



Année Universitaire : 2010-2011

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Titre:

**Nouvelles 1,5-benzodiazépines-2,4-diones
visées thérapeutiques**

Présenté par:

ELAMARTY Salma

Encadré par:

- **F. Ouazzani chahdi**
- **Y. Kandri Rodi**

Soutenu Le 24 Juin 2011 devant le jury composé de:

- | | |
|---------------------------------|------------------|
| - Mr. M.K. Skalli | Examineur |
| - Mr. A. Derwich | Examineur |
| - Mme. A. Kandri Rodi | Examineur |
| - Mr. F. Ouazzani chahdi | Encadrant |
| - Mr. Y. Kandri Rodi | Encadrant |

Stage effectué à : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom : ELAMARTY Salma

Année Universitaire : 2010/2011

Titre : Nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones à visées thérapeutiques

Résumé

Dans ce mémoire, nous décrivons la synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépines-2,4-diones fonctionnalisées en position 3, qui peuvent présenter des activités pharmacologiques potentielles. Nous avons examiné, Dans le premier chapitre, l'action de divers réactifs monohalogénés et dihalogénés vis-à-vis de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, en utilisant le tértiobutylate de potassium comme base forte.

Dans le deuxième chapitre, nous avons engagé la 3-allyl-1-di,5méthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, dans des réactions dipôlaire-1,3 avec le benzonitriloxyde. conduisant à la formation d'un seul régioisomères.

Les structures des différents produits ont été déterminées par voie spectroscopique : RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de masse. Les études théoriques confirment que ces réactions sont préférentiellement concertées et correspondent bien aux structures d'analyses.

Mots clés : 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione / tértiobutylate de potassium / cycloaddition dipôlaire-1,3.



Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de la Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Technique de Fès, sous la direction des Professeurs Fouad Ouazzani Chahdi et Youssef Kandri Rodi.

Arrivé au terme de la rédaction de ce mémoire, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils, m'ont aidé à sa réalisation.

Je tiens tout d'abord à témoigner ma gratitude à Monsieur le Professeur Fouad Ouazzani Chahdi, qui m'a donné l'occasion de travailler dans son laboratoire, ainsi de m'avoir initié à la recherche en me confiant un tel sujet très intéressant. Je lui exprime ma plus profonde reconnaissance pour sa disponibilité, son écoute attentive, son soutien et pour sa qualité d'encadrement tout au long du stage.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur Youssef Kandri Rodi, pour l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ces six mois de travail, et surtout pour m'avoir fait confiance. J'ai trouvé auprès lui compétence, rigueur et patience. Son regard critique et ses conseils avisés m'ont aidé dans la conduite, et la rédaction de ce rapport.

Je remercie, de même, Messieurs les professeurs membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également Mlle Rachida Dardouri, étudiante chercheur au laboratoire Chimie Organique Appliquée, pour l'aide qu'elle m'a apportée et les précieux conseils qu'elle m'a prodigué.

Je tiens à exprimer ma sympathie à tous les membres de centre Universitaire Régional d'Interface (CURI), pour les analyses en spectroscopie: RMN 1H et 13C et en spectrométrie de masse.

Merci à tous les membres de laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

En fin un grand merci à mes parents, mes frères et toute ma famille pour le constant et précieux soutien moral et matériel qu'ils m'ont apportés pendant mes études, je dis un grand merci à tous ceux qui m'ont aidé, renseigné ou conseillé et avec qui j'ai passé de bons moments.



Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre I : Nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 1 et 5 et en position 3	8
• Introduction	9
• Partie bibliographiques sur les 1, 5-benzodiazépine-2,4-diones	10



• Partie théorique	24
I - Synthèse de la 1, 5-benzodiazépine-2,4-dione	25
II- Réactivité de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione	26
III- Alkylation de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione en positions 1 et 5	28
IV- Nouvelles 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 3	32
1. Action du bromure d'allyle sur la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione	32
2. Action de dibromopropane sur la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione	36
• Bibliographie.....	40
Chapitre II : Nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.....	41
• Introduction.....	42
• Partie bibliographiques	43
• Partie théorique	51
Partie expérimentale.....	57
Conclusion	62 Erreur ! Signet non défini.
• Bibliographie.....	64

ABREVIATIONS

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
SM	Spectrométrie de Masse.
I.C	Ionisation Chimique.
I.R	Infrarouge.
DMSO-d ₆	Diméthyle sulfoxyde deutérié.
CDCl ₃	Chloroforme deutérié.
Rdt	Rendement.
F°	Point de fusion.
Har	Proton aromatique.
ppm	Partie par million.
s	Singulet.



d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
t	Triplet
m	Multiplet
δ	Déplacement chimique
J	Constante de couplage
Ph	Phényle
Me	Méthyle
DMF	Diméthyleformamide
CCM	Chromatographie sur couche mince
THF	Tétrahydrofurane
BTBA	Bromure de tétra n-butyl ammonium
CTP	Catalyse par transfert de phase
K_2CO_3	Carbonate de potassium
RX	Rayon X
UV	Ultra-violet
Δ	Chauffage
u.a	Unité atomique
DFT	Théorie de la fonctionnelle densité
T.amb	Température ambiante



INTRODUCTION GENERALE

Commercialisées depuis plus de quarante ans, les benzodiazépines sont prescrites pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives ou hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsives [1], elles sont largement utilisées en médecine générale comme anesthésie en réanimation et en médecine d'urgence.

Les benzodiazépines (BZD) et ses dérivés constituent une classe importante de composés hétérocycliques possédant un large éventail de propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Elles appartiennent au groupe des substances psycholeptiques (réductrice de l'activité psychique). Elles agissent par l'intermédiaire de leurs effets sur la

transmission GABA-ergique. Le GABA possède principalement un rôle de modulation inhibitrice, en particulier, au niveau des systèmes de neurotransmission monoaminergiques du système nerveux central.

Les différentes molécules benzodiazépines se différencient, principalement, par leur vitesse d'apparition dans la circulation systémique, leur distribution dans l'organisme, et l'intensité de leur catabolisme.

La première benzodiazépine (chlorodiazépoxyde), a été synthétisée en 1955 par Léo Stern Bach [2], ce composé a montré des résultats impressionnants dans le domaine des psychosédatifs, ce qui a favorisé sa commercialisation en 1960 sous la marque (librium). A la suite de chlorodiazépoxyde, le diazépam a été commercialisé en 1963 sous le nom (Valium) [3].

(Figure 1).

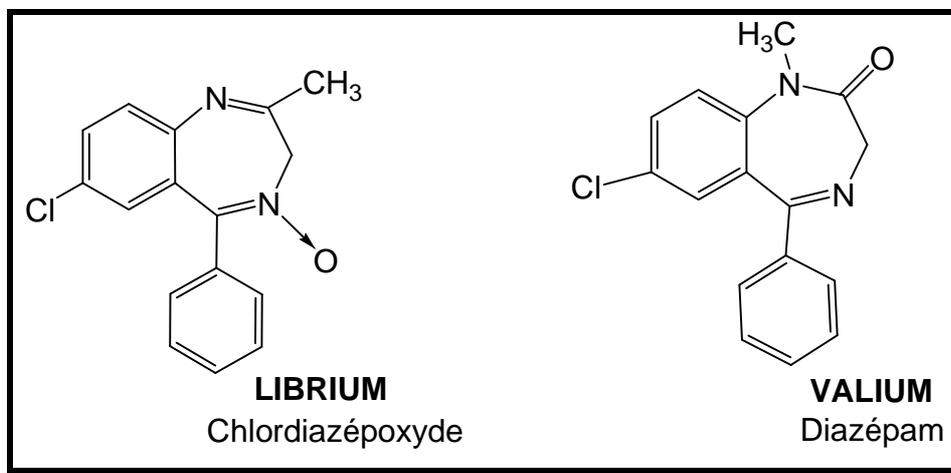


Figure 1

Dans les années qui suivent, d'autres benzodiazépines ont été commercialisées, elles sont encore prescrites actuellement comme hypnotique (le nitrazépam, l'éstazolam), myorelaxant (tétrazépam), anxiolytique (bromozépam).... (Figure 2).

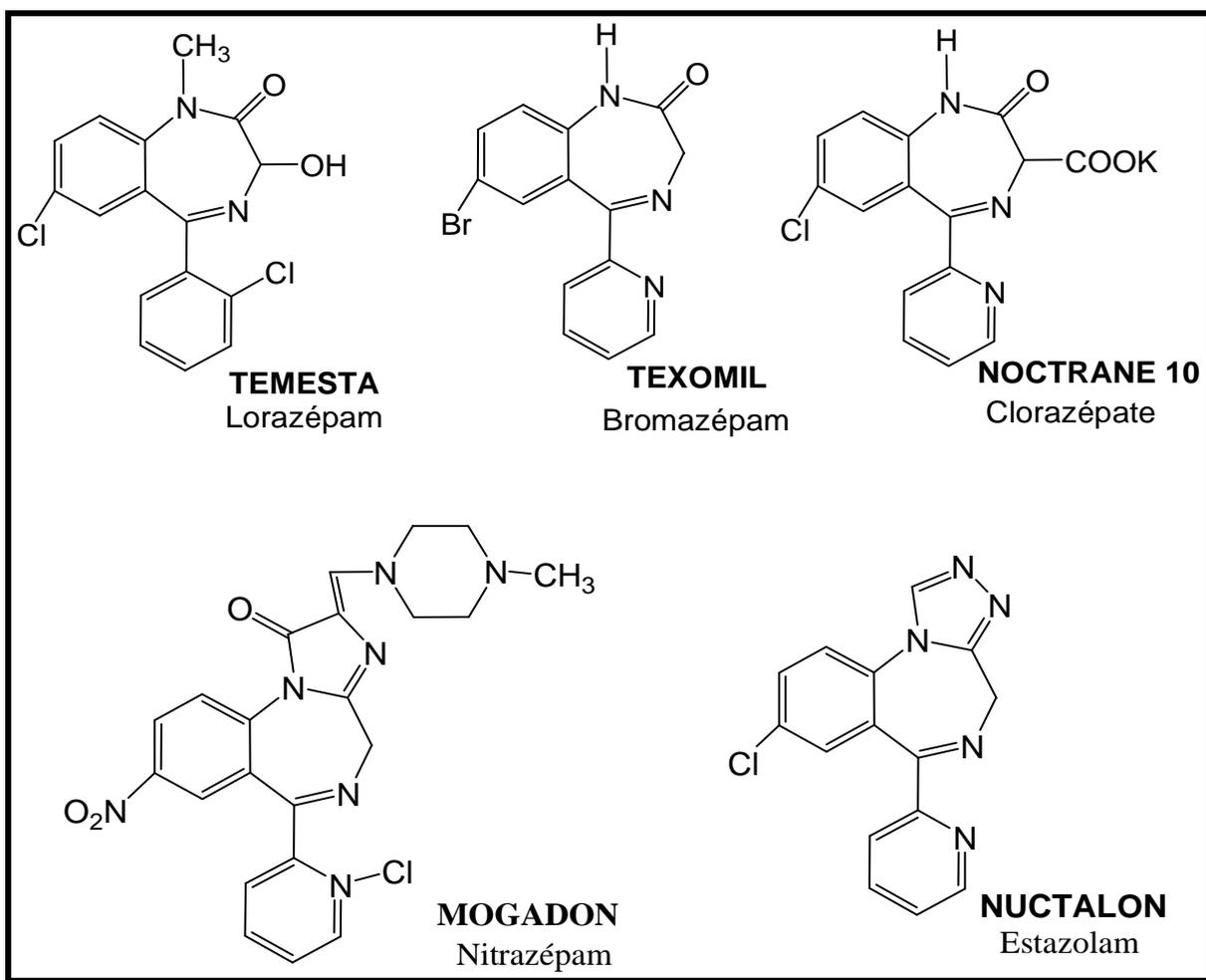


Figure 2

Les benzodiazépines, actuellement utilisés, dérivent de deux structures de base, avec un noyau benzenique commun, uni à un hétérocycle à 7 atomes, possédant 2 atomes d'azote sur l'hétérocycle heptagonal [3].leur activité pharmacologique dépend de la substitution sur l'un des trois cycles A, B et C de la structure de base.

Au niveau du cycle A, la substitution en position 7 est privilégiée. Ce sont les substituant électroattracteurs (NO₂, CN, N, CF₃, Br et surtout Cl) qui induisent la plus forte activité (Figure3).

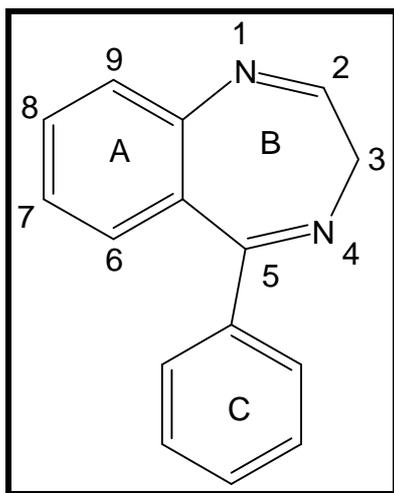


Figure 3

La zone d'intérêt biologique des 1,5-benzodiazépines a été étendue vers plusieurs maladies tels que le cancer, les infections virales et les maladies cardio-vasculaires [4,5], en outre les 1,5-benzodiazépines sont les principaux intermédiaires pour la synthèse des divers systèmes cycliques tels que les triazolo, oxadiazolo, oxazino ou furanobenzodiazépines [6,9], elles sont également d'importance commerciale comme colorants pour les fibres acryliques en photographie [10].

En effet le noyau des 1,5-benzodiazépines est un support privilégié existant dans des composés actifs appartenant à une variété de cibles biologiques de type : hormones peptidiques tels que les cholécystokinins CCKA et CCKB [11], enzymes interleukines ICE [12] et inhibiteurs de potassium IK [13] (Figure 4).

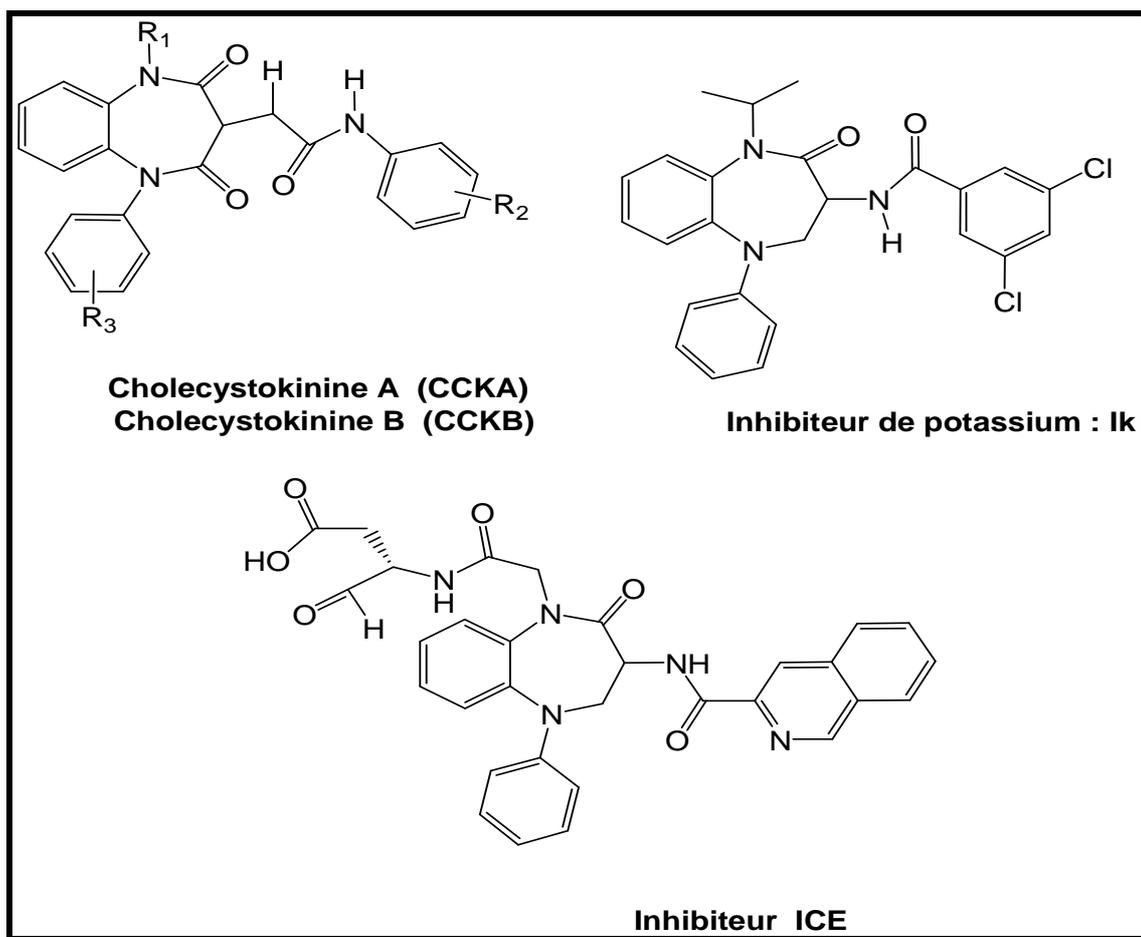


Figure 4

La famille des 1,5-benzodiazépines-2,4-dione est une classe de composés d'origine synthétique, cet hétérocycle à 7 chaînes possède à priori 3 sites de substitutions : une substitution sur l'azote N₁, une substitution sur l'azote N₂ et enfin une substitution sur le carbone C₃.

Les données sur les 1,5-benzodiazépines-2,4-diones fonctionnalisées en position 3 sont assez rares dans la littérature, et vu leur l'intérêt biologique, nous avons été amenées à développer de nouvelles méthodologies de synthèse. Ces travaux ont concerné aussi bien la synthèse de l'hétérocycle lui-même que sa fonctionnalisation.

Afin de pouvoir insérer une diversité fonctionnelle à base de la 1,5-benzodiazépine qui peut présenter des activités biologiques intéressantes.

Pour réaliser ce but nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés des 1,5-benzodiazépines-2,4-diones fonctionnalisées en position 3. Ainsi que l'élaboration de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus à partir des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 d'oxydes de nitrile.

Notre travail sera donc présenté en deux chapitres :

Le premier chapitre portera sur la synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépines-2,4-diones fonctionnalisées en position 1 et 5 et en position 3.



Nous commencerons ce chapitre par une revue bibliographique concernant la synthèse des dérivés du 1,5-benzodiazépine-2,4-diones, suivit des réactions d'alkylation par utilisation de réactifs de choix, et on acheva ce chapitre par une étude théorique de ce type de molécules.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse des nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de la 1,5-benzodiazépine-2,4- dione suivit d'une étude théorique de ce type de molécules

Des analyses de RMN ^1H et ^{13}C et spectroscopie de masse seront effectuées pour déterminer les structures exactes.

Et on finira par une conclusion générale.

Bibliographie

- [1] :W. HAEFELY Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications Thérapeutiques (deuxième édition). Edit, (Frison Roche) Paris, **1990**.
- [2] : G.A.Archer et L.H.Sternbach, *Chem.Rev.***1968**, 68, 74
- [3] :J. A. ROUX-MATIGNON Activité thérapeutique comparée des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotique. La pharmacie Hospitalière Française, **1982**, 59, 33-43.
- [4]. Merluzzi, V., Hargrave, KD; Sullivan, JL l'inhibition de la réplication du VIH-1 par un inhibiteur de la transcriptase inverse nonnucleoside. *Science* **1990**, 250, 1411-1413.



- [5]: Di Braccio, M. ; Grossi, G.; Roma, G.; Vargiu, L. ; Mura, M. ; Marongiu, Chem. Rev. 2001, 36, 935-949.
- [6]: El-Sayed, AM; Khodairy..Elem. **2007**, 182, 711-722.
- [7]: Nagaraja, Gk; Vaidya, VP, Rai, KS; Mahadevan, Elem. **2006**, 181, 2797-2806.
- [8]: Nabih, K.;Baouid, A., Hasnaoui, A.; Kenz, A. Synth. Commun. **2004**, 34, 3565-3572.
- [9]: Reddy, KVV; Rao, PS; Ashok, D.Synth. Commun. **2000**, 30, 1825-1836.
- [10]: Haris, RC; Straley, U. S. Patent. **1968**, 1, 537, 757; [Chem. Abstr. **1970**, 73,100054w]
- [11]: B.E.Evans, K.E. Rittle, M.G. Bock, R.M. Dipardo, R.M. Freidinger, W.L. Whitter, G.F. Lundell, D.F. Veber et P.S. Anderson, J.Comb. Chem., **2000**, 5, 513.
- [12]: M.E. Tranquillini, P.G. Cassara, M. Corsi, G. Curotto, D. Donati, G. Finizia, G.Pentassuglia, S. Polonelli, G. Tarzia, A. Ursini et F.T.M.Van amsterdam, Arch. Pharm.,**1997**.330, 353.
- [13]: M.J. Batchelor, D. Bebbington, G.W.Bemis, W.H. Fridman, R.J. Gillespie, J.M.C.Golec,D.J. Lauffer, D.J. Livingston,S.S. Matharu, M.D.Mullican, M.A. Murcko, R Murdoch et R.E.Zelle, PCT US Appl. US96-598332.

Chapitre I :

Nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 1 et 5 et en position 3

Introduction

Les benzodiazépines sont des médicaments anxiolytiques destinés à combattre les effets psychologiques et somatiques de l'anxiété. Elles sont les plus utilisés du fait de leur fiabilité d'action et leur sécurité d'emploi [1]. Ils constituent aussi une classe de produits bioactifs pourvus d'activités antifongiques [2], anti-inflammatoires, analgésiques, antivirales et inhibitrices de l'HIV-1[3].

Les propriétés anticonvulsives et sédatives de la première benzodiazépine, (chlorodiazépoxyde), sont mises en évidence par Sternbach [4]. Les premières applications thérapeutiques du LIBRIUM suivaient alors rapidement. (Figure 1)

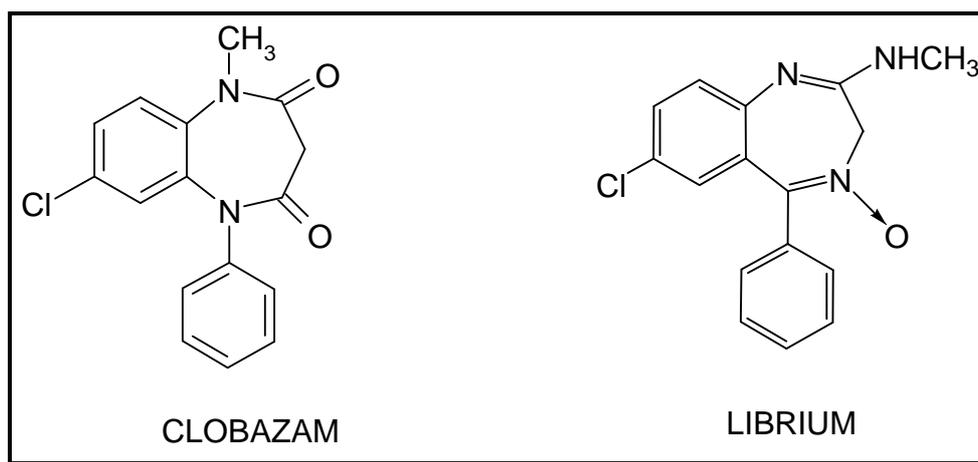


Figure 1

Dans le premier chapitre de cette partie, nous exposerons une revue bibliographique sur des dérivés 1,5-benzodiazépinones, ainsi nous décrivons les différentes méthodes de synthèse décrite dans la littérature.



Partie bibliographique sur les 1,5 benzodiazépines



K. J. Hwang [5] a synthétisé le 7,8-Dichloro-6-Nitro-1H-1,5-Benzodiazépine-2,4-(3H,5H)-dione **2** à partir de la condensation de 4,5-dichloro-2-nitroaniline **1** avec le chlorure d'éthyl malonyle.

Le (schéma 1) ci-dessous montre les étapes de cette réaction. Cette nouvelle benzodiazépine **2** présente une activité biologique très intéressante comme récepteur antagoniste potentiel NMDA (ionotropique N-méthyl-D-aspartate) de site glycine.

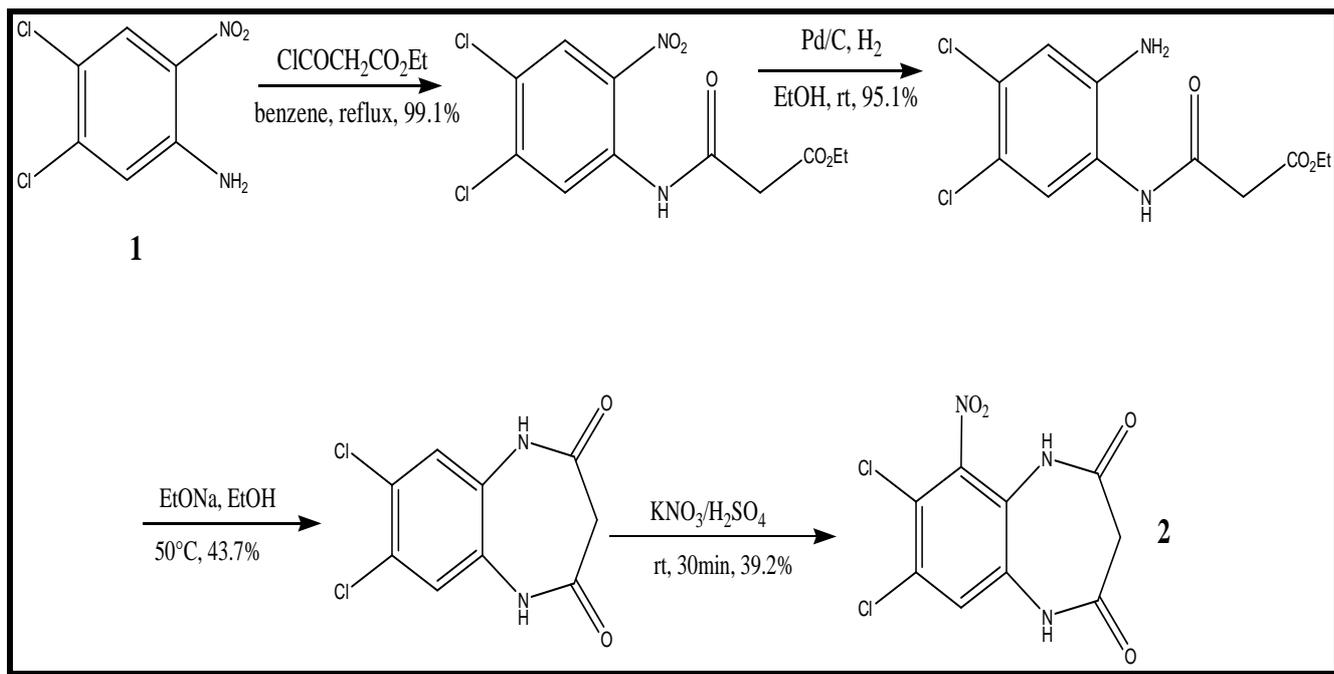


Schéma 1

Par ailleurs, G. Curotto et coll. [6] ont proposé une méthode de synthèse des 1,5-benzodiazépines-2,4-diones substitués par un halogène dans le cycle benzénique, le (schéma 2) résume les étapes de cette réaction :

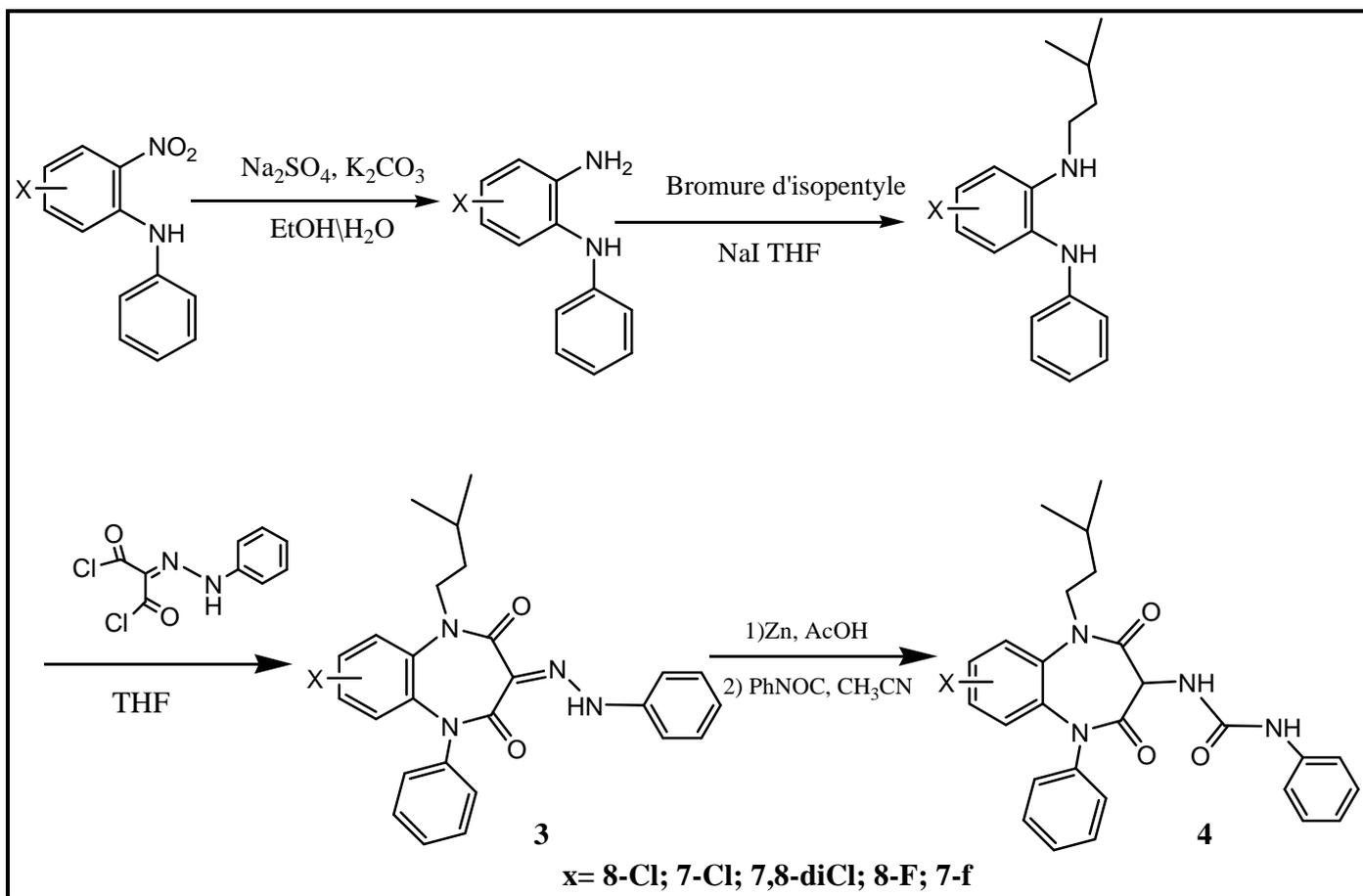


Schéma 2

Il a été démontré, dans ce cas, que ces dérivés sont des récepteurs antagonistes à la cholecystokinine A et B (C:CK-A, CC'K-13).

En effet, G. Curotto et coll. [7] ont proposé une nouvelle méthode pour la résolution racémique de N-(1,5-benzodiazépin-3-yl)-N'-arylureas **8** qui est un récepteur antagoniste non peptidique CCK-B (cholecystokinine B).

La méthode basée sur la réaction entre 3-amino-1,5-benzodiazépine **5** et l'auxiliaire chiral (S)-(+)-2-(4-toluenesulfonyloxy)-phenylacétique acide méthyle ester **6** conduit à la formation des deux diastérisomères **7**, **8** séparables par chromatographie, ces derniers ont été traités par une simple hydrogénation aboutit aux (+)-**5**, (-)-**5** avec un bon excès diastérisomérique (Schéma 3).

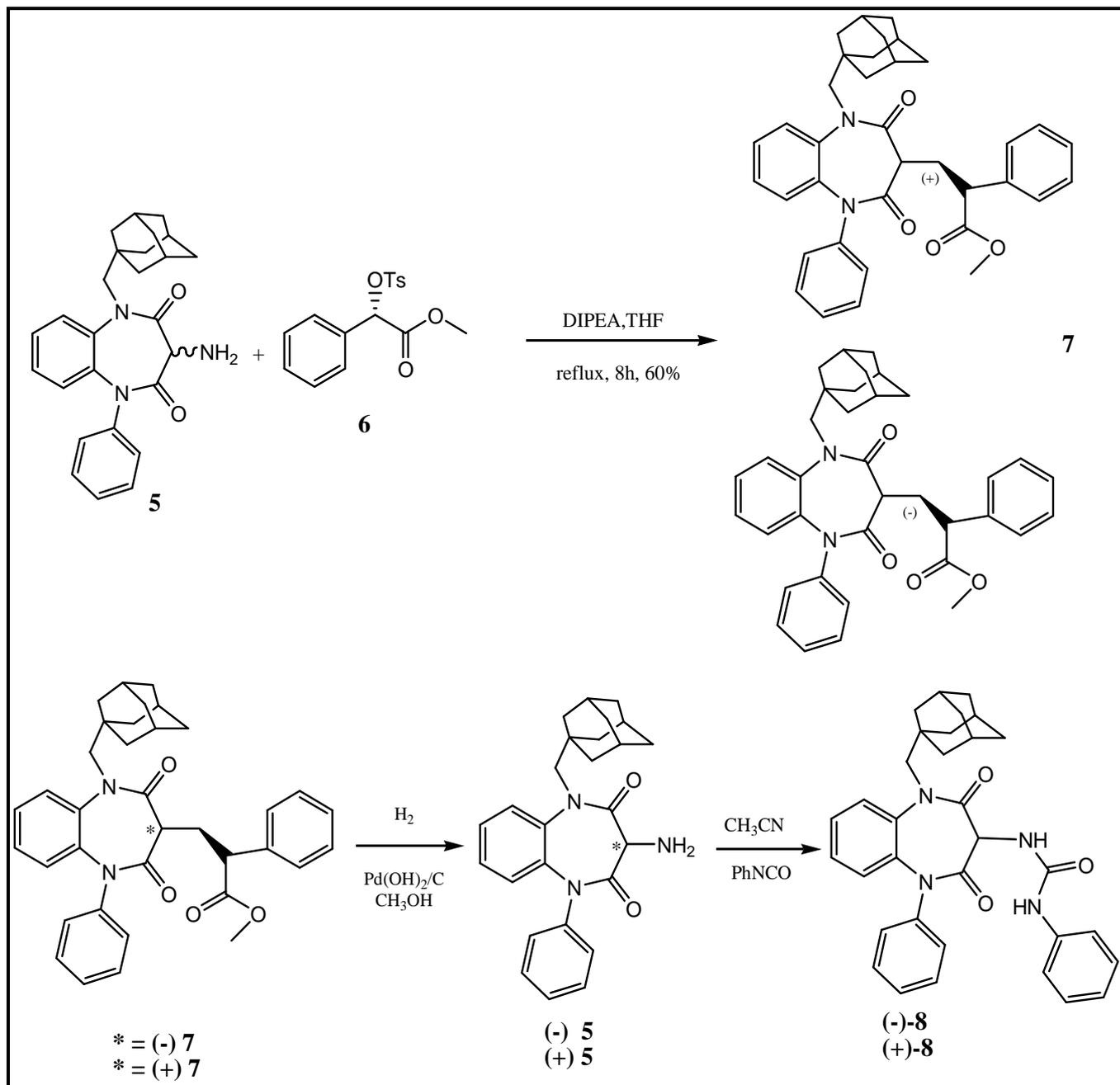


Schéma 3

G. Finizia et coll. [8] ont synthétisé des 1,5-benzodiazépines-2,4-diones substituées en N₁ et N₅ par des groupements volumineux. Ces composés sont des antagonistes CCK-B et CCK-A très puissants (schéma 4).

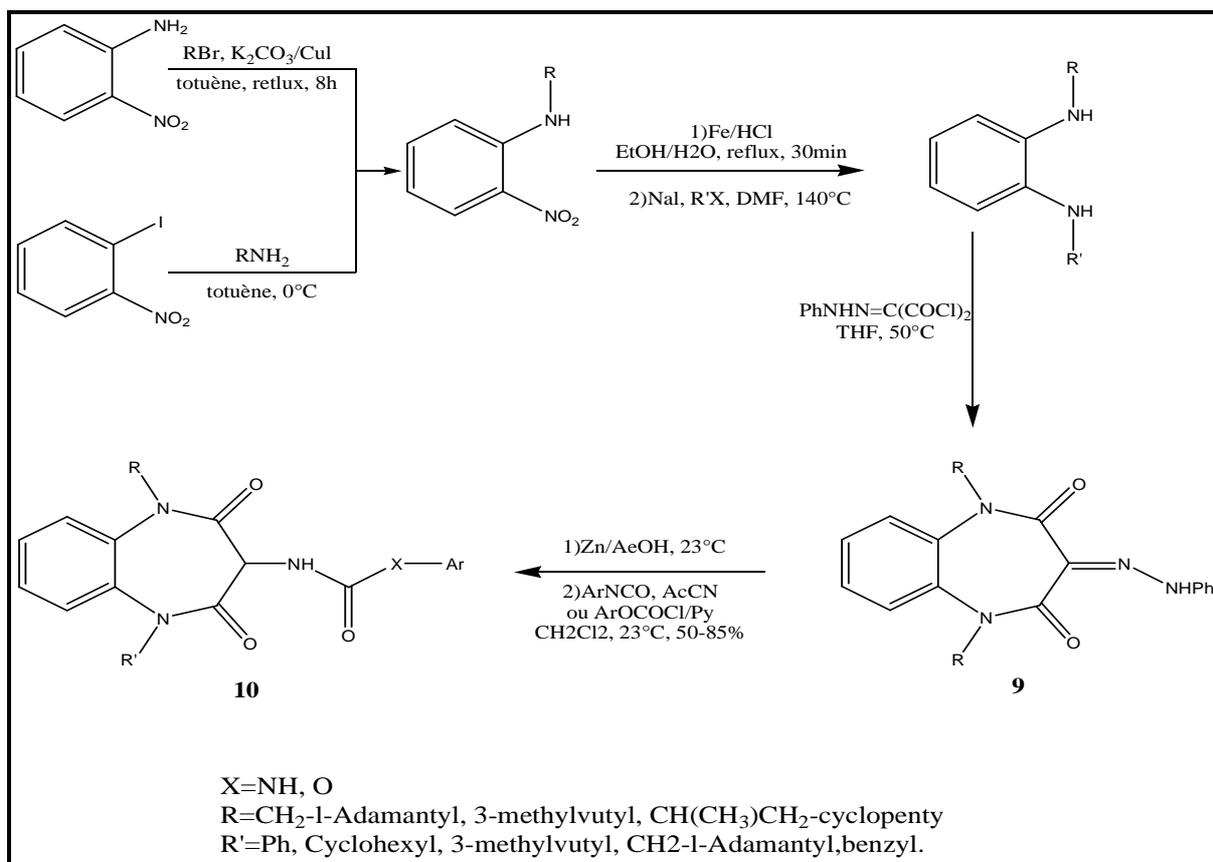


Schéma 4

S. Hagishita et coll. [9] ont réalisé la synthèse des dérivés 2,4-dioxo-1,5- benzodiazépines **14** qui peuvent présenter un plan de symétrie, à partir de la condensation de l'orthophénylènediamine avec diéthyliminomalonate **11** dans le méthoxide de sodium à chaud. le (schéma 5) résume les étapes de cette réaction :

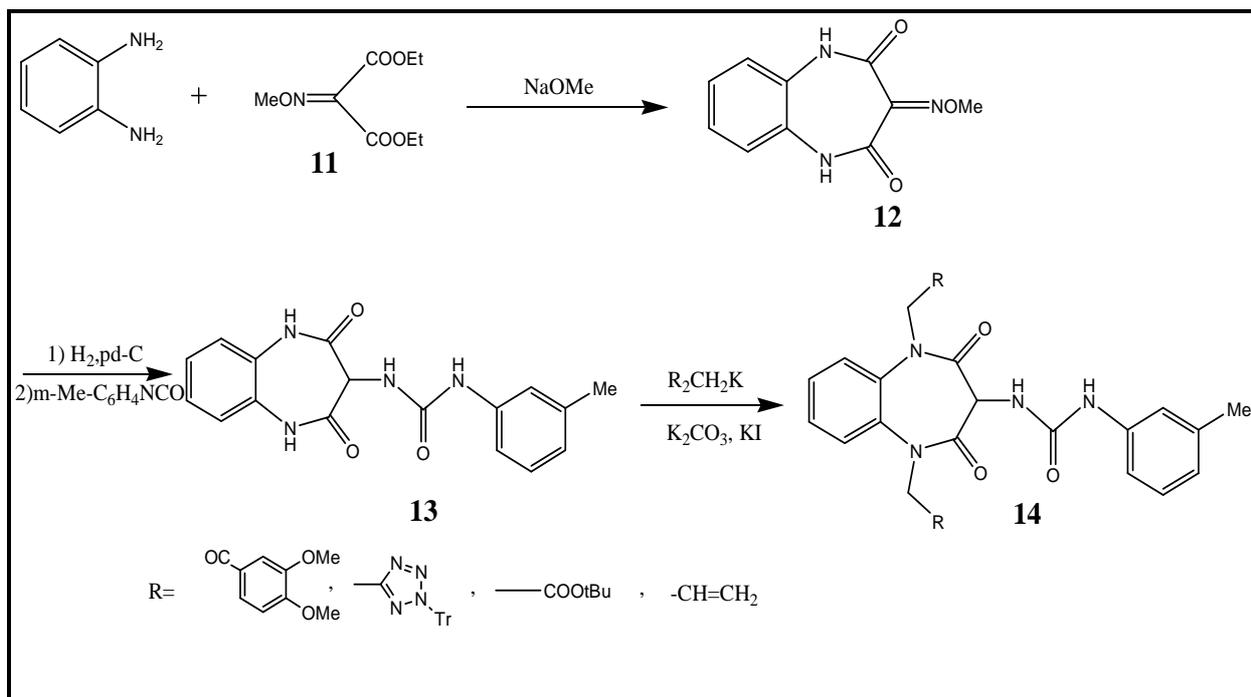


Schéma 5

Les études du rapport structure-activité ont révélé que ces dérivés 2,4-dioxo-1,5- benzodiazépines, qui présentent un plan de symétrie, sont des antagonistes puissants et sélectifs à la cholécystrokinine de sous type CCK-B/gastrine.

Ainsi, G. L. Araldi et coll. [10] ont réalisé la synthèse de I-(1-adamantylmethyl)-3-aryleuro-5-[2-(R)-Amin-3-hydroxypropyl]-2,4dioxo-1,5-benzodiazépine **16**, à partir de 2- nitroaniline **15** comme produit de départ.

Ils ont aussi réussi à isoler ce composé par une simple séparation des diastérisomères, par chromatographie, en raison de la présence d'un centre chirale sur le groupe de la position N₅. Le (schéma 6) résume les étapes de cette synthèse .

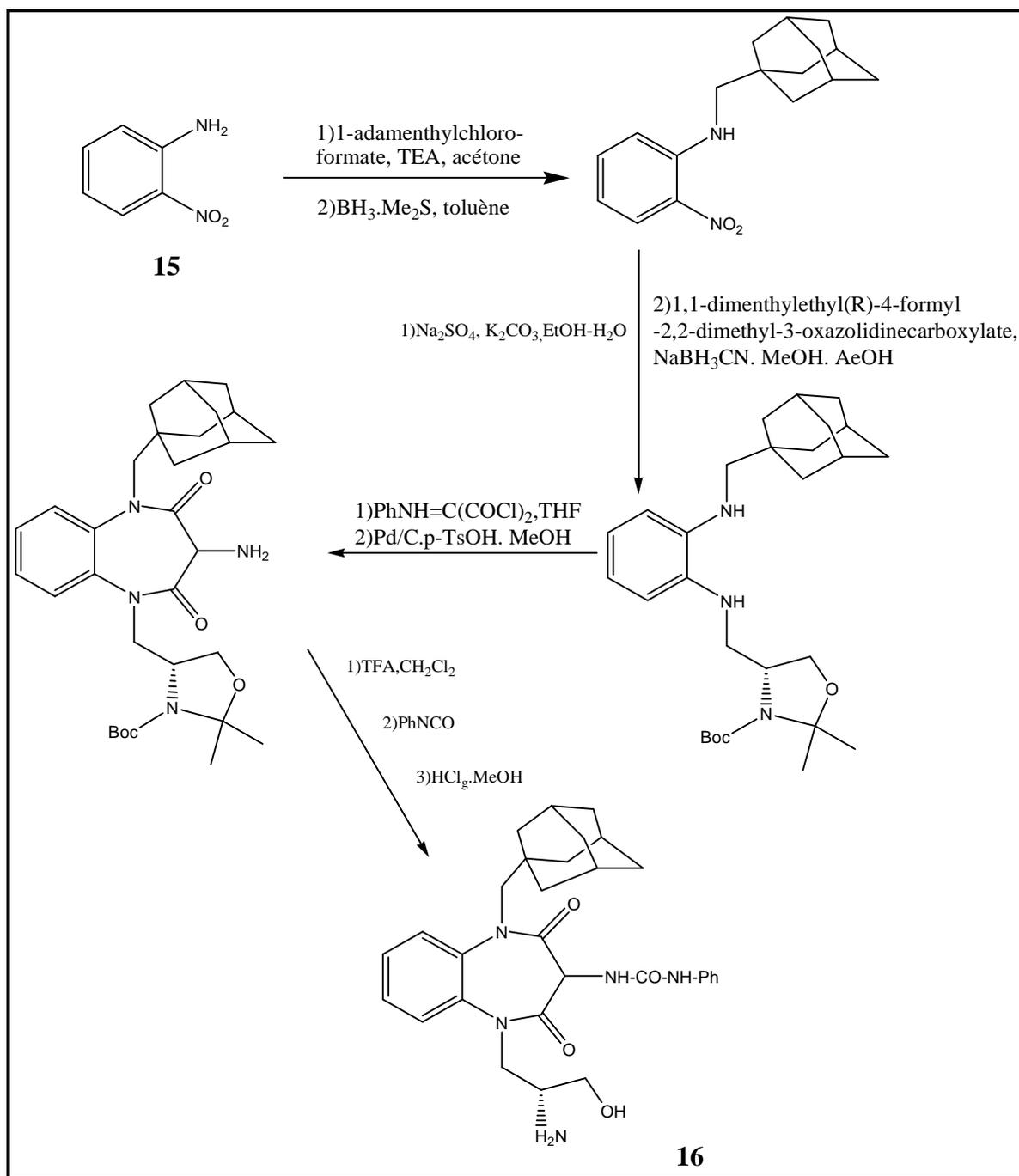


Schéma 6

Il a été montré, dans ce cas, que ce composé est un antagoniste puissant au récepteur cholecystrokinine de type CCK-B.

Récemment M. Di Braccio et coll. [11] ont obtenu, par condensation de l'acide 2-méthylemalonique **17** traité par un excès de PCl_5 avec le 2-nitroaniline **18**, le 1H-1,5-benzodiazépine-2,4(3H,5H) diones **19**. Ce dernier a été traité par le réactif de lawesson conduit finalement aux composés tricycliques tels que les dérivés bis [1, 2,3] triazolo [1,5] benzodiazépine **20**. (Schéma 7).

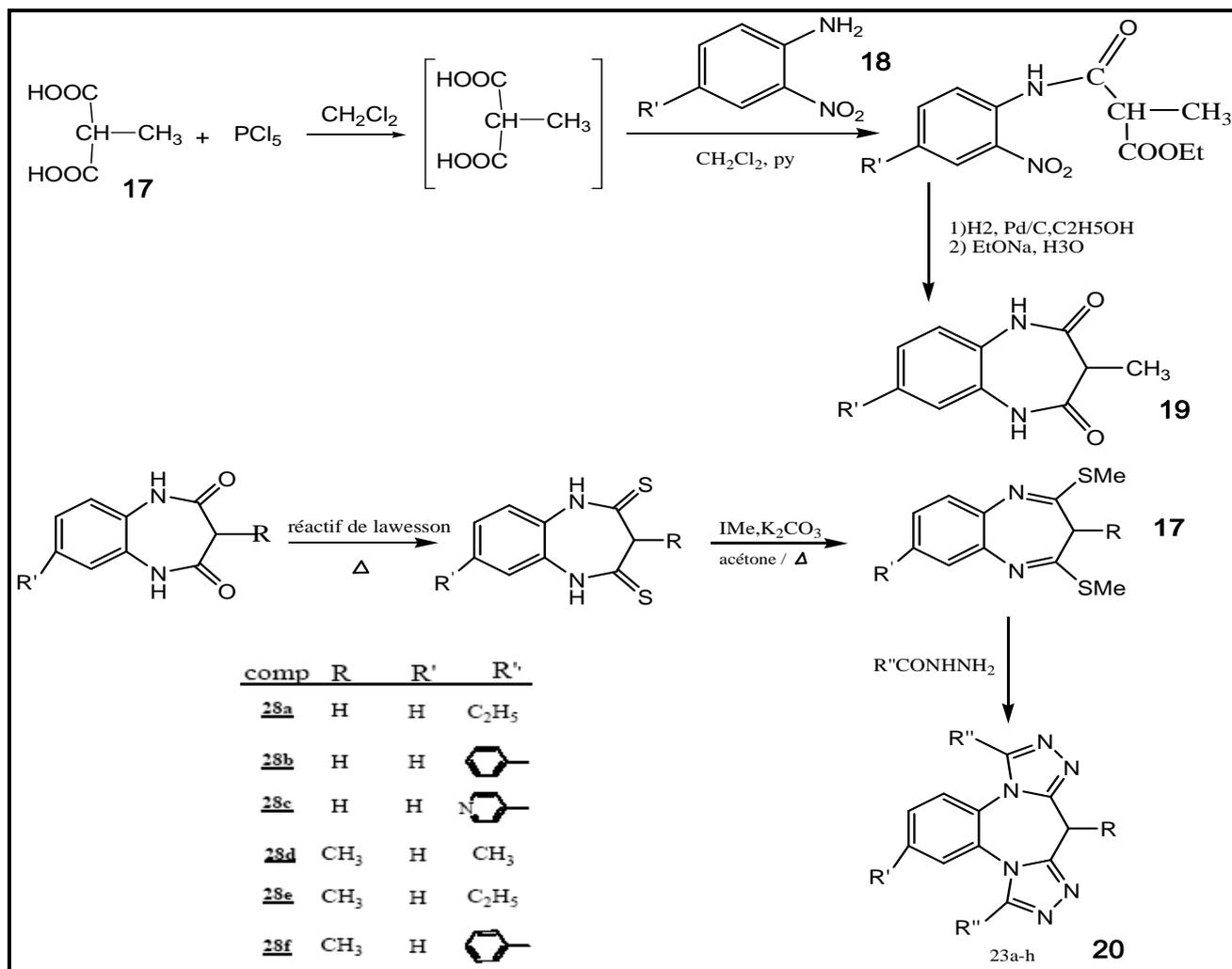


Schéma 7

Les réactions qui se produisent à la position C-3 de 1,5-benzodiazépines occupent une grande place dans la chimie hétérocyclique.

Dans le même contexte, Ursini et coll. [12] ont réalisé l'azidation de 1-alkyl-5-benzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **21** en position 3, l'hydrogénation de ce dernier conduit au composé **22**, ils ont aussi effectué et évalué une série de 5-phenyl-3-uridobenzodiazépine-2,4-dione **23** analogue au cholécystocinétique (CCK-B) récepteurs antagonistes, le (Schéma 8) ci dessous résume les étapes de ces réactions.

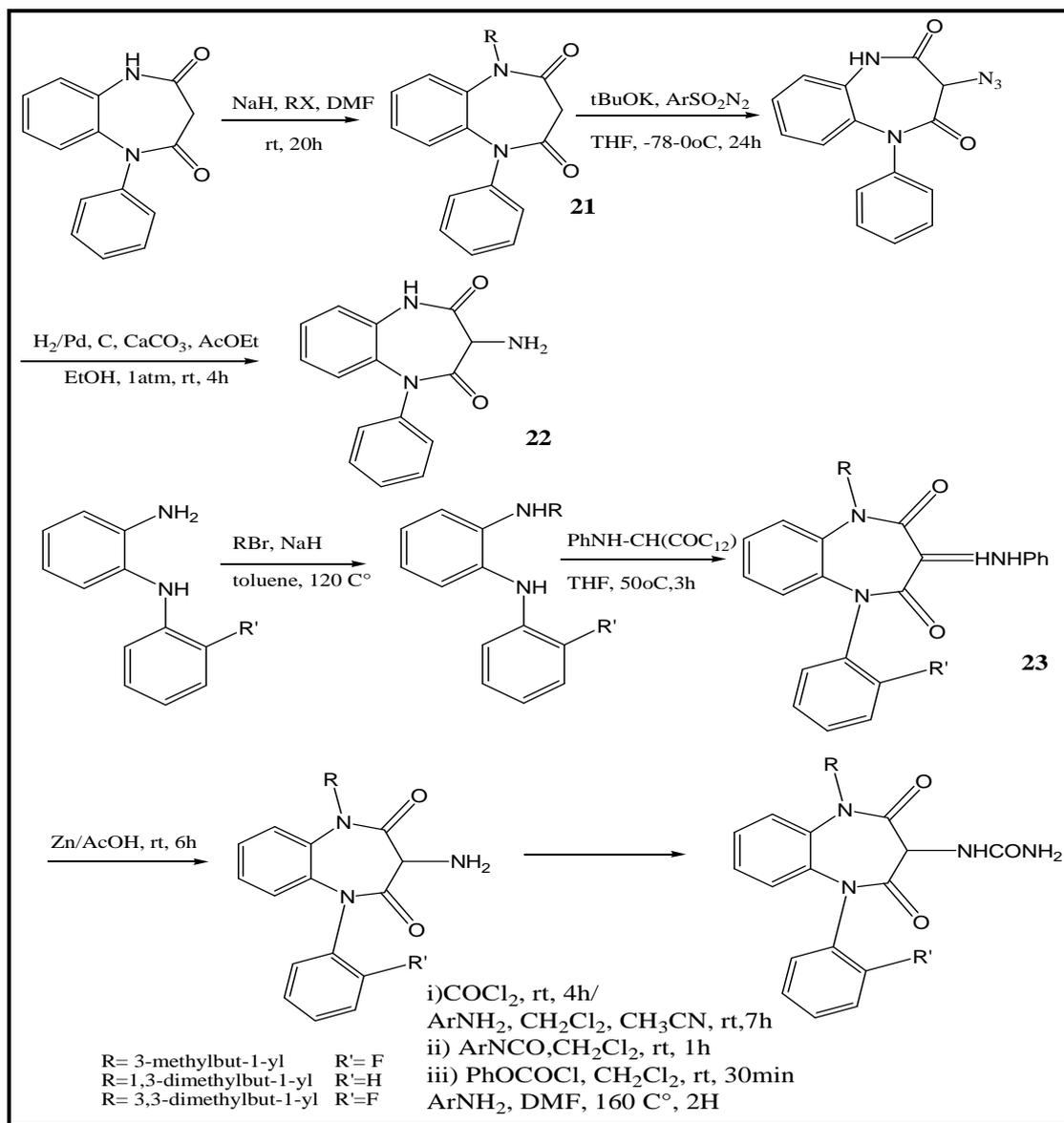


Schéma 8

Ainsi, A. Ursini et coll. [13] ont réussi à préparer de nouveaux dérivés benzodiazépines **25**, à partir du 1.5-benzodiazépines-2,4-dione **24** substituées en position 3 par une amine, selon trois voies différentes comme le montre le (schéma 9) ci-dessous :

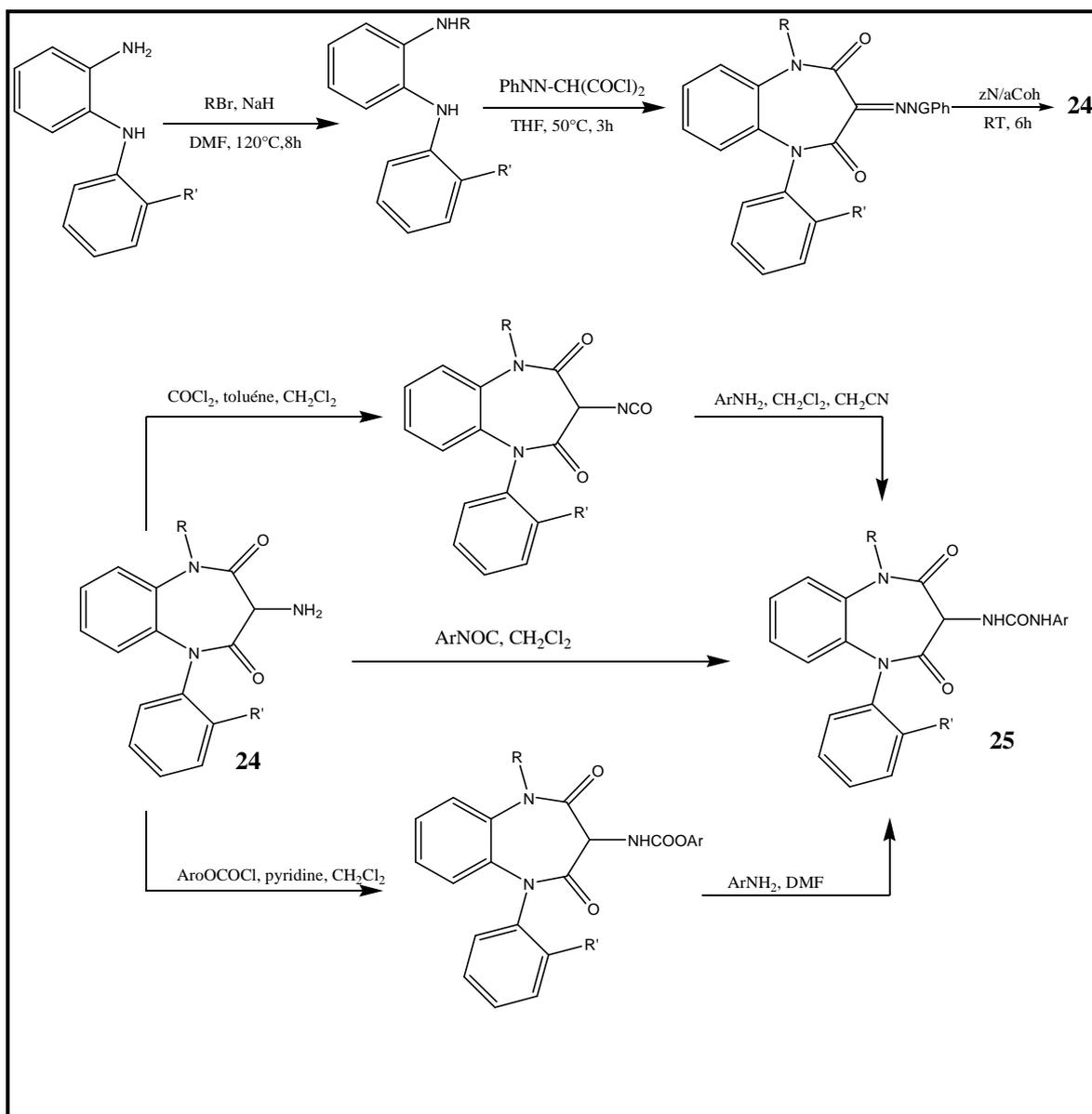


Schéma 9

Ces composés benzodiazépiniques **25**. ont une propriété antagoniste de récepteur de type cholecystokinines **B** très intéressante.

I.C. Alaoui et coll.[14] ont réalisé la condensation de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione **26** avec deux équivalents du chlorure de benzyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF (Schéma 10).

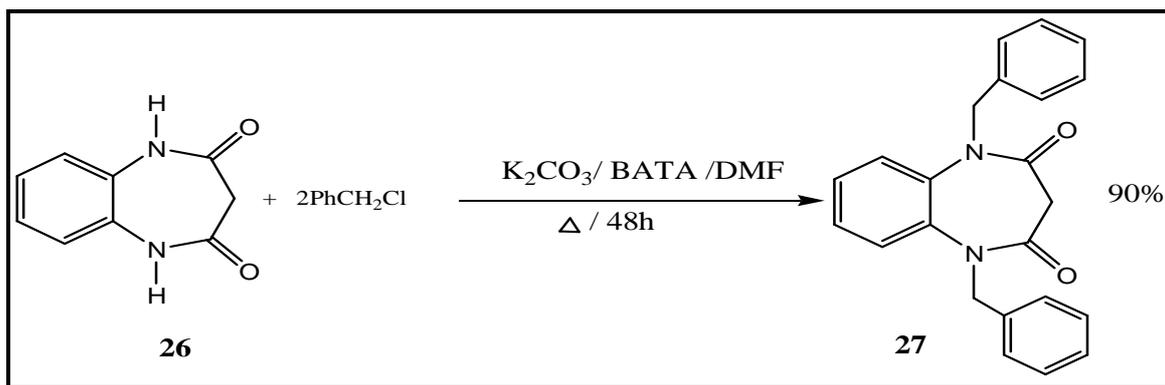


Schéma 10

Les dérivés de pyridine, en particulier, les aminopyridines et les α -(β , γ)-picolines attirent l'attention de beaucoup de chercheurs organiciens vu leurs larges applications dans la pharmacologie et l'agrochimie:

- Utilisés dans la préparation de drogue pour certaines maladies cérébrales.
- Ils sont des agents analgésiques.
- Présentent une forte activité anti-inflammatoire.
- Servent comme des antituberculeux, stimulants et antitumoraux.

Dans le but de valoriser d'autres modèles renfermant la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione et qui pouvant présenter des activités potentielles. I.C. Alaoui et coll.[14] ont aussi étudié l'action du chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)pyridine vis-à-vis du composé **26** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide/liquide dans le diméthylformamide en présence d'hydrure de sodium. Ils ont synthétisé un nouveau composé original renfermant deux noyaux pyridiniques la 1,5-bis (pyridin-2-yl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **28**. (Schéma 11).

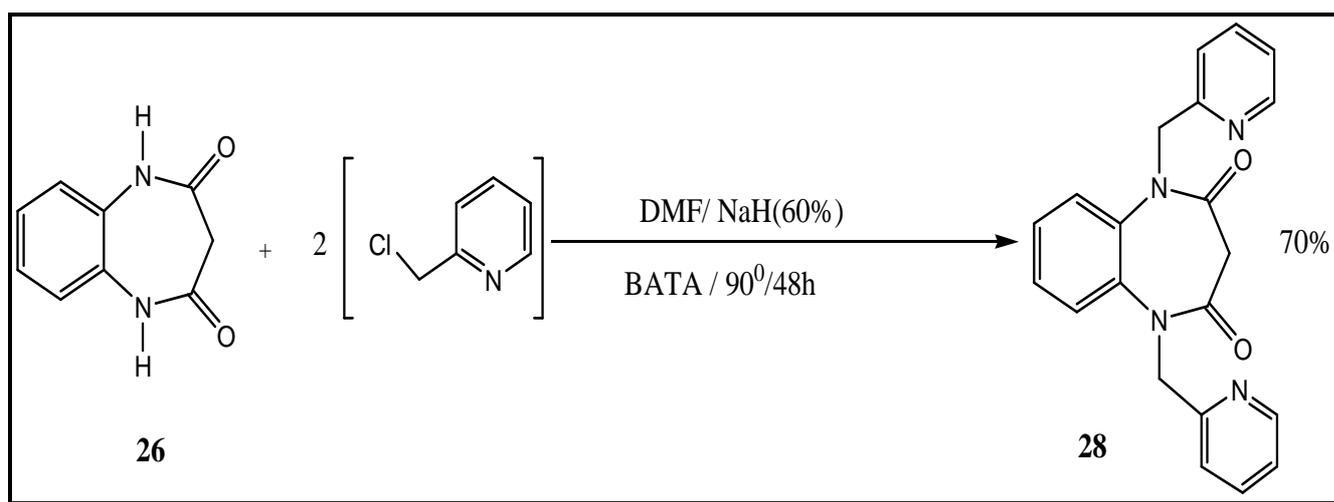


Schéma 11

L'action du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine vis-à-vis du dérivé **26** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le DMF comme solvant et le bromure de tétra-n-butyle ammonium comme

catalyseur à une température d'environ 85°C ainsi I.C.Alaoui et coll. [14] ont pu isoler deux nouveaux composés originaux inattendus: le dérivé monosubstitué **29** et le dérivé disubstitué **30** renfermant le noyau oxazolidine (Schéma 12).

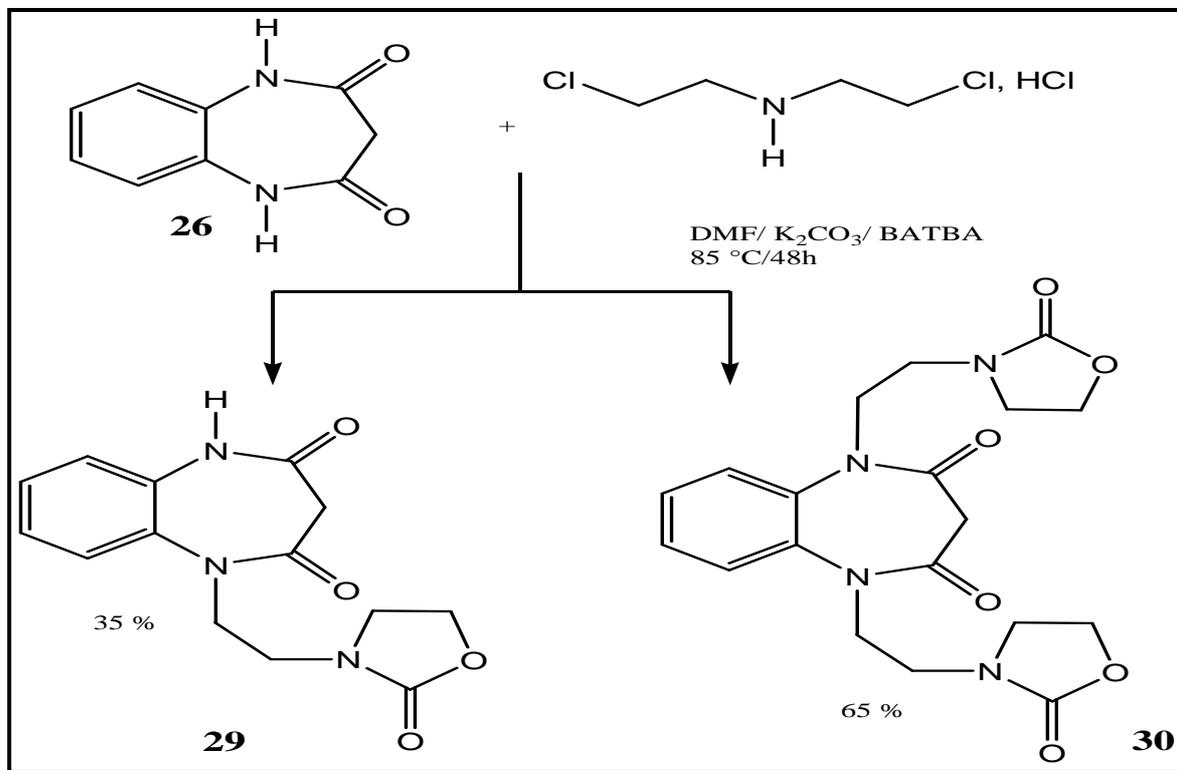


Schéma12

En série macrocyclique, Keita et coll. [15] ont isolé la 2,4-dimercapto-1,5 benzodiazépino-13-couronne-2 **32**, par **31**, préparé, préalablement, par action du dichlorotriéthyléneglycols sur la 1,5-benzodiazépino-2,4-dione.(Schéma 13).

Le composé **32** présente une complexation vis-à-vis de Ag⁺.

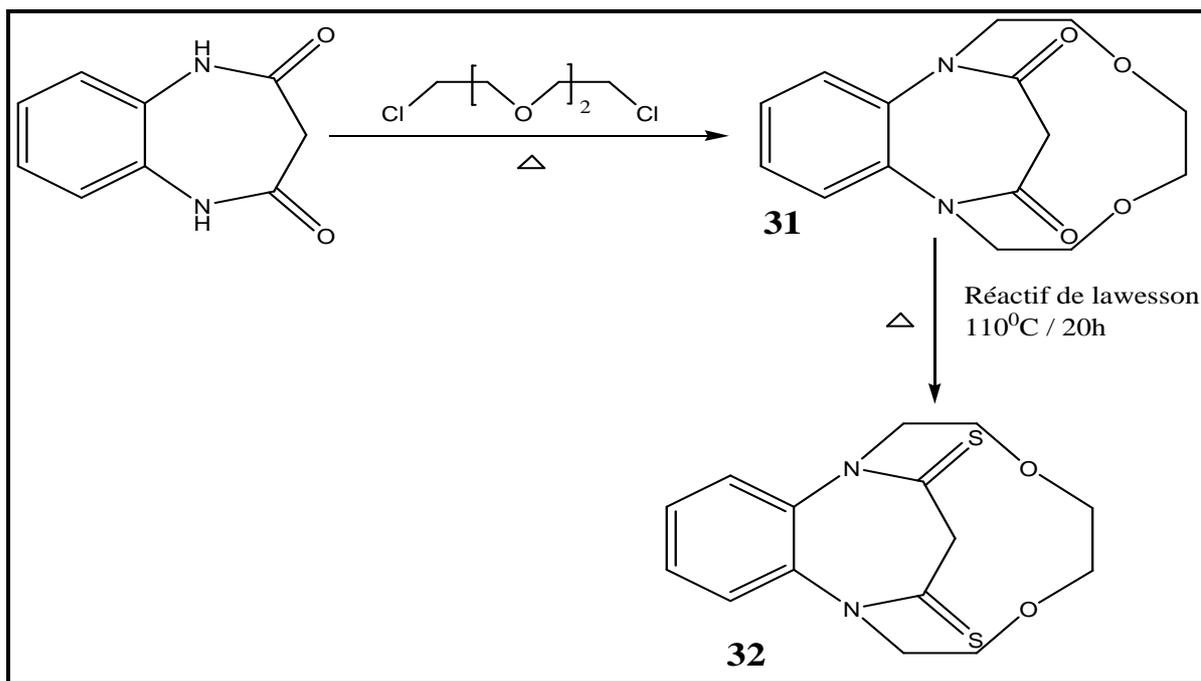


Schéma 13

Dans le but de chercher des 1,5-benzodiazépines-2,4-diones substituées en position 3 pouvant présenter des activités pharmacologiques potentielles, H.Jabli et col.[16] ont examiné l'action de divers réactifs mono et dihalogénés vis-à-vis de la 1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **33**.

L'action des bromures d'alkyles sur ce dernier, en présence de la tertibutylate de potassium comme base et le tétrahydrofurane comme solvant à température ambiante, pendant 24h et sous azote (schéma14).

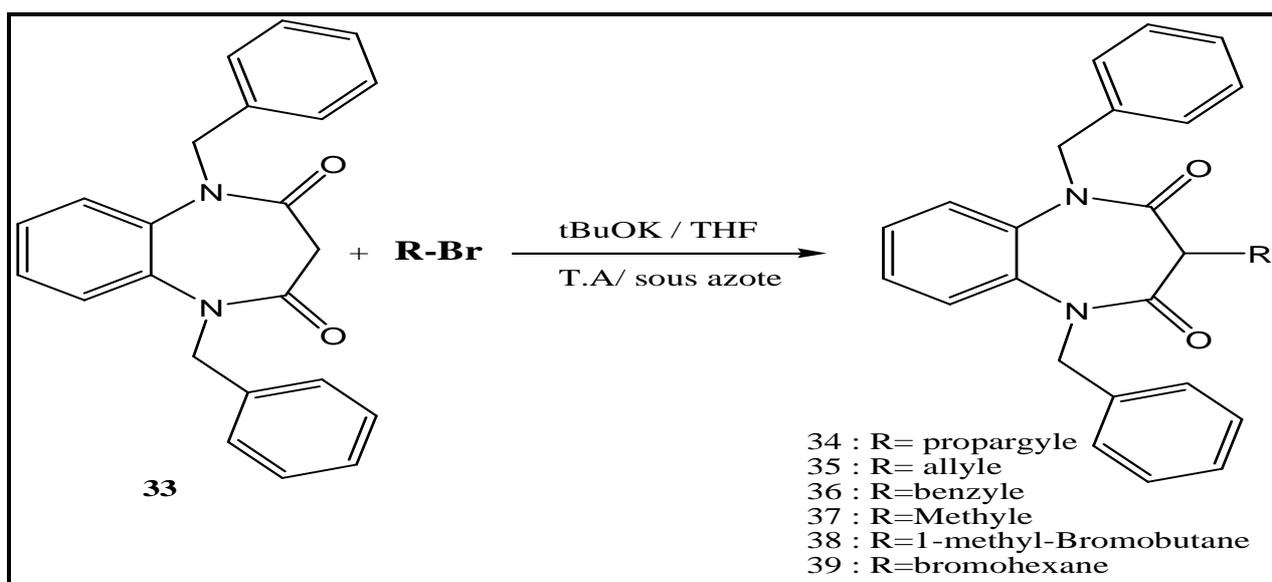


Schéma 14





Partie théorique

I - Synthèse de la 1, 5-benzodiazépine-2,4-dione

Parmi les méthodes de synthèse de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione, décrites dans la littérature, nous avons adopté celle décrite par E. M. Essassi et col. [18]. En effet, cette méthode présente les avantages d'être facile à mettre en œuvre avec un excellent rendement et se fait à partir de produit de départ peu cher.

Ainsi la condensation d'orthophénylènediamine avec l'acide-malonique sous un chauffage modéré, dans une solution d'acide chlorhydrique 4N conduit à la formation de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

Les résultats de cette réaction dépendent, très étroitement des conditions expérimentales (quantités stœchiométrique des réactants, durées de la réaction et pH du milieu réactionnel).

Par ailleurs, la condensation mole à mole de l'orthophénylènediamine et de l'acide malonique, dans l'acide chlorhydrique à reflux pendant trente minutes, conduit à la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione **34** accompagnée d'un composé ouvert de type amidique **35** (Schéma 15).

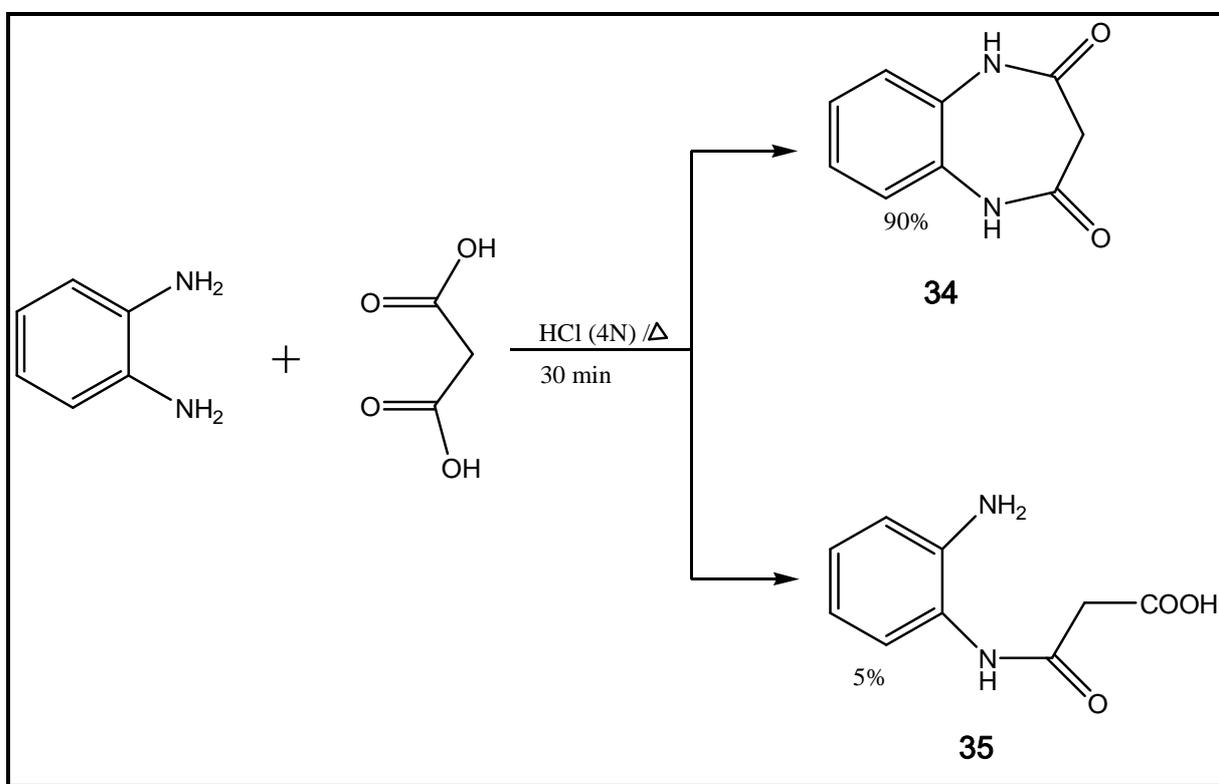


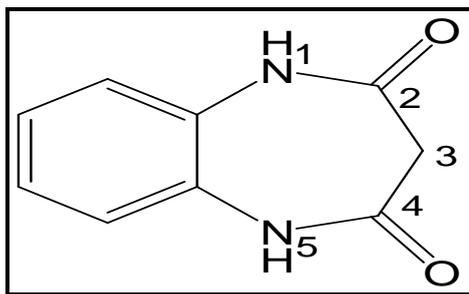
Schéma 15

II- Réactivité de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione

1. Réaction d'alkylation

La 1,5 benzodiazépine-2,4-dione comporte deux sites susceptibles d'être alkylés :

- L'azote de la fonction lactame.
- Le carbone du groupement méthylène.



Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [19-20], soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [21]). Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients: elles sont coûteuses, très lentes et le produit formé est difficile à purifier.

Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace: la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [22].

Sur le plan de synthèse, cette dernière présente plusieurs avantages:

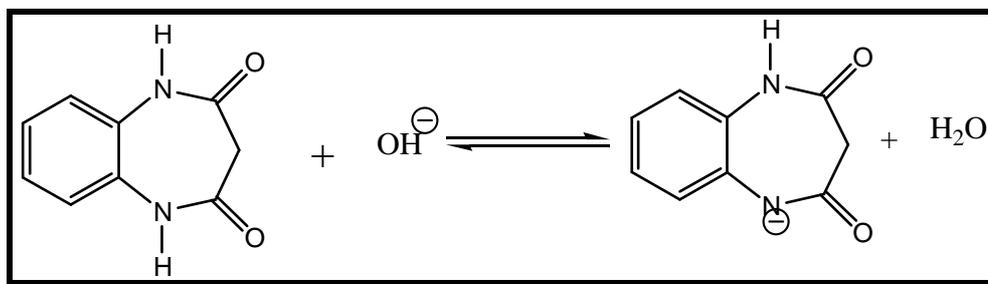
- Gain d'énergie (réaction à température ambiante).
- Bon rendement du produit.
- Facilité d'exécution de la réaction.

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse:

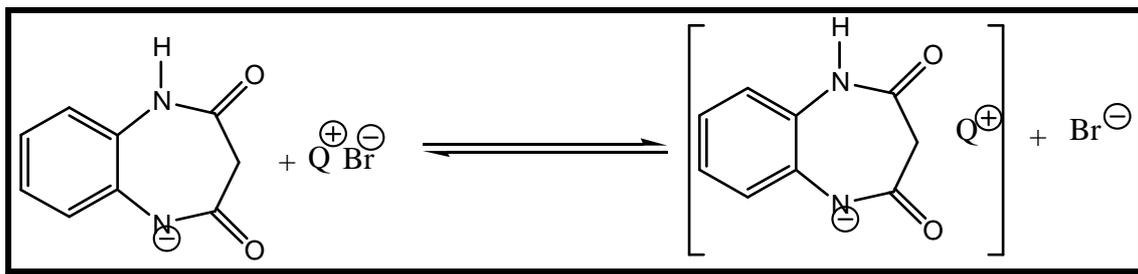
- La CTP liquide / liquide: la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- La CTP solide / liquide: fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans le DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-butylammonium.

Le mécanisme proposé dans la littérature pour l'alkylation d'un seul site réactionnel par transfert de phase liquide / liquide est le suivant [22].

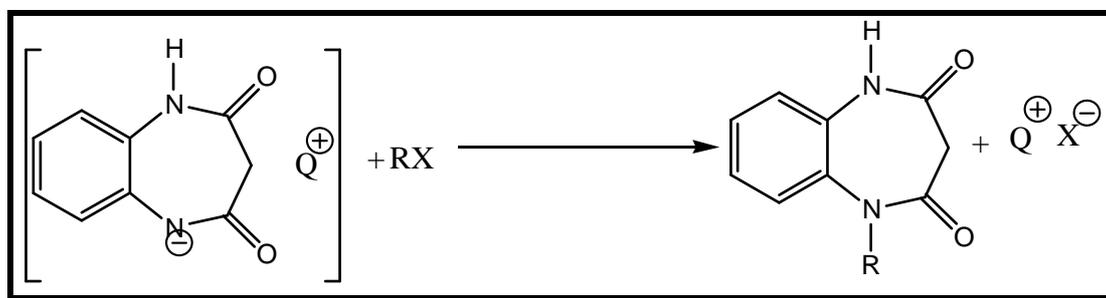
1. Formation de l'anion à l'interface de la base



2. Entraînement du nucléophile formé précédemment dans la phase organique par le cation ammonium quaternaire.



3. Alkylation proprement dite dans la phase organique et génération du catalyseur.



Dans la catalyse par transfert de phase solide / liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammium et le substrat.

III- Alkylation de la 1,5-benzodiazépîne-2,4-dione en positions 1 et 5 :

Parmi les travaux réalisés dans le but de l'alkylation de la 1,5-benzodiazépîne 2,4-dione en positions 1 et 5 décrite dans la littérature, nous avons adopté celle décrite par I.C. Alaoui et al.[26], dans les quelles ils ont réalisé la condensation de la 1,5-benzodiazépîne-2,4-dione 51 avec deux équivalents du chlorure de benzyle dans des conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF, conduit à la formation du composé 36 avec un excellent rendement (schéma 16).

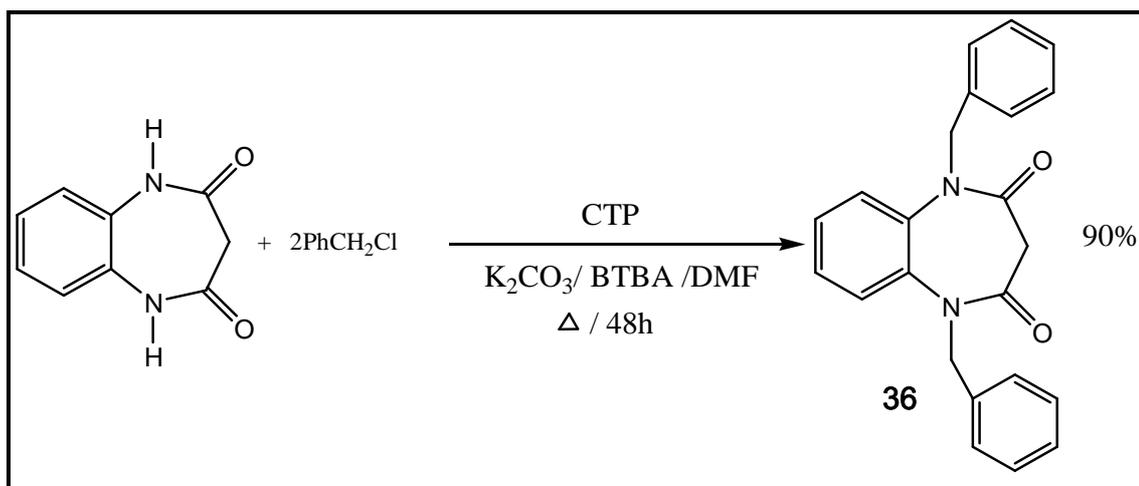


Schéma 16

Pour notre part, nous avons choisie d'étudier l'action de l'iodure de méthyle sur la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant en utilisant le bromure de tétra-n-butyle ammonium comme catalyseur, la réaction conduit à la formation du composé **37** avec un rendement de 87% (schéma17).

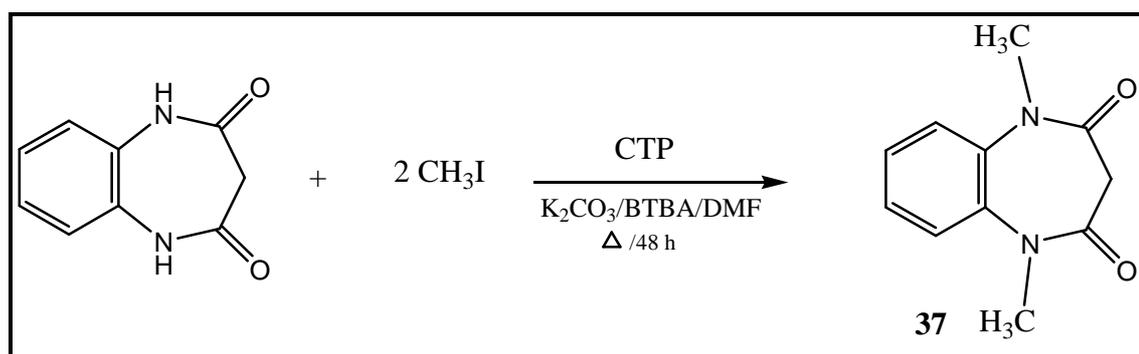


Schéma 17

Pour l'établissement de la structure du dérivé synthétisé **37**, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse).

En effet le spectre RMN ¹H (figure 1) présente un système AB entre 3.27 et 3.44 ppm (J = 12.30 Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3, un singulet intense à 3.43 ppm attribuable aux six protons du groupement CH₃-N, et un massif centré à 7.31 ppm correspond aux protons aromatiques.

Sur le spectre RMN ¹³C (figure 1), nous notons, principalement, la présence de quatre signaux à 165.82, 136.27, 44.34 et 35.49 ppm attribués respectivement aux deux carbones quaternaires du groupement C=O, deux carbones quaternaires aromatiques, le CH₂ de position 3 et les deux CH₃-N, et deux autres à 126.35 et 122.72 ppm correspondants aux quatre CH aromatiques.

Sur le spectre de masse (DIC/NH₃), on note la présence de pic moléculaire à [M+1] : 205 relatif au composé **37**.

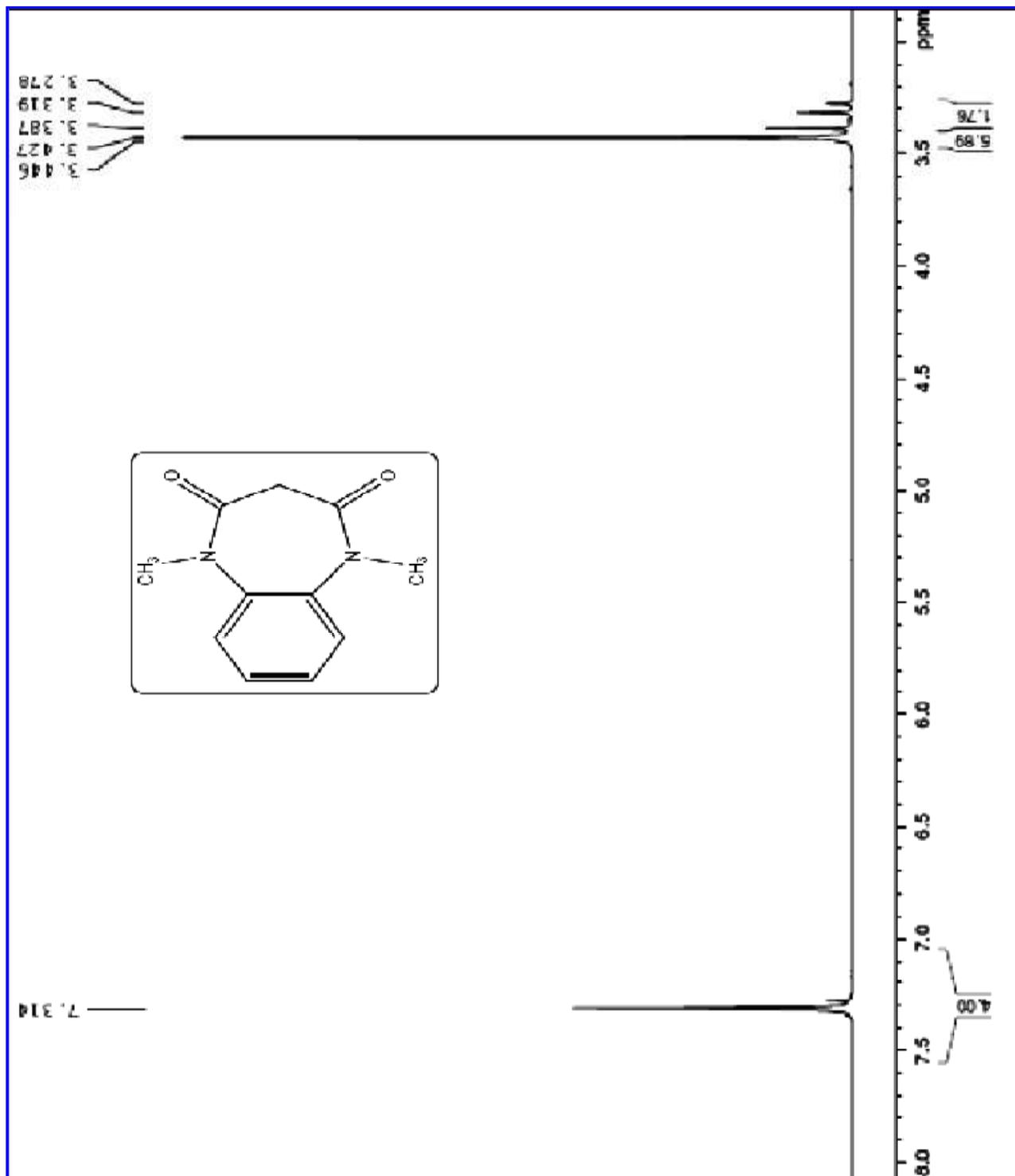


Figure 1

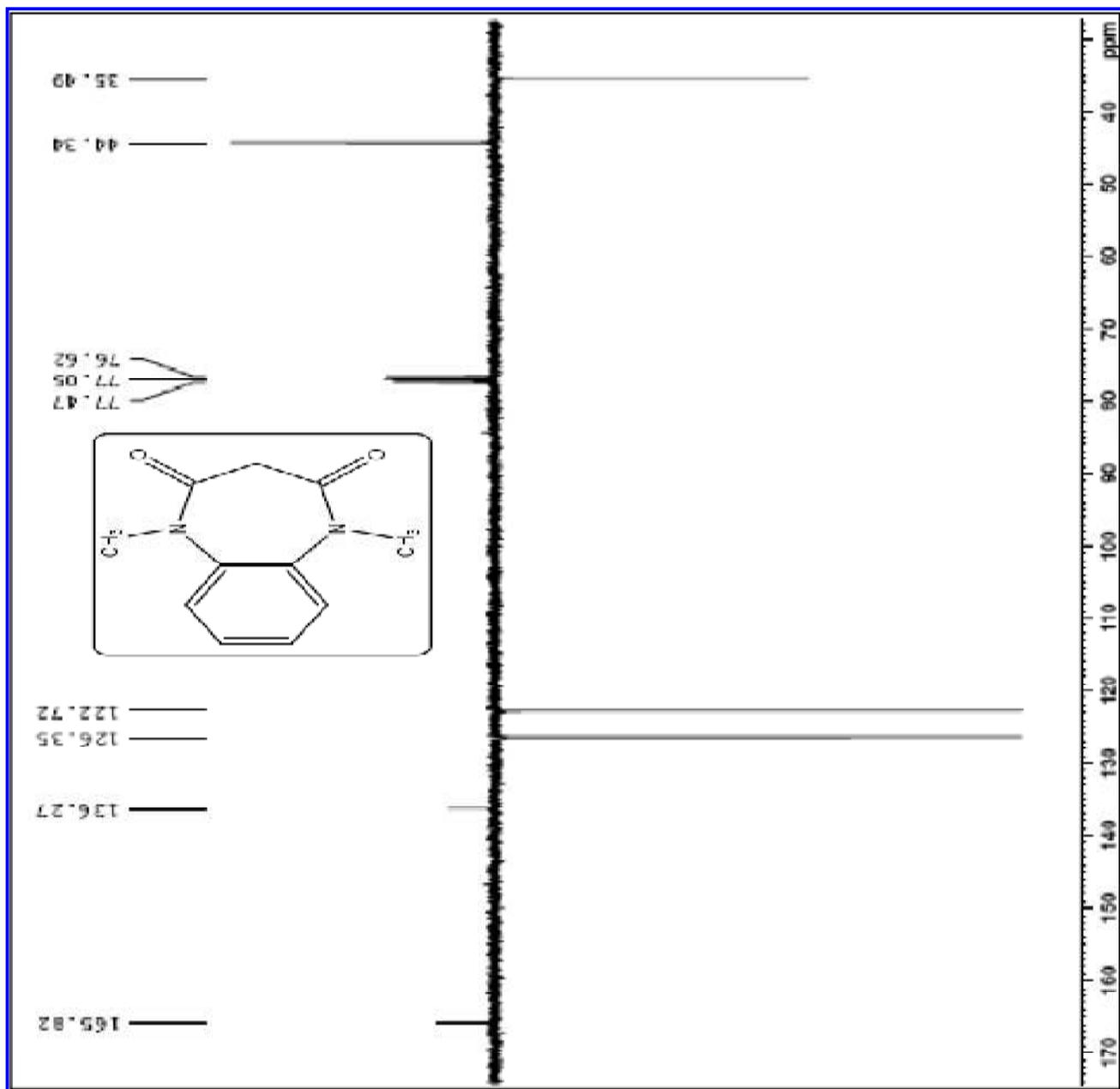


Figure 2

V- Nouvelles 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 3:

Dans le but de chercher d'autres 1,5-benzodiazépines-2,4-diones substituées en position 3 pouvant présenter des activités pharmacologiques potentielles, nous avons examiné l'action de divers réactifs monohalogénés et dihalogénés vis-à-vis de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

1. Action du bromure d'allyle sur la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

La réaction de condensation de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **37** avec le bromure d'allyle en présence de la tertiobutylate de potassium comme base, a été effectuées à -10°C pendant 1h, pendant 24 h à température ambiante et sous atmosphère d'azote dans le diméthylformamide (DMF) comme solvant, pour conduire à la formation du 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **38** avec un rendement de 73% (schéma 18).

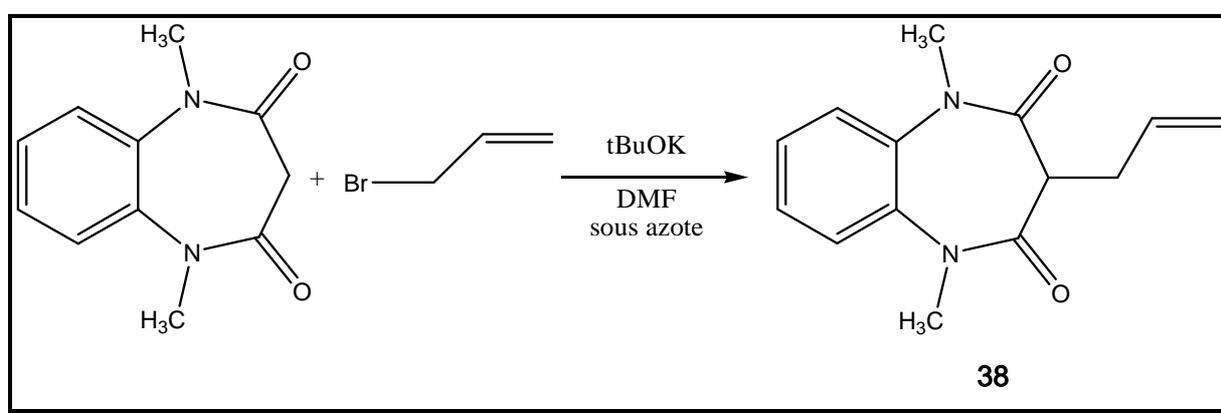


Schéma 18

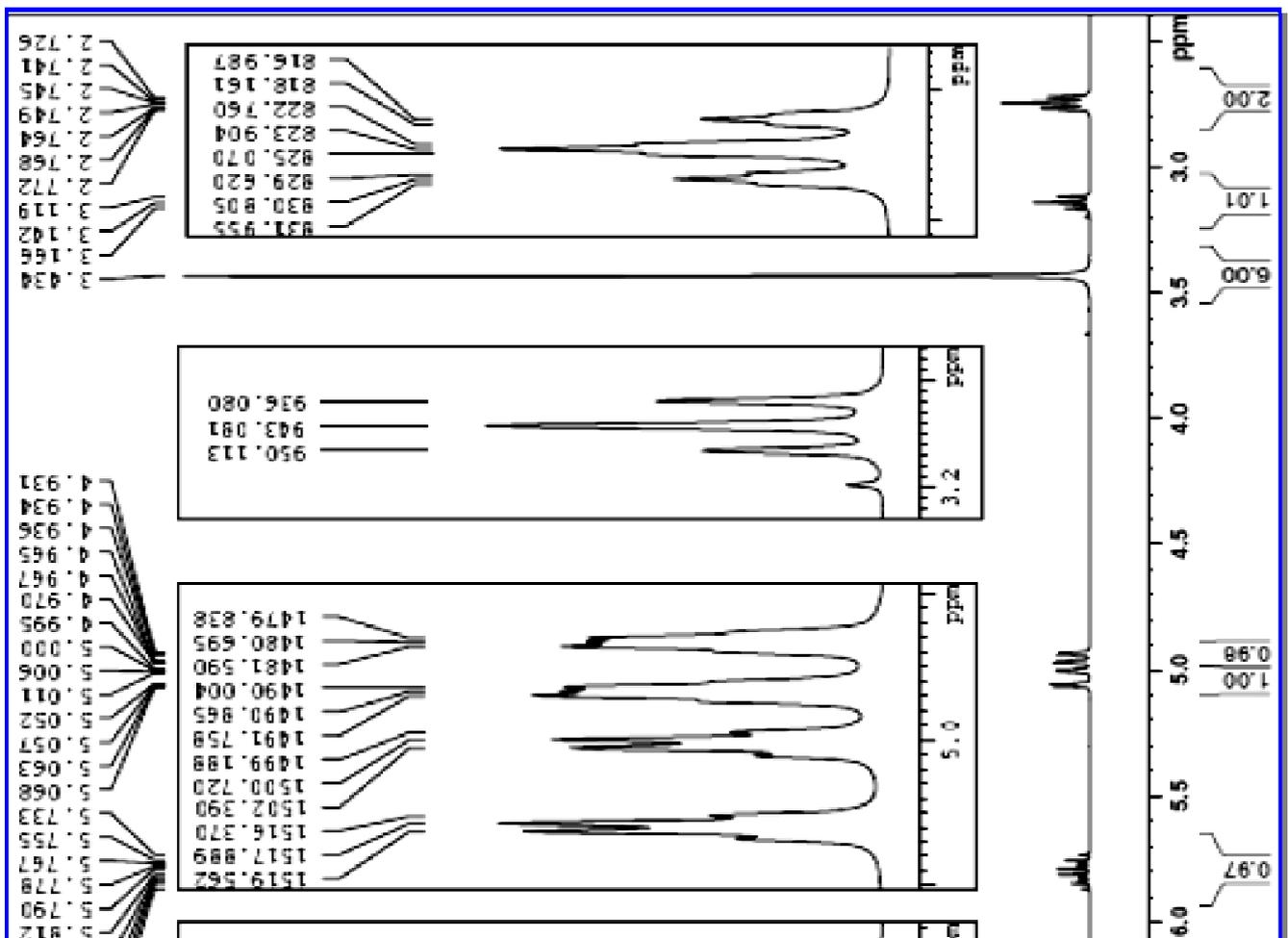
Etude spectrale de la 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (**38**) :

Le spectre RMN ¹H pris dans CDCl₃ du composé **38** (figure 3) met en évidence, entre autres, trois multiplets centrés à 2.75, 5.00, et 5.80 ppm attribuables respectivement aux deux protons du groupe CH₂ lié au carbone C₃, aux deux protons du méthylène vinylique et au proton vinylique. Un triplet résonne à 3.14 ppm (J= 7Hz) dû au proton porté par le carbone C₃, un singulet très intense à 3.43 ppm relatif aux six protons de deux groupements CH₃-N, et en fin Les protons aromatiques résonnent entre 7.28 et 7.35 ppm.

Sur le spectre RMN ¹³C (figure 4), on peut noter la présence de deux signaux à 166.82 et 136 ppm correspondants respectivement aux deux carbones quaternaires des deux groupements C=O et les quatre carbones quaternaires aromatiques. Un signal à 136.13 ppm correspond au CH vinylique, aussi deux signaux résonnent à 126.62 et 122.91 ppm attribuables aux CH aromatiques.

On peut noter aussi la présence des déplacements chimiques 116.49, 48.40, 35.70 et 29.87 ppm correspondants respectivement aux méthylène vinylique, CH de la position 3, deux CH₃-N, et le CH₂ lié au carbone C₃.

Sur le spectre de masse (DIC/NH₃), on note la présence de pic moléculaire à [M+1] :245 relatif au composé **38**.



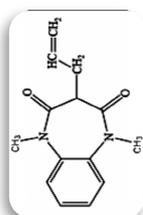


Figure 3

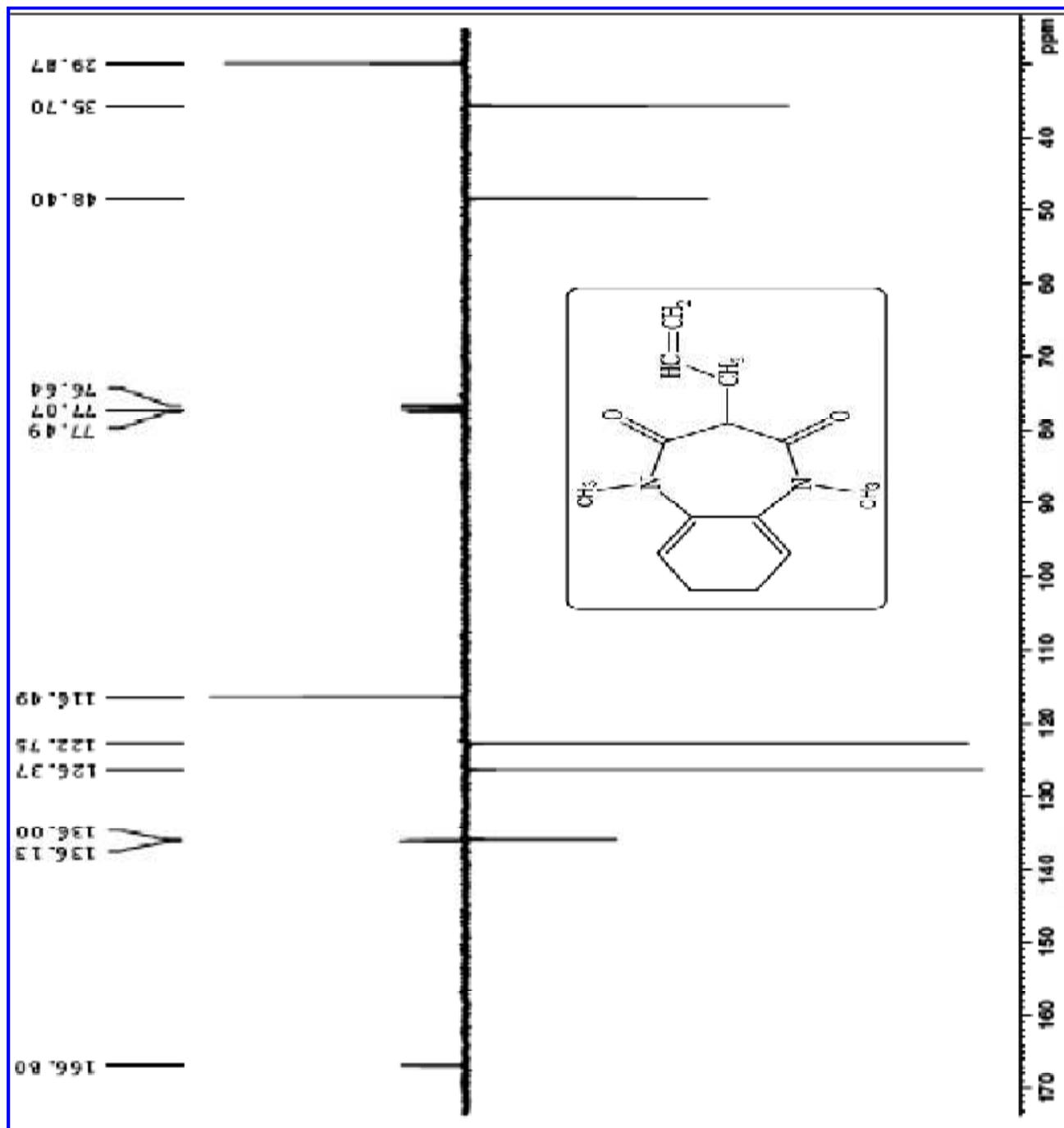


Figure 4

2. Action de dibromopropane sur la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

Dans le but de préparer des 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones alkylés en position 3 par des composés aliphatiques dibromés, nous avons choisis de faire réagir le dibromohexane, en utilisant comme base forte, le tertiobutylate de potassium dans le DMF et sous atmosphère d'azote, Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à -10 °C puis pendant 24h à température ambiante, et conduit au 3-(bromo-hexyl)-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **39** avec un rendement de 64% (schéma 20).

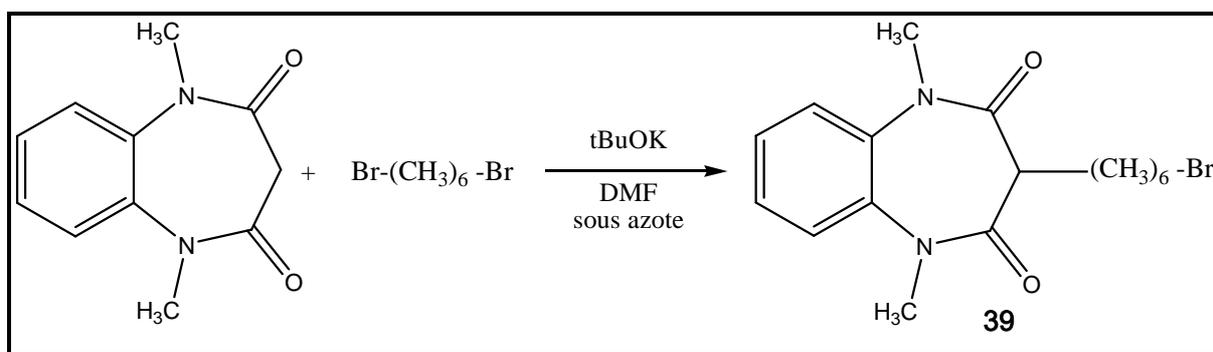


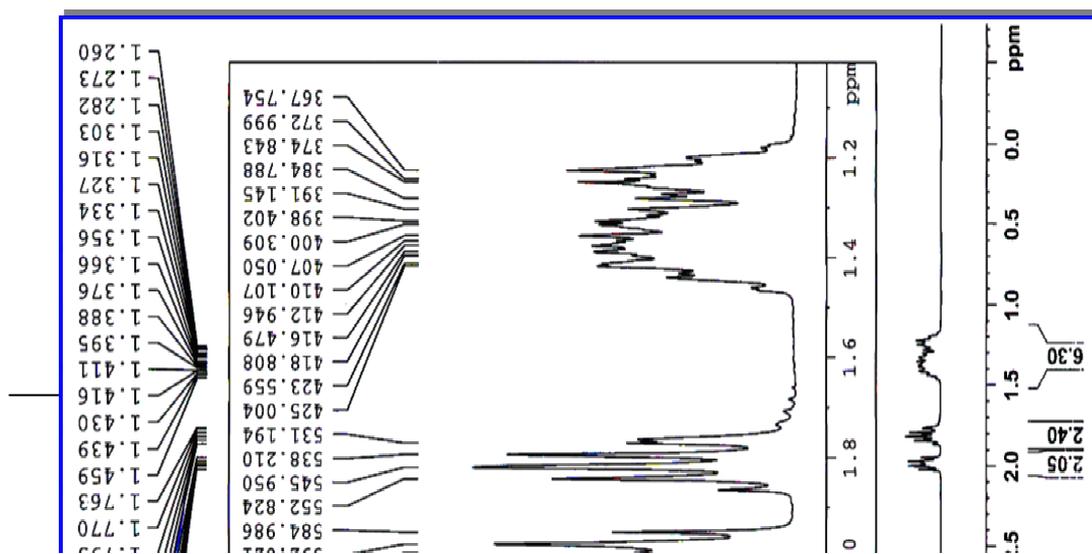
Schéma 19

Le spectre RMN ¹H du composé révèle les signaux suivants :

- Deux multiplets vers 2.07 et 2.58 ppm correspondant aux deux protons de la jonction qui lie la benzodiazépine et le cycle isoxasolinique.
- Deux doublets dédoublés vers 3.13 et 3.47 ppm correspondant aux deux protons isoxasolinique en position 4.
- deux singlets vers 3.38 et 3.46 ppm correspondant aux six protons de deux groupements N-CH₃.
- Un multiplet vers 3.55 ppm correspond au proton de benzodiazépine en position 3.
- Un multiplet vers 4.88 ppm correspond au proton isoxasolinique en position 5.
- Les protons aromatiques résonnent de 7.28 à 7.64 ppm.

Concernant le spectre RMN ¹³C du composé on note principalement

- Deux signaux à 167.21 et 166.65 ppm correspondant au deux groupements carbonyle.
- Un signal à 145.72 ppm correspond au carbone quaternaire de cycle isoxasolinique
- Le carbone tertiaire et secondaire de cycle isoxasolinique résonne respectivement à 78.38 et 40.86 ppm.



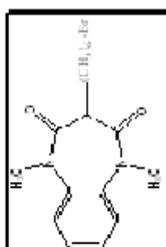


Figure 4

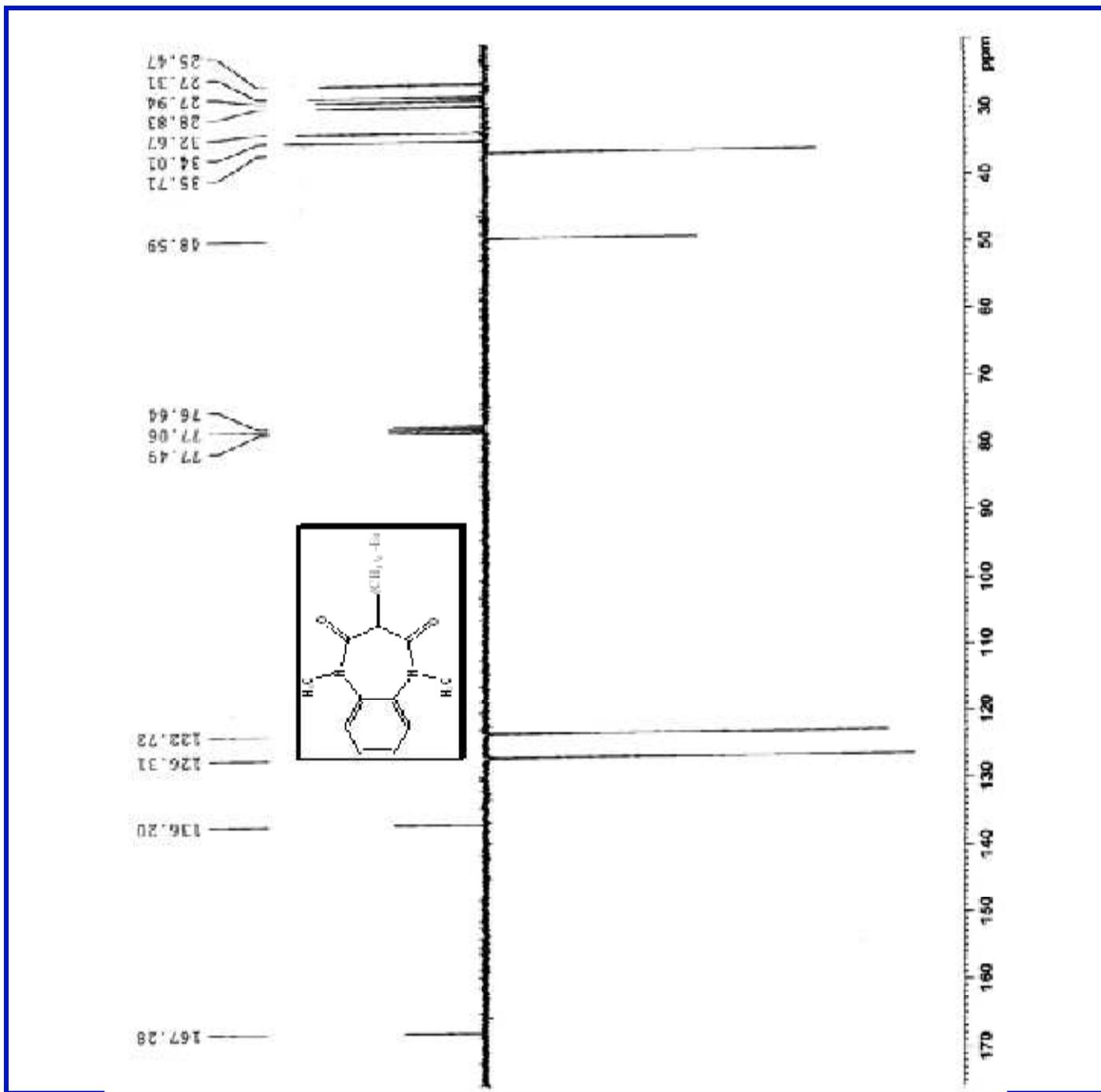


Figure 5



Les benzodiazépines constituent une classe de produits bioactifs pourvus d'activités Anticonvulsivantes, Analgésiques, Anti-inflammatoires, Antifongiques, Antivirales Inhibitrices de l'HIV-1.

En effet la synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones substituées en position 3 et en position 1,5 est devenue une voie de recherche potentielle dans le domaine pharmacologique.

L'objet de ce chapitre été de réaliser l'alkylation des deux azotes 1 et 5, par le groupement méthyle pour obtenir la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones 43, en suite traiter ce dernier par des composés monobromés et dibromés pour l'obtention des hétérocycles renfermant le système 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones alkylé en position 3.

Bibliographie

- [1] W.haefely, Anxiolitiques-sédatifs-hypnotiques. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques (deuxième édition). Frison Roche (Paris), **1992**.
- [2] R. H. Smith, W. L. Jorgen, R. J. Tirado et M.L. Lamb, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5272
- [3] K. Satyanarayan and M. N. Rao., *Indian J. Pharm. Sci.*, **1993**, 55, 230.
- [4] G.A.Archer et L.H.Sternbach, *Chem.Rev.***1968**, 68, 74
- [5] K. J. Hwang, *Arch. Pharm. Res.* **2000**, 23(1), 31
- [6] G. Curotto, D. Donati, G. Pentassuglia, A. Ursini, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,**1995**, 5, 3011.



- [7] G. Curotto, D. Donati, G. Finizia, A. Ursini, *Tetrahedron*, **1995**, 6, 849.
- [8] G. Finizia, D. Donati, B. Oliosi, M. E. Tranquillini, A. Ursini, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, 6, 2957.
- [9] S. Hagishita, K. Seno, S. Kamata, N. Haga, Y. Ishihara, M. Ishikawa, M. Shimamura *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1997**, 5, 1433.
- [10] G. L. Araldi, D. Donati, M. E. Tranquillini, A. Ursini, *Il Farmaco*, **1998**, 53, 49
- [11] Di Braccio, G. Grossi, M. Ceruti, F. Rocco, R. Ioddo, G. Sanna, B. Busonera, M. Murreddu, M.E. Marongiu, *Il Farmaco*, 2005, 60, 113.
- [12] A. Ursini, A. M. Capelli, P. Cassarà et al. *Med chem*, **2000**, 43(20), 3596.
- [13] A. Ursini, A. M. Capelli, P. Cassarà et al. *Med chem*, **2000**, 43(20), 3596.
- [14] I. C. Alaoui, thèse de doctorat de l'université Sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté des Sciences et Technique Fès **2007**.
- [15] A. Keita, F. Lazrak, E. M. Essassi, I. Cherif Alaoui, Y. Kandri Rodi, J. Bellan et M. Pierrot, Phosphorus, sulfur and silicon, 175, 1541 **2003**.
- [16] H. Jabli et col, thèse de doctorat de l'université Sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté des Sciences et Technique Fès **2010**.
- [17] H. Fillali et coll, thèse de DESA à l'université Sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté des sciences Dhar Elmahraz Fès 2005.
- [18] E.M. Essassi, A. Lamcadem, R. Zniber, *Bull. Soc. Belg.*, **1991**, 11, 126.
- [19] M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1928, 172, 2393.
- [20] R.L. Shiriner, D. G. Boermars, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, 1840.
- [21] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, *J. Med. Chem.*, 2002, 37, 565.
- [22] M. Makosza, *Modern Synthetic methods waked anions, phase transfer catalysis*, IUPAC, 1976, 7.



Chapitre II

*Nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par
cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de la 1,5-diméthyl-1,5-
benzodiazépine-2,4-diones*



Introduction :

La synthèse des composés hétérocycliques a connu un grand essor ces dernières années vu leurs nombreuses utilisations dans des domaines très variés, parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière et que les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques d'intérêt biologique. Un des premiers exemples de ce type est la synthèse de la vitamine B6 en 1939 [1].

Plusieurs publications en chimie traitent la synthèse des composés hétérocycliques.

Ces composés présentent une stabilité particulière en milieu physiologique. On les rencontre souvent dans la structure de plusieurs médicaments.

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes de synthèse de composés hétérocyclique, on peut citer comme exemple : la chimie employant des métaux de transition, celle utilisant les composés carbonylés (Hantzsch, Knorr, etc.....), la réaction d'hétéro-Diels-Alder. Aussi les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire etc.

Les réactions qui feront l'objet de la deuxième partie de ce mémoire sont les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire vis-à-vis des oxydes de nitrile.

De ce fait, vu les résultats rapportés par la littérature et l'intérêt biologique que représente les 1,5-benzodiazépines-2,4-dione analogue au cholecystokinine A (CCKA) et choleystokinine B (CCKB) d'une part, et les composés hétérocycliques isoxazolique d'autre part, nous avons décidé d'orienter la deuxième partie de nos recherches vers ce domaine afin d'explorer la réactivité des 1,5-benzodiazépine -2,4-dione vis-à-vis des oxydes de nitrile.

Pour réaliser ce but, nous nous sommes intéressés à l'étude de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de ces réactions de cycloaddition pour mettre au point des méthodes d'accès à des structures hétérocycliques pentagonaux [2-7].



Partie bibliographique

I- Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile :

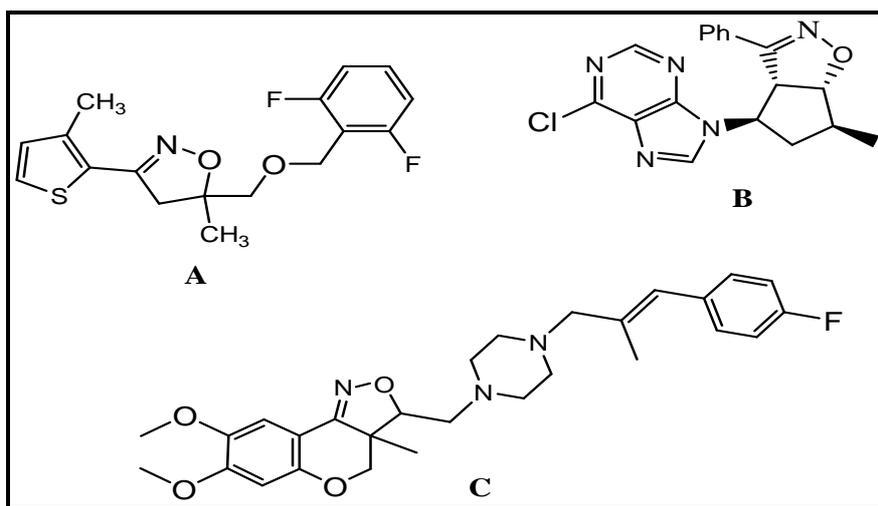
Les oxydes de nitrile ou 2-isoxazolines sont des hétérocycles à 5 atomes comportant un atome d'oxygène et un atome d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Elles sont apparentées aux oxazoles qui sont l'hétérocycle de base de cette famille. La comparaison des 2-isoxazolines par rapport à leurs isomères 3-et 4-isoxazolines montre que la double liaison qui se trouve sur l'azote confère des propriétés assez différentes aux premières relativement aux dernières. En effet, les 2-isoxazolines sont plus faciles à préparer mais surtout, elles sont plus stables à température ambiante, ils sont comptés parmi les espèces chimiques les plus réactives [8]. Leur utilisation, en synthèse organique, est très répandue, puisqu'ils sont facilement obtenus à des produits commerciaux.

Étant donné leur forte aptitude à se dimériser, voir même se polymériser [9, 10] en absence de toute forme acétylénique ou oléfinique, ils sont directement générés in situ en présence d'un excès de dipolarphile dans des solutions diluées à des températures basse, ainsi par une addition lente de réactifs [11,12].

Les 2-isoxazolines ont deux propriétés intéressantes au niveau synthétique: elles ont un point d'arrivée intéressant, puisque plusieurs molécules d'intérêt biologique comportent un cycle 2-isoxazoline et elles servent aussi d'intermédiaire clé de synthèse où leur formation est un point tournant pour la transformation de l'hétérocycle en d'autres fonctions.

L'hétérocycle isoxazoline a un intérêt dans plusieurs domaines. Il est très utilisé récemment en synthèse dans des champs d'applications diverses.

L'équipe de Hwang a effectué la synthèse d'un herbicide **A** contre une plante parasitaire dans les cultures de riz en Corée. [13] L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés (Figure 1). La cycloaddition vers les isoxazolines a aussi été utilisée pour la création de nouveaux dérivés isoxazolines tricycliques **C** ayant un effet anti-dépresseur [14]. Quant aux nucléosides **B** des études préliminaires ont montré qu'un des dérivés inhibe l'activité du virus de l'herpès [15].



Un exemple examinant la compétition entre la réactivité des doubles liaisons carbone-carbone et carbone-azote des benzodiazépines vis-à-vis des oxydes de nitrile a été évoqué par Beltrame et coll.[16]. Ils ont obtenu, en plus de dimère du dipôle, deux monocycloadduits **41** et **42** obtenus respectivement à partir de la condensation du dipôle sur les deux sites dipolarphiles carbone-carbone et carbone-azote de la 1,2-benzodiazépine **40** (Schéma1).

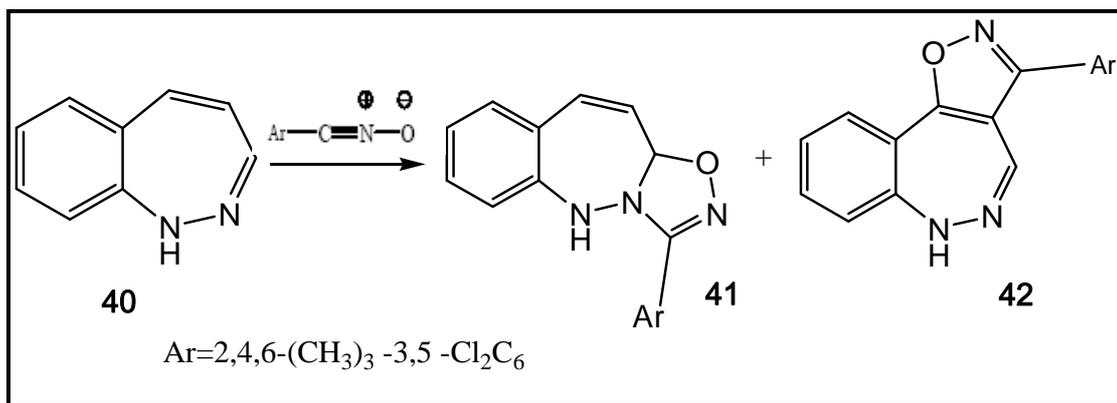


Schéma 1

Tandis que Ben el baghdadi et coll. [17] ont isolé un seul type de monocycloadduit **44** obtenue de l'addition du dipôle sur le site dipôlarophile carbone-carbone et non pas carbone-azote, (Schéma 2) la réaction est totalement péri et régiosélective.

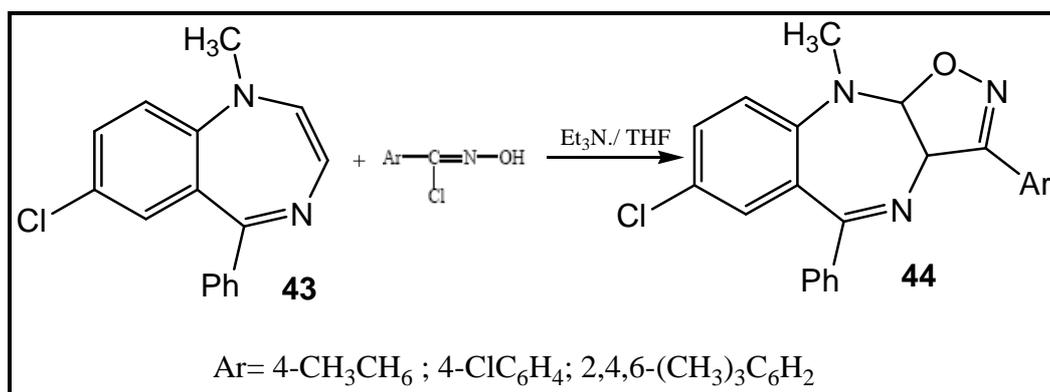


Schéma 2

Cortés et coll. [18], [19] ont effectué la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitriles sur les 1,5-benzodiazépines **45**. Un seul type de cycloadduit **46** a été obtenu par la monocondensation du dipôle sur la double liaison carbone-azote substitué par le groupe aryle (Schéma 3). Cette réaction est péri et régiosélective.

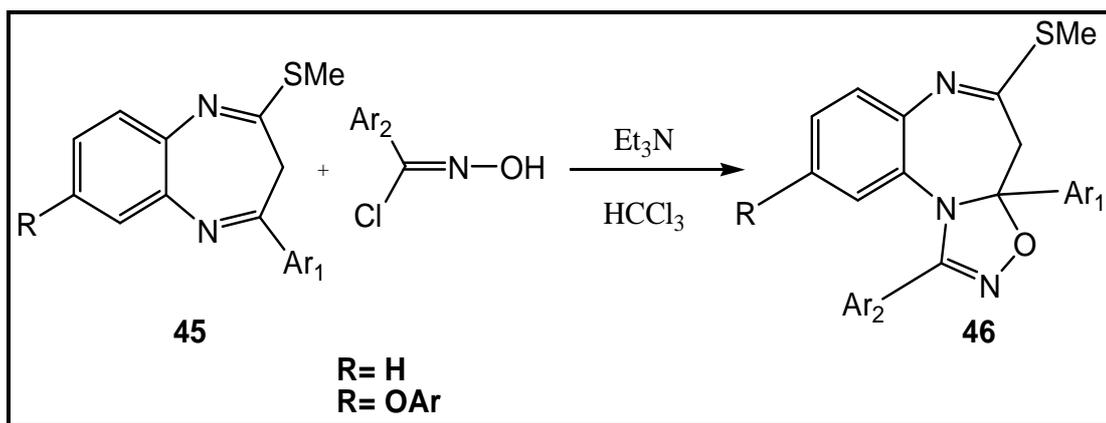


Schéma 3

Toujours en série des benzodiazépines, des résultats similaires ont été mis en évidence par Xu et Jim, [20] en réalisant la condensation de l'oxyde de benzonitrile avec la 1,5-benzodiazépine **47** Conduisant à un seul cycloadduit **48** cette réaction est régiosélective (Schéma 4).

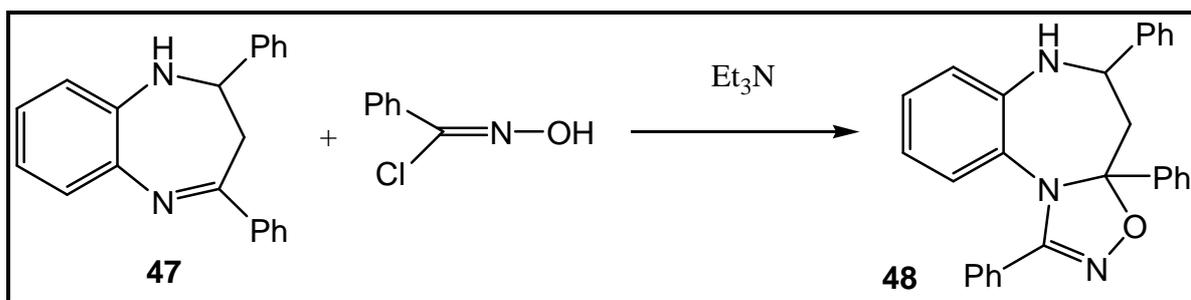


Schéma 4

Des travaux effectués par Ohba et coll. [21] Ont montré que la condensation des oxydes de nitrile avec les 5-méthoxy-6H-1,4-diazépines **49** donne dans tous les cas, un seul monocycloadduit **50** avec un bon rendement et la réaction est à la fois péri et régiosélective. (Schéma 5).

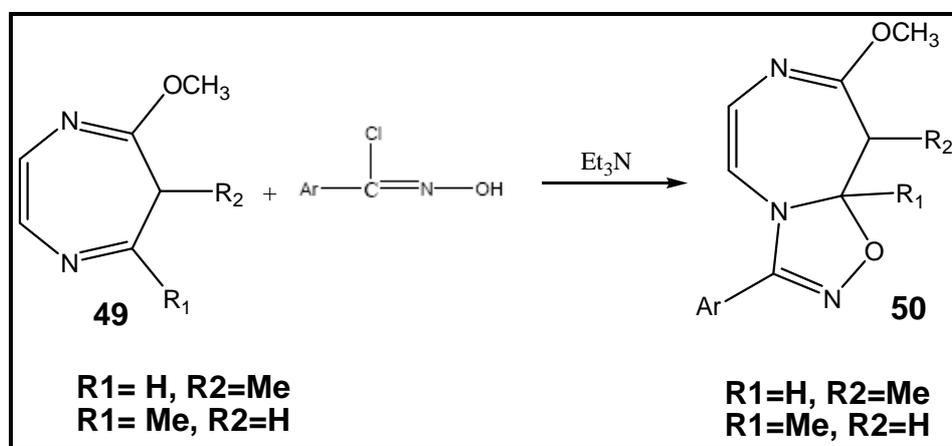


Schéma 5

En revanche, Chimirri et coll. [22] ont réalisé des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile sur la 1,5-benzodiazépine **51**. Ils ont isolé un seul type d'adduit **52**. Ces réactions sont régiosélective (Schéma 6).

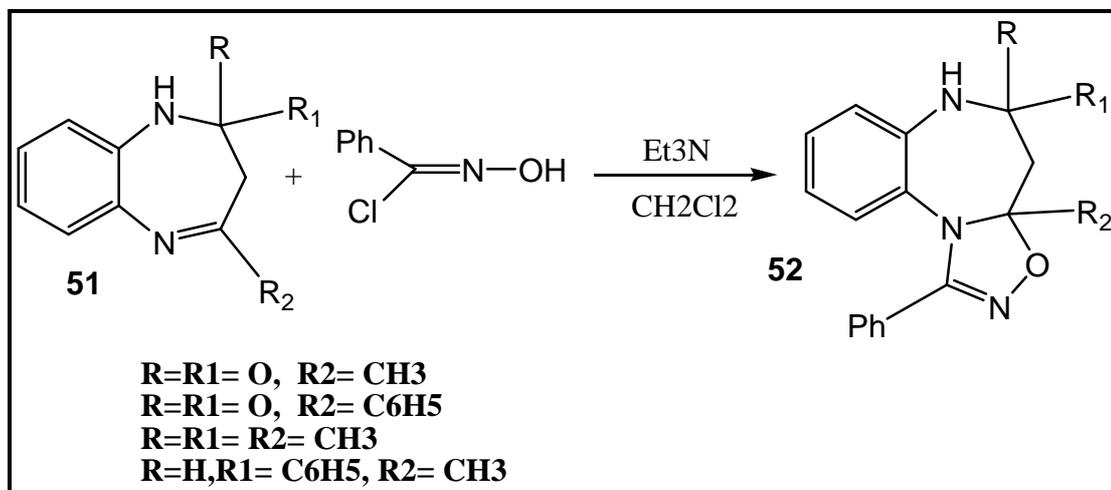


Schéma 6

Un résultat similaire a été obtenu par Baouid et coll. [23], [24] en série de la 1,5-benzodiazépine, ils ont effectué des réactions de cycloaddition dipolaire -1,3 des oxydes d'arylonitrile sur les 1,5-benzodiazépines en isolant un seul type de cycloadduit **54**, avec de bons rendements. (Schéma 7).

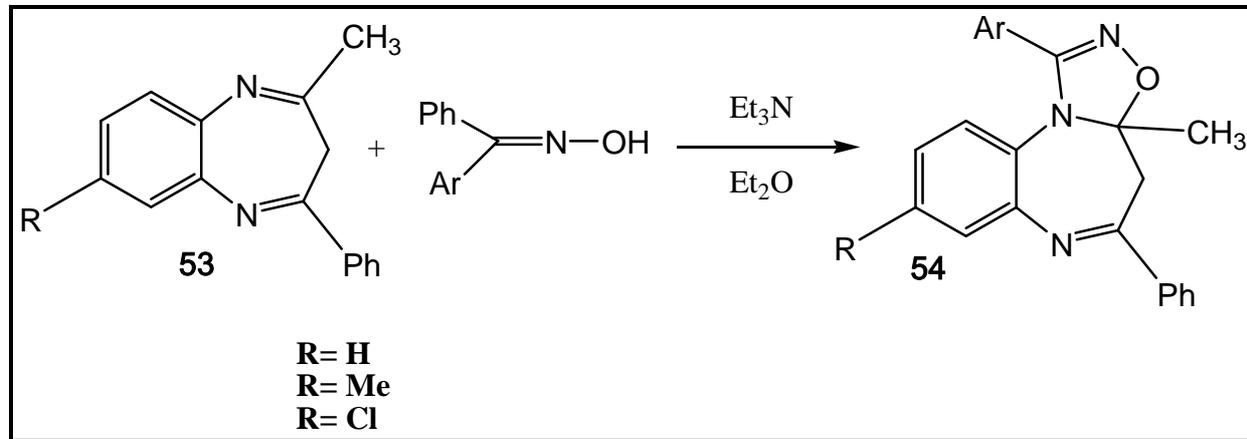
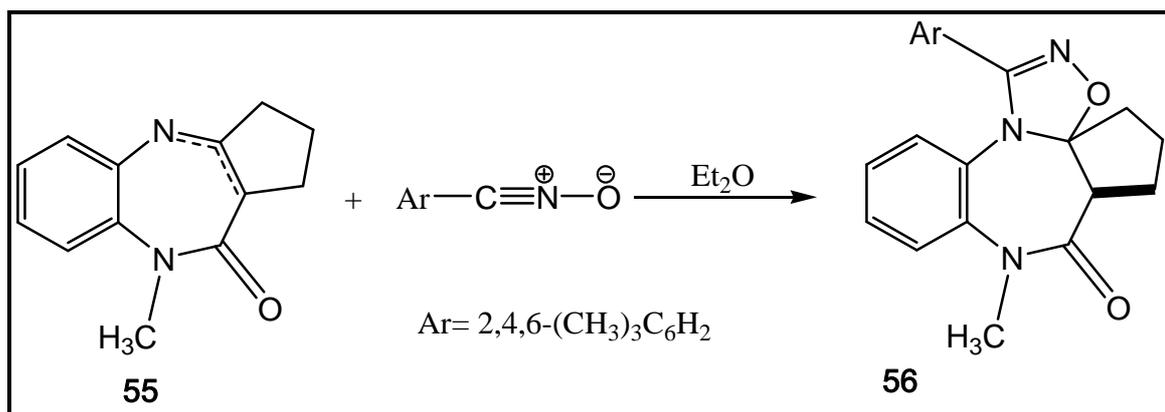
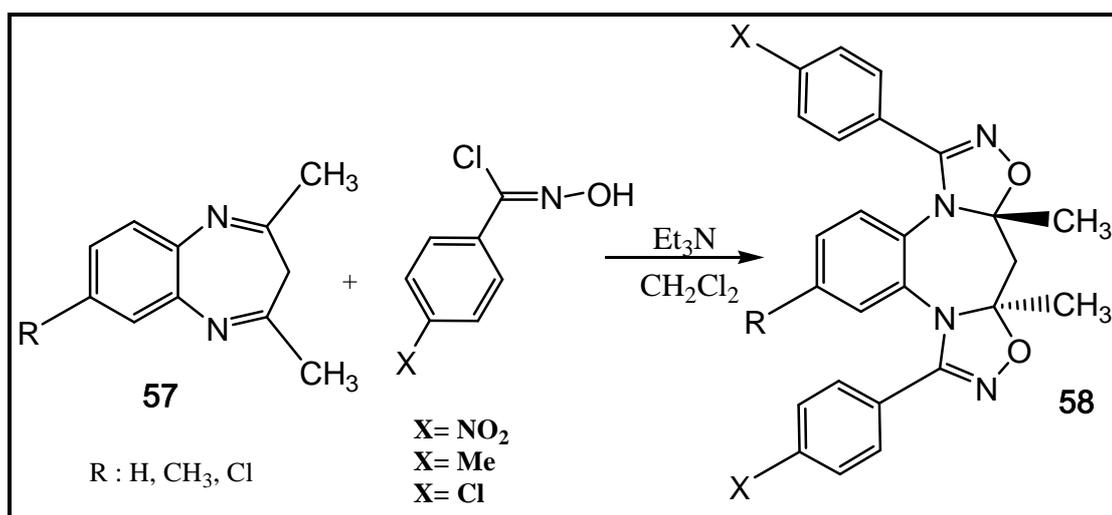


Schéma 7

Des résultats ont été mis en évidence par la même équipe de recherche [23], [24] les auteurs ont établi une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'oxyde de mésitonitrile vis-à-vis de la 1,5-benzodiazépine-2-one pour obtenir le cycloadduit **56**. La cycloaddition s'est effectuée régiosélectivement sur la double liaison C=N. (Schéma 8)



De son côté, K.Nabih et coll. [25] ont réalisé la condensation des oxydes d'arylonitrile avec la 2,4-diméthyl-3H-1,5-benzodiazépine **57**. Dans tous les cas, un seul type de cycloadduit **58** est obtenu avec de bon rendement. Ces réactions de cycloaddition dipôlaire-1,3 sont totalement régiosélectives (Schéma 9).



Dans le même contexte, Ahabchane et coll. [26] ont effectué des séries de réactions de cycloaddition dipôlaire-1,3 dans le but de synthétiser de nouveaux 1,5-benzodiazépines substituées en position 1 par des chaînes renfermant différents hétérocycliques de type isoxazole susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles. Ils ont fait réagir le dipôlarophile **59** sur l'arylnitriloxyde **60** obtenus, in situ, par action de l'eau de javel sur les oximes des arylaldéhydes. Un seul régioisomère **61** a été isolé, Dans tous les cas, la réaction est péricélective et régiospécifique (Schéma10).

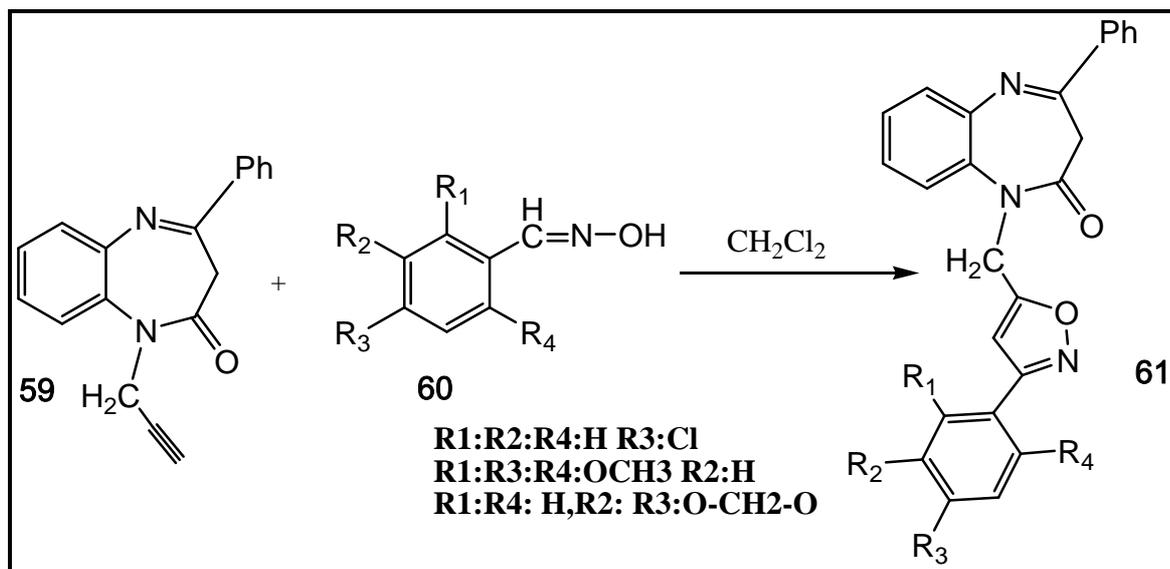


Schéma 10



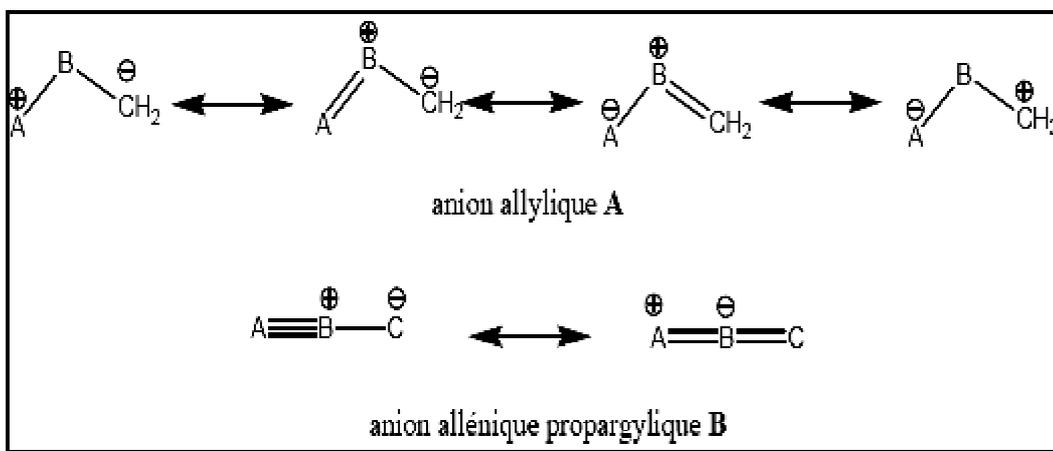
Partie théorique

I. Introduction

Un dipôle-1,3 est un système à quatre électrons π délocalisés sur trois centres dont l'atome central est un hétéroatome. Il est donc impossible de décrire des formules mésomères de ces molécules sans faire apparaître des charges ce qui ne préjuge, en rien, l'intensité de la polarité de ces espèces puisque les charges y sont délocalisées, la dissymétrie de charge sur les différents sites du dipôle-1,3 permet d'établir des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 avec un système appelé dipolarophile.

Huisgen [27,28] a classé dix-huit dipôles-1,3 : douze de types allyle A de structure coude et six de type allène-propargyle B de structure linéaire (Figure 24).

Dans ce travail nous avons choisi les dipôles-1,3 de type anion allénique propargylique B.



II. Oximes

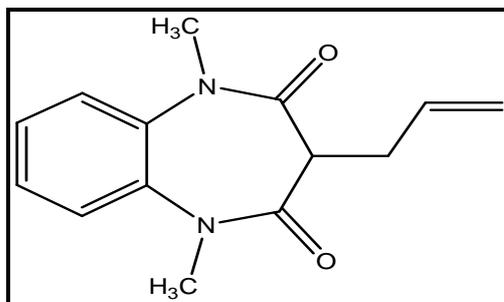
Les nitriloxydes constituent une classe de dipôle-1,3 très réactif dans les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3. Ils sont particulièrement réactifs vis-à-vis des doubles liaisons carboneazote, carbone-carbone, carbone-soufre, carbone-oxygène, ils réagissent aussi sur les triples liaisons carbone-carbone.

Les conditions de synthèse de ces systèmes hétérocycliques sont souvent difficiles, ils nécessitent, dans la plus parts des cas, plusieurs heures voire des jours, pendant lesquels des produits de dégradation se forment, dimérisation et polymérisation des dipôles (cas des arylnitriloxydes) [29,30], dont les rendements et la pureté ne conduisent pas à des valeurs souhaitables.

En vue d'améliorer les conditions réactionnelles s'inscrivant dans l'un des programmes de recherche de notre équipe, nous avons effectués la réaction de cycloaddition selon la méthode qui s'effectué en milieu hétérogène biphasique liquide-liquide en présence d'un agent de chloration l'hypochlorite de sodium (NaOCl aq), et le chloroforme comme solvant.

III. Cycloaddition dipolaire-1,3 de la 1,5-diméthyl-3-allyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

Dans le cadre de chercher autres nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione et qui peuvent présenter des activités pharmacologiques potentielles, nous avons examiné l'action de l'oxyde d'arylonitrile sur la 1,5-diméthyl-3-allyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.



En effet la réaction de condensation des oxydes d'arylonitrile avec la 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione s'effectue, en une seule étape, dans un milieu biphasique constitué de l'hypochlorite de sodium 24° chlorométrique et du chloroforme à 0°C, avec un excès de l'arylaldoxime. L'utilité du pouvoir basique et halogénant de l'hypochlorite de sodium permet de transformer l'arylaldoxime en chlorure d'acide hydroxamoïque. Ce dernier, par élimination de HCl, réagit avec les dipolarophiles 50 et 51 pour conduire aux isoxazolines avec un très bon rendement, on constate que cette réaction de cycloaddition dipolaires-1,3 sont totalement régiosélective car le sens de l'attaque du dipôle est unique (Schéma 38).

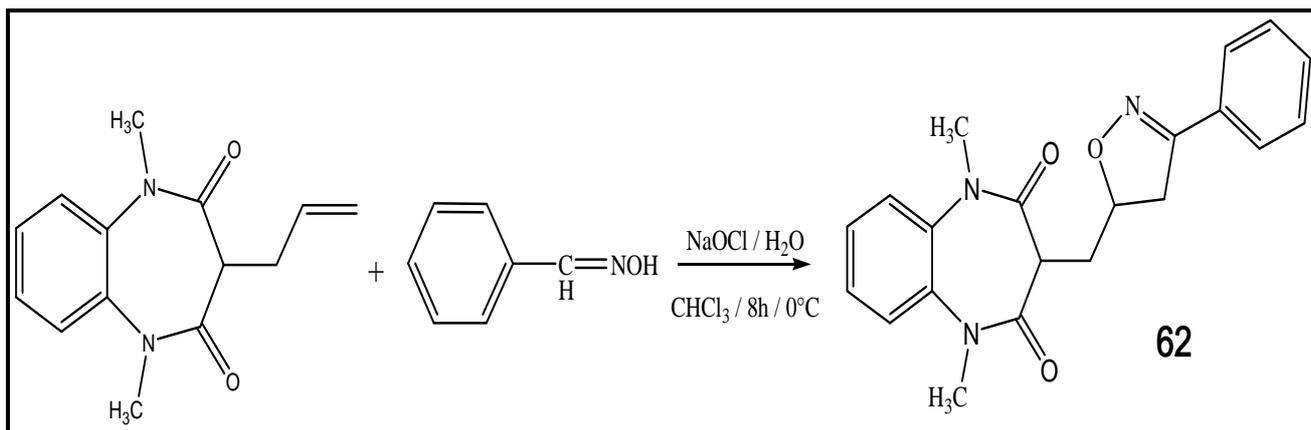


Schéma 11

Le spectre RMN ¹H du composé révèle les signaux suivants :

- Deux multiplets vers 2.07 et 2.58 ppm correspondant aux deux protons de la jonction qui lie la benzodiazépine et le cycle isoxasolinique,
- Deux doublets dédoublés vers 3.13 et 3.47 ppm correspondant aux deux protons isoxasolinique en position 4,
- Deux singlets vers 3.38 et 3.46 ppm correspondant aux six protons de deux groupements N-CH₃,
- Un multiplet vers 3.55 ppm correspond au proton de benzodiazépine en position 3,
- Un multiplet vers 4.88 ppm correspond au proton isoxasolinique en position 5.

- Les protons aromatiques résonnent de 7.28 à 7.64 ppm.

Concernant le spectre RMN ¹³C du composé on note principalement

- Deux signaux à 167.21 et 166.65 ppm correspondant au deux groupements carbonyles.
- Un signal à 145.72 ppm correspond au carbone quaternaire de cycle isoxasolinique
- Le carbone tertiaire et secondaire de cycle isoxasolinique résonne respectivement à 78.38 et 40.86 ppm.

Sur le spectre de masse (DIC/NH₃), on note la présence de pic moléculaire à m/z.: relatif au composé.

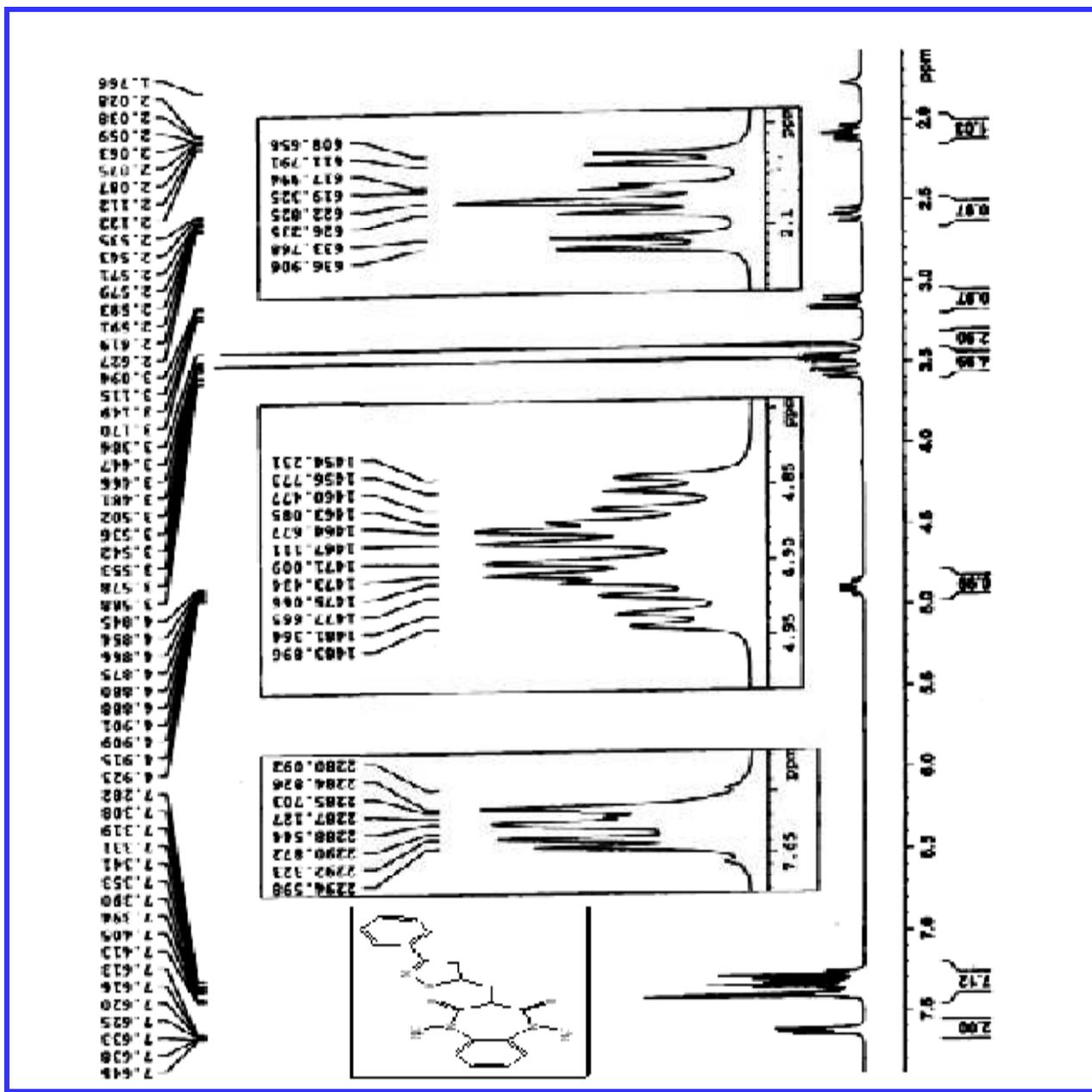


Figure 1

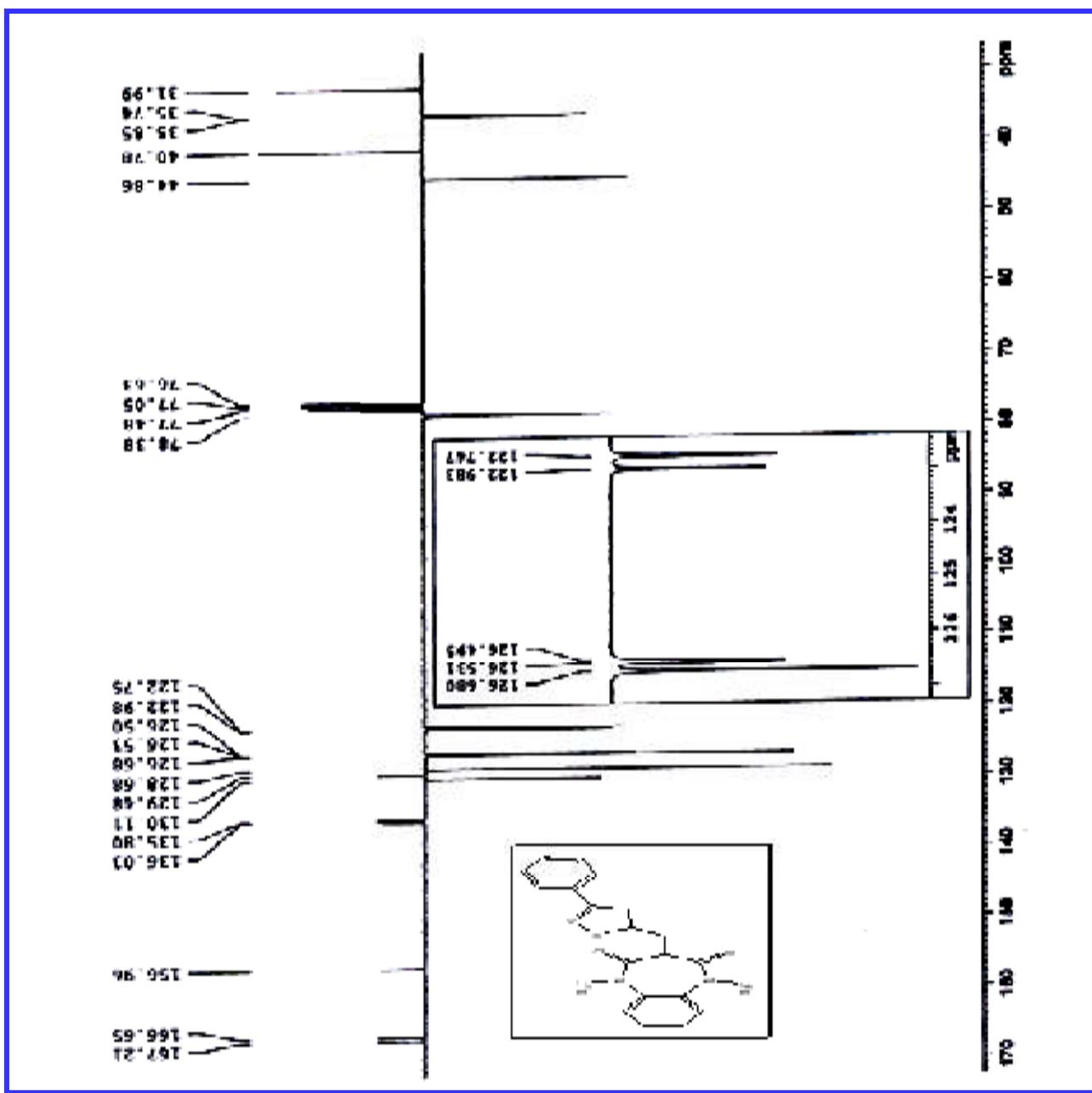


Figure 2



Conclusion générale

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) a pour objectif, la synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones substituées en position 3 et 1,5, qui pourraient présenter des activités pharmacologiques potentielles.

Nous avons utilisé, comme agent alkylant des deux azotes 1 et 5, le groupement méthyle pour obtenir la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **43**, en traitant ce



dernier par des composés monobromés et dibromés pour l'obtention des hétérocycles renfermant le système 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione alkylé en position 3, avec des rendements satisfaisants, par l'utilisation de tertiobutylate de potassium comme base forte. Ce qui fait l'objet du premier chapitre.

L'alkylation par le dibromopropane en position 3 conduit à la formation de la 3-(3-bromo-propyl)-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **45**.

Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, nous avons engagé la 3-allyl-1-di,5méthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, dans des réactions dipôlaire-1,3 avec le benzonitriloxyde.

Cette étude n'est qu'un début d'une vaste étude expérimentale concernant la synthèse de nouvelles molécules renfermant, le noyau de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En perspective d'avenir, nous envisagerons :

- Engager d'autre réaction de cycloaddition dipôlaire-1,3 sur la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.
- Faire des alkylations par d'autres composés aliphatiques dibromés.
- Utiliser la 4-chloro ou la 4-nitro-1,2-phénylènediamine comme produit de départ pour se rapprocher l'avantage du Diazépam, Urbanyle, Nitrazépam ...
- Chercher une méthode pour synthétiser les 1,5-benzodiazépine-2,4-diones différemment substituées en position 1 et 5 sur le noyau des benzodiazépines.



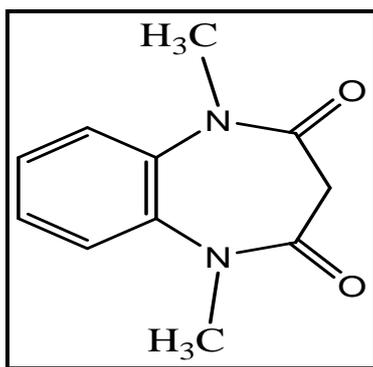
Partie expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil électrothermal, les spectres RMN ^1H , ^{13}C et 2D ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300 au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à Fès, les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les spectres de masse ont été réalisés au C.U.R.I. à FES sur un appareil JOET JMS DX 300.

1- Préparation de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (53) :

A 0,5g (2,84 mmol) de 1,5-benzodiazépine-2,4-dione dans 10 ml de DMF on ajoute 0,96g de carbonate de potassium, 0,1g (0,28 mmol) de bromure de tetra-n- butyle ammonium (BTBA) et 0,719 ml (6,25 mmol) de iodure de méthyle. Sous agitation, le mélange est conduit à reflux pendant 48 h. Après filtration des sels, le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé par CH_2Cl_2 – hexane.



o Rdt (%) : 87 ; F (°C) : 252 ; (CH₂ Cl₂ – hexane).

o RMN 1H (CDCl₃) δppm : 3.24 (d, HA, CH₂-C=O, J= 12.3 Hz) ; 3.42 (d, HB, CH₂-C=O, J= 12.3 Hz) ; 3.43 (s, 6H, CH₃-N) ; 7.31 (m, 4H, H-ar).

o RMN 13C (CDCl₃) δppm: 165.82 (2 C=O); 136.27 (2 Cq-ar); 126.65 (2 CH-ar en méta de Cq-N); 122.72 (2 CH-ar en ortho de Cq-N); 44.34 (CH₂-CO); 35.49 (2 CH₃-N).

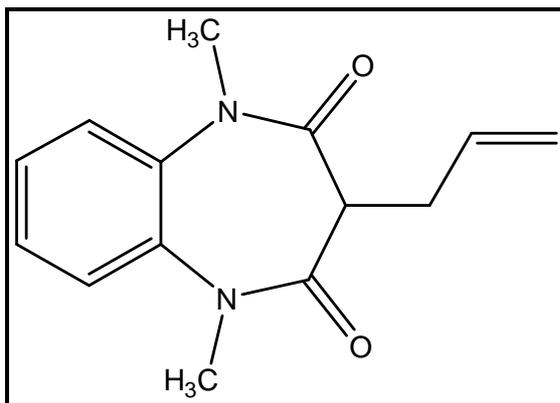
o Spectre de masse (DIC / NH₃) : [M+1] = 205 [MH]⁺.

2- Préparation de la 3-alkyl-1,5-diméthyle-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

- Mode opératoire général :

A une solution de 0,42 g (3.6 mmol) de tertiobutylate de potassium dans 15 ml de DMF on ajoute 0,5 g (2,4 mmol) de 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione puis on ajoute 1,2 équivalent de bromure d'alkyle, le mélange est agité a -10 °C pendant 1h puis pendant 24 h à température ambiante. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le composé est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones :



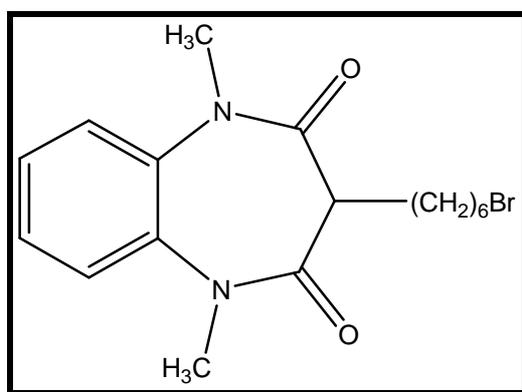
o Rdt (%) : 64 ; F (°C) : 144 ; (acétate d'éthyle/hexane), (1/2)

o RMN 1H (CDCl₃) δppm : 2.72-2.77 (m, 2H, CH₂-C₃) ; 3.14 (t, H, CH-CO, J = 7 Hz) ; 3.43 (s, 6H, CH₃-N) ; 4.93-5.068 (m, 2H, protons du méthylène vinylique) ; 5.73-5.86 (m, H, proton vinylique) ; 7.28-7.36 (m, 4H, H -ar).

o RMN 13C (CDCl₃) δppm : 166.80 (2 C=O) ; 136.00 (2 Cq-ar) ; 136.13 (CH vinylique) ; 126.37 (2 CH-ar en méta de Cq-N) ; 122.75 (2 CH-ar en ortho de Cq-N) ; 116.49 (CH₂ vinylique) ; 48.40 (CH entre deux lactames) ; 35.70 (2 CH₃-N) ; 29.87 (CH₂-C₃).

o Spectre de masse (DIC / NH₃) : [M+1] = 245 [MH]⁺.

3-(6-bromo-hexyl)-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :



o Rdt (%) : 86 ; F (°C) : 96 ; (acétate d'éthyle/hexane), (1/1)



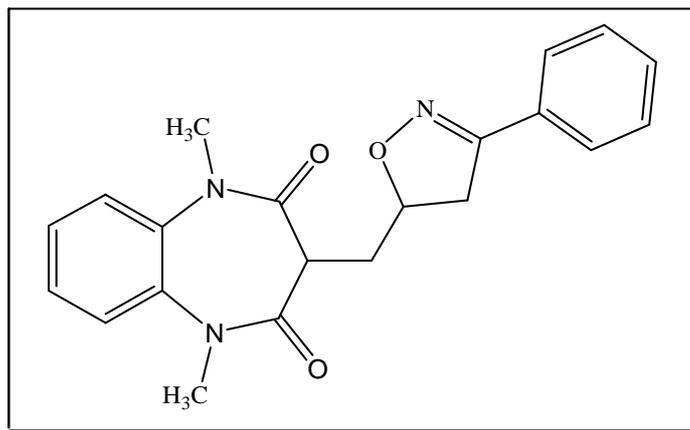
- RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1.36 (m, 6H, CH_2 en position 3,4,5 de Br); 1.81 (m, 2H, CH_2 en position 1 de Br); 1.98 (m, 2H, CH_2 en position 2 de CH entre deux lactames); 3.01 (t, 1H, CH entre deux lactames, $J = 6.87$ Hz); 3.37 (t, 2H, CH_2 -Br, $J = 6.86$ Hz); 3.43 (s, 6H, CH_3 -N); 7.30 (m, 4H, H-ar).
- RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 167.82 (2 $\text{C}=\text{O}$); 136.20 (2 C_q -ar); 126.31 (2 CH-ar en méta de C_q -N); 122.72 (2 CH-ar en ortho de C_q -N); 48.59 (CH entre deux lactames); 35.71 (2 CH_3 -N); 34.01 (CH_2 -Br); 32.67 (CH_2 en position 2 de Br); 28.83 (CH_2 en position 1 de CH entre deux lactames); 27.94 (CH_2 en position 3 de Br); 27.31 (CH_2 en position 4 de Br); 25.47 (CH_2 en position 5 de Br).
- Spectre de masse (DIC / NH_3) : $[\text{M}+1] = \dots[\text{MH}]^+$.
- IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1649 \text{ cm}^{-1}$

3- Condensation de benzonitriloxyde avec le 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione

Mode opératoire

A ($7.6 \cdot 10^{-4}$ mol) de 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, on ajoute 1.3 éq. de benzonitriloxyde dans 16 ml de chloroforme, on laisse sous agitation forte à une température comprise entre 0°C et -5°C , et on additionne goutte à goutte 4 ml de l'hypochlorite de sodium NaOCl.

Après 5 h d'agitation on extrait la phase organique et on la sèche avec le Na_2SO_4 , après l'élimination de solvant on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silices.



- Rdt: 85 (%); F (°C) = 193 (acétate d'éthyle/hexane), (1/1)
 - RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2.07- 2.58 (2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_3$); 3.13-3.47 (2dd, 2H, CH_2 isoxazoline); 3.38-3.46 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-N}$); 3.55 (m, H, CH-CO); 4.88 (m, H, CH isoxazoline); 7.28-7.64 (m, 9H, CH-ar).
 - RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 167.21-166.65 (2 C=O); 145.72 ($\text{Cq}_{\text{isoxazoline}}$); 136.03 (2 Cq aromatique du benzodiazepine); 135.80 (Cq aromatique de Phenyl) 130.11-122.75 (9 CH-ar); 78.38 ($\text{CH}_{\text{isoxazoline}}$); 44.86 (CH-C_3); 40.78 (CH_2 isoxazoline); 35.85-35.74 (2 $\text{CH}_3\text{-N}$); 31.99 ($\text{CH}_2\text{-C}_3$).
 - Spectre de masse (DIC / NH_3) : $[\text{M}+1] = \dots [\text{MH}]^+$.
- IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1699 \text{ cm}^{-1}$.

Bibliographies:

- [1] K. Folkers, S. A. Harris et E. T. Stiller, Journal of the American chemical society, 1939,61, 1242.
- [2] M. Msaddek, M. B. Rammah, K. Ciamala, J. Vebrel, B. Laude, Synthesis, 1997, 12,1495-1498.
- [3] F. Djapa, M. Msaddek, K. Ciamala, J. Vebrel, C. Riche, Eur. J. Chem., 2000, 1271-1278.
- [4] S. Boudriga, M. Askri, R. Gharbi., M. B. Rammah, C. Kabula, J.Chem. Research(s),2003, 204-207.
- [5] S. Boudriga, M. Askri, M. B. Rammah, K. Monnier, J. Chem. Research(s), 2003,208-210.
- [6] M. Msaddek, M. B. Rammah, K. Ciamala, J. Vebrel, B. Laude, Bull.Soc. Chim. Belg.,1997, 106, 825-831.
- [7] M. Askri, N. Jgham, M. B. Rammah, K Ciamala, K. Monnier-Jobé, and J. Vebrel,Hétérocycles, 2007, 71,289-303.
- [8] C. Grundman et J.M .Dean, J.Org.Chem., 30, 2809,1965.
- [9] C. Grundman, P. Grunanger, the nitrile oxydes, Spinger Verlag, Berlin,chapIV, 1973.
- [10] F.Desarlo, A.Brandi, P. Mascagni, Gazz.Chim, Ital, 110, 341, 1980.
- [11] R.Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed., 2, 565, 633,1963.
- [12] K.N.Kim et E.K.Ryu, Heterocycles, 38, 2289,1990.



- [13] K. B. G. Torsell, S. H. Andersen, N. B. Das. R. D. Jorgensen, G. Kjeldsen, J. S. Knudsen et S. C. Sharma, *Acta chimica scandinavica*, 1982, 36, , 2271.
- [14] Marrugo, Hérika. «Étude de la diastéréosélectivité des réactions 1,3-dipolaires via des silacétals.» Mémoire de maîtrise Département de chimie. Montréal, UQÀM 1999.
- [15] J. Y. Jung, S. Ho Jung et H. Y. Koh, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 42, 1044-1048.
- [16] P. Belterame, E. Cadoni, M.M. Carnascialo, G. Gelli et A. Mugnoli, *Hétérocycles*, 1996, 43, 2179-166
- [17] R. Benelbaghdadi, A. Hasnaoui et J.-P. Lavergne, *Bull. Soc. Chem. Belg.*, 1997, 106, 813
- [18] E.C. Cortés et A.M.M. Ambrosio, *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, 33, 1159.
- [19] E.C. Cortés, QC, Mellado et E.H. Guz, *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, 36, 477.
- [20] J. Xu et S. Jin, *Acta Cryst.*, 1999, 105, 339.
- [21] Y. Ohba, I. Matsukura et T. Nishiwaki, *J. Chem. Research (S)*, 103, 1987; *J. Chem. Research (M)*, 103.
- [22] A. Chimirri, S. Grasso, P. Monforte et M. Zappala, *J. Heterocyclic Chem.*, 1990, 27, 371.
- [23] A. Baouid, A. Hasnaoui et J.-P. Lavergne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1990, 105, 339
- [24] M. Essaber, Thèse Doctorat d'Etat, Fac. Sc.-Sémalia, Marrakech, Maroc 2002.
- [25] K. Nabih, A. Baouid, A. Hasnaoui et Kenz ; *Synth. Commun.* 2004, 34, 19.
- [26] N. H., Ahabchane, A. Keita, E. M. Essassi, *C. R. Acad. Sci. Serie IIc chimie*, 1999, 2, 519.
- [27]: R. Huisgen, In *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, 1984, 1, 1.
- [28]: R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 403.
- [29]: a-C. Grundmann et J.M. Dean, *the nitrile oxides*, 1965, 30, 2809.
b-C. Grundmann et J.M. Dean, *Angew. Chem. Forsh*, 1964, 76, 682.
c-C. Grundmann, *Fortsch. Chem. Forsch.*, 1966, 7, 62
- [30]: Huisgen, *Angew. Chem.*, 1963, 75, 751.