



Année Universitaire : 2016-2017

**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

**SYNTHESE DE NOUVEAUX SYSTEMES HETEROCYCLIQUES EN SERIE:  
PYRROLO[2,1-c][1,4]BENZODIAZEPINE**

**Présenté par:**

**ADDANI NABIL**

**Encadré par:**

✓ **Pr. Said CHAKROUNE**

**Soutenu Le 14 juin 2017 devant le jury composé de:**

- **Pr. E.H. ALILOU**
- **Pr. A. FARAH**
- **Pr. S. CHAKROUNE**

**Stage effectué à : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée FST-Fès**



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



**Nom et prénom : ADDANI NABIL**

**Année Universitaire : 2016/2017**

**Titre : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques en série : pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazépine.**

### Résumé

Dans le but d'avoir de nouvelles molécules biologiquement actives, ce manuscrit décrit la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine via des réactions d'alkylations pour greffer des chaînes alkyles sur l'azote en position 10 et des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, engageant la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine et ses dérivés portant une double ou triple liaison comme dipolarophile, ainsi l'oxime comme dipôles.

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la synthèse, la réactivité de PBD vis-à-vis de différents réactifs, dans le deuxième chapitre on a réalisé la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par réactions d'alkylation dans les conditions de la CTP ainsi que par des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3.

Les structures des différents produits ont été déterminées par voie spectroscopique : RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ .

**Mots clés :** N-alkylations, CTP, cycloaddition dipolaire 1-3, PBD, dipôle, dipolarophile, oxime.

## **DÉDICACES**

*Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail de recherche, je dédie ce mémoire :*

*À ma très chère mère et à mon très cher père qui n'ont cessé de me combler par leur amour et leur tendresse.*

*À mes très chers frères et sœurs pour leur soutien moral, et pour tous les sentiments d'affection et d'amour qui représentent pour moi le pilier de tous mes efforts.*

*À tous les membres de ma famille sans aucune exception.*

*Et à tous ceux qui ma réussite leur tient à cœur.*

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) sous l'encadrement de Mr. le Professeur **Said CHAKROUNE**. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude et mes vifs remerciements d'avoir accepté de m'encadrer durant ce travail. Son soutien scientifique, ses remarques et critiques, sa modestie m'ont aidé à bien mener ce travail.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter l'évaluation de ce travail : Messieurs les professeurs **Abdellah FARAH** et **Elhoussine ALILOU**.

Je voudrais également remercier Mr. le Professeur **Abdeslam BENTAMA** Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, de m'avoir ouvert les portes de son laboratoire.

Je tiens à remercier Mr. le Professeur **Fouad OUZZANI CHAHDI**, responsable du master « Chimie des molécules bioactives » de m'avoir autorisé à m'inscrire dans ce master afin de suivre mes études.

Je tiens aussi à remercier tous les enseignants de la formation pour leurs efforts précieux et considérables qu'ils ont accomplis pour assurer notre formation universitaire.

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 remercie également Mlle Dounia Jeroundi, étudiante chercheur au laboratoire Chimie Organique Appliquée, pour l'aide qu'elle m'a apportée et les précieux conseils qu'elle m'a prodigués.

Je tiens à exprimer ma sympathie à tous les membres du centre Universitaire Régional d'Interface (CURI), pour les analyses en spectroscopie: RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  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.

Enfin 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.

## LISTE DES ABREVIATIONS

°C	degrés Celsius
ADN	acide désoxyribonucléique
BTBA	Bromure de tétra n-butyl ammonium
CCM	chromatographie sur couche mince
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet
DCM	dichlorométhane
dd	Doublet dédoublet
DMF	diméthylformamide
DMSO-d <sub>6</sub>	Diméthyle sulfoxyde deutérie
F°	Point de fusion
h	heure
HAr	Proton aromatique.
J	Constante de couplage
m	Multiplet
mmol	millimole
PBD	pyrrolobenzodiazépine
ppm	Partie par million
Rdt	rendement
R <sub>f</sub>	rapport frontal
RMN <sup>13</sup> C	résonance magnétique nucléaire du carbone 13
RMN <sup>1</sup> H	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	Singulet.
t	Triplet
TA	température ambiante
TFA	acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
δ	déplacement chimique
Δ	Chauffage

# TABLES DES ILLUSTRATIONS

## Listes des figures

Figure 1 : structure de certains composés hétérocycles.....	1
Figure 2: pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.....	2
Figure 3 : Exemples de dérivés des PBD biologiquement actives .....	4
Figure 4 : complexation de dérivés de la PBD vis-à-vis de Li <sup>+</sup> .....	12
Figure 5: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) du produit 1.....	18
Figure 6: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) du produit 1.....	19
Figure 7 : Structure de la pyrrolobenzodiazépine.....	20
Figure 8: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) du produit 3.....	22
Figure 9: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) du produit 3.....	22
Figure 10: Spectre RMN 1H (DMSO, 300 MHz) du produit 4.....	24
Figure 11: Spectre RMN 13C (DMSO, 300 MHz) du produit 4.....	25
Figure 12 : Spectre de RMN 1H (DMSO; 300MHz) du composé 6.....	26
Figure 13: Spectre de RMN <sup>13</sup> C (DMSO; 300MHz) du composé 6.....	27
Figure 14: Spectre de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300MHz) du composé 7.....	28
Figure 15: Spectre de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 300MHz) du composé 7.....	29
Figure 16 : structure de l'allylpyrrolobenzodiazépine.....	32

## Listes de schémas

Schéma 1: synthèse de pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-diones via une réduction par de l'indium (a : Indium/NH <sub>4</sub> Cl, DMF ou EtOH, Reflux, 3h; b : TFA/DCM (1:3))......	5
Schéma 2: Synthèse de PBD par réaction d'aza wittig .....	5
Schéma 3 : Synthèse de la PBD comportant une fonction imine .....	6
Schéma 4 : Condensation du chlorure d'o-nitrobenzoyl avec la pyrrolidine thioacétal. ....	7
Schéma 5 : synthèse de la pyrrolobenzodiazépine à partir de l'anhydride isatoïque.....	7
Schéma 6 : Synthèse des pyrrolobenzodiazépines différemment substituées sur le noyau benzénique, ou sur le cycle pyrrole.....	8
Schéma 7 : Synthèse des pyrrolobenzodiazépines en présence des microondes .....	8
Schéma 8: synthèse des dérivés du PBD.....	9
Schéma 9: synthèse du PBD par l'oxydation d'imine.....	9
Schéma 10 : Synthèse des oxazolo[2,3-c][1,4]benzodiazépines-5,11-dione par hydrogénation des esters nitrés... 9	9
Schéma 11 : la thionation de la PBD.....	10
Schéma 12 : Formation de la thiolactame substitué en position 7 et 8.....	10
Schéma 13: Elaboration de la dithiolactame par action de pentasulfure de phosphore sur le PBD.....	11
Schéma 14 : réaction d'S-alkylation sur la dithiolactame. ....	11
Schéma 15 : réaction d'N-alkylation sur la PBD. ....	11
Schéma 16 : la thionation de l'éthylPBD. ....	12
Schéma 17 : synthèse des dérivés exclusivement alkylés sur l'atome d'azote.....	12
Schéma 18: alkylation énantiosélective au niveau de C11a de PBD.....	13
Schéma 19: Incorporation de groupes protégeant N10-Alkyl dans les Dilactames PBD.....	14
Schéma 20: représente la rétrosynthèse de la PBD .....	16
Schéma 21 : Synthèse de la PBD par condensation d'anhydride isatoïque et de la L-proline. ....	17
Schéma 22 : Formation d'éthyle PBD.....	21
Schéma 23 : Synthèse d'éthyle pyrrolobenzodiazépine. ....	21
Schéma 24 : préparation d'allyle et propargyle Pyrrolobenzodiazépine. ....	23
Schéma 25 : Synthèse de benzylepyrrolobenzodiazépine. ....	25
Schéma 26 : Synthèse de 10-(pyridin-2-ylmethyl)PBD.....	28
Schéma 27: Cycloadditions 1,3-dipôlaire : principe générale .....	30
Schéma 28 : Formation de 2-isoxazolines par nitrosation du cyclopropane .....	30
Schéma 29 : formation des 2 -isoxazolines par cycloaddition de nitronate de silyle sur l'alcène .....	31
Schéma 30 : Formation de deux isomères des isoxazolines .....	31
Schéma 31 : méthode classique pour la préparation de l'oxime. ....	31
Schéma 32 : Elaboration d'oxyde de nitrile. ....	32
Schéma 33 : préparation des isoxazoline associant au squelette PBD .....	33
Schéma 34 : préparation des isoxazoline par cycloaddition entre un oxime et l'allylPBD.....	33

# TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION GENERALE .....	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES PBD .....	3
Introduction .....	4
I.1. Synthèse des pyrrolobenzodiazépines: .....	4
I.1.1. Utilisation de l'indium .....	4
I.1.2. Par réaction d'aza wittig .....	5
I.1.3. A partir de l'acide-2-nitrobenzoïque .....	6
I.1.4. A partir d'anhydride isatoïque .....	7
I.1.5. Autres méthodes .....	8
I.2. Réactivité de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione: .....	10
I.2.1. Sulfuration .....	10
I.2.2. Alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.....	11
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLECULES HETEROCYCLIQUES DERIVEES DE LA PYRROLO [2,1-C][1,4] BENZODIAZEPINE-5,11-DIONE .....	15
Objectif de notre travail: .....	16
II.1. Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione .....	17
II.2. Réactivités de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione : .....	19
II.2.1. Introduction .....	19
II.2.2. Rappel sur l'alkylation.....	20
II.2.3. Réaction d'alkylation.....	21
II.2.3.1. Action d'iodoéthane .....	21
II.2.3.2. Action de bromure d'allyle et de propargyle .....	23
II.2.3.3. Action du chlorure de benzyle .....	25
II.2.3.4. Action du 2-(bromométhyl) pyridine .....	27
Conclusion.....	29
II.3. Réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire .....	30
II.3.1. Introduction .....	30
II.3.2. Synthèse des isoxazolines.....	30
II.3.3. Synthèse des isoxazolines dérivés de la pyrrolobenzodiazépine .....	31
II.3.3.1. Préparation des aldoximes .....	31
II.3.3.2. Action de P-chlorobenzaldoxime sur la N-allylpyrrolobenzo-diazépine.....	32

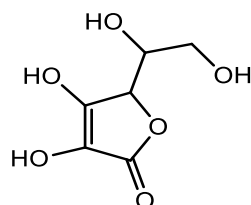
II.3.3.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'allylpBD avec le P-méthoxy-benzonitrile....	33
PARTIE EXPERIMENTALE.....	34
Indications générales:.....	35
II.1. Synthèse de noyau PBD.....	36
II.2. Réactivités de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione.....	36
II.2.3. Réaction d'alkylation.....	36
II.2.3.1. action d'iodoéthane : .....	36
II.2.3.1.1. Action de bromure d'allyle et de propargyle.....	37
II.2.3.1.2. Action du chlorure de benzyle.....	39
II.2.3.1.3. Action du 2-(bromométhyl) pyridine.....	39
CONCLUSION GENERALE .....	41
BIBLIOGRAPHIE .....	42



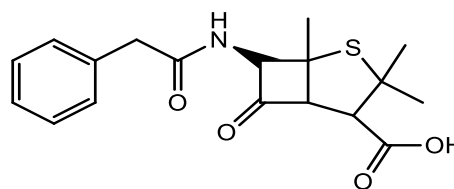
## INTRODUCTION GENERALE

La chimie des composés hétérocycliques connaît une extension très importante ; elle occupe, en effet, une place prédominante dans l'industrie pharmaceutique et des colorants. Son rôle n'a cessé de s'accroître constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs [1,2].

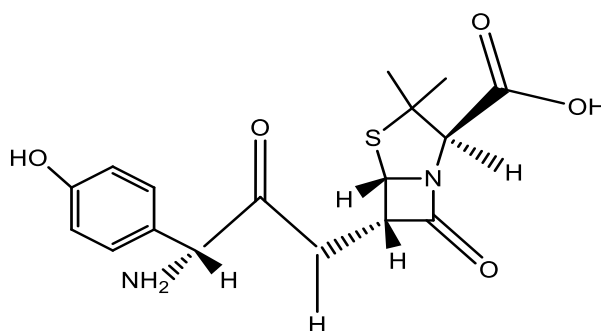
La synthèse de certains composés hétérocycliques a contribué positivement dans l'amélioration des conditions de la vie humaine. La multiplication du nombre des antibiotiques a été favorisée par les progrès enregistrés dans le domaine de la chimie hétérocyclique, les preuves en sont : les molécules de l'amoxicilline [3] et la pénicilline [4] qui sont actives contre les germes à gram positive (Figure 1).



Vitamine C



Pénicilline



Amoxicilline

**Figure 1** : structure de certains composés hétérocycles

Par ailleurs l'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles d'intérêt pharmacologique, ainsi nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques.

La chimie des hétérocycles azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'études au laboratoire; en particulier, le développement des dérivés de pyrrolobenzodiazépines.

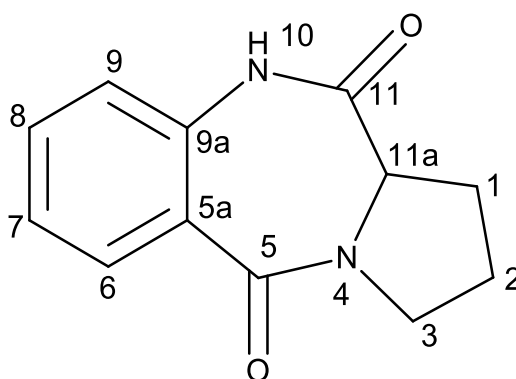
Les PBDs sont une classe particulière des benzodiazépines. Ce groupe de composés possède des potentialités pharmacologiques remarquables.

L'intérêt porté aux PBDs réside dans leur capacité de s'insérer dans les séquences d'ADN (acide désoxyribonucléique) [5-7], et de former par la suite, un groupe homogène pouvant être utilisé dans la thérapie génétique.

L'association des PBDs à l'ADN, fait de ce groupe une source potentielle et inépuisable d'antibiotiques anti tumoraux. Plusieurs voies de synthèse ont été développées pour élaborer des PBDs pouvant interagir d'une façon positive avec l'ADN [8].

Les relations structures-activités, qui ont montré l'importance de la structure iminique  $C_{11}=N_{10}$ , ont laissé apparaître que des variations structurales apportées sur le cycle diazépiniq[ue] [9-11] pourraient accroître l'interaction PBD-ADN.

La structure de la PBD est la suivante (figure 2).



**Figure 2:** pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

Notre travail se situe dans ce contexte, et consiste en la synthèse de nouvelles molécules de PBD N-substituées et sera présenté en deux chapitres :

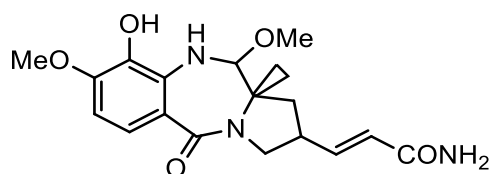
Le premier chapitre sera consacré à une étude bibliographique sur la synthèse, la réactivité des pyrrolobenzodiazépines.

Le deuxième chapitre du travail réalisé au laboratoire traitera la synthèse de nouvelles molécules dérivées de pyrrolobenzodiazépine par des réactions d'alkylation ensuite la synthèse des nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de l'allylpyrrolobenzodiazépines, et on finira par une conclusion générale.

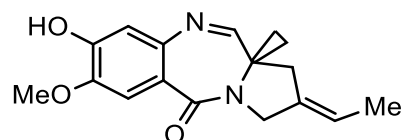
# **CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES PBD**

## Introduction

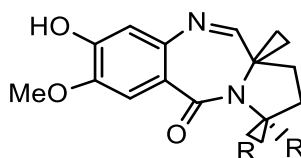
Les PBDs sont connues cliniquement pour être des antibiotiques antitumoraux. Parmi les molécules les plus actives, citons l'Anthramycine I [12,13], la Tomaymycine II [14-16], la Néothramycine A et B [17] (Figure 3).



I Anthramycine



II Tomaymycine



Néothramycine

A (R=H , R'=OH)

B (R=OH , R'=H)

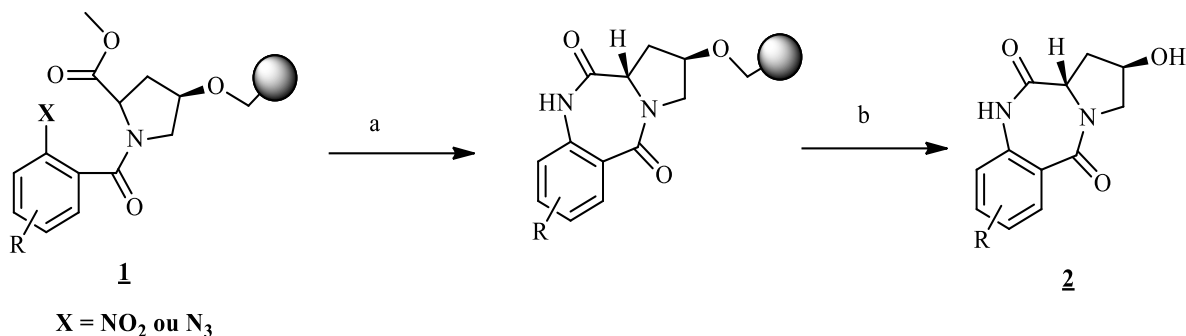
**Figure 3** : Exemples de dérivés des PBD biologiquement actives

Il est important de souligner aussi que les pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépines sont synthétisées naturellement par certaines mycobactéries : les streptomycètes [18].

## I.1. Synthèse des pyrrolobenzodiazépines:

### I.1.1. Utilisation de l'indium

Parmi les méthodes de synthèse de PBD, décrites dans la littérature, on trouve celle décrite par KAMAL et al [19]. qui ont mis au point une méthode utilisant l'indium comme réducteur de nitro ou d'azoture (Schéma 1). Le composé **1** est traité par de l'indium chauffé à reflux de DMF ou d'éthanol, pour conduire au dipeptide. Puis la déprotection de l'éther par une solution de TFA libérant l'hétérocycle **2** (Schéma 1).



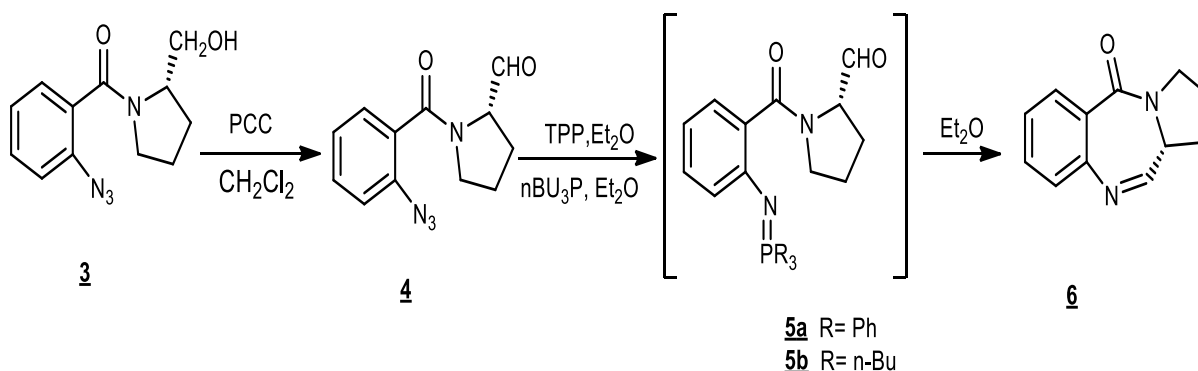
**Schéma 1:** synthèse de pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-diones via une réduction par de l'indium (a : Indium/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ , DMF ou EtOH, Reflux, 3h; b : TFA/DCM (1:3)).

### 1.1.2. Par réaction d'aza wittig

La réaction intramoléculaire aza-Wittig a été utilisée pour la synthèse d'azahétérocycles à cinq, six et sept chaînons [20].

Le dérivé de départ o-azidobenzamide **3** a été facilement préparé avec un rendement de 94% à partir du chlorure d'o-azidobenzoyl [21] et du L-prolinol. L'oxydation avec le chlorochromate de pyridinium (PCC) à température ambiante a fourni le composé **4** avec un rendement de 81%. L'action des phosphines tertiaires dans des conditions douces a conduit directement à la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine **6** avec des rendements allant de 90 à 93%. Lorsque la triphénylphosphine a été utilisée, la formation de l'imino-phosphorane **5a** a été effectuée à  $0^\circ\text{C}$  et la conversion **5**  $\rightarrow$  **6** a été complété en 1h à température ambiante

Lorsque la tributylphosphine plus réactive a été utilisée comme agent cyclisant, la formation de **5b** a été effectuée à une température inférieure ( $-10^\circ\text{C}$ ) et à la fin de La réaction de cyclisation nécessitait une période de temps plus courte 30min (Schéma 2).

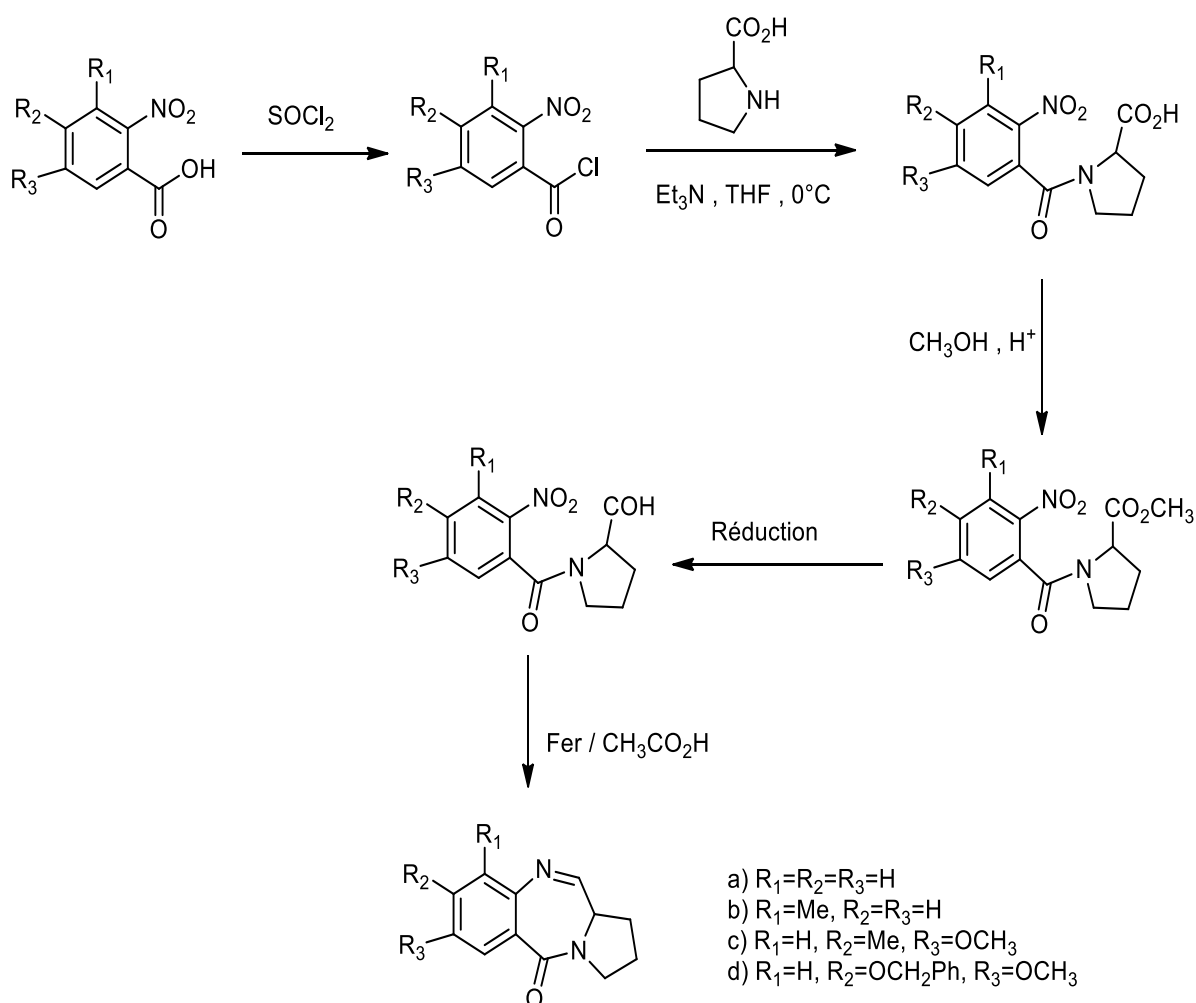


**Schéma 2:** Synthèse de PBD par réaction d'aza wittig

### I.1.3. A partir de l'acide-2-nitrobenzoïque

Kamal et coll. [22] ont élaboré une méthode de synthèse pour ce genre de produits, à partir de la proline et de l'acide 2-nitro-benzoïque.

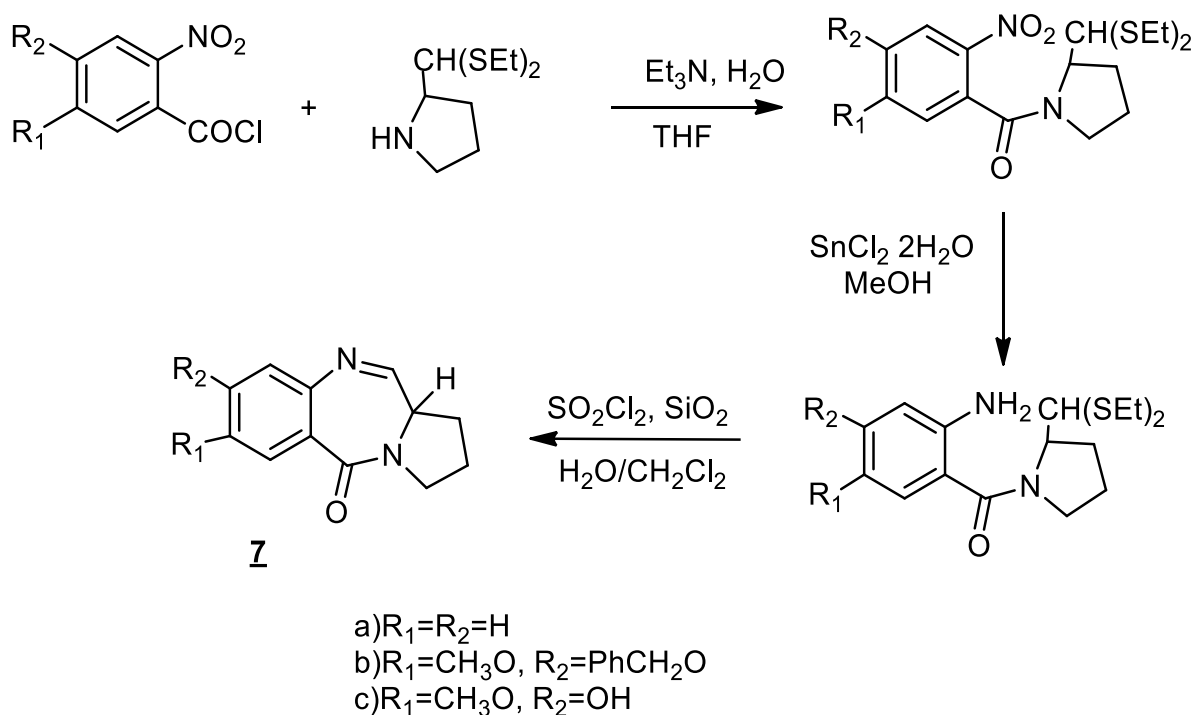
Les auteurs commencent par un traitement au chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ), de l'acide nitrobenzoïque, pour aboutir au chlorure d'acide, celui-ci réagit plus facilement avec la proline en présence de la triéthylamine, conduit à l'acide N-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxylique. Ce dernier est estérifié puis réduit pour conduire à l'aldéhyde, qui sous l'effet d'une réduction en présence de fer, se cyclise en donnant la pyrrolobenzodiazépine avec un rendement de 75% (Schéma 3).



**Schéma 3** : Synthèse de la PBD comportant une fonction imine

Courtney et coll. [23] ont mis au point une voie de synthèse des PBDs comportant la fonction imine  $\text{N}10=\text{C}11$ , par simple condensation du chlorure d'o-nitrobenzyle avec la pyrrolidine thioacétal, suivie de la réduction du groupe nitro qui donne l'amine. Celle-ci est

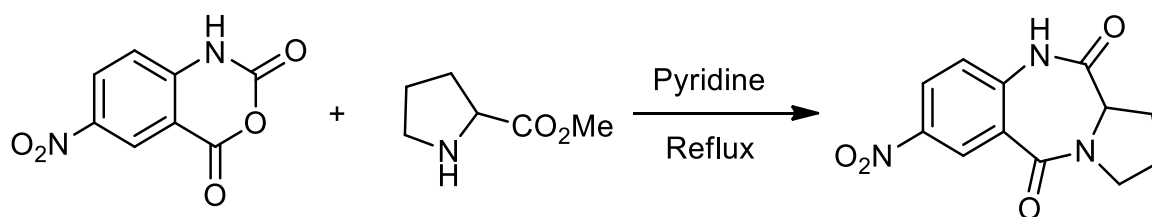
cyclisée sous l'effet de chlorure de sulfuryle ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-5-one **7** (Schéma 4).



**Schéma 4** : Condensation du chlorure d'o-nitrobenzoyle avec la pyrrolidine thioacétal.

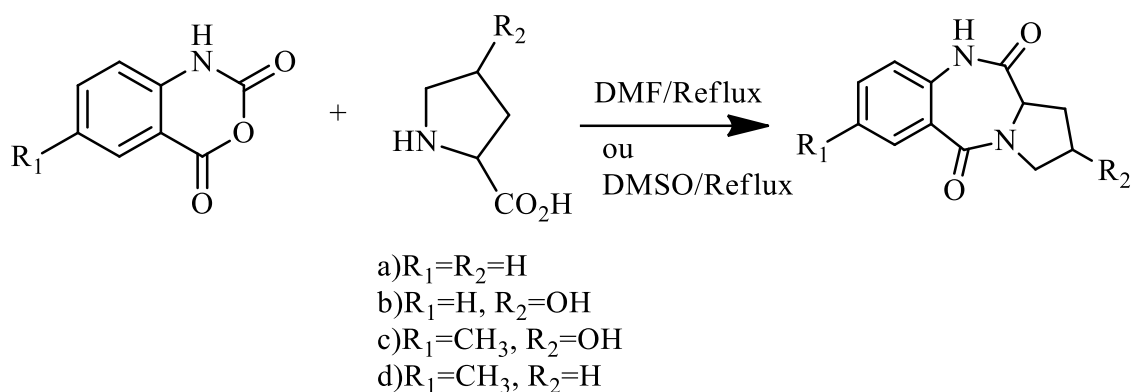
#### I.1.4. A partir d'anhydride isatoïque

Une méthode de synthèse simple, rapportée par Koble [24], concernant la synthèse de la pyrrolobenzodiazépine à partir de l'anhydride isatoïque et de la proline. La réaction est conduite au reflux de la pyridine et donne un rendement de 66% (Schéma 5).



**Schéma 5** : synthèse de la pyrrolobenzodiazépine à partir de l'anhydride isatoïque.

La même réaction a été étudiée par plusieurs groupes de chercheurs [25-30], dans le but d'élaborer des pyrrolobenzodiazépinés différemment substitués sur le noyau benzénique, ou sur le cycle pyrrole, et pouvant être douées d'activités pharmacologiques intéressantes (Schéma 6).



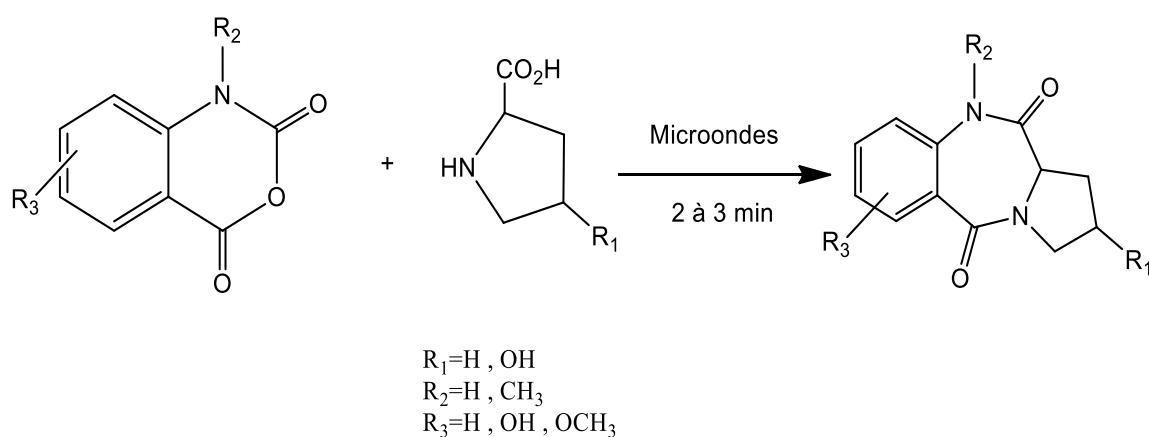
**Schéma 6** : Synthèse des pyrrolobenzodiazépines différemment substituées sur le noyau benzénique, ou sur le cycle pyrrole

Récemment l'utilisation de l'énergie des micro-ondes, dans la synthèse organique reçoit beaucoup d'attention.

En effet, c'est une méthode très peu coûteuse, propre pour l'environnement, rapide et donne généralement de bons rendements.

Kamal et coll. [31] ont utilisé cette nouvelle méthode, pour la synthèse des pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-diones.

La proline et l'anhydride isatoïque sont mélangés en quantités stoechiométriques, d'une façon homogène, puis irradiés pendant 2 à 3 minutes. Les PBD diones sont obtenues avec des rendements variant entre 81 et 92% (schéma 7).

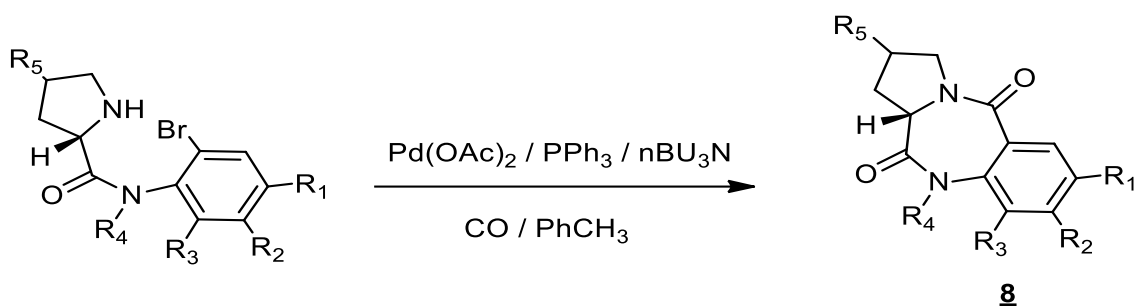


**Schéma 7** : Synthèse des pyrrolobenzodiazépines en présence des microondes

### I.1.5. Autres méthodes

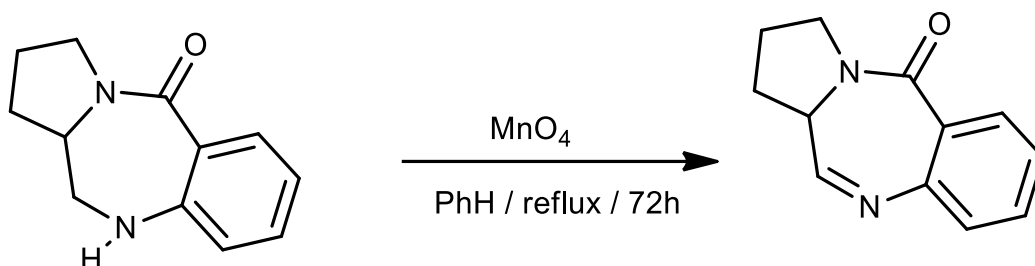
Une synthèse assez différente a été publiée pour la première fois par Ishikura [32]. Il s'agit d'une carbonylation catalysée par le palladium, des anilides  $\alpha$  halogénées correspondantes, qui conduisent à l'obtention du composé **8** (Schéma 8).





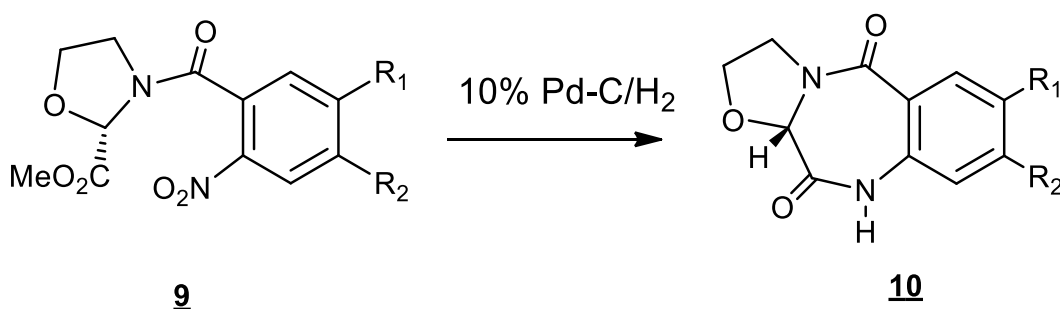
**Schéma 8:** synthèse des dérivés du PBD

Par ailleurs, l'oxydation des amines a été envisagée [33] (Schéma 9).



**Schéma 9:** synthèse du PBD par l'oxydation d'imine

Les oxazolo[2,3-c][1,4]benzodiazepines-5,11-dione **10** [34] sont obtenues en une seule étape par hydrogénation des esters nitrés **9** correspondants (10% Pd-C/H<sub>2</sub>/MeOH). Cette hydrogénation accompagnée par une cyclisation, ne demande que 30 minutes (les PBD demandent beaucoup plus de temps); ceci est dû probablement à l'effet électroattracteur de l'oxygène du cycle à 5 chaînons (Schéma 10).

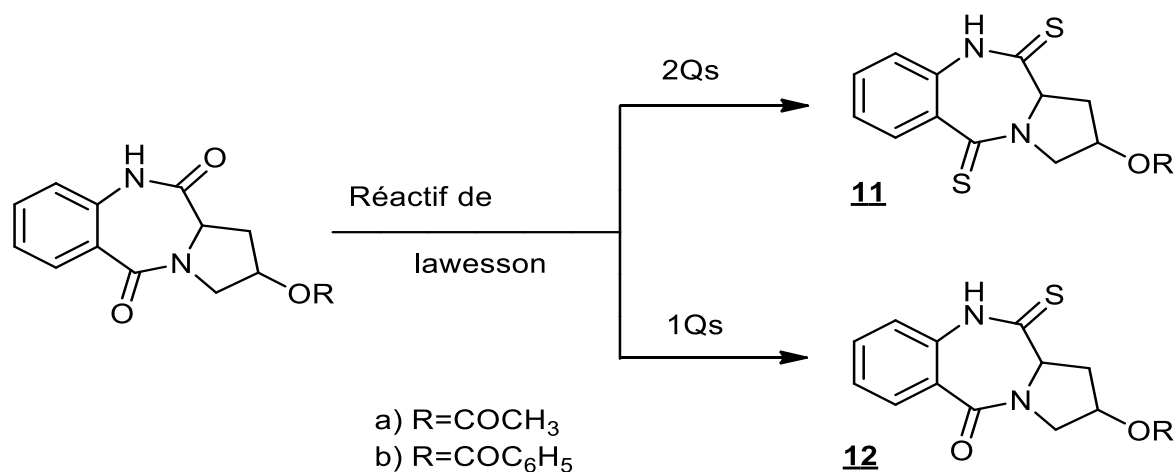


**Schéma 10 :** Synthèse des oxazolo[2,3-c][1,4]benzodiazepines-5,11-dione par hydrogénation des esters nitrés.

## I.2. Réactivité de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione:

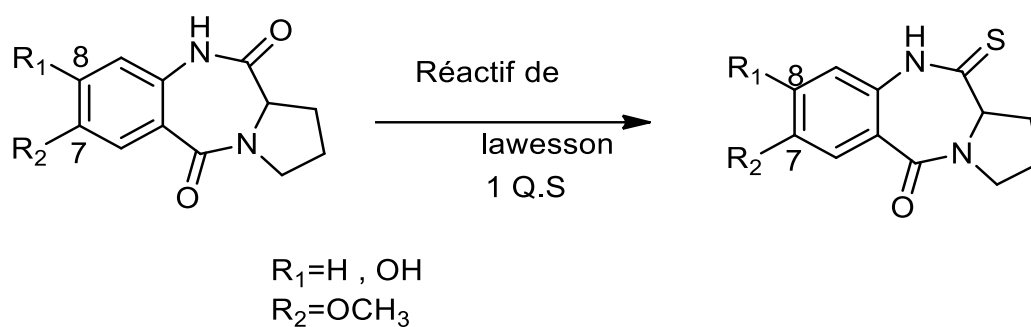
### I.2.1. Sulfuration

Foloppe et coll [29] ont étudié la thionation de la PBD par action du réactif de Lawesson au reflux du dioxane. Ils ont pu isoler la dithiolactame **11** ou la thiolactame **12**, selon la quantité utilisée de l'agent de sulfuration (Schéma 11).



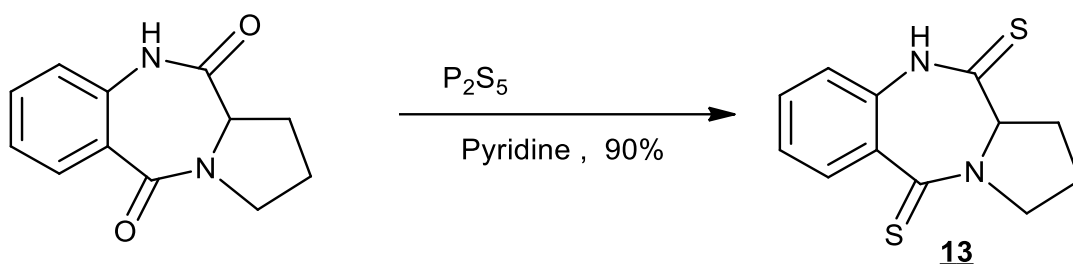
**Schéma 11** : la thionation de la PBD

De même, l'action du réactif de Lawesson sur la PBD substitué en position 7 et 8 en quantité stoechiométrique a été également étudiée [35]. Les auteurs ont isolé la thiolactame correspondante (Schéma12).



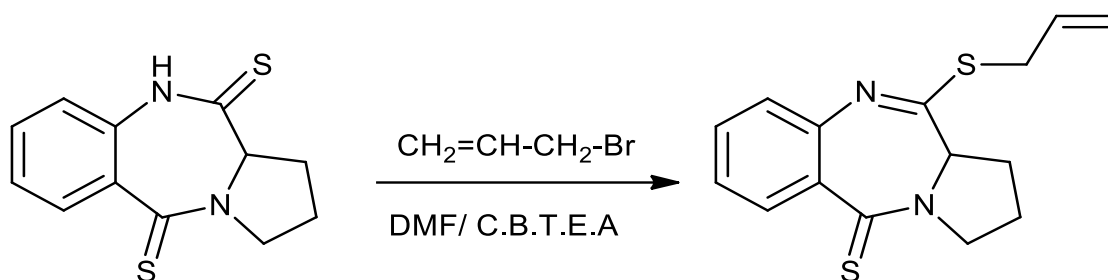
**Schéma 12** : Formation de la thiolactame substitué en position 7 et 8.

M. Chammache et al. [36] ont élaboré la dithione sous l'action du pentasulfure de phosphore sur le noyau pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione selon la réaction suivante (Schéma 13).



**Schéma 13:** Elaboration de la dithiolactame par action de pentasulfure de phosphore sur le PBD.

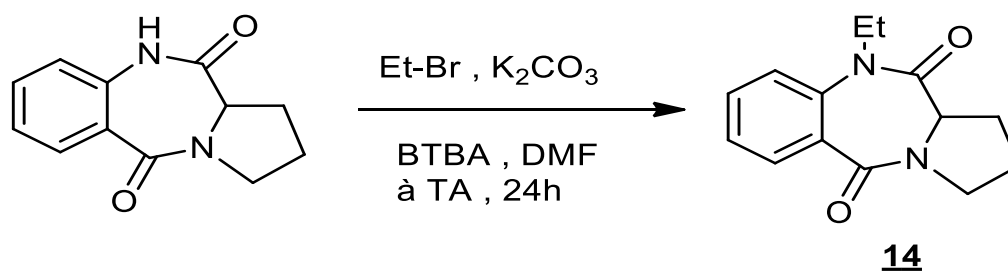
Le composé **13** est alkylé par deux équivalents de bromure d'allyle, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence de chlorure de benzyltriéthyl-ammonium (C.B.T.E.A) comme catalyseur. La réaction conduit à la 11-allylsulfanylpyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5-thione [36] (Schéma 14).



**Schéma 14 :** réaction d'S-alkylation sur la dithiolactame.

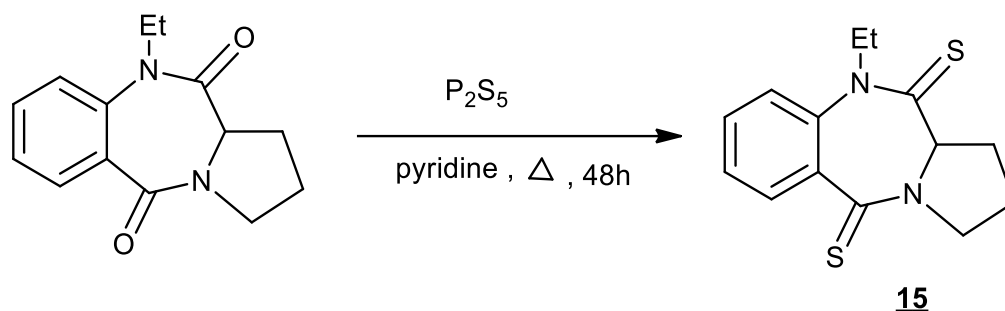
### I.2.2. Alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

H. Benzeid et al [37] ont réalisé la réaction d'alkylation par le bromure d'éthyle sur le PBD à température ambiante, en présence d'une base ( $K_2CO_3$ ) et d'un catalyseur, bromure de tétrabutylammonium (BTBA) conduit au composé éthylpyrrolobenzodiazépine **14** (Schéma 15)



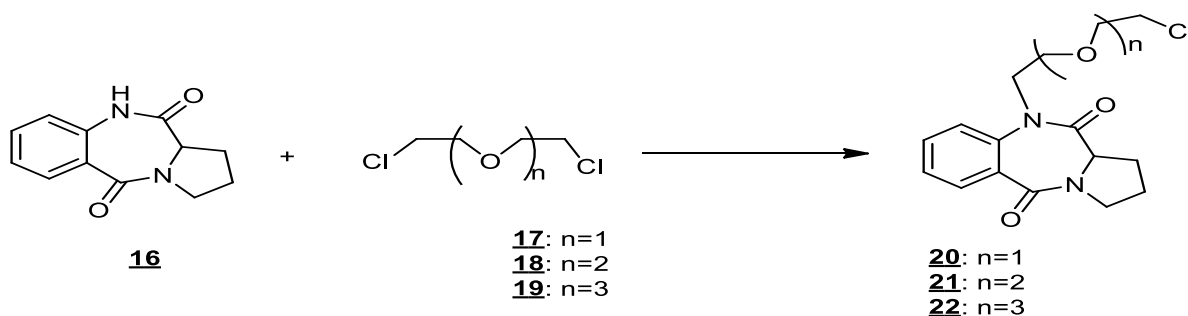
**Schéma 15 :** réaction d'N-alkylation sur la PBD.

Le composé **14** [37] à été traité par le pentasulfure de phosphore qui conduit finalement au composé alkylé l'éthylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dithione **15** (Schéma 16).



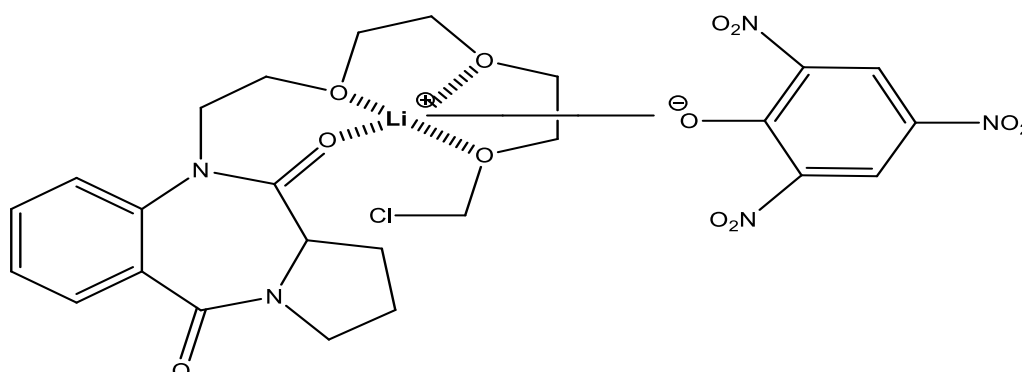
**Schéma 16** : la thionation de l'éthylPBD.

M. Chammache et al [38] ont montré que dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide le composé **16** réagit avec les réactifs **17-19** (dichloropolyéthylène glycol) dans le DMF à une température comprise entre 80 °C et 90 °C pour conduire aux dérivés exclusivement alkylés **20-22** sur l'atome d'azote en position 10 (schéma 17).



**Schéma 17** : synthèse des dérivés exclusivement alkylés sur l'atome d'azote

Le composé **22** présente une complexation vis-à-vis de  $\text{Li}^+$  [38].



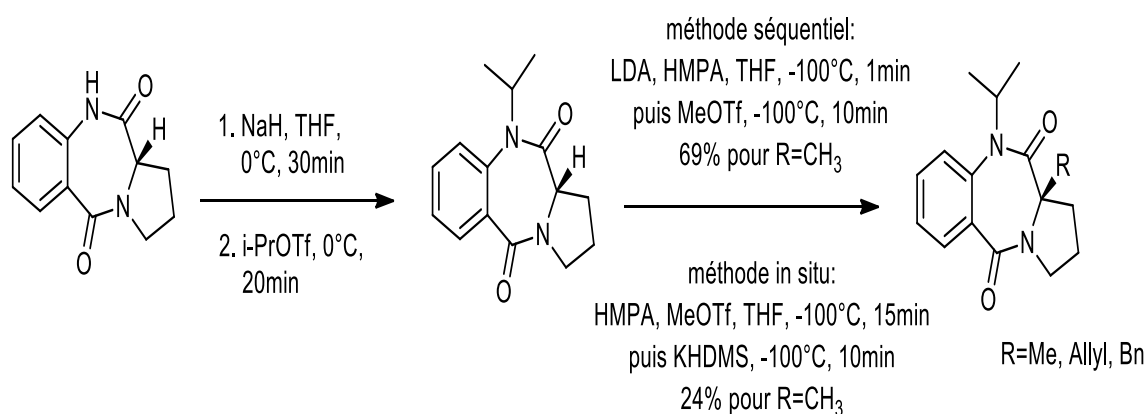
**Figure 4** : complexation de dérivés de la PBD vis-à-vis de  $\text{Li}^+$

La complexation du lithium semble être d'une importance considérable pour deux raisons :

i) en chimie, les composés qui ont pu complexer le cation  $\text{Li}^+$  restent très rares, la forte hydratation de ce petit ion (rayon ionique  $0,78\text{\AA}$ ) constitue un handicap à sa complexation.

ii) en pharmacologie, compte tenu de son utilisation pour le traitement de certaines maladies mentales, la complexation de ce cation pourrait permettre de le véhiculer plus facilement à travers les membranes physiologiques vers les centres du système nerveux.

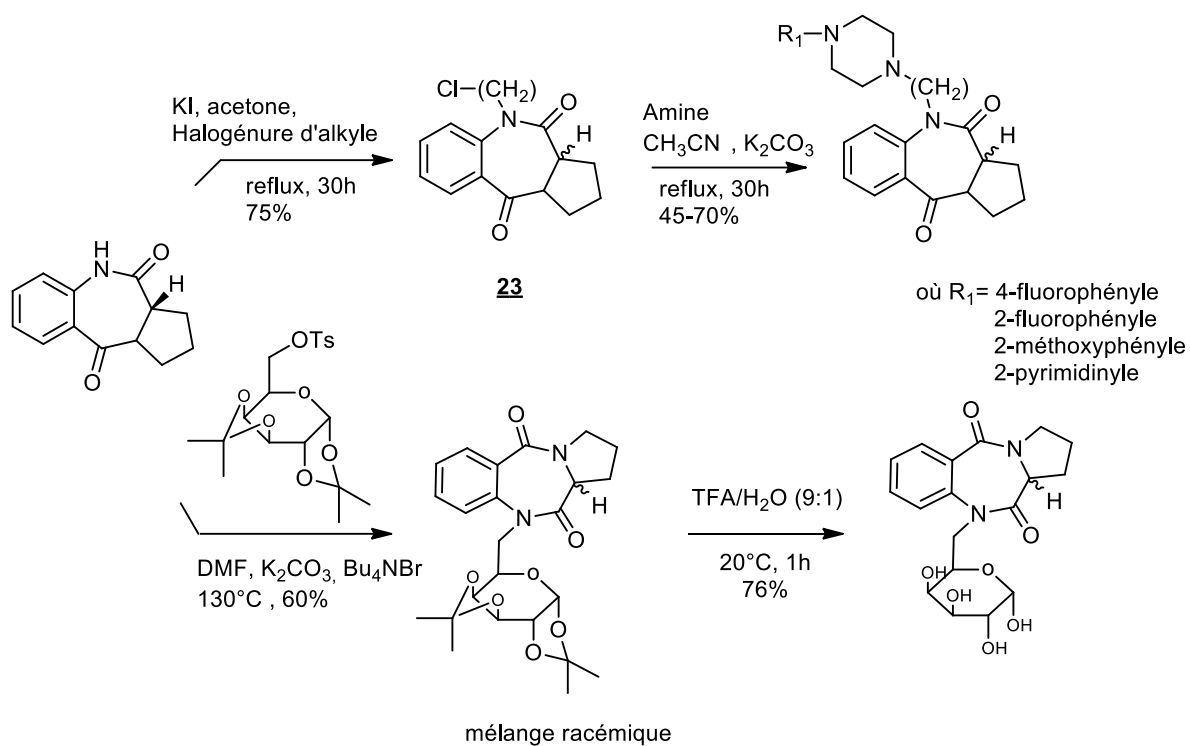
Une autre méthode d'alkylation se fait au niveau de C11a de PBD développée par Mac-Quarrie-Hunter et Carlier [39] (Schéma 18).



**Schéma 18:** alkylation énantiosélective au niveau de C11a de PBD

Par exemple, L'alkylation N10 peut être effectuée sur la dilactame de la PBD à reflux avec une solution d'acétone de 1-bromo-4-chlorobutane en présence d'iodure de potassium, créant ainsi une nouvelle chaîne formée de N10- (4-chlorobutyle) **23** [39].

Toutefois, en utilisant le D-galactopyranose protégé comme Un exemple d'alkylation sur l'azote N10 de PBD (Schéma 19).

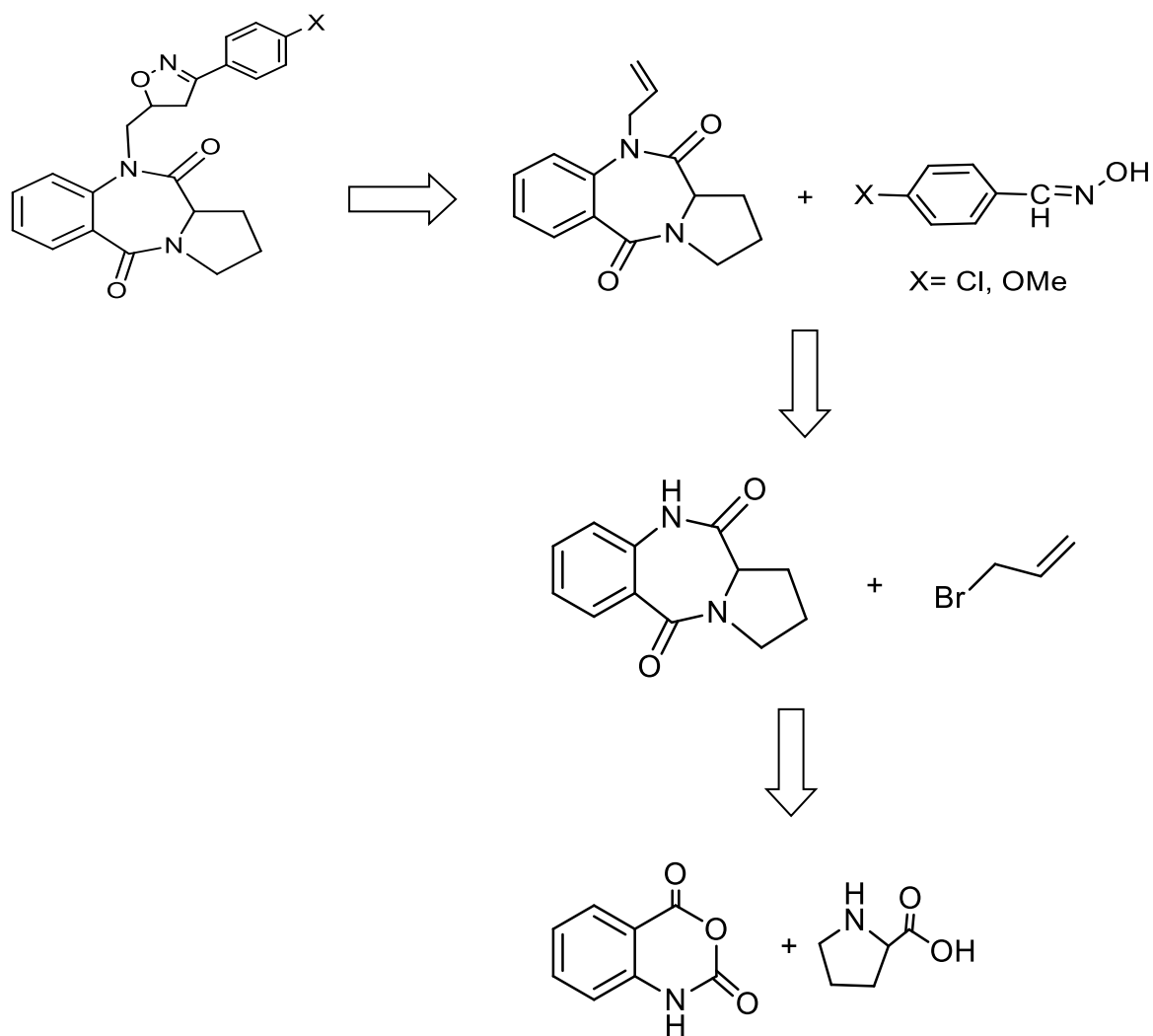


**Schéma 19:** Incorporation de groupes protégéant N10-Alkyl dans les Dilactames PBD

**CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLECULES  
HETEROCYCLIQUES DERIVEES DE LA PYRROLO [2,1-  
C][1,4] BENZODIAZEPINE-5,11-DIONE**

## Objectif de notre travail:

Vu l'intérêt biologique que peut avoir les dérivés de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter des applications pharmacologiques potentielles, en se basant sur des réactions d'alkylation par CTP et de cycloaddition dipolaire-1,3.

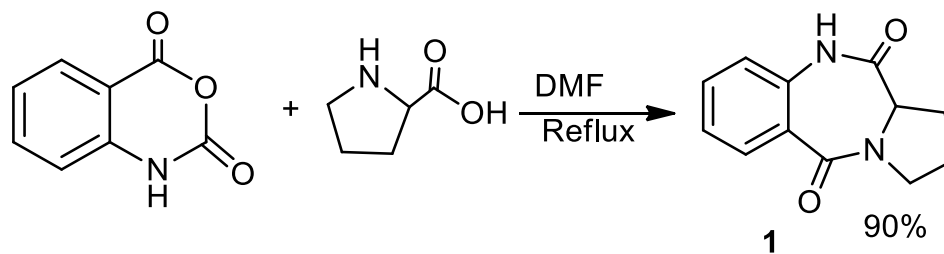


**Schéma 20:** représente la rétrosynthèse de la PBD



## II.1. Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

la condensation mole à mole de l'anhydride isatoïque et de la L-proline, dans le DMF à reflux pendant 5h, conduit au noyau pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **1** avec un excellent rendement 90% (Schéma 21).



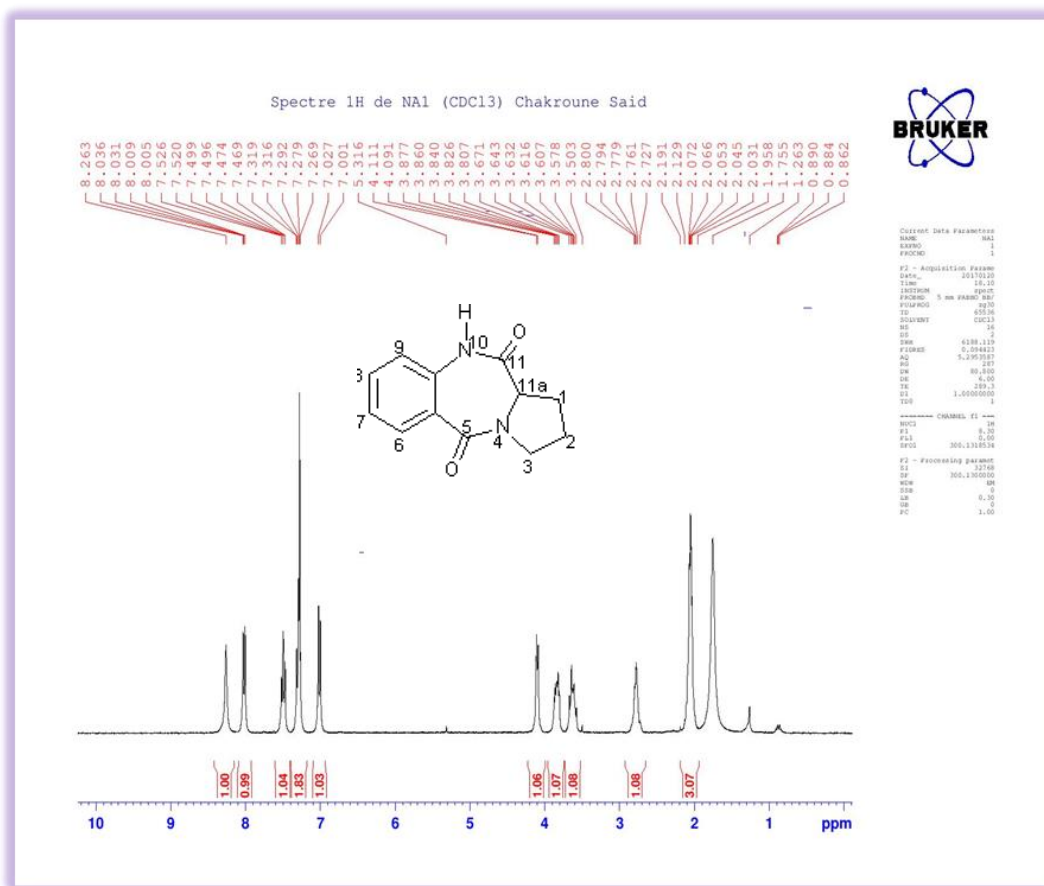
**Schéma 21** : Synthèse de la PBD par condensation d'anhydride isatoïque et de la L-proline.

La structure du composé **1** a été élucidée sur la base des données spectrales de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

En effet le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 5) présente un singulet à 8.26 ppm relatif au proton NH, et un multiplet entre 7 et 8.03 ppm correspondant aux protons aromatiques, on observe aussi un multiplet entre 3.58 et 3.88 ppm relatifs aux protons en position 3.

On remarque un signal sous forme de multiplet entre 2-2.07 ppm correspondant aux protons des deux groupes méthylènes en position 2 et 1, et celui à 2,77 ppm dû au proton en position 1.

Sur le même spectre, on note aussi, la présence d'un signal sous forme de doublet à 4.1 ppm ( $J=6\text{Hz}$ ) correspondant au proton du groupe méthine en position 11a.



**Figure 5:** Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) du produit **1**

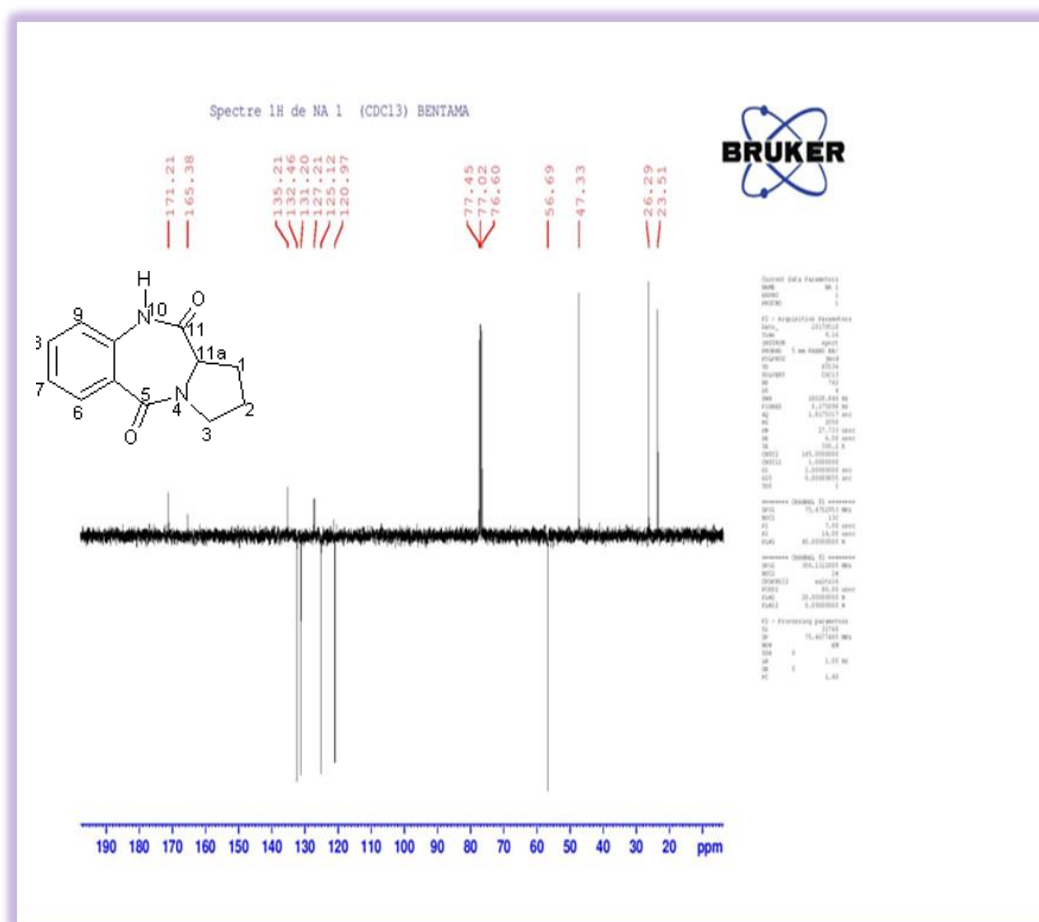
Le spectre de RMN<sup>13</sup>C (Figure 6) montre, en particulier, trois signaux à 26.29 ; 23.51 ; 47.33 ppm correspondant respectivement aux trois groupes méthylènes en position 1, 2 et 3.

Le signal à 56,69 ppm relatif au groupe méthine en position 11a.

Les signaux les plus déblindés (vers 165.38 et 171.21 ppm) sont attribués aux carbonyles en position 5 et 11.

Les carbones quaternaires du noyau aromatique visible à 127,21 et 135,21 ppm.

Quatre signaux à 120.97 ; 125.12 ; 131.20 et 132.46 ppm attribuables aux carbones primaires du noyau aromatique.



**Figure 6:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) du produit 1

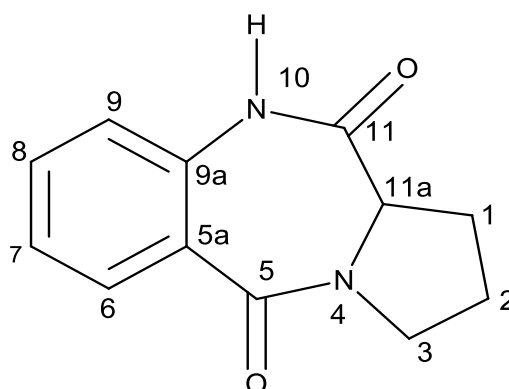
## II.2. Réactivités de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione :

### II.2.1. Introduction

En vue de préparer de nouvelles PBDs différemment substituées, nous avons procédé à l'alkylation de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide.

La pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione renferme plusieurs sites dont les plus susceptibles d'être alkylés sont :

- L'atome d'azote amidique en position 10.
- L'atome d'oxygène de la fonction amide en position 11.



**Figure 7** : Structure de la pyrrolobenzodiazépine

## II.2.2. Rappel sur l'alkylation

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), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone) [40]. Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles 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) [41]. 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.

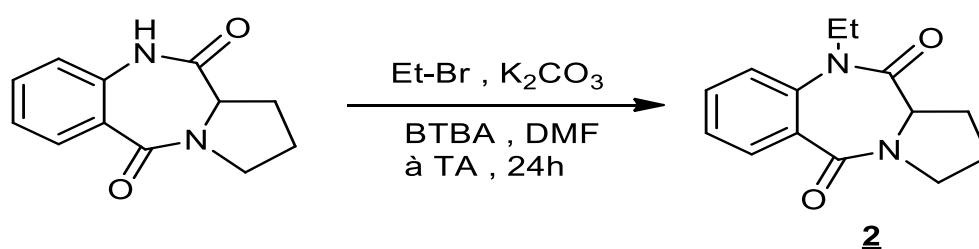
Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

Afin de préparer de nouvelles molécules N-alkyl-PBD qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions N-alkylations nous ont

parues être la voie la plus efficace de synthèse. Pour cela, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase : en utilisant le BTBA comme catalyseur et le  $K_2CO_3$  comme base.

### II.2.3. Réaction d'alkylation

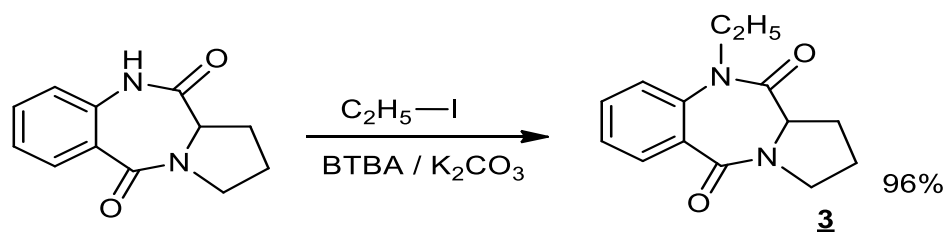
La littérature rapporte quelques études concernant l'alkylation de la PBD. Ainsi, Benzeid et al. [37] ont réalisé la condensation de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione avec un équivalent du bromure d'éthyle dans des conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide en présence du DMF ce qui conduit à la formation du composé **2** (schéma 22).



**Schéma 22** : Formation d'éthyle PBD.

#### II.2.3.1. Action d'iodoéthane

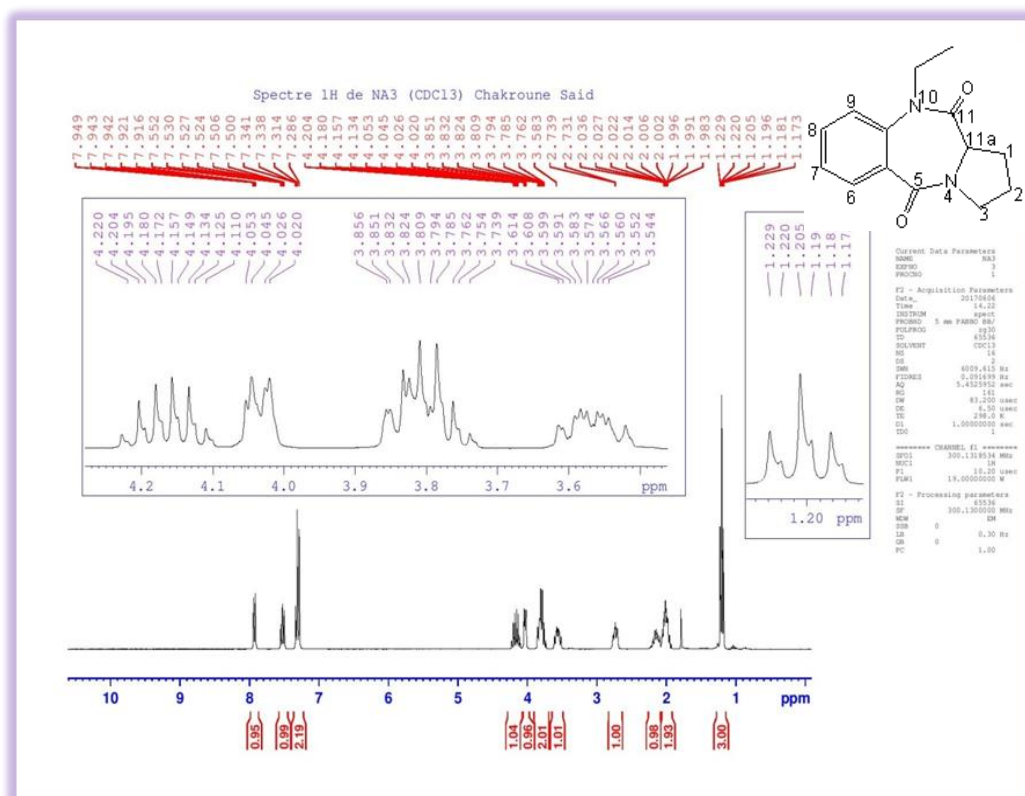
Pour notre part, nous avons préparé de nouveau dérivé de la PBD en réalisant la réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP), par action d'iodoéthane dans le DMF, en présence du carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) comme base, et d'une quantité catalytique de BTBA pendant 48h, conduit au produits N-alkylé **3** correspondants avec un bon rendement (Schéma 23).



**Schéma 23** : Synthèse d'éthyle pyrrolobenzodiazépine.

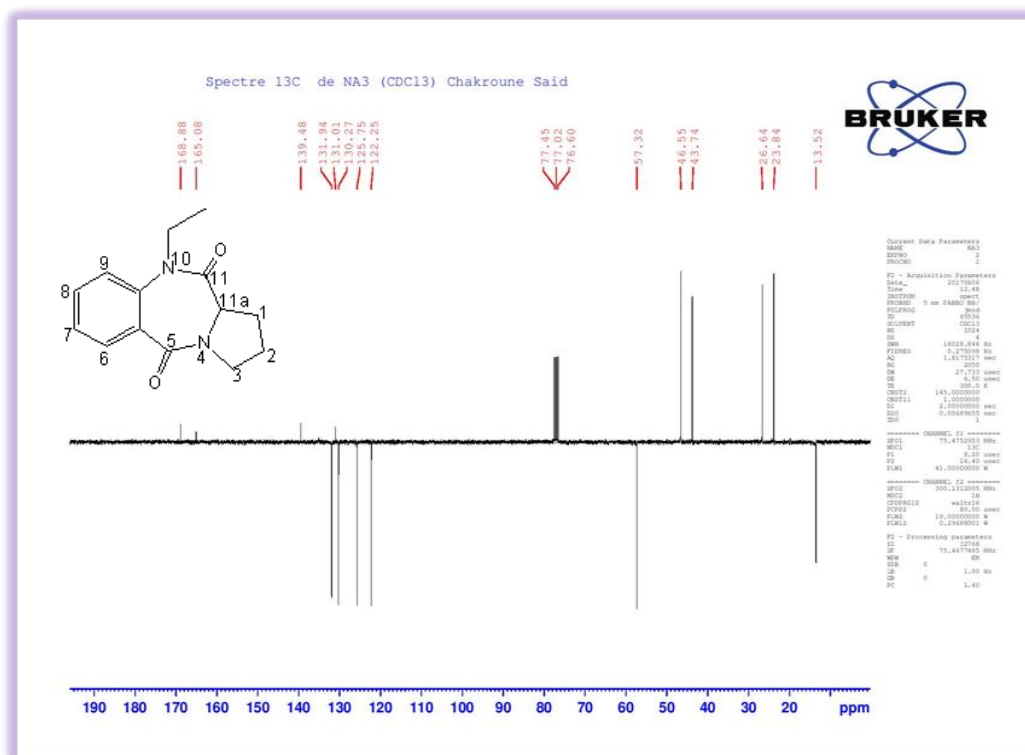
Ce composé à été caractérisé et identifié par analyse spectroscopique RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ .

Le spectre de RMN $^1H$  du composé **3** (Figure 8) montre, en particulier, des signaux à 1,2 et 3,6 ppm relatifs aux groupes méthyle et méthylène en position 10, qui apparaissent, respectivement, sous forme de triplet et de quadruplet.



**Figure 8:** Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) du produit 3

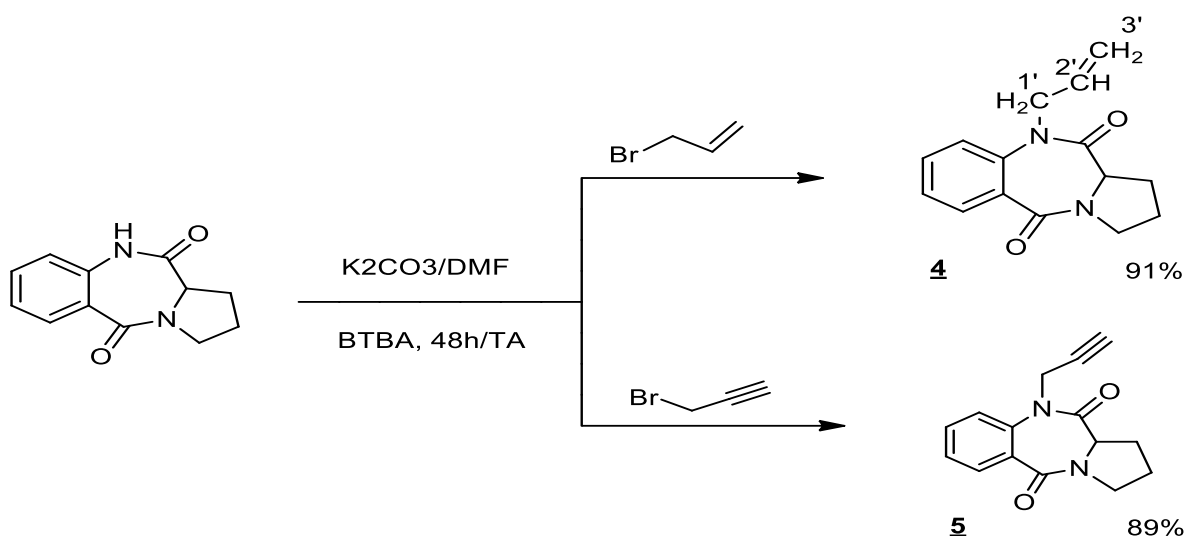
Le spectre RMN <sup>13</sup>C (Figure 9) met en évidence, la présence d'un signal à 13,52 ppm relatif au groupe méthyle, ainsi qu'un signal à 43,47 ppm dû au méthylène du radical éthyle.



**Figure 9:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) du produit 3

### II.2.3.2. Action de bromure d'allyle et de propargyle

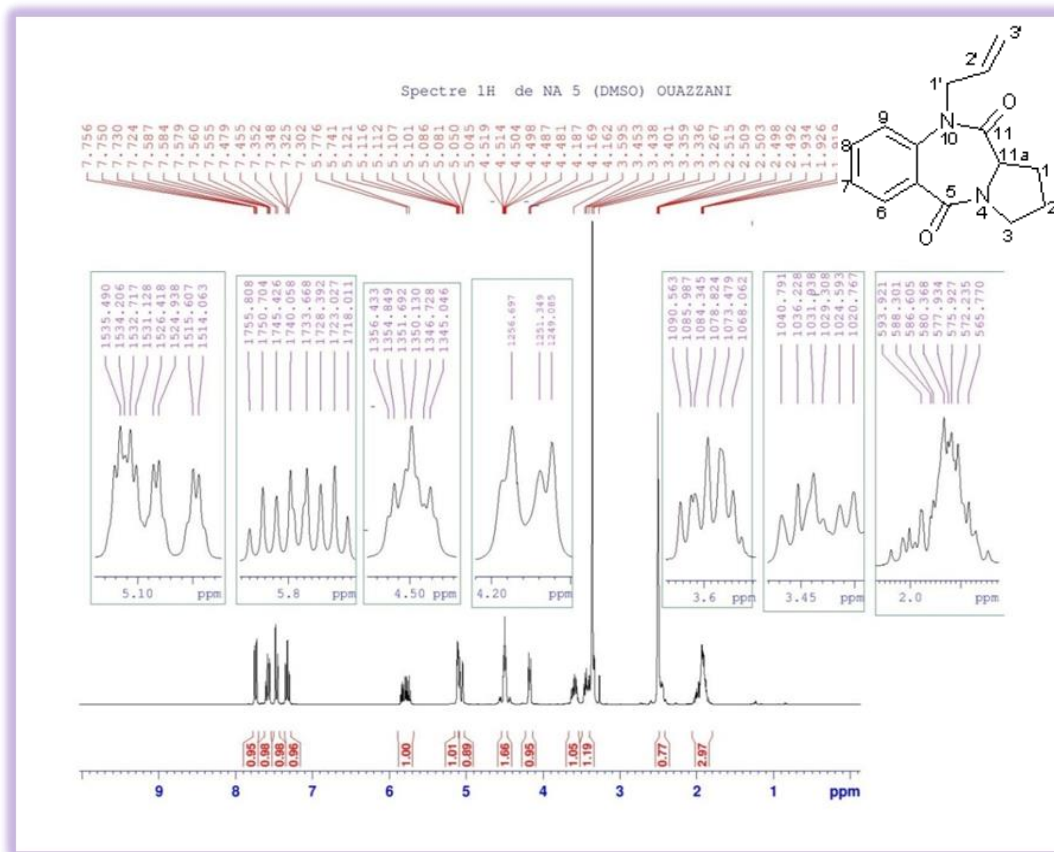
Afin de préparer de nouveaux dipolarophiles en série PBD qui peuvent être utilisés, comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, nous avons choisi de faire réagir la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione, à température ambiante, avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle, pendant 48 h dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant, en utilisant le  $K_2CO_3$  comme base et le BTBA comme catalyseur. Ces réactions nous ont permis d'obtenir les produits alkylés **4** et **5** avec de bons rendements (Schéma 24).



**Schéma 24** : préparation d'allyle et propargyle Pyrrolobenzodiazépine.

La structure du composé **4** a été déterminée sur la base des données spectrales de RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C.

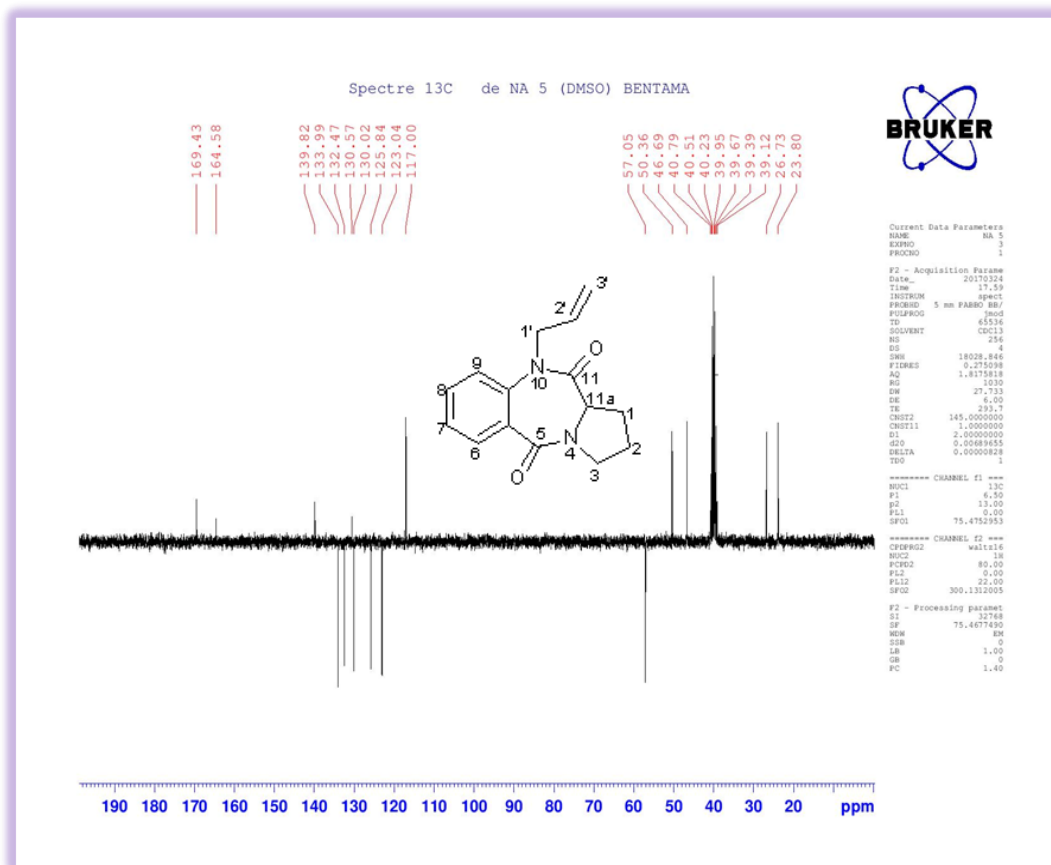
Le spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé **4** (Figure 10) montre des signaux sous forme de deux multiplets à 5.1 et 5.8 ppm correspondant respectivement aux protons portés par C<sub>3</sub>' et C<sub>2</sub>'. Ainsi que le signal à 4.5 ppm relatifs aux protons du groupe méthylène en position 1'.



**Figure 10:** Spectre RMN 1H (DMSO, 300 MHz) du produit **4**

Sur le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **4** (Figure 11) on note un signal à 130 ppm dû au CH vinylique ( $-\text{CH}=\text{}$ ), un signal à 117 ppm attribuable au carbone allylique ( $=\text{CH}_2$ ), à côté de celui relatif au groupe méthylène en position 1' visible à 50,36 ppm.

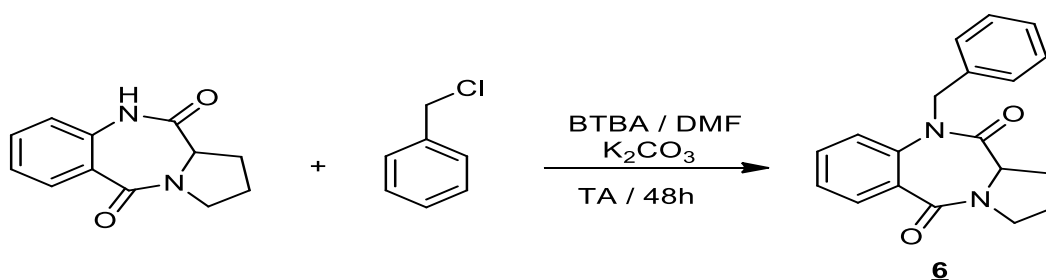




**Figure 11:** Spectre RMN 13C (DMSO, 300 MHz) du produit **4**

### II.2.3.3. Action du chlorure de benzyle

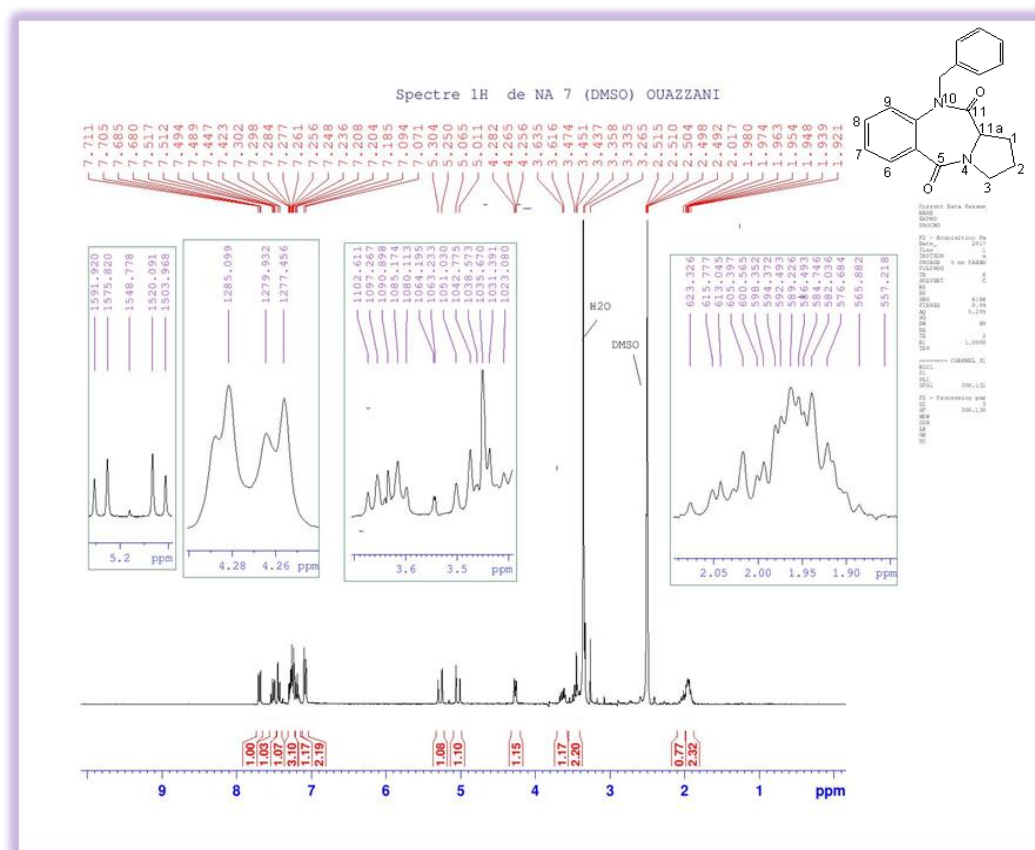
L'action d'un équivalent du chlorure de benzyle sur la pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione dans le DMF pendant 48 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, conduit à la formation du produit alkylé **6** avec un bon rendement (84%).



**Schéma 25 :** Synthèse de benzylepyrrolobenzodiazépine.

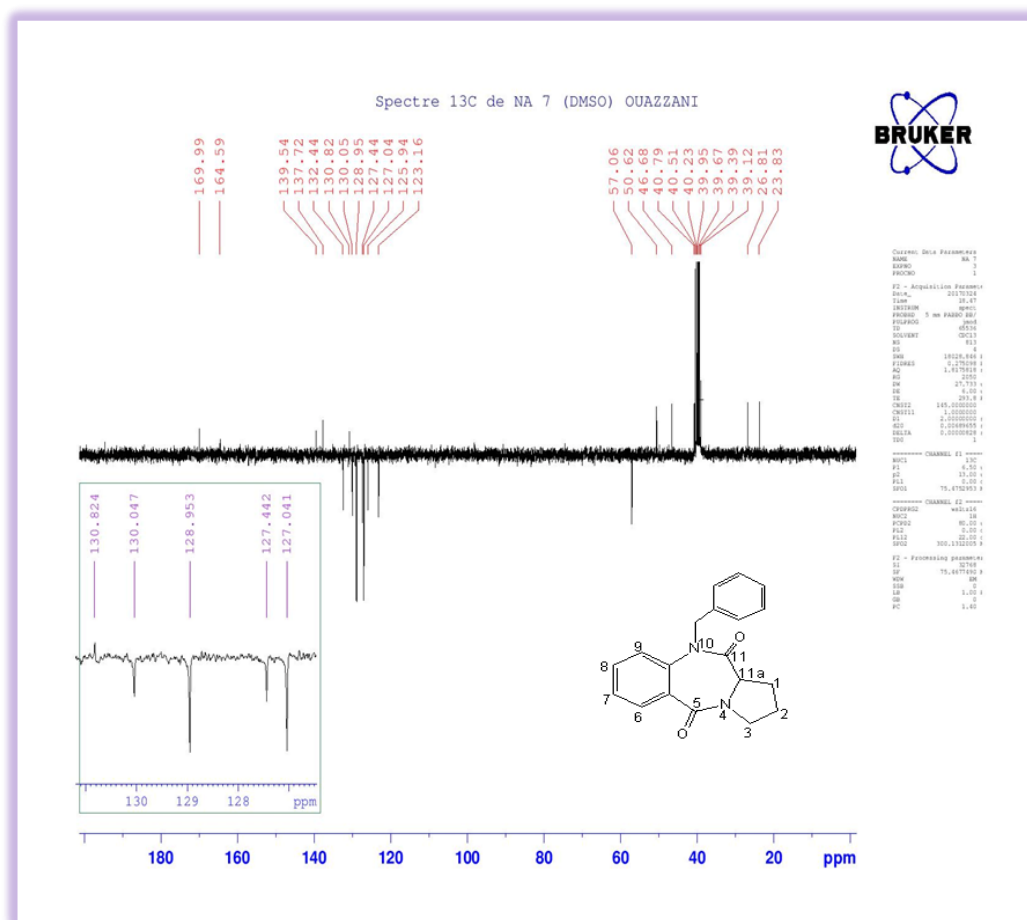
La structure du composé **6** a été identifiée et caractérisé sur la base des données spectrales RMN<sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C.

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 12), on remarque deux signaux sous forme d'un système AB (5.01-5.3) ppm centrés à 5.15 ppm correspondant aux  $\text{CH}_2$  de groupement benzyle, et d'un multiplet entre 7.07 et 7.71 ppm représentant les protons aromatiques. Un doublet dédoublé résonne à 4.26 ppm ( $J= 7,6\text{Hz}$ ) dû au proton porté par le carbone C11a.



**Figure 12** : Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO; 300MHz) du composé 6

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 13), on note la présence d'un signal à 50,62 relatif au carbone ( $\text{CH}_2$ ) de groupement benzyle. Et entre 123,16 et 139,54 ppm représentant les carbones benzéniques.



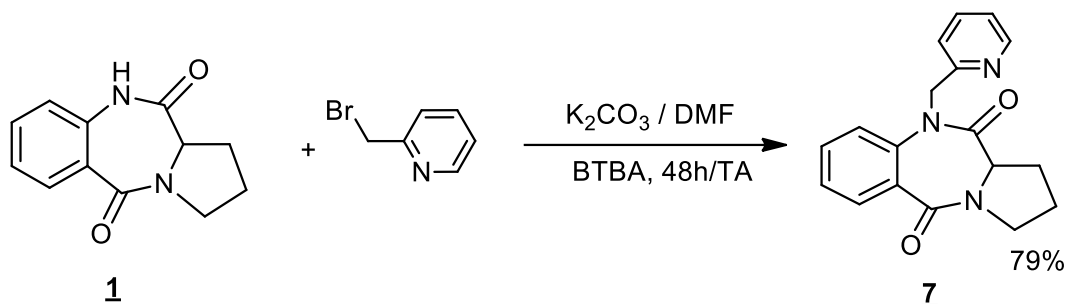
**Figure 13:** Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO; 300MHz) du composé **6**

### II.2.3.4. Action du 2-(bromométhyl) pyridine

Les dérivés de la pyridine, en particulier, les aminopyridines et les  $\alpha$ -( $\beta$ , $\gamma$ )-picolines attirent l'attention de beaucoup de chercheurs organiciens vu leurs larges applications dans la pharmacologie et l'agrochimie :

- Ils sont utilisés dans la préparation de drogue pour certaines maladies cérébrales [42].
- Ils sont des agents analgésiques [43].
- Ils présentent une forte activité anti-inflammatoire [44]
- Ils servent comme des antituberculeux, stimulants et antitumoraux [45]

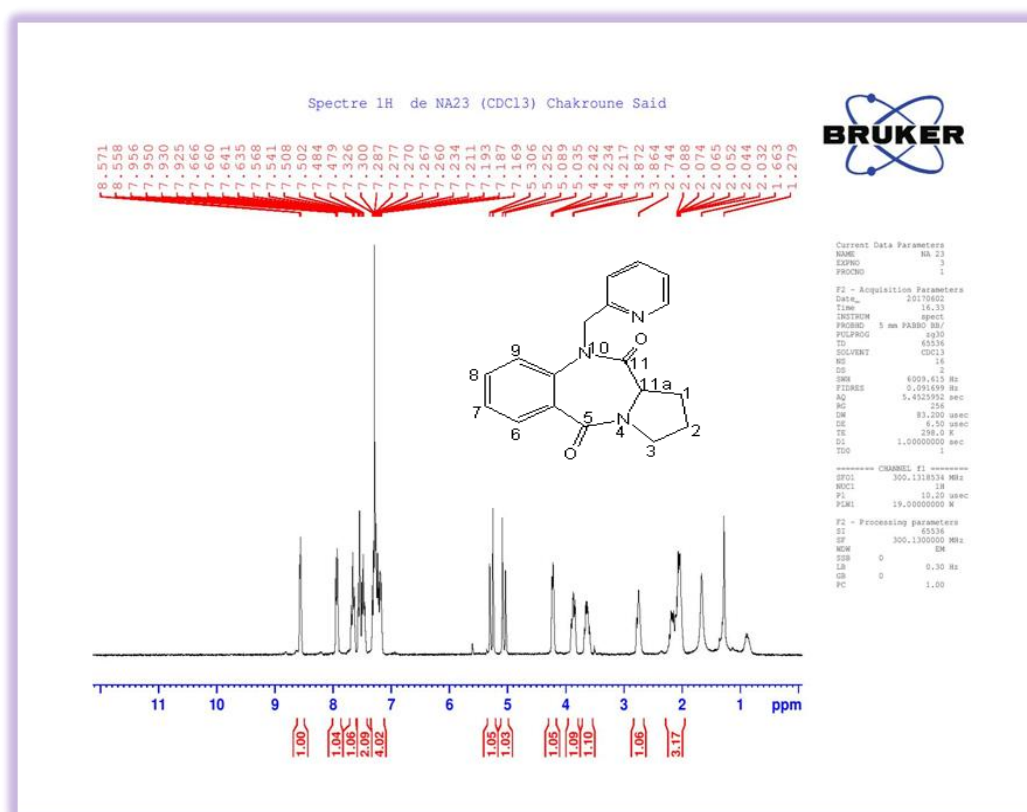
Dans le but de valoriser d'autres modèles renfermant la PBD qui peuvent présenter des activités antibiotiques et antitumorales, nous avons étudié l'action du 2-(bromométhyl) pyridine vis-à-vis du composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide/liquide dans le diméthylformamide en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Ainsi, il nous a été possible de synthétiser un nouveau composé renfermant le noyau pyridinique avec un excellent rendement 79% (Schéma 26)



**Schéma 26** : Synthèse de 10-(pyridin-2-ylmethyl)PBD

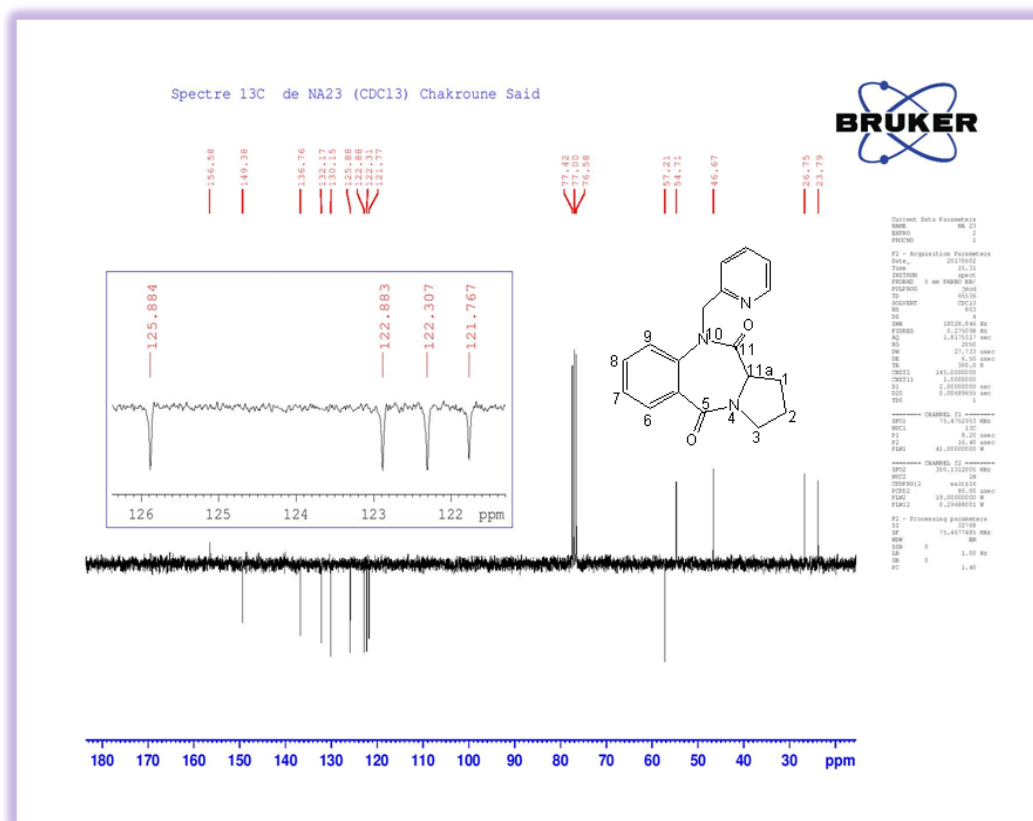
La structure du composé **7** a été établie sur la base des données spectrales de RMN<sup>1</sup>H et de <sup>13</sup>C.

On note sur le spectre RMN<sup>1</sup>H (Figure 14), la présence d'un multiplet entre 5.03 et 5.3 ppm correspondant au CH<sub>2</sub> de groupement pyridinique, et d'un multiplet entre 7.16 et 8.57 ppm représentant les protons aromatiques. On observe aussi un multiplet entre 4.21 et 4.24 ppm dû au proton de groupe méthine en position 11a.



**Figure 14**: Spectre de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz) du composé **7**.

La RMN <sup>13</sup>C (Figure 15) révèle un signal à 54.71 ppm attribuable au groupement méthylène de cycles pyridinique. On observe également que le carbone quaternaire de cycle pyridinique résonne à 156.6 ppm.



**Figure 15:** Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300MHz) du composé **7**

## Conclusion

Les pyrrolobenzodiazépines sont une classe particulière des benzodiazépines. Ces derniers constituent une classe de produits bioactifs pourvus d'activités Analgésiques, Anti-inflammatoires, Antifongiques, Antivirales Inhibitrices de l'HIV-1.

En effet la synthèse de nouvelles pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione substituées en position 10 est devenue une voie de recherche potentielle dans le domaine pharmacologique ou complexant.

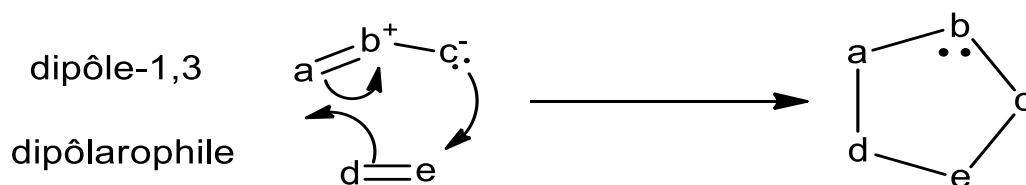
L'alkylation sur la PBD s'est avérée intéressante à plusieurs titres. Ainsi, ces molécules peuvent être des précurseurs de synthèse pour d'autres systèmes hétérocycliques via des réactions de cycloaddition 1,3- dipolaire.

## II.3. Réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire

### II.3.1. Introduction

La cycloaddition 1,3-dipolaire, également connue comme la réaction de Huisgen [46] est considérée comme l'une des méthodes les plus intéressantes pour la formation des composés hétérocycliques à cinq chaînons qui sont d'une grande importance sur le plan pharmacologique. C'est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane).

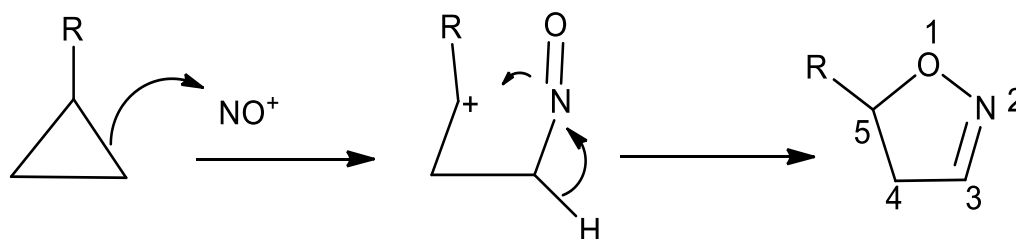
Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés a-b-c, représentés par des structures de résonance zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples, les dipolarophiles [47]. Lors de cette réaction deux liaisons  $\sigma$  sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons  $\pi$  du dipolarophile.



**Schéma 27:** Cycloadditions 1,3-dipôlares : principe générale

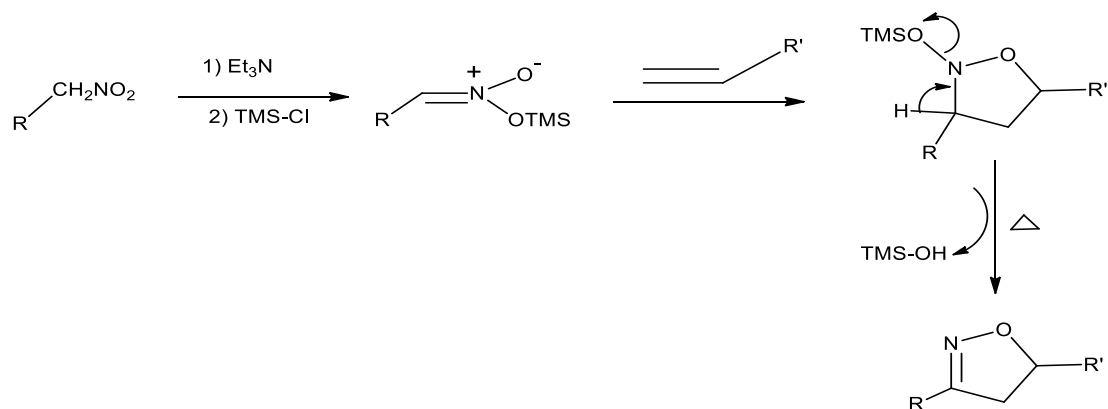
### II.3.2. Synthèse des isoxazolines

La formation des isoxazolines consiste à réagir deux espèces très réactives pour former un lien entre un des carbones d'un cyclopropane et l'azote d'un ion nitronium [48] (Schéma 28).



**Schéma 28 :** Formation de 2-isoxazolines par nitrosation du cyclopropane

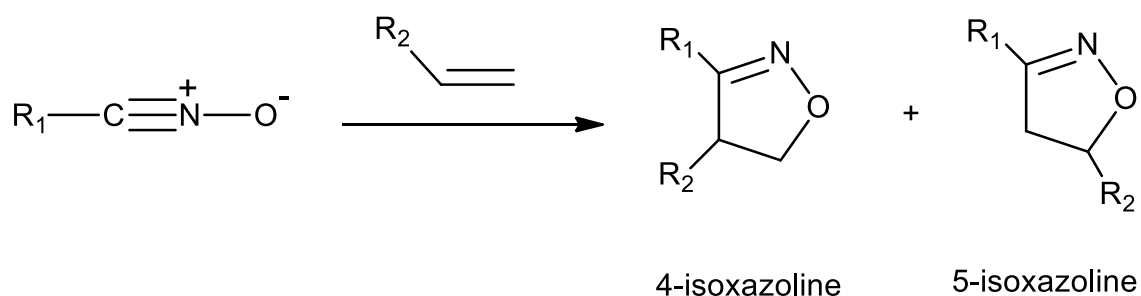
La méthode de formation des 2 –isoxazolines consiste en la cycloaddition des nitronates de silyles [49] sur les alcènes pour former des isoxazolidines qui sont soumises par la suite à une élimination de type peterson pour former les isoxazolines voulues (Schéma 29).



**Schéma 29** : formation des 2 –isoxazolines par cycloaddition de nitronate de silyle sur l'alcène

Une autre méthode s'effectue aussi par une cycloaddition dipolaire-1,3 mais cette fois, cette dernière procure l'isoxazoline voulue directement. La réaction des oxydes de nitrile sur les alcènes permet en effet d'obtenir deux isomères des isoxazolines (Schéma 30).

- Réaction de cycloaddition [51]:

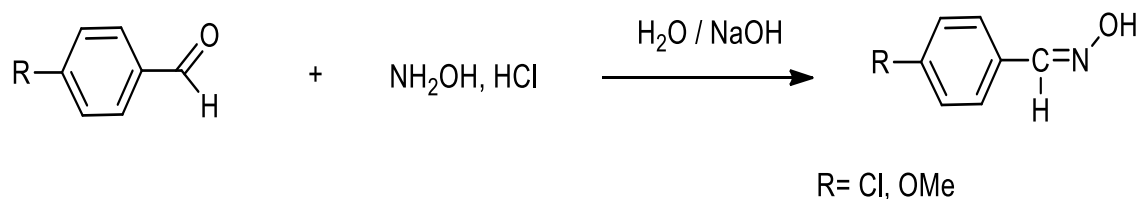


**Schéma 30** : Formation de deux isomères des isoxazolines

### II.3.3. Synthèse des isoxazolines dérivés de la pyrrolobenzodiazépine

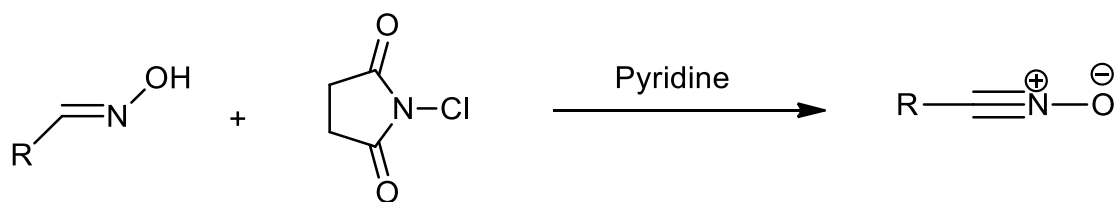
#### II.3.3.1. Préparation des aldoximes

La préparation des aldoximes se fait par condensation d'aldéhydes aromatiques sur le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de NaOH dans l'eau (schéma 31)



**Schéma 31** : méthode classique pour la préparation de l'oxime.

- Formation de nitriloxyde [50] :



**Schéma 32** : Elaboration d'oxyde de nitrile.

Les nitriloxydes constituent une classe de dipôle-1,3 très réactif dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Ils sont particulièrement réactifs vis-à-vis des doubles liaisons carbone-azote, 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 plupart des cas, plusieurs heures voire des jours, pendant lesquels des produits de dégradation se forment, dimérisation et polymérisation des dipôles (cas des arylnitriloxydes) [52,53], est dont les rendements et la pureté ne conduisent pas à des valeurs souhaitables.

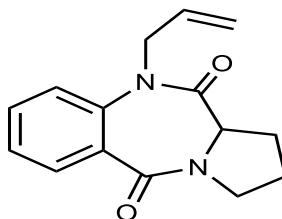
En vue d'améliorer les conditions réactionnelles s'inscrivant dans l'un des programmes de recherche de notre équipe, nous avons effectué la réaction de cycloaddition selon la méthode qui s'effectue en milieu hétérogène biphasique liquide-liquide en présence d'un agent de chloration l'hypochlorite de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

### II.3.3.2. Action de P-chlorobenzaldoxime sur la N-allylpyrrolbenzodiazépine

Nous avons envisagé d'étudier les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 dans le but de préparer de nouveaux systèmes polyhétérocycliques associant dans leurs structures la PBD avec l'isoxazole.

La dipolarophile utilisé est :

La 10-allylPBD :



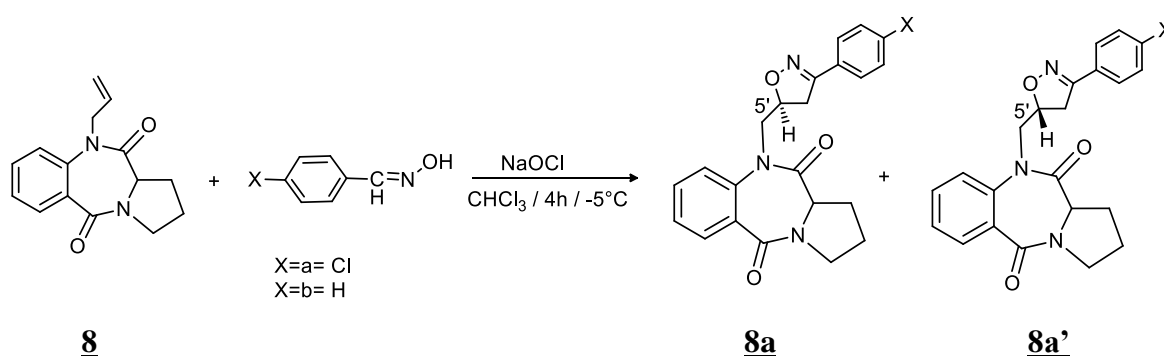
**Figure 16** : structure de l'allylpyrrolbenzodiazépine



Les sites dipolarophiles de cette molécule étant la double liaison du groupe allyle ainsi que les deux groupes carbonyles.

Dans le cadre de chercher autres nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire 1,3 à partir de la PBD et qui peuvent présenter des activités pharmacologiques potentielles, nous avons examiné l'action de l'oxyde d'arylonitrile sur l'allylPBD.

L'action de l'arylnitriloxyde libéré, in situ, en présence d'eau de javel, sur l'allylPBD conduit à un mélange de deux diastéréoisomères **8a** **8a'**, dont la structure associe le squelette PBD au cycle isoxazoline. Le Schéma réactionnel ci dessous illustre la stratégie de notre synthèse :

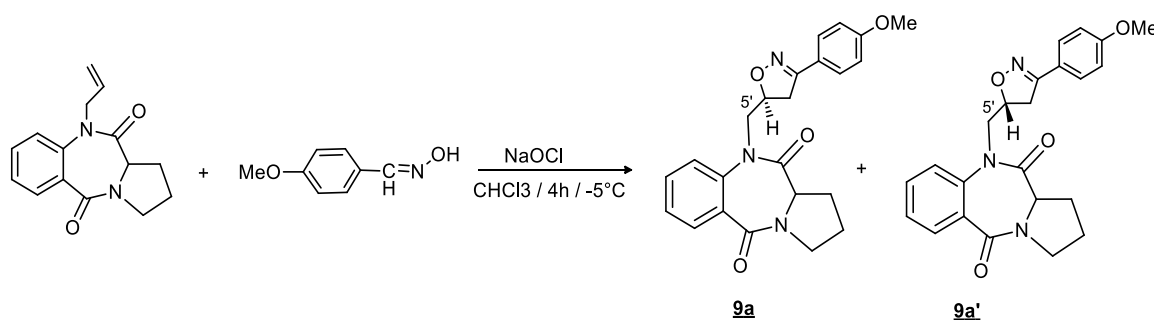


**Schéma 33** : préparation des isoxazoline associant au squelette PBD

La formation des deux diastéréoisomères **8a** et **8a'** peut être expliquée par la possibilité d'attaque du dipôle sur l'une ou l'autre face de la double liaison, conduisant aux cycloadduits de configurations absolues 5'R ou 5'S.

### II.3.3.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'allylPBD avec le P-méthoxybenzonitrile

L'action d'oxyde de nitrile libéré, in situ, sur l'allylPBD, en présence d'eau de javel comme base à une température de -5°C dans le chloroforme pendant 4h, conduit à un mélange de deux diastéréoisomères **9a** et **9a'** que nous n'avons pas réussi à séparer pour le moment (Schéma 34).



**Schéma 34** : préparation des isoxazoline par cycloaddition entre un oxime et l'allylPBD

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## **Indications générales:**

Les points de fusion (F) ont été déterminés sur un appareil électrothermal.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  sont réalisés sur un appareil Bruker AC (300 Mhz) au centre universitaire régional de l'interface (CURI) à Fès.

Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) avec le TMS comme référence interne et le  $\text{CDCl}_3$  comme solvants.

Les multiplicités sont indiquées sous forme d'abréviations: s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublé). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz).

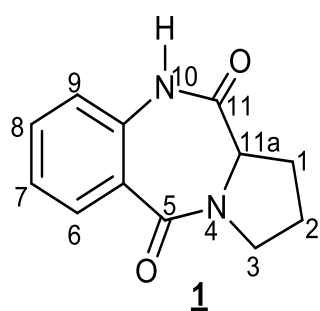
L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70  $\mu\text{m}$  (230-400 mesh).

## II.1. Synthèse de noyau PBD

Dans un ballon monocol de 250 ml, on dissout  $25 \cdot 10^{-4}$  mole d'anhydride isatoïque et  $25 \cdot 10^{-4}$  mole du L-proline dans 100 ml de DMF, le mélange est porté à reflux pendant 5 heures, la réaction est suivie par CCM. le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est recristallisé dans l'éther.

On a pu isoler le noyau pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione **1** :



formule brute :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$   
Masse molaire : 216g/mol  
Rdt (%) : 90 %  
F ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 208 $^{\circ}\text{C}$   
Rf : 0.3 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
Aspect physique : poudre jaune

- **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300MHz)  $\delta$  (ppm)**

8.26(s, 1H, NH) ; 7-8,03(m, 4H, Har) ; 3,58-3,88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  en 3) ; 4,1(d, 1H,  $J=6\text{Hz}$ , CH en 11a) ; 2-2.07 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  en 2, CH en 1) ; 2,77 (m, 1H, CH en 1).

- **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75MHz)  $\delta$  (ppm)**

171,21( $\text{C}=\text{O}$ ) ; 165,38( $\text{C}=\text{O}$ ) ; 127,21 ; 135,21( $\text{C}_q\text{Ar}$ ) ;

120,97 ; 125,12 ; 131,20 ; 132,46 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ; 26,29( $\text{C}_1$ ) ; 23,51( $\text{C}_2$ ) ; 47,33 ( $\text{C}_3$ ) ; 56,69 ( $\text{C}_{11a}$ ).

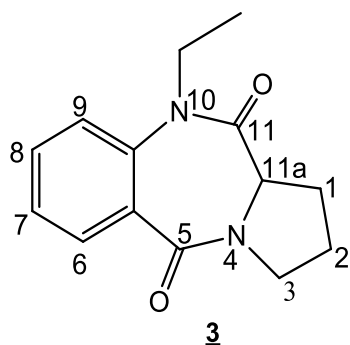
## II.2. Réactivités de la pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine-5,11-dione

### II.2.3. Réaction d'alkylation

#### II.2.3.1. action d'iodoéthane :

A une solution de 0.4g ( $18,51 \cdot 10^{-4}$  mole) de PBD dans 50 ml de DMF, on ajoute 0.3g ( $22,21 \cdot 10^{-4}$  mole) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.06g ( $1,85 \cdot 10^{-4}$  mole) de BTBA et goutte à goutte 0.73ml ( $22,21 \cdot 10^{-4}$  mole) d'iodoéthane, le mélange est laissé sous agitation magnétique à

température ambiante pendant 48h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant hexane/ acétate d'éthyle (1/2)). Le produit **3** obtenu est recristallisé dans un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / hexane.



formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 Masse molaire : 244g/mol  
 Rdt (%) : 96 %  
 F (°C) : 138°C  
 Rf : 0.44 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
 Aspect physique : Cristaux blancs

- **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz) δ (ppm)**

1.2(T, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 3.6(Q, 2H, N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 7.2-7.9(m, 4H, Har) ; 3,5(m, 1H, CH<sub>2</sub> en 3) ; 4.02(m, 1H, CH<sub>2</sub> en 3) ; 4,1(m, 1H, CH en 11a) ; 1.98-2.03 (m, 3H, CH<sub>2</sub> en 2, CH en 1) ; 2,73 (m, 1H, CH en 1).

- **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75MHz) δ (ppm)**

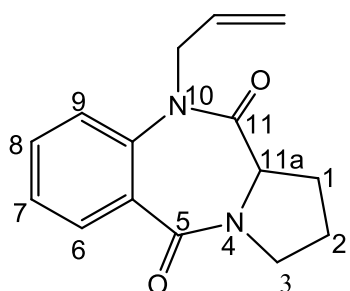
- 168.88(C=O) ; 165.08(C=O) ; 139.48 ; 131.01(C<sub>q</sub>Ar) ; 131.94 ; 130.27 ; 125.75 ; 122.25 (CH<sub>Ar</sub>) ; 26.64(C<sub>1</sub>) ; 23.84(C<sub>2</sub>) ; 46.55 (C<sub>3</sub>) ; 57.32 (C<sub>11a</sub>) ; 13.52(CH<sub>3</sub>) ; 43.74(N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>).

### II.2.3.1.1. Action de bromure d'allyle et de propargyle

#### Mode opératoire générale

A une solution de 10<sup>-2</sup> mole de noyau PBD dans 60ml de DMF, on ajoute 2.10<sup>-2</sup> mole d'agent alkylant (bromure d'allyle, de propargyle) ; 10<sup>-2</sup> mole de carbonate de potassium et 10<sup>-3</sup> mole de BTBA. Le mélange est agité pendant 48 heures à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu est repris avec 20ml de dichlorométhane. Les sels qui précipitent sont filtrés et le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé.

### Composé 4 :



formule brute :  $C_{15}H_{16}N_2O_2$   
Masse molaire : 256g/mol  
Rdt (%) : 91 %  
F (°C) : 114°C  
Rf : 0.51 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
Aspect physique : cristaux blancs

**4**

- **RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz)  $\delta$  (ppm)**

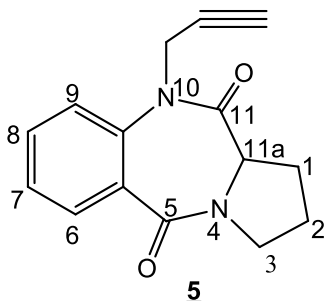
1,92(m, 3H, CH<sub>2</sub> en 2 et 1) ; 2,45(m, 1H, CH<sub>2</sub> en 1) ; 3,6(m, 2H, CH<sub>2</sub> en 3) ; 4,17(d, 1H, J=7,6Hz, CH en 11a) ; 4,5(AB, 2H, N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 5,1(m, 2H, =CH<sub>2</sub>) ; 5,8(m, 1H, -CH=) ; 7,3-7,76(m, 4H, Har)

- **RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 75MHz)  $\delta$  (ppm)**

23.8 (C<sub>2</sub>) ; 26.73 (C<sub>1</sub>) ; 46.69 (C<sub>3</sub>) ; 50.36 (N-CH<sub>2</sub>) ; 57.05(C<sub>11a</sub>).

164.58 (C=O) ; 169.43(C=O) ; 139.82, 130.57 (C<sub>q</sub>) ; 132.47, 130.02, 125.84, 123.04 (CH<sub>Ar</sub>) ; 130 (-CH=) ; 117 (=CH<sub>2</sub>).

### Composé 5 :



formule brute :  $C_{15}H_{14}N_2O_2$   
Masse molaire : 254g/mol  
Rdt (%) : 89 %  
F (°C) : 162 °C  
Rf : 0,44 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
Aspect physique : cristaux blancs

**5**

- **RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz)  $\delta$  (ppm)**

2.03(m, 3H, CH<sub>2</sub> en 2 et 1) ; 2.78(m, 1H, CH<sub>2</sub> en 1) ; 3.7(m, 2H, CH<sub>2</sub> en 3) ; 4,11(m, 1H, CH en 11a) ; 4.2-4.8(dd, J=2.46Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N<sub>10</sub>) ; 5,1(T, J=2.46Hz, 1H,  $\equiv$ CH) ; 7.28-7.96(m, 4H, Har)

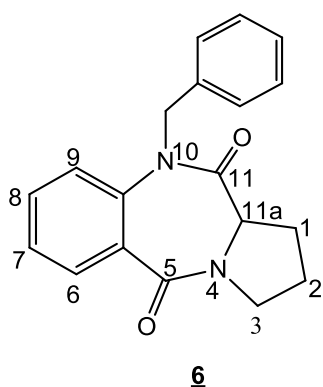
- **RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 75MHz)  $\delta$  (ppm)**

23.71 (C<sub>2</sub>) ; 26.68 (C<sub>1</sub>) ; 38.54 (C<sub>3</sub>) ; 46.78 (N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 57.23(C<sub>11a</sub>).

169.26 (C=O) ; 165.05(C=O) ; 139.46, 129.94 (C<sub>q</sub>) ; 132.22, 130.35, 126.09, 121.41 (CH<sub>Ar</sub>) ; 79.13 (C $\equiv$ ) ; 72.63 ( $\equiv$ CH).

### II.2.3.1.2. Action du chlorure de benzyle

A une solution de 0.2g ( $1.11 \cdot 10^{-3}$  mole) de PBD dans 25 ml de DMF, on ajoute 0.34g ( $2.45 \cdot 10^{-3}$  mole) de  $K_2CO_3$ , 0.03g ( $0.1 \cdot 10^{-3}$  mole) de BTBA et goutte à goutte 0.28ml ( $2.45 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de benzyle, le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (2/1)).



formule brute :  $C_{19}H_{18}N_2O_2$   
Masse molaire : 306g/mol  
Rdt (%) : 82 %  
F (°C) : 204 °C  
Rf : 0,54 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
Aspect physique : cristaux blancs

- **RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz)  $\delta$  (ppm)**

1,92-2(m, 3H, CH<sub>2</sub> en 2 et 1) ; 3,62(m, 1H, CH<sub>2</sub> en 1) ; 3,46(m, 2H, CH<sub>2</sub> en 3) ;  
4,27(d, 1H, J=7,6Hz, CH en 11a) ; 4,16(AB, 2H, N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 7-7,71(m, 9H, Har)

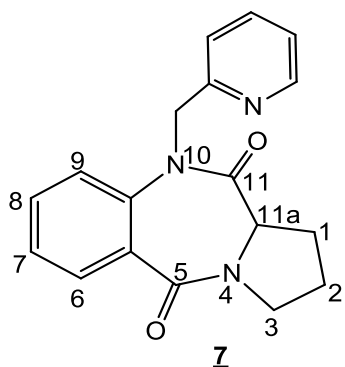
- **RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 75MHz)  $\delta$  (ppm)**

23.83(C<sub>2</sub>) ; 26.81 (C<sub>1</sub>) ; 46.68(C<sub>3</sub>) ; 50.62 (N-CH<sub>2</sub>) ; 57.06 (C<sub>11a</sub>).

164.59 (C=O) ; 169.99 (C=O) ; 139.54, 130.82, 137.72(C<sub>q</sub>) ; 132.44, 130.05, 128.95,  
127.44, 127.04, 125.94, 123.04 (CH<sub>Ar</sub>).

### II.2.3.1.3. Action du 2-(bromométhyl) pyridine

A une solution de 0.2g ( $1.11 \cdot 10^{-3}$  mole) de la PBD dans 25 ml de DMF on ajoute 0.61g ( $4.46 \cdot 10^{-3}$  mole) de  $K_2CO_3$ , 0.03g ( $0.1 \cdot 10^{-3}$  mole) de BTBA et 0.40g ( $2.45 \cdot 10^{-3}$  mole) de la 2-(bromométhyl) pyridine on porte le mélange réactionnel sous agitation magnétique à température ambiante pendant 48h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (2/1))



formule brute :  $C_{18}H_{17}N_3O_2$   
 Masse molaire : 307g/mol  
 Rdt (%) : 79 %  
 F (°C) : 155 °C  
 Rf : 0,22 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle (1/2))  
 Aspect physique : cristaux blancs

- **RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz)  $\delta$  (ppm)**

5.03-5.3 (m, 2H, N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 2-2.08 (m, 3H, CH<sub>2</sub> en 2 et 1) ; 2.74 (m, 1H, CH<sub>2</sub> en 1) ; 3.66-3.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub> en 3) ; 4.21-4.24 (m, 1H, CH en 11a) ; 7.16-8.57 (m, 8H, CHAr).

- **RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 75MHz)  $\delta$  (ppm)**

169.8(C=O) ; 165.4(C=O) ; 139.84 ; 156.6 ; 131.15(CqAr) ; 121.77 ; 122.31 ; 122.88 ; 125.88 ; 149.38 ; 136.76 ; 132.17 ; 130.15(CHAr) ; 54.71(N<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 26,75(C<sub>1</sub>) ; 23,79(C<sub>2</sub>) ; 46,57 (C<sub>3</sub>) ; 57.21 (C<sub>11a</sub>).



## CONCLUSION GENERALE

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire et qui a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, a pour objectif de synthétiser de nouveaux systèmes hétérocycliques qui peuvent présenter des activités pharmacologiques potentielles en utilisant le noyau PBD comme produit de départ.

Au cours de ce travail nous avons réalisé la synthèse de nouveaux dérivés de PBD N-substitué via des réactions d'alkylation par catalyse par transfert de phase. pour l'obtention des hétérocycles renfermant le système pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione alkylé en position 10, avec des rendements satisfaisants.

Ainsi nous avons engagé l'allylPBD, 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 pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En perspective d'avenir, nous envisagerons :

- Engager d'autres réactions de cycloaddition dipôlaire-1,3 avec les nitriles imines, l'azide...
- Faire des alkylations par d'autres composés aliphatiques dibromés
- étude de complexation avec différents métaux tels que : Cuivre, Zinc, ...
- Faire des activités biologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Jane C.-J. Chao, Mi-Duo Yuan, Pei-Yuan Chen, Shiaw-Wen Chien, *Journal of Nutritional Biochemistry* **13**, 653 (2002).
- [2] : Ana I.R.N.A. Barros, Fernando M. Nunes, Berta Gonçalves, Richard N. Bennett, Ana Paula Silva, *Food Chemistry* **128**, 165 (2011).
- [3] : G. Puerstinger, J. Paeshuyse, S. Heinrich, J.Mohr,N. Schraffl, E. De Clercq, J. Neyts, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17**, 5111 (2007).
- [4] : S.T. Chen, S.; G. Dost. (Merck) U.S. Patent **5**, 132, 216 (1992).
- [5] : W.A. Remers, the chemistry of Antitumors Antibiotics, Vol L2, 28. John Wiley (1988).
- [6] : R.P. Hertzberg, S.M. Hecht, V.I. Reynolds, I.J. Molneux, L.H. Hurley, *Biochemistry*, **25** : 1249 (1986).
- [7] : L.H. Hurley, T. Reck et D.E. Thurston, *Chem. Res. Toxicol*, **1** : 258 (1988).
- [8] : D.E. Thurston, D.S.Bose, *Chem. Rev*, **94** : 43 (1994).
- [9] : V. Kremery, A. Sefton, *Int. J. Antimicrob., Agents*, **14** : 99 (2000).
- [10] : D.E. Thurston, D.S. Bose, A.S. Thompson, *J. Org. Chem.*, **61** : 8144 (1996).
- [11] : M.S. Puvada, J.A. Hartley, T.C. Jenkins, *Nucleix Acids Research*, **21** : 3671 (1993).
- [12] : W. Leimgruber, A.D. Batcho et R.C. Czajkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** : 5641 (1965).
- [13] : D.E. Thurston, V.S. Murty, D.V. Langley et G.B. Jones, *Synthesis*, 80 (1990).
- [14] : S. Cheatham, D.E Thurston et L.H. Hyrley, *Biochemistry*, **25** : 3021 (1986).
- [15] : Z. Tazuka et T. Takaka, *J. antibiot*, **2** : 142 (1983).
- [16] : K. Arima, M. Kohsaka, G. Tamura, H. Imanaka et H. Sadai, *J. antibiot*, **8** : 437 (1972).
- [17] : T. Takenchi, M. Miyamoto, M. Ishizaka et H. Naganawa, *J. Antibiot*, **1** : 93 (1976).
- [18] : M.D. Tendler, S. Korman, *Nature*, **199** : 501 (1963).
- [19] : A. Kamal, G.S.K. Reddy, K.L. Reddy, *Tetrahedron Letters* 42, (39), 6969-6971 (2001).
- [20] : See review: Molina, P.; Vilaplana, *M.J. Synthesis*, 1197 (1994).
- [21] : Ardakan, M.N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, I* : 2501.197 (1983).
- [22] : A. Kamal, B.S.P. Reddy et B.S.N. Reddey, *Tetrahedron lett.*, **37** N° 13 : 2281 (1996).
- [23] : S.M. Courtney et D.E. Thurston, *Tetrahedron letters*, 34 : N° **33** : 5327 (1993).
- [24] : H. Kolbe, *J. Prakt. Chem.*, **138** : 467 (1984).
- [25] : W.B. Wright, H.J. Brabander, E.N. Greenblatt, *J. Med. Chem.*, **21** : 1087 (1978).
- [26] : N. Reed et V. Snieckus, *Tetrahedron lett.*, **28** : 6573 (1978).
- [27] : A.G. Schultz, P.M.C. Closkey et J.J. Court, *J. Am. Chem.*, **109** : 6493 (1987).
- [28] : A. Kamal et D.E. Thurston, *Tetrahedron lett.*, **30** : 6221 (1989).
- [29] : M.P. Foloppe, S. Rault et M. Robba, *Tetrahedron lett.*, **33** : 2803 (1992).
- [30] : A. Kamal, B.S Reddy, *Bio-org. Med. Lett* ; **1** : 159 (1991).
- [31] : A. Kamal, B.S.N. Reedy et G.S.K. Reedy, *Synlett*, **8** : 1251 (1999).
- [32] : Ishikura, M.; Mori, M.; Terashima, M.; Ban, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 741 (1982).
- [33] : Stefanic, G.; Artico, M.; Massa, S.; Corelli, F., *Synthesis*, 321 (1981).
- [34] : Thurston, D.E; Jones, G.B.; Davis, M.E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 874 (1990).
- [35] : A. Kamal, M.V. Rao, B.S. Reedy, *Chemistry of Heterocyclic compounds*, **34** N° 12 (1998).

- [36] : M. Chammache, K. Mouden, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, B. Garrigues, and M. Pierrot, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, vol. 178, no. 12, pp. 2597–2607 (2003).
- [37] : H. Benzeid, K. Khedid, S. Hassani, R. Charof, & E. M. Essassi. *International Journal of Agriculture and Biology*, 10(5), 541-545 (2008).
- [38] : M. Chammache, Y. K. Rodi, K. Misbahi, and E. M. Essassi, **12**, 27–31 (2013).
- [39] : D. Antonow and D. E. Thurston, *Chem. Rev.*, **111**, 4, 2815–2864 (2011).
- [40] : G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, and M. Letizia, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 565–571 (2002).
- [41] : René MILCENT, *Chimie Organique, Stéréochimie, entités réactives et réactions*, 1, Sept (2013. 2007).
- [42] : H. Camp, J. Derk, *Handbook of Am. Chem. Soc.*, **31** (2001).
- [43] : K. R. Grant, X. Yushi, C.K. Swan, A.S. Nickel Andrew, *Synth Commun.*, **30**, 4093 (2001).
- [44] : J. M. Muchowski and P. H. Nelson. *Tetrahedron Lett.*, 21, 48, 4585–4588 (1980).
- [45] : J. Tatsugi, K. Ikuma, and Y. Izawa ; *Heterocycles*, 1, 43, 7–10 (1996).
- [46] : R. Huisgen, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, 2, 11, 633–645 (1963).
- [47] : A. Padwa, *1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry*, vol. 1. Wiley-Interscience (1984).
- [48] : M. Harika ; Mémoire de maîtrise Département de chimie. Montréal (1999).
- [49] : Y. Xiang, R. Schinazi et K. Zhao, *J. org chem*, 62, 88- 92 (1997).
- [50] : J. Jung, S. Jung et H. Koh, *European J. Med. Chem*, 42, 1048 (2007).
- [51] : L. Domingo, J .Aurell, R. Jalal, M. Esszffar, *J.Mol. Str. Theochem*, 942, 26-31 (2010).
- [52] : a-C.Grundmann et J.M.Dean, *The Journal of Organic Chemistry*, 30, 2809 (1965).  
 b-C.Grundmann et J.M.Dean, *Angew. Chem. Forsh*, 76, 682 (1964).  
 c-C.Grundmann, *Fortsch, Chem. Forsch.*, 7, 62 (1966).
- [53] : R. Huisgen, *Angew Chem.*, 75, 751 (1963).