UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES - FES
Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre : 11/2014

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Rachida DARDOURI

Spécialité : **Chimie**

Sujet de la thèse

Synthèse, modélisation et étude structurale de nouveaux systèmes hétérocycliques en série des 1,5-benzodiazépine-2,4-diones et 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-diones

Thèse présentée et soutenue le 13 Mars 2014 devant le jury composé de

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
El Mokhtar ESSASSI	PES	Faculté des sciences Agdal- Rabat	Président
Delphine JOSEPH	PES	Université de Paris Sud- France	Rapporteur
Noureddine HAMMOU AHABCHANE	PES	Faculté des sciences Agdal- Rabat	Rapporteur
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des sciences et techniques- Fès	Rapporteur
Prim DAMIEN	PES	Université de Paris Versailles- France	Examinateur
Khalid MISBAHI	PES	Faculté des sciences et techniques- Fès	Examinateur
Fouad OUAZZANI CHAHDI	PES	Faculté des sciences et techniques- Fès	Directeur de thèse
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des sciences et techniques- Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques

Résumé de la thèse

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès. Il nous a permis de synthétiser de nouveaux hétérocycles en série 1,5-benzodiazépine-2,4-dione et 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

La première partie est scindée en trois chapitres dont le premier donnera un rappel bibliographique concernant la synthèse des dérivés renfermant le système 1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

Dans le deuxième chapitre, il nous a été possible de préparer un certain nombre de composés dérivés de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, en faisant appel à des réactions d'alkylation par utilisation de réactifs de choix dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Cette étude nous a permis de synthétiser de nouveaux composés substitués en position 1 et 5 de la benzodiazépine. Par contre nous avons montré que l'action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione, et l'alkylation de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione par les halogénures d'alkyles en présence du tertiobutylate de potassium, aboutis exclusivement à la formation de nouveaux dérivés benzimidazoliques après une transposition sigmatropique.

Le troisième chapitre rapporte la synthèse de nouveaux dérivés de la 1,5-benzodiazépine-2,4-diones substituées en position 3 par action des réactifs de choix. Cette étude nous a permis de synthétiser de nouvelles benzodiazépines monoalkylée (sauf dans le cas de l'alkylation par l'iodure de méthyle conduit à la formation d'une benzodiazépine dialkylée) sur le méthylène en α des deux carbonyles. Ces réactions n'ont fonctionné qu'à la présence d'une base spécifique telle que le tertiobutylate de potassium, dans un milieu inerte et à basse température.

Dans la deuxième partie, nous avons décrit l'importance de la cycloaddition 1,3-dipôlaire dans la synthèse des hétérocycles à cinq chaînons, nous sommes arrivés à synthétiser des isoxazolines et des triazoles benzodiazépiniques, par action des oxydes de nitrile et des azides sur les dipôlarophiles préparés précédemment.

MOTS-CLES : 1,5-benzodiazépine-2,4-dione / catalyse par transfert de phase / tertiobutylate de potassium/ DMF-DMA/ cycloaddition 1,3-dipôlaire/ triazole / isoxazoline/ DFT / Rayons X.

Table des matières

Introduction générale.....1
Références.....8

Partie I

Nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones à visée thérapeutique

Chapitre I : Rappels bibliographiques sur les 1,5-benzodiazépine-2,4-dione

I. Introduction.....12
II. Rappels bibliographiques.....13

Chapitre II : Réaction d'alkylation de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione

I. Synthèse des 1,5-benzodiazépine-2,4-dione.....29
II. Alkylation de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione en positions 1 et 5.....29
II.1 Rappel sur les réactions d'alkylations.....29
II.2 Alkylation par le chlorydrate de la 2-(chlorométhyl) pyridine.....30
II.3 Alkylation par le bromure de benzyle.....31
II.4 Alkylation par le N-(3-bromopropyl) phthalimide.....33
II.5 Alkylation par le bromure de cinnamyle.....36
II.6 Alkylation par le bromure d'allyle et de propargyle.....37
II.7 Alkylation par le bromo butane.....43
II.8 Alkylation par l'iodure de méthyle.....45
III. Action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.....46
III.1 Rappels bibliographiques.....46
III.2 Action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **61**.....48
IV. Action d'halogénure d'alkyle sur la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **63**.....53
Conclusion.....57

Chapitre III : Synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 3

I. Alkylation de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione en positions 1 et 5.....60
II. Alkylation de la 1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **91**en position 3.....62
II.1 Alkylation par le bromure de benzyle.....62
II.2 Alkylation par le bromure d'acétate d'éthyle.....66
II.3 Alkylation par le bromure d'allyle et bromure de propargyle.....69

II.4 Alkylation par l'iodure de méthyle.....73
II.5 Alkylation par les chaines carbonées monohalogénées.....76
II.6 Alkylation par les chaines carbonées dihalogénées.....82
II.6.1 Alkylation par le dibromopropane.....82
II.6.2 Alkylation par le dibromohexane et dibromododécane.....85
II.7 Alkylation par le chlorure de benzoyle.....90
II.8 Alkylation par le bromure de cinnamyle.....92
Conclusion.....94
Partie Expérimentale.....95
Références.....119

Partie II

Vers de nouveaux systèmes hétérocycliques en série des 1,5-benzodiazépine-2,4-diones issus de la cycloaddition 1,3-dipôlaire

Introduction.....123

Chapitre I : Rappels bibliographiques sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipôlaire

Introduction.....126
I. Cycloaddition avec les oxydes de nitrile.....126
I.1 Généralités sur les 2-isoxazolines.....126
I.2 Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile.....128
II. Cycloaddition avec les azides.....133
II.1 Généralités sur les triazoles.....133
II.2 Synthèse des 1,2,3-triazoles (sans catalyseur).....134
II.3 Cycloaddition catalysée par le Cu (I) : Chimie Click.....140
II.3.1 Généralités.....140
II.3.3 Source de cuivre (I).....141
III.3.3 Influence du solvant.....143
II.3.4 Approche mécanistique.....143
II.3.5 Synthèse des 1,2,3-triazoles (avec catalyseur).....145

Chapitre II : Synthèse de nouvelles molécules polyhétérocycliques dérivées de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione par cycloaddition 1,3-dipôlaire

Introduction.....149
I. Synthèse d'isoxazolines dérivé de la 3-allyl-1,5-diméthyl-1,5- benzodiazépine-2,4-dione.....149
I.1 Caractérisation spectrale des composés **158**, **159** et **160**.....150
I.2 Etude cristallographique des composés **158**, **159** et **160**.....152

II. Synthèse de nouvelles molécules renfermant le 1,2,3-triazole dérivées de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione.....155
II.1 Cycloaddition 1,3-dipôlaire de la 3-propargyl-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4- dione vis-à-vis des azides.....155
II.1.1 Caractérisation spectrale des composés **163a-b** et **164a-b**.....156
II.1.2 Etude cristallographique des composés **163a-b** et **164a- b**.....159
II.2 Cycloaddition 1,3-dipôlaire de la 7-chloro-1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione vis-à-vis du diazido-dodécane.....163
III. Modélisation.....165
III.1 Rappel bibliographique sur les méthodes quantiques.....165
III.2 Equation de Schrödinger.....165
III.3 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....166
III.4 Méthodes Post-SCF.....167
III.5 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....168
III.6 Gaussian 03.....169
III.7 Etude théorique des composés **95** et **161**.....169
III.8 Etude théorique des composés **163 a** et **163 b**.....174
Conclusion.....175
Partie Expérimentale.....176
Références.....185
Conclusion générale et perspectives.....190