 5
	4.50	1H	m	CH en 6
	3.55	2H	s	NH <sub>2</sub>
	6.80 - 7.25	4H	M	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	15.60	1H	s	OH
<u>6b</u> (X = p-CH <sub>3</sub> )	1.34	3H	d ; (J = 6.23 Hz)	CH <sub>3</sub> en 6
	2.21	3H	s	CH <sub>3</sub> (acétimine)
	2.32	3H	s	CH <sub>3</sub> (arom.)
	2.53	2H	m	CH <sub>2</sub> en 5
	4.48	1H	m	CH en 6
	5.17	2H	s	NH <sub>2</sub>
	6.63 - 6.89	3H	M	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	15.6	1H	s	OH
<u>6c</u> (X = p-NO <sub>2</sub> )	1.42	3H	d ; (J = 6.3 Hz)	CH <sub>3</sub> en 6
	2.37	3H	s	CH <sub>3</sub> (acétimine)
	2.52	2H	m	CH <sub>2</sub> en 5
	4.57	1H	m	CH en 6
	4.69	2H	s	NH <sub>2</sub>
	7.20 - 7.32	3H	M	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	15.6	1H	s	OH

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du carbone, RMN  $^{13}\text{C}$  :**

Les éléments relevés en RMN  $^{13}\text{C}$  confirment la structure **6**.

On observe particulièrement la disparition du pic C=O de l'acétyle en position 3 habituellement observé à 202 ppm [55] et l'apparition d'un pic aux environs de 175 ppm compatible avec le carbone de l'imine en 3. Les autres pics ne subissent pas de déplacement notable par rapport à la référence où X = H.

Les déplacements chimiques relatifs à chaque carbone sont donnés sur la figure 1.



**figure 1**

- **La Spectrophotométrie Infra Rouge, IR :**

Sur tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr, apparaît un signal de fréquence à environ  $3400\text{ cm}^{-1}$ , sous forme d'une bande large, attribuable au OH en position 4 du cycle pyronique. Dans la zone des amines primaires, deux signaux de fréquences des vibrations symétrique et antisymétrique à  $3370\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  et un autre signal dans une bande intense à  $1700\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$  attribuable à la fonction imine.

Les différentes fréquences des bandes d'absorption des principaux groupes, exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  des produits **6a** et **6b**, sont notées dans le tableau 3.

**Tableau 3:** Infra rouge dans des pastilles en KBr des dérivés **6a** et **6b**:

composé	$\nu_{\text{max}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Attribution
<b><u>6a</u></b> X= H	3390	OH
	3350 ~ 3300	NH <sub>2</sub>
	1690	C=O
	1665	C=N
<b><u>6b</u></b> X= CH <sub>3</sub>	3380	OH
	3360 ~ 3300	NH <sub>2</sub>
	1685	C=O
	1660	C=N

### III-2. Formation des diimines 7a:

On utilise le même protocole expérimental décrit dans le chapitre II sauf que cette fois-ci, nous changeons le DHA 1 par son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 5 comme il est mentionné sur le schéma III ci-après.

Il est intéressant de réutiliser l'acide trifluoroacétique, comme catalyseur, dans nos tentatives de cyclisation des imines 6b en présence d'aldéhydes aromatiques.

Les résultats obtenus, nous permettent éventuellement de généraliser, le constat de l'effet du catalyseur acide. Pour cela, nous n'avons réalisé qu'un seul essai.

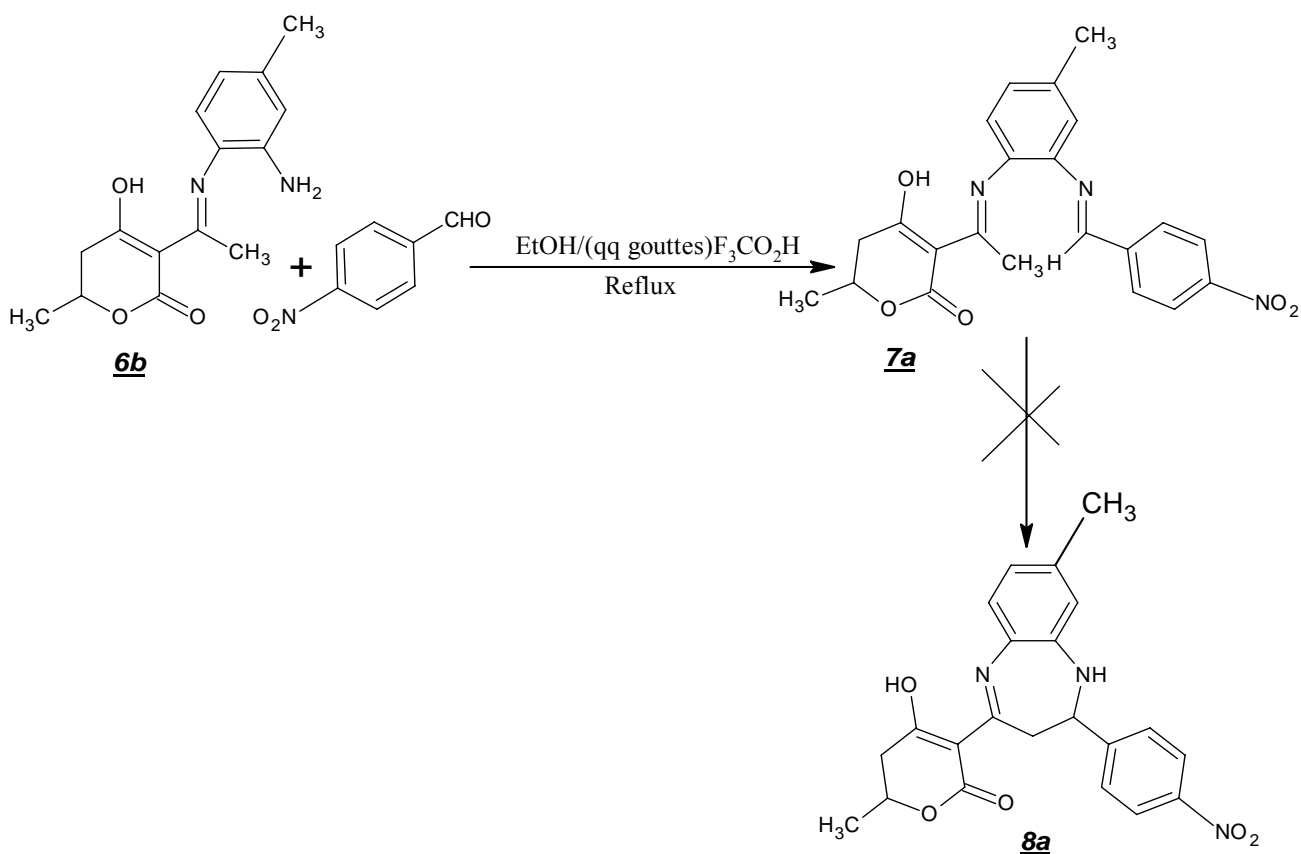


Schéma III

### III-2-1. Caractérisations spectrales des diimines 7a:

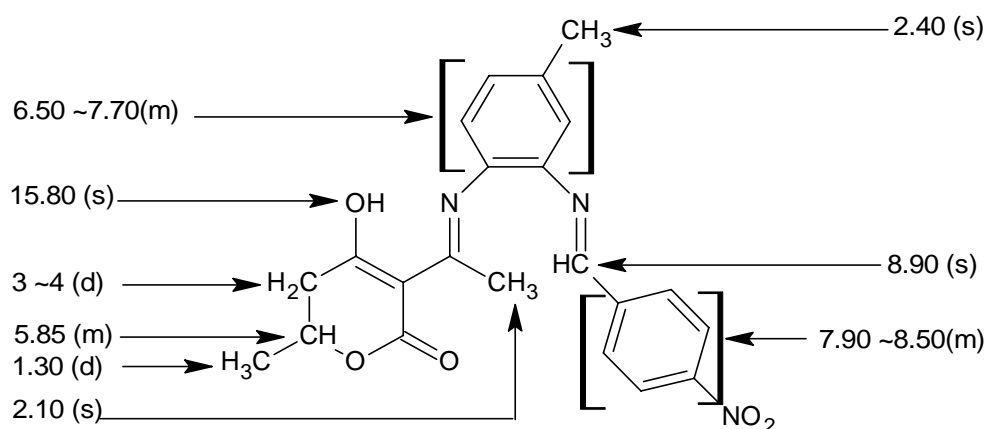
Nous rassemblons dans le tableau 4, les propriétés physiques suivantes du composé 7a.

**Tableau 4** : données physiques du composé 7a.

<u>7a</u>	temps de reflux (h)	rendement (%)	point de fusion (°C)
	2	55	127

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN  $^1\text{H}$  :**

L'étude de la RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans le DMSO  $\text{d}_6$  de la diimine 7a a permis d'attribuer les déplacements chimiques des différents protons, comme indiqués sur la figure 2.

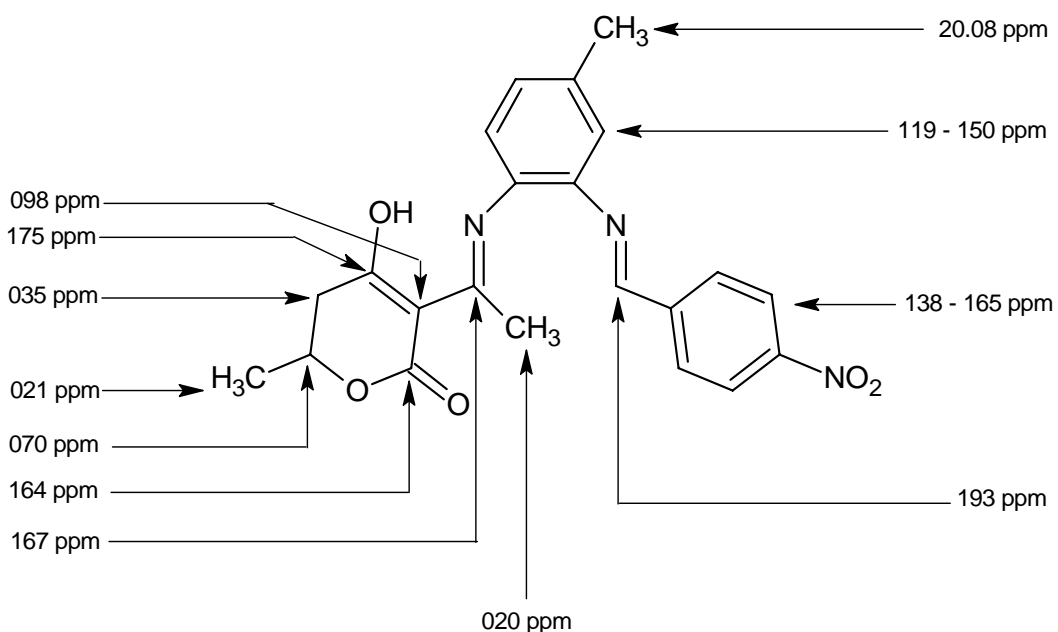


**figure 2**

Tous les signaux attribuables aux protons des différents groupements chimiques sont en conformité avec cette structure.

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone, RMN  $^{13}\text{C}$  :**

Sur la base des données du spectre, RMN  $^{13}\text{C}$  en spin  $-J$  modulé, nous reportons sur la figure 3, les déplacements chimiques ( $\delta$  en ppm) des différents carbones du composé 7a.



**figure 3**

L'identification de tous les pics permet de confirmer la structure proposée. En particulier ; la présence du pic à 193 ppm attribuable facilement au carbone de l'imine (figure 3). Cela s'explique par la condensation du groupement amine libre dans 6b sur l'aldéhyde aromatique avec un effet nul de cyclisation dans les conditions opératoires imposées.

- **Etude par Spectrométrie de Masse :**

L'étude spectrométrique conforte les résultats de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et confirme les conclusions des études de fragmentations des benzodiazépines et diazépines, établies dans notre laboratoire [**8a**, **8b** et **56**]. Puisque nous n'observons pas, sur les spectres de masse des composés **7**, l'élimination du radical  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot$ , qui correspond à la contraction du cycle à sept chaîons (diazépine) en un cycle à cinq chaîons (imidazole).

Les constats essentiels de fragmentations dans ce type de structure sont :

- Les coupures en  $\alpha$  des imines, forment les ions de masses  $m/e = 278, 285, 122$  et  $127$ .
- L'élimination de  $-\text{CH}_3\cdot$  en  $\alpha$  de l'imine, après contraction du cycle pyronique, favorise la formation de l'ion quinoxaline  $m/e = 360$ .

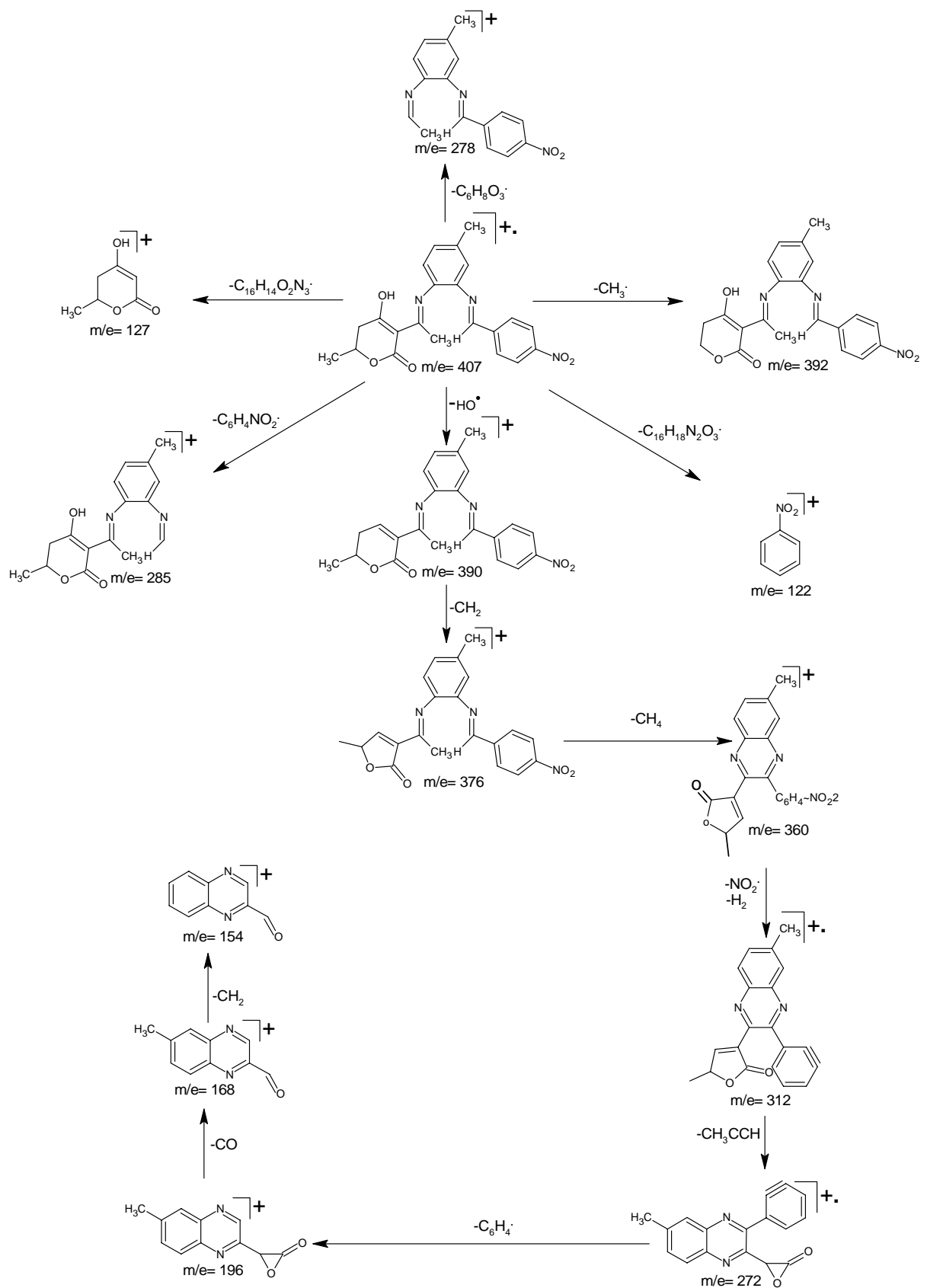


Schéma IV: spectre de masse du composé **7a**

### III-3. Conclusion :

Nous pouvons dire que la présence de l'acide trifluoroacétique comme catalyseur dans la réaction :

- Intervient dans l'activation du carbonyle de l'aldéhyde afin de faciliter son interaction avec le groupement nucléophile  $\text{NH}_2$ .
- Il est évident que cette interaction ( $\text{CHO} \leftrightarrow \text{NH}_2$ ) est possible, mais avec un temps de réaction plus lent.
- La catalyse de la diimine **7a** par cet acide, ne permet pas la cyclisation intramoléculaire en structure benzodiazépine **8a**.
- Compte tenu de la température d'ébullition de l'acide trifluoroacétique à environ  $75^\circ\text{C}$  (donc plus volatile que le solvant de la réaction, l'éthanol) le rend, peut être, un mauvais catalyseur dans ces conditions. Il faudra penser aux paramètres suivants : la température, le temps de réaction et les propriétés du solvant de la réaction.

### III-4. Formation des Pyrano-1,5-benzodiazépines par Cyclisation Intra – moléculaire des diimines :

Dans les mêmes conditions opératoires que le DHA, l'utilisation de l'acide déhydroacétique hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> conduit aux composés benzodiazépines de structure **8a**. Mais, avec un temps de reflux pratiquement deux fois plus lent que celui du DHA.

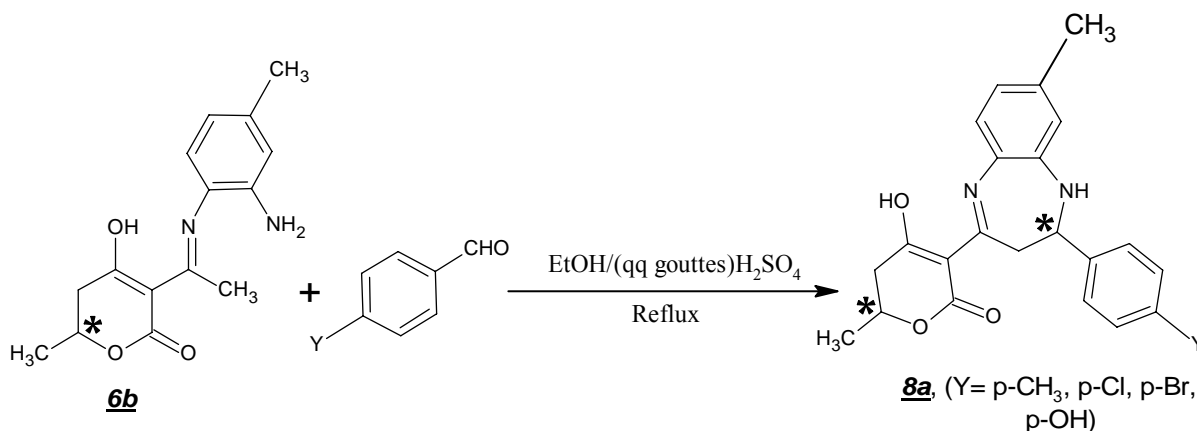


Schéma V

#### III-4-1. Caractérisations spectrales des pyrano-1, 5-benzodiazépines **8a** :

Cette réaction d'hétérocyclisation est intéressante, parce qu'elle permet d'obtenir des couples de diastéréoisomères, engendrés par la formation de deux carbones asymétriques en position 6 et 2' dans la structure **8a**.

La réaction donne lieu, dans chacun des cas étudiés, à des rendements satisfaisants.

Sur le tableau 5, sont résumés les données de tous les dérivés de type **8a**.

**Tableau 5 : propriétés physiques du dérivé  $\delta a$ .**

<b>Composé</b> <b><u><math>\delta a</math></u>, X= p-CH<sub>3</sub></b>	<b>Temps de reflux</b> <b>(h)</b>	<b>Rendement (%)</b>	<b>Point de fusion (°C)</b>
<b><u><math>\delta a_1</math></u></b> Y= p-CH <sub>3</sub>	15	73	159
<b><u><math>\delta a_2</math></u></b> Y = p-Cl	14	72	158
<b><u><math>\delta a_3</math></u></b> Y = p-OH	13	77	168
<b><u><math>\delta a_4</math></u></b> Y = p-Br	12	75	98

- **La Résonance Magnétique Nucléaire du Proton, RMN <sup>1</sup>H :**

Sur les spectres de la résonance magnétique nucléaire du proton, réalisées à 300 MHz dans le DMSO d<sub>6</sub>, nous relevons les signaux caractéristiques de la structure  $\delta a$ . Ces spectres diffèrent légèrement, par le déplacement chimique, selon la nature, des substituants c'est-à-dire suivant leur effet électronique.

Nous avons l'apparition des signaux caractéristiques suivants :

- Un multiplet, correspondant aux deux protons méthyléniques en position 5 dans un intervalle variant entre 2 et 3 ppm.
- Deux multiplets, attribuables aux protons en position 6 et 3' respectivement aux environs de 4 ~ 5 ppm et 3 ~ 4 ppm.
- Deux doublets, compatibles avec le proton asymétrique –CH du cycle diazépine en 2' dans un domaine compris entre 4 ~ 6 ppm.

Les résultats spectroscopiques de la RMN  $^1\text{H}$  des dérivés  $\delta a$ , sont consignés dans le tableau 6.

**Tableau 6** : données spectrales de la RMN  $^1\text{H}$  des composés  $\delta a$ .

Composé <u><math>\delta a</math></u>	Déplacements Chimiques $\delta$ (ppm)			
	<u><math>\delta a_1</math></u> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<u><math>\delta a_2</math></u> Y= <i>p</i> -Cl	<u><math>\delta a_3</math></u> Y= <i>p</i> -OH	<u><math>\delta a_4</math></u> Y= <i>p</i> -Br
CH <sub>3</sub> (6)	1.30 ~ 1.20*	1.30 ~ 1.25*	1.35 ~ 1.25*	1.30 ~ 1.20*
CH <sub>2</sub> (3')	3.90	3.75	3.90	3.85
CH <sub>2</sub> (5)	2.70	2.69	2.70	2.69
CH (2')	5.05 ~ 4.85*	5.20 ~ 4.95*	5.00 ~ 4.80*	5.15 ~ 4.95*
CH (6)	4.45 ~ 4.35*	4.50 ~ 4.30*	4.50 ~ 4.25*	4.50 ~ 4.29*
NH (1')	8.85 ~ 8.65*	8.90 ~ 8.79*	8.85 ~ 8.65*	8.95 ~ 8.70*
H aromatiques	6.30 ~ 8.20	6.40 ~ 8.00	6.40 ~ 7.70	6.20 ~ 7.70

\* le déplacement chimique du couple diastéréoisomérique correspondant.

- **La Résonance magnétique Nucléaire du Carbone, RMN  $^{13}\text{C}$  :**

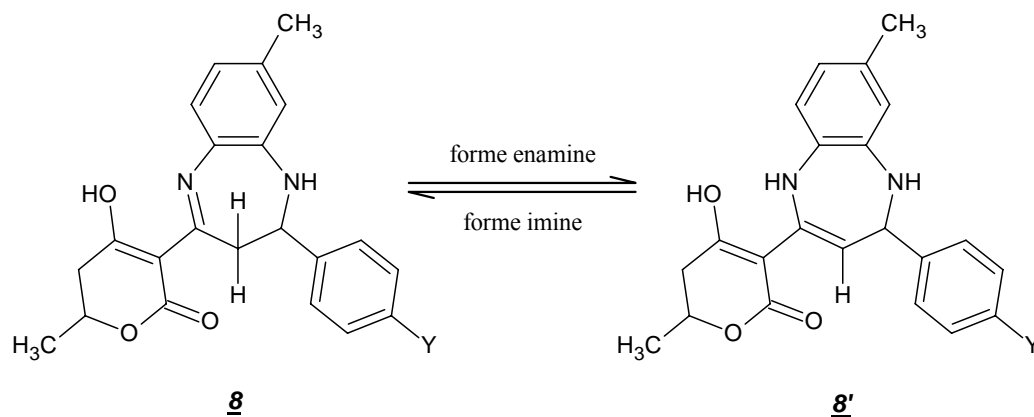
En RMN  $^{13}\text{C}$ , les différents déplacements relatifs à chaque atome de carbone des dérivés  **$\delta a$**  sont consignés dans le tableau 7.

On remarque particulièrement la disparition du pic de  $-\text{CH}_3$  de l'imine observé habituellement à environ 20 ppm dans la diimine et l'apparition d'un pic aux environs de 40 ppm compatible avec le  $-\text{CH}_2$  en position 3' de la benzodiazépine  **$\delta a$** .

**Tableau 7 :** données spectroscopiques de la RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés  **$\delta a$** .

Composé <b><u><math>\delta a</math></u></b>	Déplacements Chimiques $\delta$ (ppm)			
	<b><u><math>\delta a_1</math></u></b> Y= <i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<b><u><math>\delta a_2</math></u></b> Y= <i>p</i> -Cl	<b><u><math>\delta a_3</math></u></b> Y= <i>p</i> -OH	<b><u><math>\delta a_4</math></u></b> Y= <i>p</i> -Br
C <sub>2</sub>	173	165	164	153
C <sub>3</sub>	75	97	76	116
C <sub>4</sub>	174	173	172	168
C <sub>4'</sub>	164	151	160	150
CH <sub>2</sub> (5)	40	39	40	40
CH <sub>2</sub> (3')	38	38.5	37	37
CH (6)	68 ~ 70*	72 ~ 71*	71 ~ 70*	72 ~ 73*
CH (2')	65 ~ 63*	59 ~ 57*	63 ~ 62.9*	57 ~ 55*
C aromatiques	122 -124 -125 - 126 -127 -130 - 131 -133 -142 - 150	121 -123 -124 - 125 -127 -128 - 130 -136 -140 - 150	117 -123 -125 - 132 -134 -136 - 138 -142 -157	120 -124 -125 - 127 -128 -129

Par ailleurs, nous remarquons sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , dans toute la série des dérivés **8a** l'apparition d'un signal aux environs de 114 ppm, attribué facilement au carbone éthylénique en position 3', ce qui peut s'interpréter par la possibilité d'existence d'un équilibre tautomère représenté ci-dessous:



La présence d'un pic aux environs de 193 ppm attribué au carbone de l'imine  $\text{N}=\text{CH}$  (2') habituellement observé dans les diimines **7a**, pourrait être un indicateur de l'existence d'un produit non cyclisé. Cela signifie peut être, que la réaction n'est pas totale, c'est-à-dire qu'on a un mélange constitué de deux composés dont l'un est la diimine sous forme de traces et l'autre est la benzodiazépine. Ce qui peut s'interpréter par un nécessaire temps de réaction plus longtemps.

- **Etude par Spectrométrie de Masse :**

Les spectres des dérivés **8a**, qui ont été réalisés par spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation chimique par désorption, montrent les pics de masses ( $M^+ - C_6H_7O_3$ ), ( $M^+ - C_6H_4Y$ ) et ( $M^+ - C_3H_6$ ) attribuées respectivement à la perte du radical pyronyle  $C_6H_7O_3$ , l'éjection du radical benzyle  $C_6H_4Y$  et l'élimination de la molécule neutre  $CH_3CH=CH_2$ .

Nous observons, sur tous les spectres, le pic moléculaire  $M+18$  dû à la formation de l'ion  $(M+NH_4)^+$ . Par conséquent, les structures **8a** montrent une homogénéité dans leur mode de décomposition. Elles se fragmentent de la même façon que les dérivés **4a, b** préparés à partir du DHA.

Le pic de l'ion de masse  $m/e = 259$  correspond à l'ion benzimidazole obtenu par contraction du cycle benzodiazépine  $m/e = 285$ .

Les pics intenses apparaissant à 147 et 164 sont obtenus, à partir de l'ion de masse  $m/e = 259$ , portant le groupement pyronyle. La présence de ces deux pics à 147 et 164 s'interprète par la fragmentation du cycle pyrone, selon deux voies principales.

Le schéma VI, résume les différentes voies principales de décomposition observées.

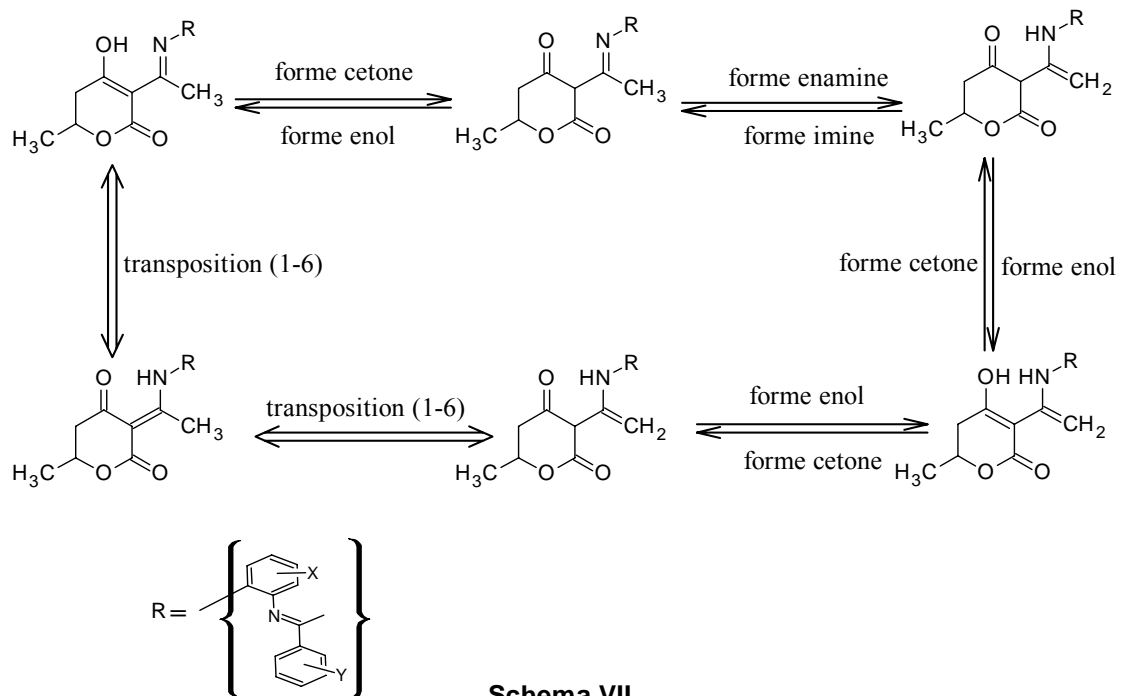


On note aussi, pour cette série de structure **8a**, que le cycle pyronique favorise le départ de la molécule  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ , contrairement aux séries des dérivés **4a** et **4b** où la déméthylation est fortement favorisée, (le départ du radical méthylique  $-\text{CH}_3$ ), comme nous l'avons mentionné précédemment, dans le chapitre II.

### Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel proposé dans la formation de cette série de dérivés **8a**, est le même que celui mentionné dans le deuxième chapitre.

La pyrone hydrogénée en  $\text{C}_5\text{-C}_6$ , permet de prévoir les formes limites configurées sur le schéma VII, qui vont retarder la cyclisation des diimines **7a** en structures benzodiazépines **8a**. Contrairement, au cas du deuxième chapitre, où le cycle pyronique se trouve dans un système plus conjugué (donc stable), dont la forme énamine est la seule envisagée.



**Schema VII**

L'étape déterminante dans la réaction d'hétérocyclisation, est la formation du motif benzodiazépine. La vitesse de cette réaction est dépendante de la facilité d'approche du nucléophile vers le site électrophile de l'imine (donc l'Aldiminium).

L'encombrement stérique de ce dernier diminuera la vitesse. La présence de groupes électro-attracteurs autour de celui-ci, augmenterait l'électrophilie et donc la vitesse.

D'après les données qu'on a (temps de réaction), l'étape cinétique déterminante de la réaction des acétimines avec les aldéhydes aromatiques en formant les benzodiazépines, est l'attaque nucléophile sur le site électrophile de l'imine. Quand la diimine est formée, elle rentre en équilibre avec des différentes formes tautomères (schéma VII). Notamment, celle formée à partir du DHA hydrogéné en C5-C6, en prolongeant ainsi le temps de la réaction.

### III-5. Conclusion :

L'action des diamines aromatiques sur l'homologue de l'acide déhydroacétique hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> est similaire à celle du DHA. Elle conduit aux acétimines **6b**, avec d'intéressants rendements et ne diffère que par le temps de la réaction.

Ces dernières en présence d'aldéhydes aromatiques, peuvent être transformées, en pyrano-1,5-benzodiazépines sous forme de couples de diastéréoisomères, en raison d'existence de deux carbones asymétriques dans leur structure.

Une étude ultérieure est envisageable pour la séparation de ces couples diastéréisomériques, par une recristallisation fractionnée ou par une étude chromatographique.

Un essai par une catalyse à l'acide trifluoroacétique, dans l'hétérocyclisation des imines **6b** en structure **8a** de formule 1,5-benzodiazépine, nous a conduit dans deux heures de reflux à la structure diimine **7a**.

## Conclusion Générale :

Il est clair que la catalyse par l'acide trifluoroacétique de la réaction de condensation des dérivés 2 et 6 avec les aldéhydes aromatiques, n'est pas favorable à l'hétérocyclisation intramoléculaire, des intermédiaires formés dans les conditions opératoires choisies.

Nous avons décrit une voie d'accès simple à des structures 1,5-benzodiazépines fonctionnalisées à partir des diamines et aldéhydes différemment substituées.

L'acide déhydroacétique 1 et son homologue 5 hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> réagissent de la même manière c'est-à-dire par condensation de l'amine sur le carbonyle de l'acétyle en 3, pour former successivement les intermédiaires mono-imines 2 et 6 (Acétimines), avec un temps de réaction différent. Ce dernier point s'explique, par le fait que le carbonyle de l'acétyle dans le composé 5 se trouve dans un système plus conjugué, donc moins réactif que dans le composé 1.

Nous avons constaté que les intermédiaires de structure Acétimines 2 et 6, ont des comportements chimiques identiques peut être à cause de leurs similaires structures.

Elles conduisent respectivement aux produits d'hétérocyclisation 4 et 8 suivant des conditions opératoires douces, avec un temps de reflux différent.

Sur le plan de la réactivité, nous avons montré que l'attaque de l'amine primaire de l'*O*-PDA utilisée dans cette réaction, se fait préférentiellement sur le carbonyle en position 3 de l'acétyle du DHA, comme a été confirmé récemment par d'autres auteurs [57].

Nous avons essayé d'expliquer la réaction d'hétérocyclisation des intermédiaires 2 et 6 en composés 1,5-benzodiazépines, en étudiant les différents facteurs susceptibles d'influencer le déroulement de cette réaction.

- L'effet électronique des substituants des réactifs (O-PDA et aldéhydes) a un pouvoir orienteur sur la réaction d'hétérocyclisation.

- L'effet du catalyseur est caractérisé par l'hétérocyclisation des diimines 3 et 7 en benzodiazépines 4 et 8, en présence de l'acide sulfurique. Par contre, la présence de l'acide trifluoroacétique n'a aucun effet.

- L'effet de l'encombrement stérique peut s'interpréter par la nécessité d'une durée de réaction plus longue.

En dernier, nous pouvons dire que l'hydrogénation du DHA en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, ne diminue pas le pouvoir nucléophile du méthyle de l'acétyle de pyrone en position 3.

Il est important par ailleurs, de mentionner que la nature des substituants (X, Y) a un effet orienteur sur les rendements des réactions.

En ce qui concerne la position du groupement X dans les composés de type mono-imines (Acétimines) 2, 6, celle-ci doit dépendre de la nature de ce groupement X donneur ou attracteur d'électrons, cet effet déterminant le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote donnant lieu à attaque. Ainsi un X donneur d'électrons doit être positionné en position para du -NH<sub>2</sub> dans le produit, un X attracteur est en position méta. Cette remarque reste à appuyer par une analyse radiocristallographique RX.

# Partie expérimentale

### **Présentation de l'Appareillages Utilisés :**

Les spectres RMN  $H^1$  ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC200 et AC250 ; les déplacements chimiques sont donnés en ppm (parties par million) par rapport au TMS. Les multiplicités de spin sont données comme suit : s= singulet, sl= singulet large, d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; qui = quintuplet ; m = massif.

Les spectres RMN  $C^{13}$  ont été effectués en mode J modulé sur spectromètre Bruker AC200. Les spectres Infra rouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 883. Les valeurs caractéristiques sont données en  $cm^{-1}$ .

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV et / ou par ionisation chimique par  $NH_3$ .

Les points de fusion ont été pris sur un appareil : Buchi 512.

Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice 60F254.

### **Modes opératoires de différents composés :**

**Composé 2a** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoaminophénylacétimido]-2-pyrone.

Dans 30 ml d'éthanol, on dissout 1.68g ( $10^{-2}$  moles) de DHA avec une quantité équimolaire de 1,2-phenylènediamine 1.08g ( $10^{-2}$  moles). La réaction est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante, après 15 minutes de temps, nous observons la formation d'un précipité. Rendement 95% ; PF = 192- 194°C.

**Composé 2b**: 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-4-méthylphénylacétimido]-2-pyrone.

Dans des quantités équimolaires, on fait réagir 1.68g ( $10^{-2}$  moles) de DHA sur 1.23g ( $10^{-2}$  moles) de 4-méthyl-1,2-phénylènediamine dans 40 ml d'éthanol. La réaction se déroule sous agitation et à température ambiante pendant 30 minutes. La fin de réaction est signifiée par la formation d'un solide qu'on filtre et on sèche.

Rendement 92% ; PF = 135- 137°C.

**Composé 2c** :4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-5-nitro-phénylacétimido]-2-pyrone.

Dans les mêmes conditions opératoires que 2b, nous obtenons le dérivé 2c, après un temps de réaction de 4 heures. Rendement 75% ; PF = 197- 199°C

**Composé 3a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-chlorophényl)méthylène}amino}-4-méthylphényl)ethanimidoyl]-2-pyrone.

On soumit un mélange équimolaire de  $10^{-2}$  moles d'Acétimines 2b,  $10^{-2}$  moles de para-Chlorobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique, à un reflux pendant 4,5 heures.

Un solide vert précipite à chaud, signale la fin de la réaction, est filtré et traité à l'éther.

Rendement = 8%, PF = 248°C.

**Composé 3b<sub>1</sub>** :4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-hydroxyphényl)méthylène}amino}-5-nitrophényl)ethanimidoyl]-2-pyrone.

$2 \cdot 10^{-3}$  moles de 2c,  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-hydroxybenzaldéhyde sont dissoute dans 30 ml d'éthanol, auxquelles on ajoute quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique, y maintenir à reflux, sous agitation magnétique durant deux heures.

On procède par l'isolement du produit marron obtenu à chaud, après évaporation et traitement à l'éther. Rendement = 79%, PF = 177°C.

**Composé 3b<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-méthylphényl)méthylène}amino}-5-nitrophényl)ethanimidoyle]-2-pyrone.

A une solution de  $2 \cdot 10^{-3}$  moles 2c et  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-méthylbenzaldéhyde remuée dans 30 ml d'éthanol, on additionne quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures.

La fin de la réaction est signalée par un suivi de CCM. Le résidu de l'évaporation est traité à l'éther pour donner un solide marron. Rendement = 67%, PF = 114°C.

**Composé 4a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-phényl-4-(2,3-dihydro-1H-1,5benzodiazepinyle)]-2-pyrone.

On chauffe à reflux pendant 6.5 heures, un mélange constitué de  $10^{-4}$  moles de 2b  $10^{-4}$  moles de benzaldéhyde et 30 ml d'éthanol. On ajoute quelques gouttes de l'acide sulfurique. Il se forme un solide vert à chaud qui est séparé après filtration sous vide et rinçage à l'éther. Rendement = 4 %, P.F = 275 - 278°C.

**Composé 4a<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-(2-méthyl-phényl)-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinyle)]-2-pyrone.

Le même mode opératoire que 4a<sub>1</sub>, permet l'obtention un solide jaune dans une demi heure de reflux. Rendement = 19%, P.F = 194 -196°C.

**Composé 4a<sub>3</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[8-méthyl-2-(4-méthyl-phényl)-4-(2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinyle)]-2-pyrone.

A une solution composée de  $10^{-4}$  moles de 2b  $10^{-4}$  moles de para-méthylbenzaldéhyde et 50 ml d'éthanol, on additionne deux gouttes de l'acide sulfurique. Ce mélange est porté à reflux pendant 5 heures. La séparation du produit qui s'est formé à chaud s'effectue par filtration sous vide, puis lavage de l'éther.

Rendement = 40 %, P.F = 312 – 315°C.

**Composé 4a<sub>4</sub>** : 4-hydroxy-6-methyl-3-[8-methyl-2-(4-nitro-phenyl)-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-2-pyrone.

On fait réagir  $10^{-4}$  moles de 2b et  $10^{-4}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde dans 25 ml d'éthanol, en catalysant la réaction par deux gouttes de l'acide sulfurique. On chauffe à reflux pendant 3.5 heures. Il apparaît un précipité jaune qui s'est condensée par évaporation, lavage à l'éther et puis filtrage sous vide.

Rendement = 9%, P.F = 190 – 195°C.

**Composé 4a<sub>5</sub>** : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-hydroxy-phenyl)-8-methyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-2-pyrone.

$10^{-4}$  moles de 2b et  $10^{-4}$  moles de para-hydroxybenzaldéhyde sont placés dans 50 ml d'éthanol, en présence d'une quantité catalytique de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une heure. Un produit jaune précipite à chaud est isolé par filtrage et rinçage à l'éther. Rendement = 79 %, Pf = 242 – 245°C.

**Composé 4a<sub>6</sub>** : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-bromo-phenyl)-8-methyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-2-pyrone.

Les mêmes étapes que 4a<sub>5</sub> se répètent, c'est-à-dire qu'on soumit un mélange équimoléculaire composé de  $10^{-4}$  moles de 2b, 10 mml de para-bromobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol en présence de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à un reflux pendant huit heures, d'où l'isolement d'un produit vert qui se forme à chaud par filtration, puis rinçage à l'éther.

Rendement = 75 %, P.F = 270 - 272°C.

**Composé 4b<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-methyl-3-[7-nitro-2-(4-nitro-phenyl)-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-2-pyrone.

A une solution de  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de 2c  $2 \cdot 10^{-3}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde et 40ml d'éthanol, on plonge deux gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le mélange est mis dans un ballon et porté à reflux pendant 3.5 heures. Il apparaît un solide marron à chaud qui est obtenu, par concentration, filtrage et rinçage à l'éther, par la suite.

Rendement = 12 %, P.F = > 320°C.

**Composé 4b<sub>2</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-chloro-phényl)-7-nitro-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépinyl)]-2-pyrone.

Dans un ballon contenant 35ml d'éthanol, nous introduisons  $210^{-3}$  moles de 2c,  $210^{-3}$  moles de para-chlorobenzaldéhyde et deux gouttes de l'acide sulfurique. On maintient ce mélange sous agitation et chauffage pendant 3 heures. La réaction est contrôlée par un suivi de chromatographie sur couches minces.

L'isolement du produit solide 4b<sub>2</sub> s'effectue par évaporation et rinçage à l'éther.

Rendement = 40 %, P.F = 115 – 120°C.

### **Hydrogénation du DHA:**

Composé 5 : 3-Acetyl-5, 6-dihydro-4-Hydroxy-6-Méthyl-2-Pyrone.

On introduit 16.8 g (0.1 moles) de DHA, 1 g d'acétate d'éthyle dans un autoclave en acier inoxydable. Le mélange est soumis à une pression d'hydrogène de 5 bars et laisse pendant 24 heures sous agitation à température ambiante. Par filtration du catalyseur, évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, on recueille une poudre blanche. Rd = 95%, Pf = 76°C.

**Composé 6b** : 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-orthoamino-4-méthyl-phénylacétimido]-2-pyrone.

A une solution éthanolique de 20 ml contenant 1,70 g (0,01 mole) de 5, nous ajoutons 1,08 g (0,01 mole) d'orthophénylènediamine. Le mélange réactionnel est soumis à l'agitation magnétique pendant 24 heures.

Après évaporation du solvant et traitement à l'éther, nous obtenons un solide blanc.

Recristallisation dans l'éthanol. Rendement = 70 % ; P.F (°C) = 134.

**Composés 6a, 6c** : Ils sont obtenus dans les mêmes conditions opératoires que celles de 6b d'où:

6a (t=24h, Rd=65%, pf =120°C).

6c (t=24h, Rd=65%, pf =196°C).

**Composé 7a** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[N-(2-{{(4-nitro-phenyl) méthylène} amino}-8-méthyl-phenyl) ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2-pyrone.

On maintiendra un mélange équimolaire constitué de  $5 \cdot 10^{-3}$  moles de **6b** et  $5 \cdot 10^{-3}$  moles de para-nitrobenzaldéhyde et 25 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique à reflux et sous agitation magnétique pendant deux heures.

La fin de la réaction est signalée par l'apparition d'un précipité marron.

Le composé solide, est obtenu après évaporation à sec du solvant et traitement à l'éther.

Rendement = 55%, PF = 127°C.

**Composé 8a<sub>1</sub>** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-méthyl-phenyl)-8-méthyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzo-diazepinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

2g ( $5 \cdot 10^{-3}$  moles) de **6b** sont placés dans 40 ml d'éthanol, en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, 0.6g ( $5 \cdot 10^{-3}$  moles) de para-méthylbenzaldéhyde sont ajoutés et la solution est portée à reflux sous agitation magnétique pendant 15 heures. La réaction est suivie par CCM. Le résidu de l'évaporation est traité à l'éther, en donnant un solide marron. Rendement est de 73%. PF = 159 – 161°C.

**Composé  $\delta a_2$**  : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-chloro-phenyl)-8-methyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzo-diazepinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  après un reflux de 14 heures.

Rendement = 72%, PF = 158 - 160°C.

**Composé  $\delta a_3$** : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-hydroxy-phenyl)-8-methyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  avec un temps de reflux de 13 heures. Rendement = 77%, PF = 168 - 170°C.

**Composé  $\delta a_4$**  : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-bromo-phenyl)-8-methyl-4-(2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepinyl)]-5,6-dihydro-2-pyrone.

Ce composé est obtenu, par le même protocole que  $\delta a_1$  avec un temps de reflux de 12 heures. Rendement = 75%, PF = 98 - 100°C.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [01]. a) –H. Schultz, Benzodiazepines; Springer: Heidelberg, Berlin, **1982**.  
b) - A. R. Katritzky, R. Abonia, B. Yang, M. Qi, B. Insuasty. *Synthesis* **1998**, n°10, 1487-1490.
- [02]. a) - J. T. Sharp, In Seven - membered rings with two or more heteroatoms; Katritzky, A.R. Rees, W. C. Eds, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD Rom*. pergamon, **1997**. Vol. 1, 595- 615.  
b) - Gh. Roman, E. Comaniță, B. Comaniță. *Acta Chim. Slov.* **2002**, 49, 575.
- [03]. G. Dessarro, A. Chimirri, A. Dessarro and R. Gitto, *Eur. J. Med. Chem.* **1995** 30 925.
- [04]. K. Satyanarayan and M. N. Rao, *Indian J. Pharm. Sci.* **1993**, 55 230.
- [05]. H. Kato; M. Nishikawa; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, **1978**, 2, 722,189; *Chem. Abstr.*, **1978**, 88, 152675d.
- [06]. K. P. Jadhar and D. B. Ingled, *Indian J. Chem.* **1983**, B22 180.
- [07]. a) - R. C. Haris, J. M. Straley, U. S. Patent 1, 537 – 757, **1968**; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 100054 w.  
b) - C. Bellantuono, G. Reggi, S. Grattini, G. Tognoni. *Drugs* **1980**,19, 195.  
c) - H. Bartsh, T. J. Erker, *Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1151.  
d) - A, Gringauz. *Introduction to Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH, **1999**.
- [08]. a) - B. N. Kolli, Doctorat ès-sciences, **1982**, USTHB, Alger.  
b) - M. Fodili; M. Amari; B. Kolli; A. Robert; M. Baudy-Floc'h; P. Le Grel, *Synthesis.*, **1999**, 5, 811.  
c) - M. Amari et B. Kolli, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2001**.  
d) - M. Amari. Doctorat d'Etat, **2003**, USTHB, Alger.  
e) - F. Abboub, M. Amari, B. N. Kolli, *J. Soc. Alger. Chim.*, **2001**, 11(2), 223-230.  
f) - M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann and J. Périé, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, (1), 39.  
g) - L. Hammal, M. Fodili, M. Amari, N. Khier, B. N. Kolli, C. André, P. Hoffmann, J. Périé; *Heterocycl.*, **2004**, Vol 63, N° 06, 1409.

- [09]. E. Miiller, R. Haller et K.W. Met-z, *Ann.*, **1966**, 697, 193.
- [10]. C.A. Archer et L.H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 747.
- [11]. Z.F. Solomko et A.N. Kost, *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1975**, 21, 1231.
- [12]. A. Furuhashi, K. Aoki et M. Sugimoto, *Bull. Chem. Sot. Jpn.*, **1979**, 52, 2157.
- [13]. E. M. Essassi, Ph. Viallefont et R. Zniber, *Bull. Sot. Chim. Fr.*, **1986**, 797.
- [14]. J. Theine, G. Steimmig, *Ber.* **1907**, 40, 955.
- [15]. 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.
- [16]. 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.
- [17]. Ricourte Rodríguez, Braulio Insuasty, Rodrigo Abonía, and Jairo Quiroga, *ARKIVOC* **2004** (xiii), 67 – 71.
- [18]. Mitsuo Kodomari, Tomohiro Noguchi, and Tadashi Aoyama, *synthetic communication*, **2004**, Vol. 34, No. 10, pp. 1783–1790.
- [19]. V. J. Heisey ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 1949, 71.
- [20]. Jung, Dai-II; Choi, T. W.; Kim, Y. Y.; Kim, In-S.; Park, Y. M.; Lee, Y. G.; Jung, D. H.; *Synthetic Commun.* **1999**, 29, 1941.
- [21]. Natsu Nishimura, Haruna Hisamitsu, Michiharu Sugiura, Isamu Maeba, *Carbohydrate Research*, **2000**, (329), 681–686.
- [22]. H. R. Morales, A. Bulbarela, R. Contreras, *Heterocycles*, **1986**, (24), 135.
- [23]. D.I. Jung, T.W. Choi, Y.Y. Kim, I.S. Kim, Y.M. Park, Y.G. Lee, D.H.Jung, *Synth. Commun.*, **1999**, (29), 1941.

- [24]. a) - M.S. Balakrishna, B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett*, **2001** (42), 1127, **2002**, 1755.
- [25]. S. K. De, R. A. Gibbs / *Tetrahedron Letters*, 46, **2005**, 1811–1813.
- [26]. B. M. Reddy, P. M. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 4447.
- [27]. D. V. Jarikote, S. A. Siddiqui, R. Rajagopal, Thomas Daniel, R. J. Lahoti and K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Letters*, 44, **2003**, 1835–1838.
- [28]. B. P. Bandgar, S.V. Bettigeri, N. S. Joshi, *Synthetic Commun*, **2004**, (34), 1447.
- [29]. H. Thakuria et al. / *Tetrahedron Letters*, **2006**, (47), 3135–3138.
- [30]. M. Tajbakhsh et al. / *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, (247), 213–215.
- [31]. B. Das et al. / *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, (246), 76–78.
- [32]. Zenichi Yoshida, Hideo Hrai, Sadao MiKi and (Lite) Shigeo Yoneda. *Tetrahydron* **1989**, Vol. 45, N<sup>o</sup>. 10, pp. 3217 – 3231.
- [33]. Weihui Zhong, Yongmin Zhang, and Xiaoyuan Chenc, *Tetrahedron Letters*, **2001**, (42), 73–75.
- [34]. Gh. Roman, E. Comaniță, B. Comaniță *Acta Chim. Slov.* **2002**, (49), 575 –585.
- [35]. A. Nallini, K. Saraboji, M. N. Ponnusmay, M. Venkatraj and R. Jeyaraman, *Cryst. Res. Technol*, **2002**, (49), N<sup>o</sup>. 6, 622 – 626.
- [36]. Yongmin Ma and Yongmin Zhang, *synthetic communication*, **2002**, 32 (2), 165–169.
- [37]. Minothora Pozarentzi, Julia Stephanidou-Stephanatou, and Constantinos A. Tsoleridis *synthetic communication*, **2003**, Vol. 33, No. 18, pp. 3123-3130.
- [38]. a) - B. A. Bunin, M. J. Plunkett and J. A. Ellman, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1994**, **91**, 4708-4712.
- b) - *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, (225), 71–78.

- [39]. a) - P. K. Dubey, C.V. Ratnam, *Indian J. Chem. B*, **1979**, (18),428.  
b) - M. Pozarentzi ; J. S. Stephanatou ; C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 43, 755.  
c) - A. Dandia ; M. Sati ; A. Loupy, Dry-media one-pot synthesis of fluorinated- 2, 3-Dihydro-1, 5-benzothiazepines under microwave activation. *Green Chem.* **2002**, 4, 599.  
d) - M. Pozarentzi, J.S. Stephanatou, C.A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett*, **2002**, (43), 1755.
- [40]. a) - M.M. Heravi, N. Montazeri, M. Rahimizadeh, M. Bakavoli, M. Ghassemzadeh, *J. Chem. Res*, **2000**, (464).  
b) - G. Santoir, R. Maryi, P. Righi, *Chem. Ber*, **2004**, (104) 199.
- [41]. T. Nishiguchi, C. Kamio, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans*, **1989**, (1), 707.
- [42]. U. Srinivas, Ch. Srinivas, P. Narender, V. Jayathirtha Rao, S. Palaniappan *Catalysis Communications*, **2006**, Vol. 8, 107- 110.
- [43]. M. Pozarentzi, J. S. Stephanatou, C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett*, **2002**, (43), 1755.
- [44]. V. Sivamurugan, K. Deepa, M. Palanichamy, and V. Murugesan, *SYNTHETIC COMMUNICATIONS*<sup>®</sup>, **2004**, Vol. 34, No. 21, pp. 3833–3846.
- [45]. M. El Abbassi ; B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, (30), 7069.
- [46]. Y. Azuma; A. Sato; M. Morone, *Heterocycles*, **1993** (35), 599.
- [47]. Minothora Pozarentzi, Julia Stephanidou-Stephanatou, and Constantinos A. Tsoleridis synthetic communication, **2003**, Vol. 33, No. 18, pp. 3123–3130.
- [48]. J. N. Collie, *J. Chem.Soc.*  
a) - **1891**, 59, 607- 609.  
b) - **1891**, 59, 617.  
c) - **1891**, 77, 973.

- [49]. O. Prakash; A. Kumar; A. Sadana; S.P. Singh, *Synth. Commun*, **2002**, (32), 2663.
- [50]. B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani ; B. Garrigues ; M. Pierrot, *Indian J. Chem* **42B**, **2003**, 2820-2827.
- [51]. L. Haintiger, *Ber.* **1882**, 18, 152.
- [52]. a) -D.R. Gupta ; R.S. Gupta, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1965**, 42 (12), 873-874.  
b) - F. Filira ; M. Acampora, *Gazz. Chim. Ital.*, **1977**, 107 (9-10), 479-485.
- [53]. a) - Gordon N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 3201.  
b) - H. Stetter, C. W. Shelhammer, *Ann. Chem.*, **1957**, 58, 605.
- [54]. a) - A. Céruti, P. Amistaldi, *Ann. Chim.* **1972**, 62, 607.  
b) - T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Watanabe, *Heterocycles*, **1993**, 30, 11.
- [55]. M. Amari, Thèse de Magistère, **1996**, USTHB, Alger.
- [56]. a) - R. Kaoua, Memoire de Magistère, **2004**, USTHB, Alger.  
b) - M. Fodili, Thèse de Doctorat d'Etat, **2005**, USTHB, Alger.
- [57]. B. Al-Salah, N. Al-Awadi, H. Al-Kandari, M. M. Abdelkhalik, H. Elnagdi, *J. Chem. Res. Miniprint*, **2000**, (1), 201- 214.

**Spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse de différents  
composés synthétisés**