

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BZD	Benzodiazépine
BTBA	Bromure de tétra n-butyl ammonium
Bn	Benzyle
CTP	Catalyse par transfert de phase
CDCl ₃	Chloroforme deutérié
CNS	Système nerveux centrale
Cq	Carbone quaternaire
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DEPT	Augmentation sans déformation par transfert de polarisation (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) carbodiimide
DMF-DMA	Diméthylformamide Diméthylacétal
d	doublet
dd	doublet dédoublet
Et ₃ N	Triéthylamine
EDC	éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
H-Ar	Proton aromatique
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
Hz	Hertz
HF	tetrahydrofurane
J	Constante de couplage (Hz)
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
LHMDS	Lithium hexaméthylidisilazide
m/z	Rapport masse/charge
M	multiplet
Me	Méthyle
NMM	N-méthylmorpholine
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
PDC	Dichromate de pyridinium
q	Quadruplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayon X
s	Singulet
T t	Triplet
THF	Tetrahydrofurane
TEA	Triéthylamine
TMS	Tétraméthylsilane
Ts	p-toluènesulfonyl
TBAF	Fluorure de tetrabutylammonium
TESOTf	Triéthylsilyl trifluoréthane sulfonate
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Δ	Chauffage
δ	Déplacement chimique

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les benzodiazépines (BZD) sont classées parmi les médicaments connus par leur remarquable activité sur le système nerveux central (CNS) [1]. Jusqu'à présent, elles sont parmi les produits psychotropes les plus prescrits [2]. Toutes les BZD, anxiolytiques ou hypnotiques qu'elles soient, possèdent, à des degrés divers, les mêmes propriétés pharmacologiques : anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes.

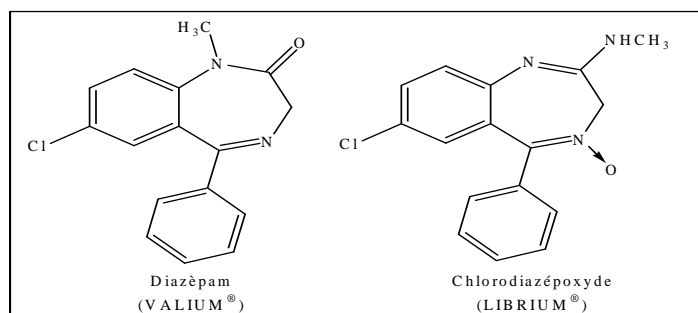
Le premier composé benzodiazépine fut découvert de manière fortuite par le scientifique australien "Léo Sternbach" chercheur de laboratoire Hoffmann-La Roche en 1954 : le Chlordiazépoxyde [1] (figure 1) qui l'abandonna, n'y ayant trouvé aucune utilité.

A la suite de la redécouverte de ce composé par un assistant Earl Reader, il en étudia les vertus tranquillisantes. C'est dans ce contexte que Lowell Randall a mis en évidence, en Avril 1957, ses propriétés sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et souligna d'emblée son excellente tolérance.

Un brevet fut déposé en Mai 1958 pour un médicament qui allait devenir l'un des immenses succès commerciaux dans toute l'histoire de l'industrie pharmaceutique : le Librium®.

En 1963, le Diazépam (Valium®) [3] (figure 1) le plus connue des benzodiazépines fait son apparition à la suite duquel de nombreuses benzodiazépines seront mises sur le marché. Les diverses propriétés, et les nombreuses utilisations des benzodiazépines leur ont garanti un fort succès, malgré les effets secondaires, la dépendance, tolérance, ainsi que des troubles de mémoire ou une somnolence pour éviter le traumatisme de certaines opérations.

Figure 1



Dans les années qui suivent, d'autres benzodiazépines furent commercialisées, qui sont encore prescrites actuellement : (TEMESTA®, NOCTRAN 10®, TEXOMIL® ...) (figure 2).

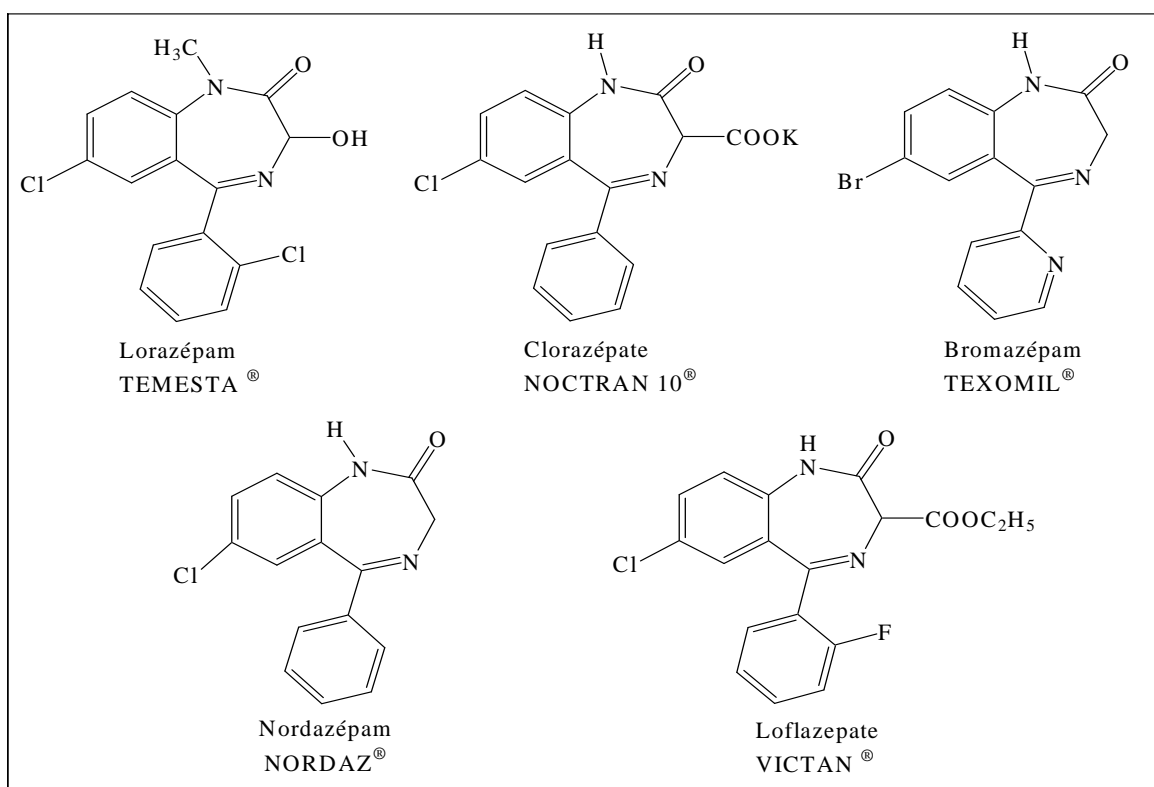


Figure 2 : principe actif de quelques 1,4-benzodiazépines

L'activité pharmacologique des Benzodiazépines dépend de la substitution sur l'un des trois cycles A, B, C de la structure de base (figure 3 et 4) [4], [5] :

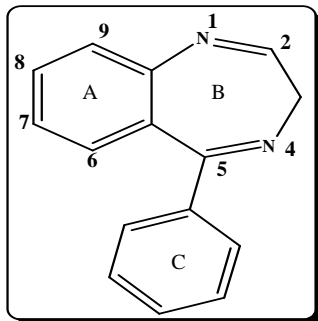


Figure 3

-Le cycle A peut être aromatique ou hétéroatomique. Vraisemblablement la nécessité du caractère aromatique est due à la fixation par Π -stacking des benzodiazépines sur un acide aminé aromatique du récepteur. Les substituants portés, par ce noyau, sont toujours électro-attracteurs (NO_2 , CN, N, CF_3 , Br et surtout Cl) en position 7 qui induisent la plus forte activité. Plus le substituant est électronégatif, plus la molécule est active. La substitution d'un chlore (Cl) confère à la BZD une activité anxiolytique (Témazépam -NORMISSON®) - la substitution d'un NO_2 confère une activité hypnotique (Nitrazépam-MOGADON®). Ainsi, la substitution du cycle benzénique en 7 conditionne la puissance et la nature de l'activité des BZD [6]. En général, la substitution en position 6, 8 et 9 diminue le pouvoir anxiolytique.

-Au niveau du Cycle B heptagonal : en position 1 l'azote peut être non substitué ou porté un groupe méthyle. En position 2 un groupe électro-attracteur est nécessaire, la plupart du temps ce dernier est une fonction carbonylée, ce qui donne lieu à une fonction amide (Diazépam -VALIUM®). Dans certains cas un groupe CH_2 peut être présent en position 2. Enfin l'adjonction des cycles supplémentaires est à la base de l'apparition des BZDs qui sont disponibles sur le marché : les Imidazo-benzodiazépines (Loprazolam - HAVLANE®), les Triazolo-benzodiazépines (Estazolam - NUCTALON® et Triazolam -HALCION®).

En position 3, très souvent un CH_2 est présent, mais une substitution est possible, soit par un OH (Témazépam - NORMISON®) soit par un COOH (Lormétazépam - NOCTAMIDE®), il y a alors formation d'un carbone asymétrique.

L'hydroxyle en 3 et la fonction carboxylique peuvent former des sels (Clorazépate, Lorazépate) hydrosolubles. Le remplacement du CH_2 par une imine (déplacement de l'azote) a été réalisé dans le Clobazam sans perturber l'activité anxiolytique.

L'atome d'azote en 4 est presque toujours une imine mais, parfois un oxyde d'amine Chlordiazépoxide - LIBRIUM®).

En position 5 un phényle est obligatoire mais, s'il est substitué il ne peut être qu'en position ortho par un halogène. On a remarqué que ce cycle en 5 n'est pas nécessaire à l'activité (liaison sur le récepteur) mais, il participe à la lipophilie et à la conformation de la molécule.

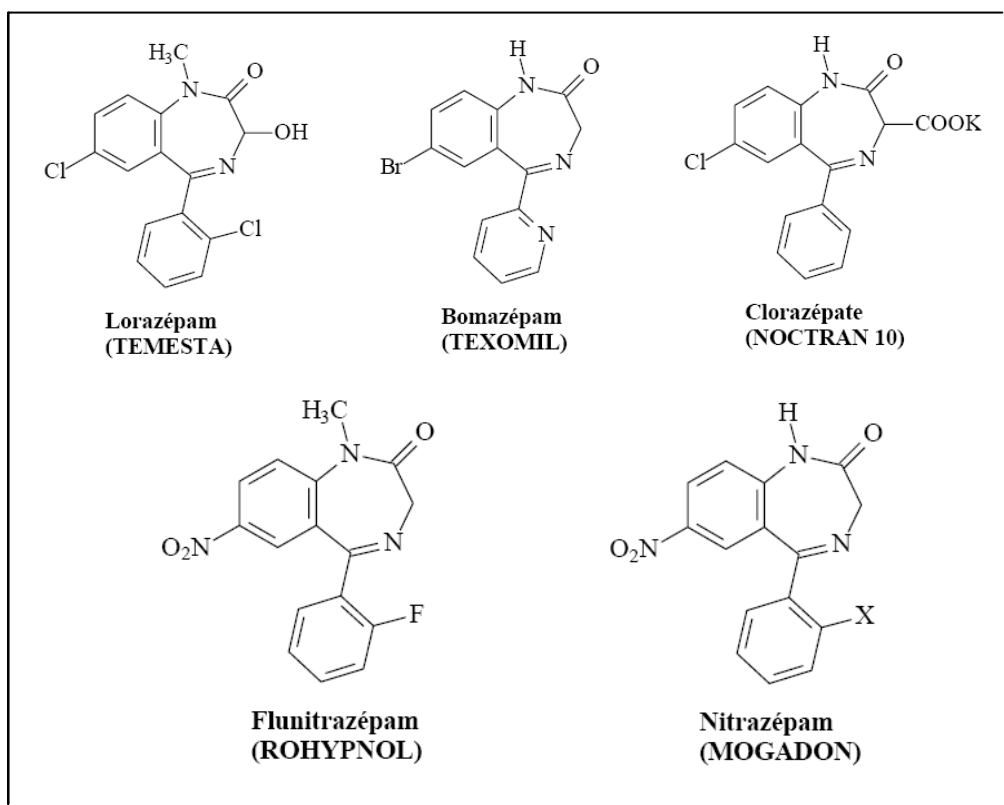


Figure 4

Par analogie aux 1,4-benzodiazépines, leurs isomères de position, les 1,5-benzodiazépines ont montré également des vertus pharmacologiques potentielles dans le domaine des psychosédatifs, à titre d'exemple la 7-chloro-1-phényl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione connue sous le nom de l'Urbanyl. Ses propriétés thérapeutiques semblent du même ordre de grandeur que celles du diazépam et de l'oxazépam.

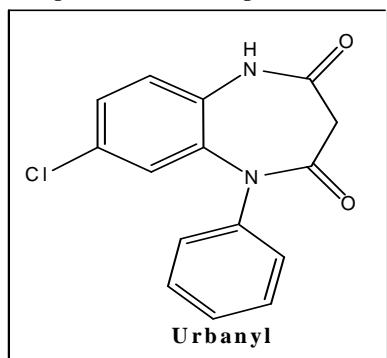


Figure 5

La zone d'intérêt biologique des 1,5-benzodiazépines [7] est étendue à diverses maladies telles que le cancer [8], l'infection virale [9] et les désordres cardio-vasculaires [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 telles que les Cholécystokinines CCKA et CCKB [11], enzymes interleukines ICE [12] et inhibiteurs de potassium [10] (figure 6).

Figure 6

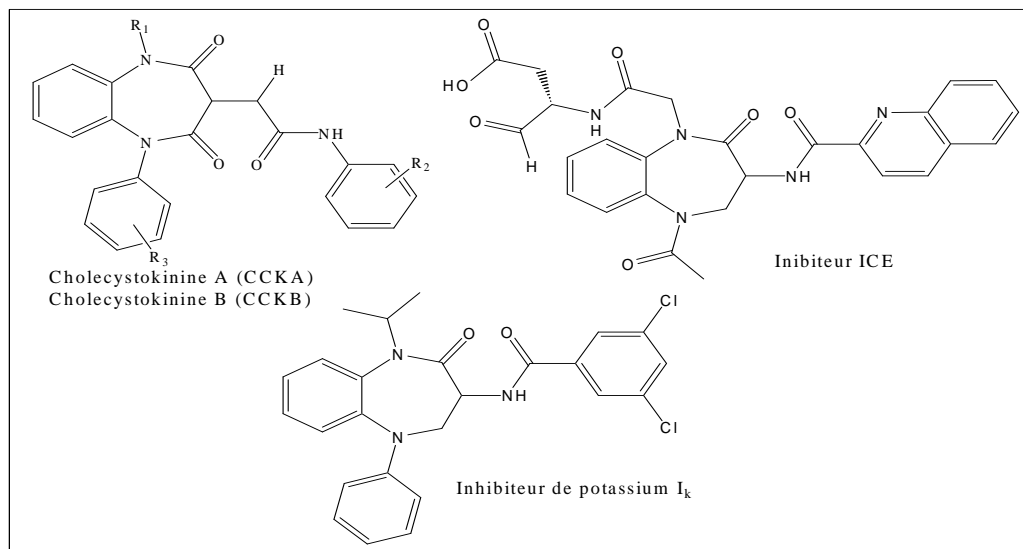
Notre travail sera donc présenté en deux chapitres :

Le premier portera sur la synthèse de nouveaux hétérocycles en série des 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 1,5 en utilisant des réactifs de choix, et on achevera ce chapitre par une étude théorique et expérimentale de ces types de molécules.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par alkylation par le diméthylformamidine-diméthylacétal DMF-DMA à partir de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione et on terminera cette partie par une étude théorique et expérimentale de cette molécule.

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

On finira ce manuscrit 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.

Chapitre I

Nouveau hétérocycle en série des 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4- diones fonctionnalisées en positions 1,5 et 3

I. 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 [3] antivirales et inhibitrices de l'HIV-1[4].

A titre d'exemple, on peut citer le 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione le plus connu sous le nom de Clobazam qui est utilisé pour ses activités sédatives et tranquillisantes [5], et le 7-nitro-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one connu sous le nom de Nitrazépam qui est prescrit comme hypnotique.

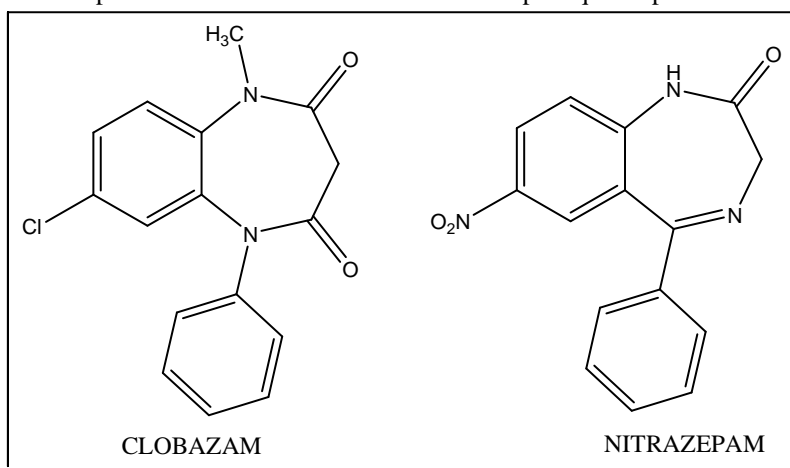


Figure 7

La structure générale des benzodiazépines présente deux cycles : un cycle benzénique accolé à un cycle à sept chaînons contenant deux atomes d'azotes.

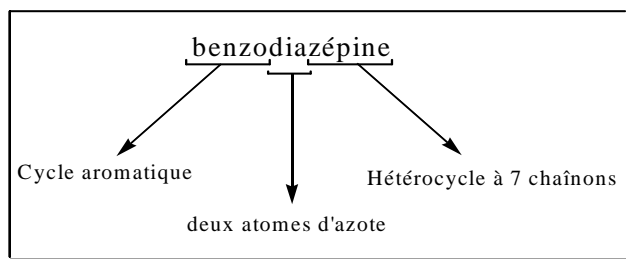


Figure8

Dans ce chapitre, avant de donner les différentes étapes de synthèse de nouvelles 1,5-benzodiazépines pouvant présenter des propriétés pharmaceutiques potentielles, nous présenterons une mise au point bibliographique pour la synthèse de quelques dérivés des 1,5-benzodiazépines.

I. Partie bibliographique :

Les premiers travaux sur la synthèse des 1,5-benzodiazépinones ont été décrits pour la première fois en 1959 par Kallischnigg et coll. [5], sa formation est réalisée par condensation

de l'orthophénylènediamine et des céto-esters commerciaux **1**, la réaction conduit aux produits **2** attendu avec un bon rendement (Schéma1).

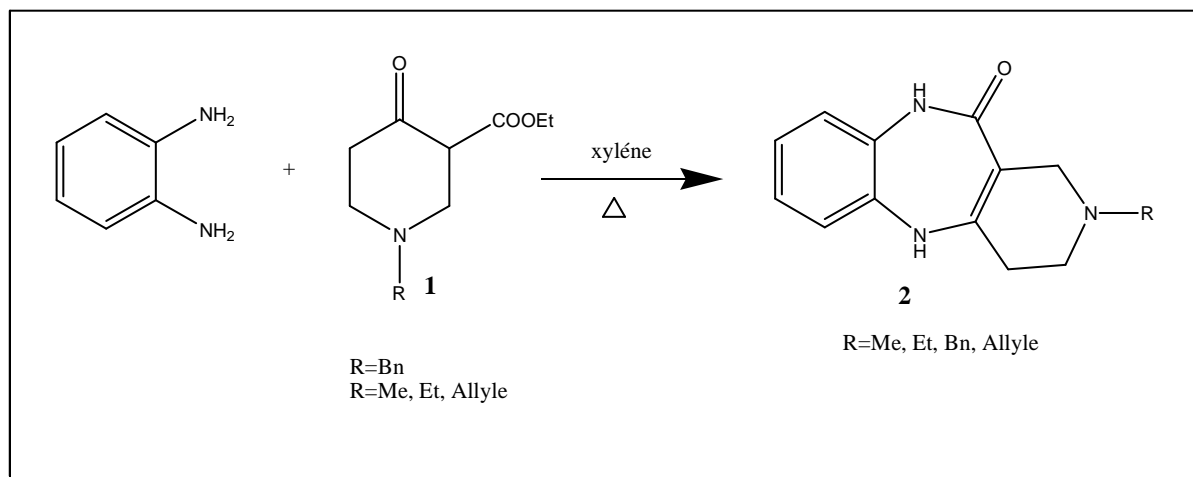


Schéma 1

Dans la littérature, nous avons aussi mis l'accent sur la condensation de l'orthophénylènediamine avec un β -cétoester. Ainsi, J. Davoll [5] a rapporté que la réaction de l'orthophénylènediamine à chaud, dans le xylène et l'acétylacétate d'éthyle, conduit principalement à la 1,5-benzodiazépine-2-one **5**, ce composé est obtenu par cyclisation du crotoniate **4** en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium. Le mécanisme de cyclisation directe a été expliqué par la formation des intermédiaires hydroxylés **3** qui se cyclisent par élimination des molécules d'eau et d'éthanol (Schéma 2).

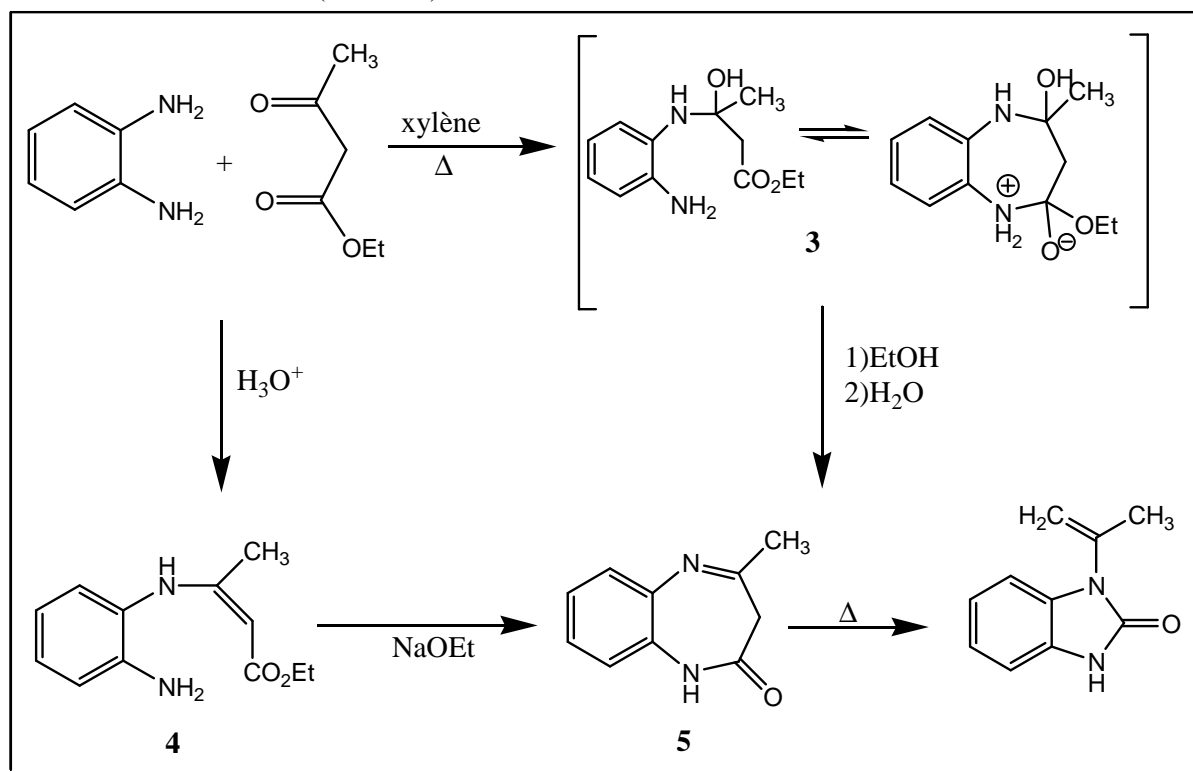


Schéma 2

Avec un souci de préparer de nouvelles 1,5-benzodiazépines, T. S. Chemilenko et coll. [6] se sont intéressés notamment à la condensation de l'orthophénylènediamine présentant une substitution sur le noyau aromatique avec un β -cétoester. La réaction conduit à un mélange de deux 1,5-benzodiazépines **6** et **7** résultant des deux sens possibles de cette condensation (Schéma3).

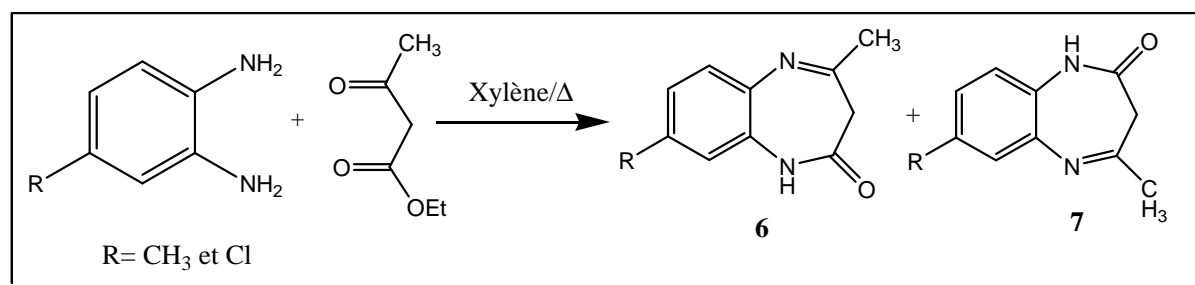


Schéma 3

Par ailleurs, Y. Ma et coll. [10] ont isolé une variété des 1,5-benzodiazépines **10** avec de bons rendements en réalisant la condensation de l'orthophénylènediamine monosubstitué **8** avec une cétone α - β éthylénique différents substitués **9** dans le tétrahydrofurane en présence de TiCl₄/Samarium

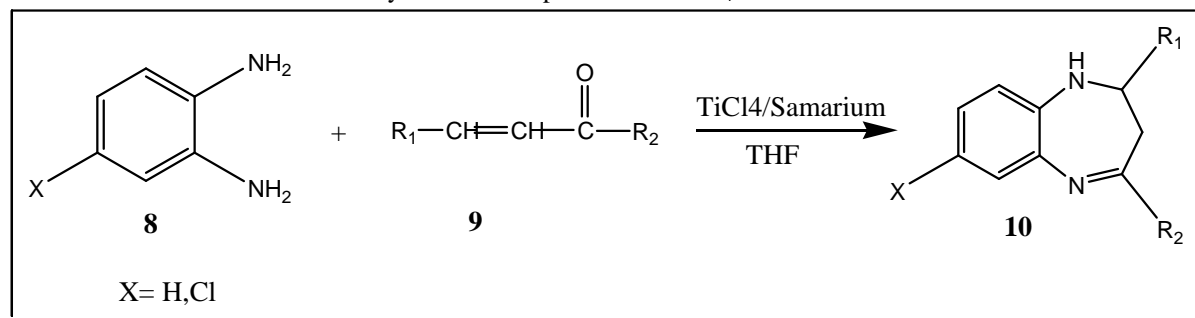


Schéma 4

D'autres auteurs ont montré qu'on pouvait obtenir la 1,5-benzodiazépine **12** par simple condensation de l'orthophénylènediamine avec deux équivalents d'acétone [11]. La réaction conduit au produit attendu avec un excellent rendement

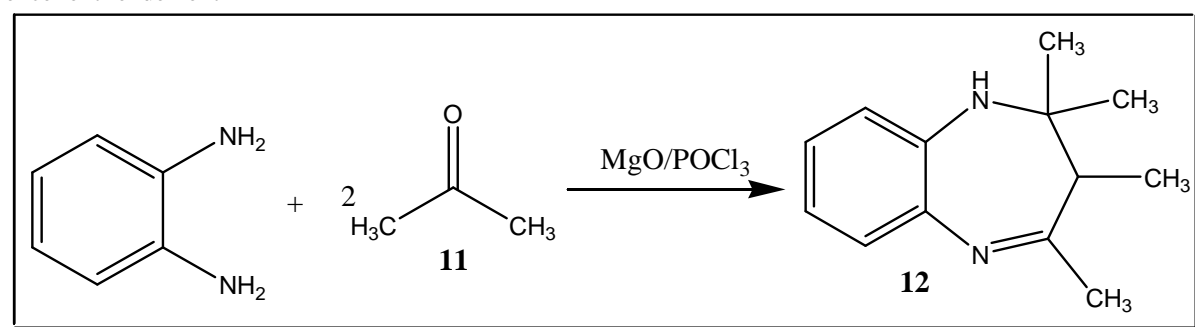


Schéma 5

Une nouvelle méthode très économique [12], a été adoptée mettant en jeu des divers cétones sur l'orthophénylènediamine dans un système catalytique recyclable tel que l'oxyde de Zirconium, cette méthodologie a permis d'accéder aux plusieurs 1,5-benzodiazépines avec une excellente activité catalytique dont le rendement dépasse 90%.

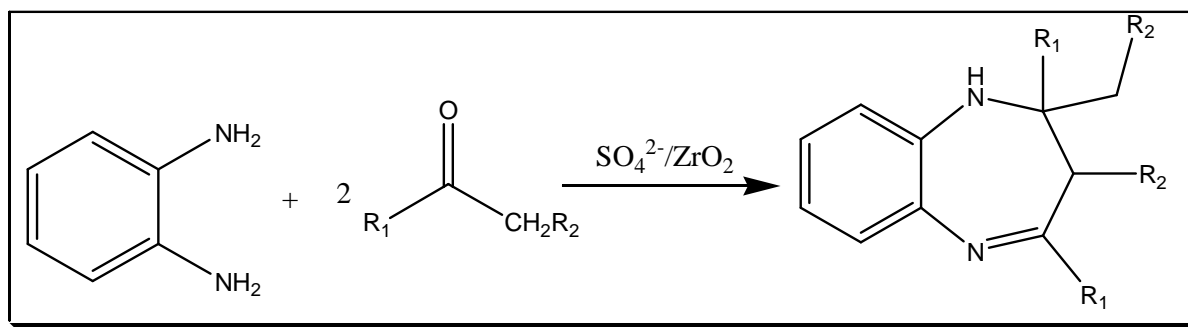


Schéma 6

D'une façon comparable et en changeant simplement le système catalytique par le Triflate de Scandium, il a été possible de faire réagir des cétones avec le même orthophénylènediamine pour aboutir aux différentes 1,5-benzodiazépines [13].

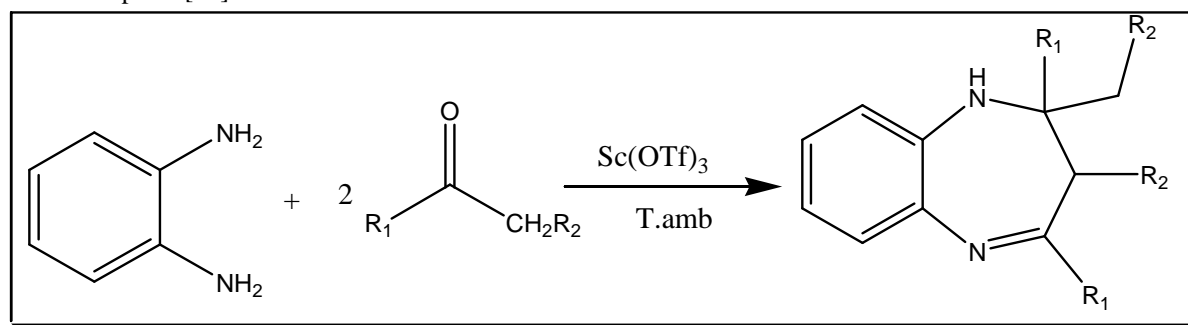


Schéma 7

K. J. Hwang [6] a synthétisé le 7,8-Dichloro-6-Nitro-1H-1,5-Benzodiazépine-2,4-(3H, 5H)-dione **14** à partir de la condensation de 4,5-dichloro-2-nitroaniline **13** avec le chlorure d'éthyl malonyle. Le (schéma 8) ci-dessous montre les étapes de cette réaction.

Cette nouvelle benzodiazépine **14** présente une activité biologique très intéressante comme récepteur antagoniste potentiel NMDA (ionotropic N-methyl-D-aspartate) de site glycine.

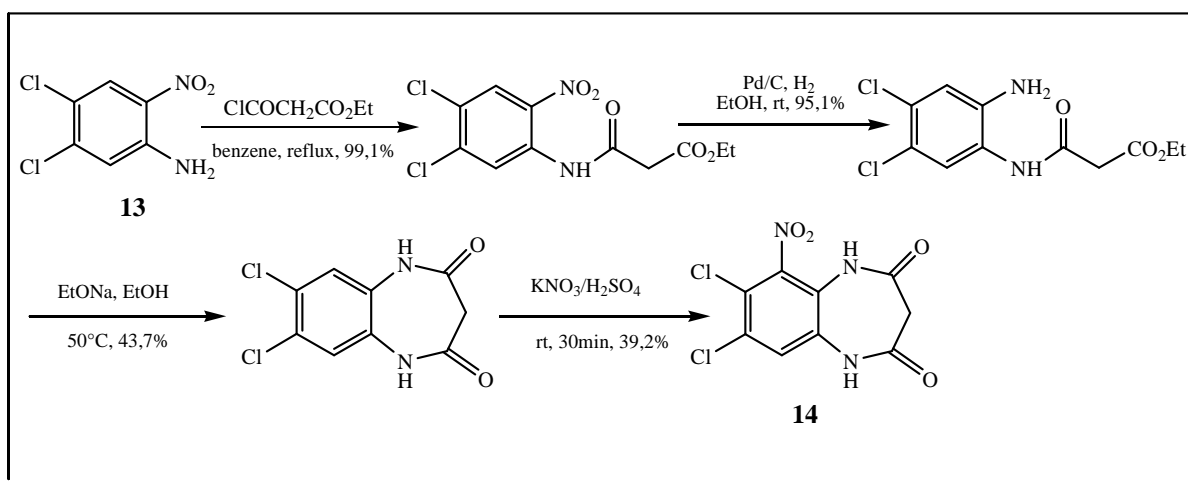


Schéma 8

Par la suite, d'autres auteurs, R. Achour et coll. [7] ont examiné la condensation de l'orthophénylènediamine disubstituée en position 4 et 5 par deux méthyles avec différents β -céto-esters. La réaction est conduite dans le xylène à chaud, abouti aux composés **16** (Schéma 9).

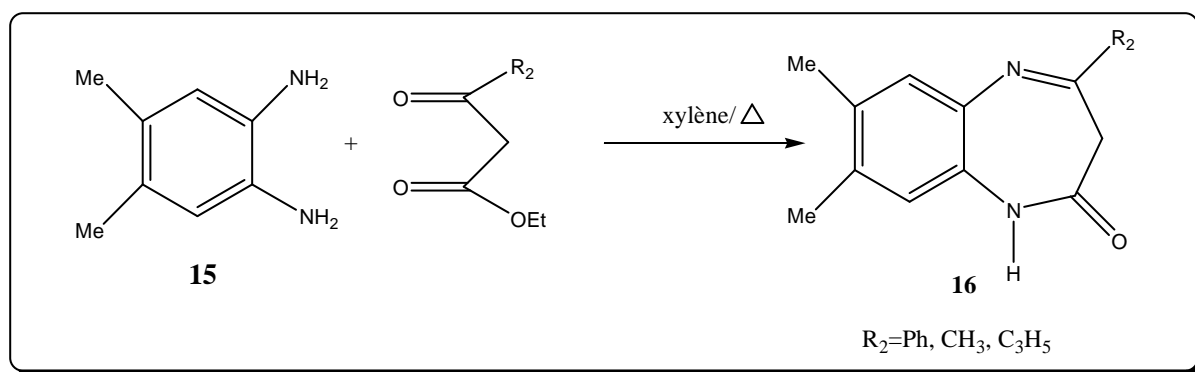


Schéma 9

B. D. Puodziunaite et coll. [8] ont réussi à isoler une variété des imidazo-1,5-benzodiazépinones qui sont des isomères de position des TIBO (4, 5, 6, 7-tetrahydro-5-méthylimidazo [4, 5, l, k]-1,4-benzodiazépin-2-one) **17**, **18** (schéma 10). Ces composés se sont révélés d'une activité anti HIV considérable.

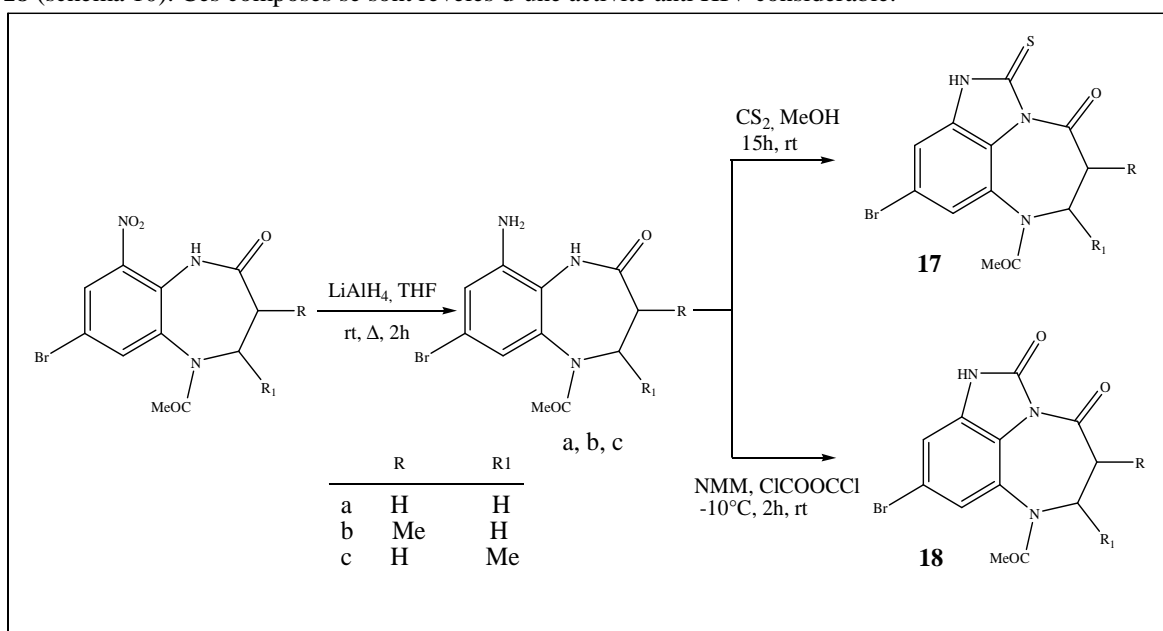


Schéma 10

Par ailleurs, Giovanni Curotto et coll. [9] ont synthétisé de nouveaux dérivés 1,5-benzodiazépine-2,4-dione à partir d'une diamine et le dichloro phényl-hydrazomalonique, ce composé va être réduit en amine avec le zinc dans l'acide acétique le produit final **19** est obtenu après une réaction avec le phénylisocyanate (Schéma 11).

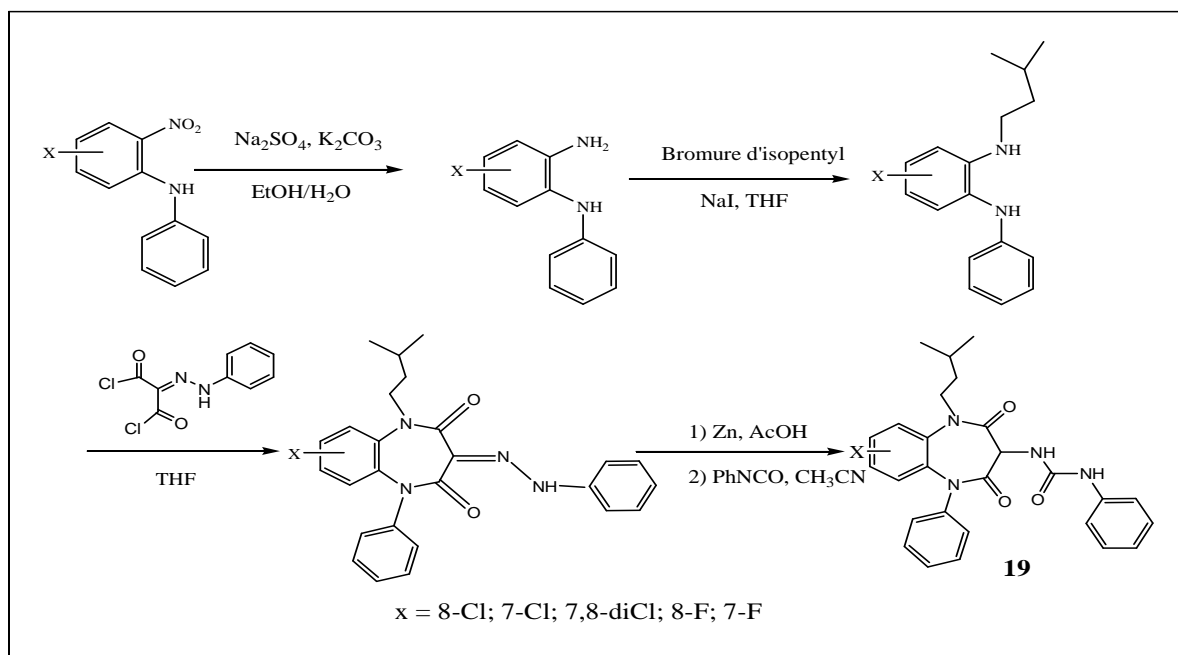


Schéma 11

En effet, G. Curotto et coll. [10] ont proposé une nouvelle méthode pour la résolution racémique de N-(1,5-benzodiazépin-3-yl)-N'-arylureas **23** qui est un récepteur antagoniste non peptidique CCK-B (cholecystokinine B).

La méthode basée sur la réaction entre 3-amino-1,5-benzodiazépine **20** et l'auxiliaire chiral (S)-(+)-2-(4-toluenesulfonyloxy)-phénylacétique acide méthyl ester **21** conduit à la formation de deux diastérisomères **22**, **23** séparables par chromatographie, ces derniers ont été traités par une simple hydrogénation aboutit aux (+)-**20**, (-)-**20** avec un bon excès diastérisomérique (Schéma12).

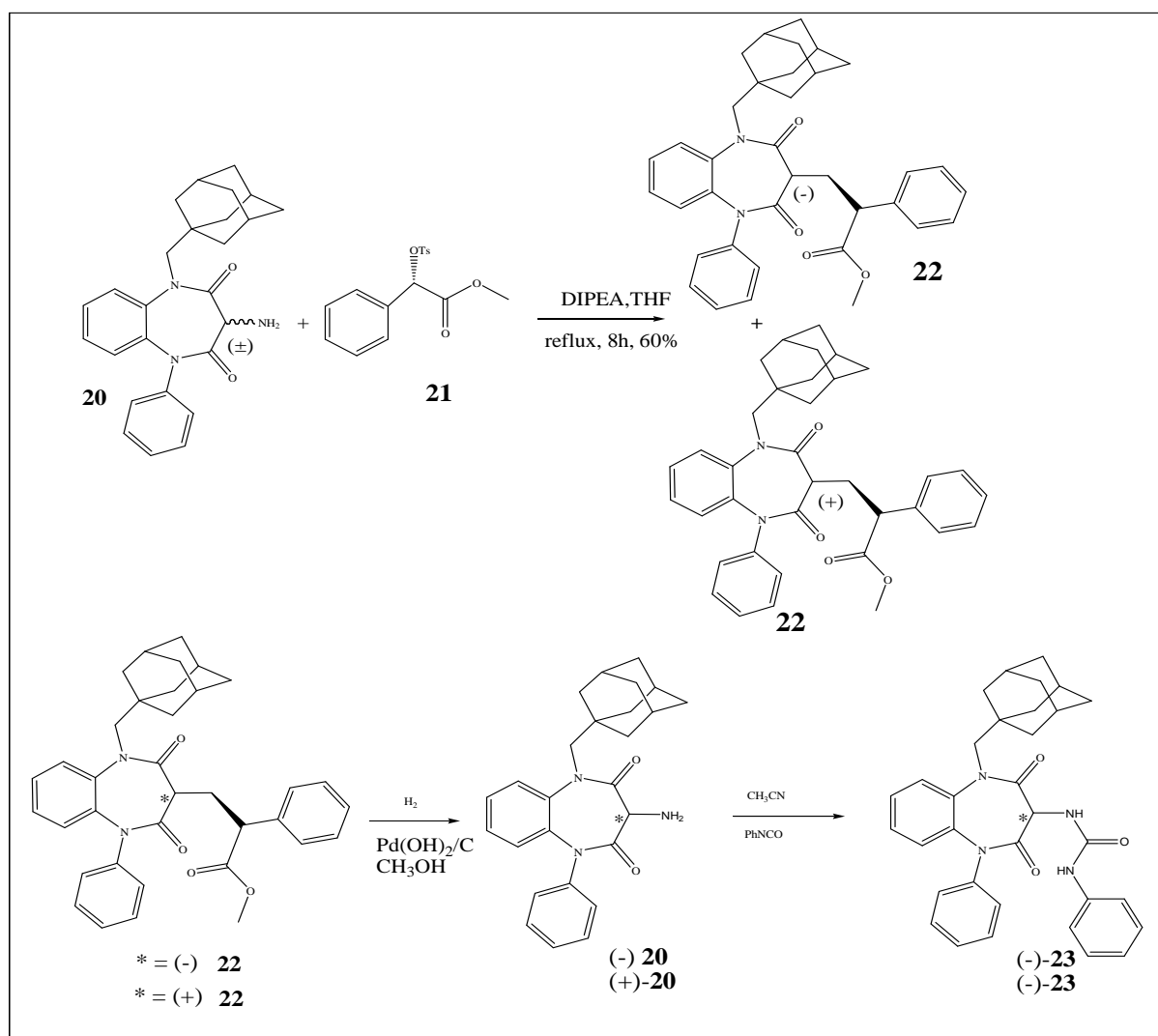


Schéma 12

G. Finizia et coll. [11] ont synthétisé des 1,5-benzodiazépines-2,4-diones **24** substituées en N₁ et N₅ par des groupements volumineux. Ces composés sont des antagonistes CCK-B et CCK-A très puissants (Schéma13).

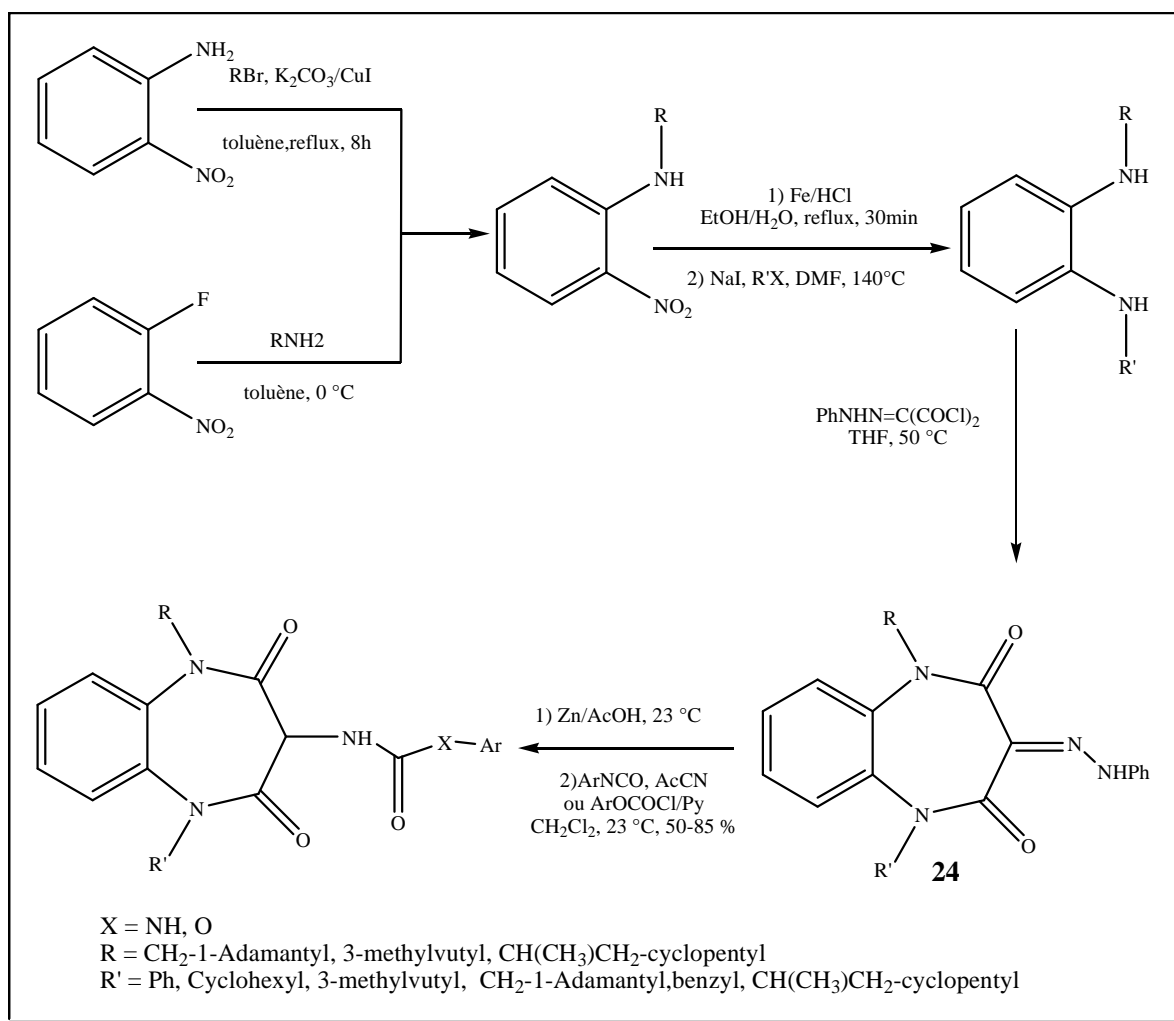


Schéma 13

S. Hagishita et coll. [12] ont réalisé la synthèse des dérivés 2,4-dioxo-1,5-benzodiazépines **25** présentant un plan de symétrie, à partir de la condensation de l'orthophénylènediamine avec la diéthyliminomalonate dans le méthoxide de sodium à chaud. Le schéma 14 résume les étapes de cette réaction.

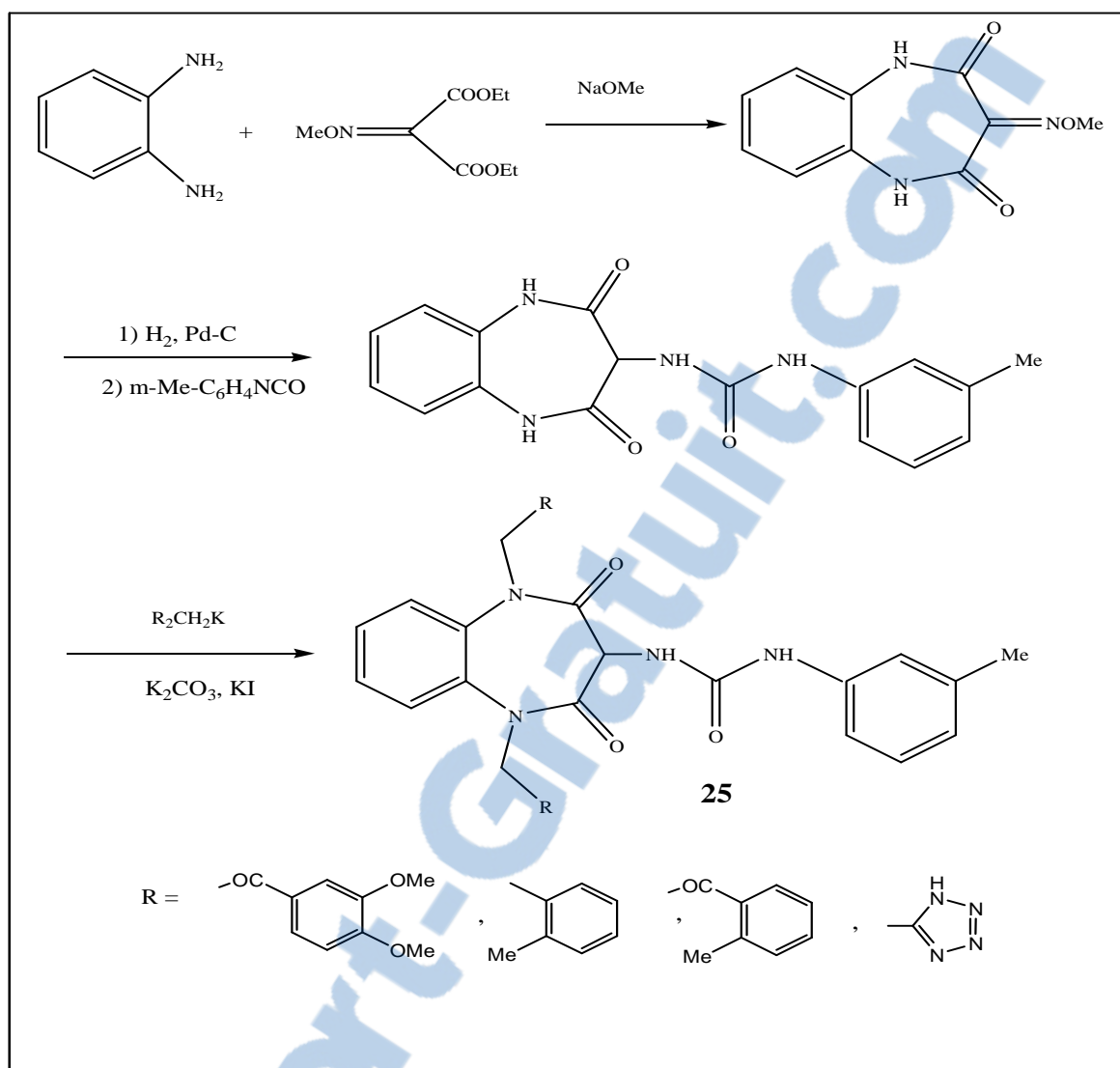


Schéma 14

Ainsi G. L. Araldi et coll. [13] ont réalisé la synthèse de I-(1-adamantylméthyl)-3-arylureido-5-[2-(R)-Amino-3-hydroxypropyl]-2,4-dioxo-1, 5-benzodiazepine **27**, à partir de 2-nitroaniline **26** comme produit de départ. Ils ont aussi réussi à isoler le composé **27** par une simple séparation des diastérisomère par chromatographie, le schéma 21 résume les étapes de cette synthèse.

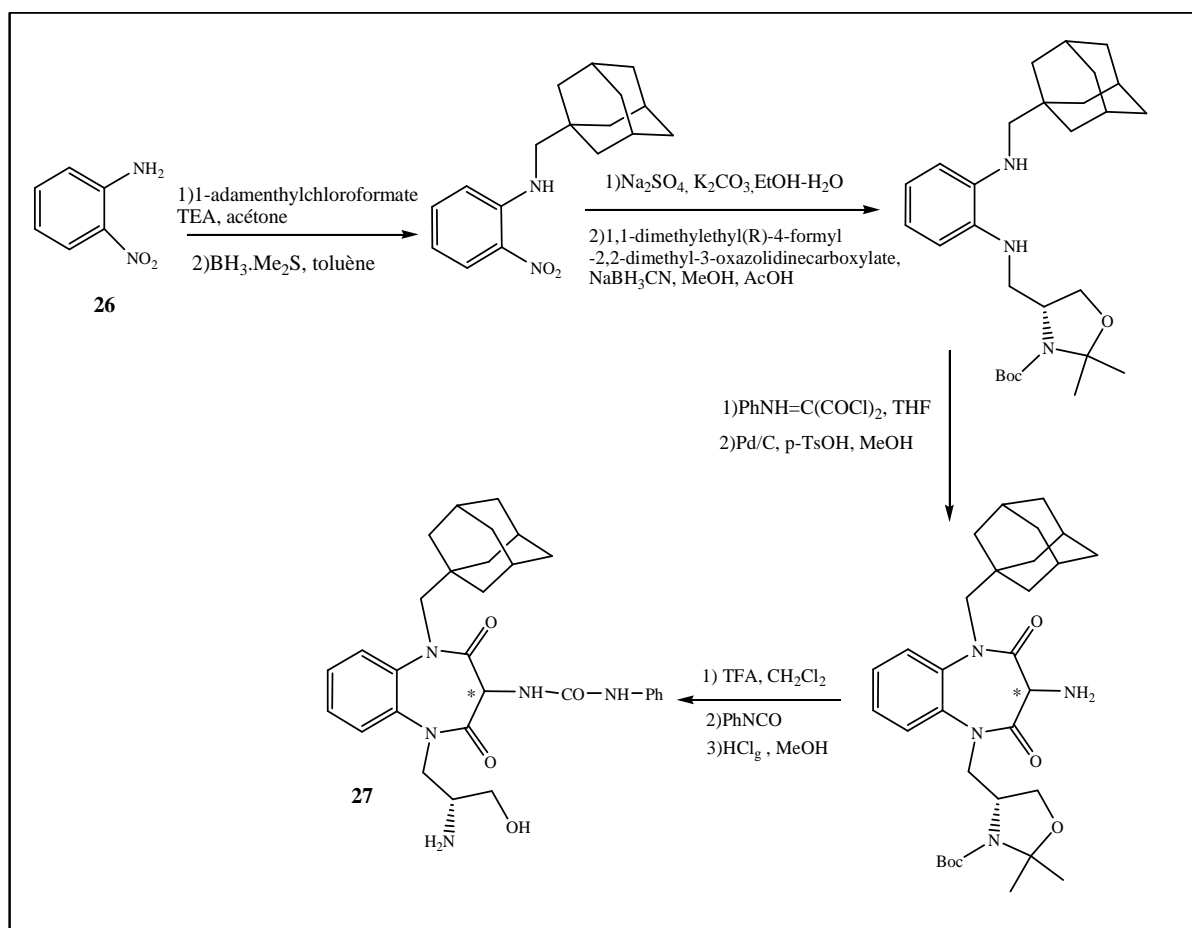


Schéma 15

M. Di Braccio et coll. [14] ont obtenu, par condensation de l'acide 2-méthylemalonique **28** traité par un excès de PCl_5 avec le 2-nitroaniline **29**, le 1H-1,5-benzodiazépine-2,4(3H, 5H) diones **30**, ce dernier à été traité par le réactif de lawesson conduit finalement aux composés tricycliques tels que les dérivés bis [1, 2,3] triazolo [1,5] benzodiazépine **31** (Schéma 16).

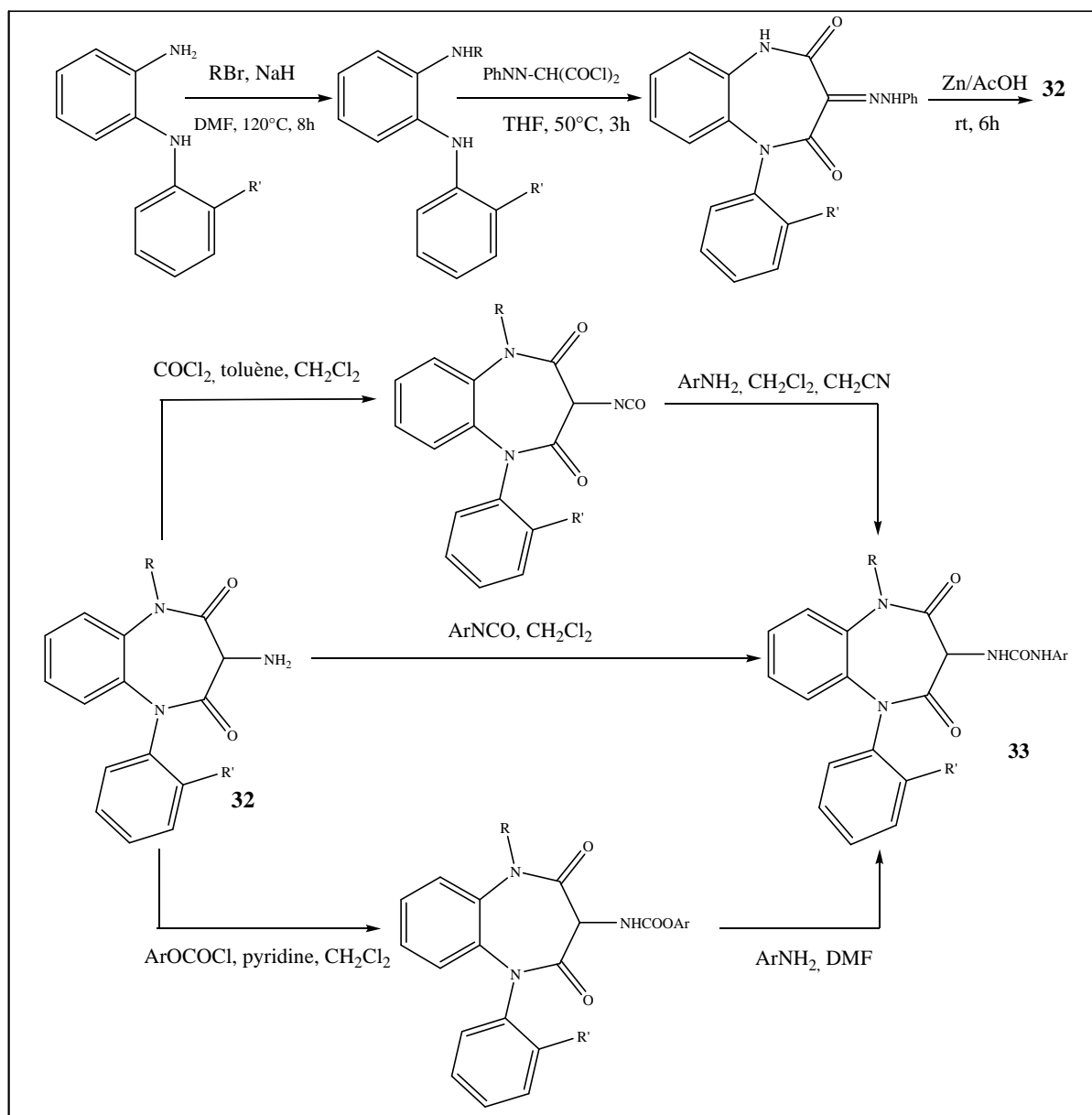
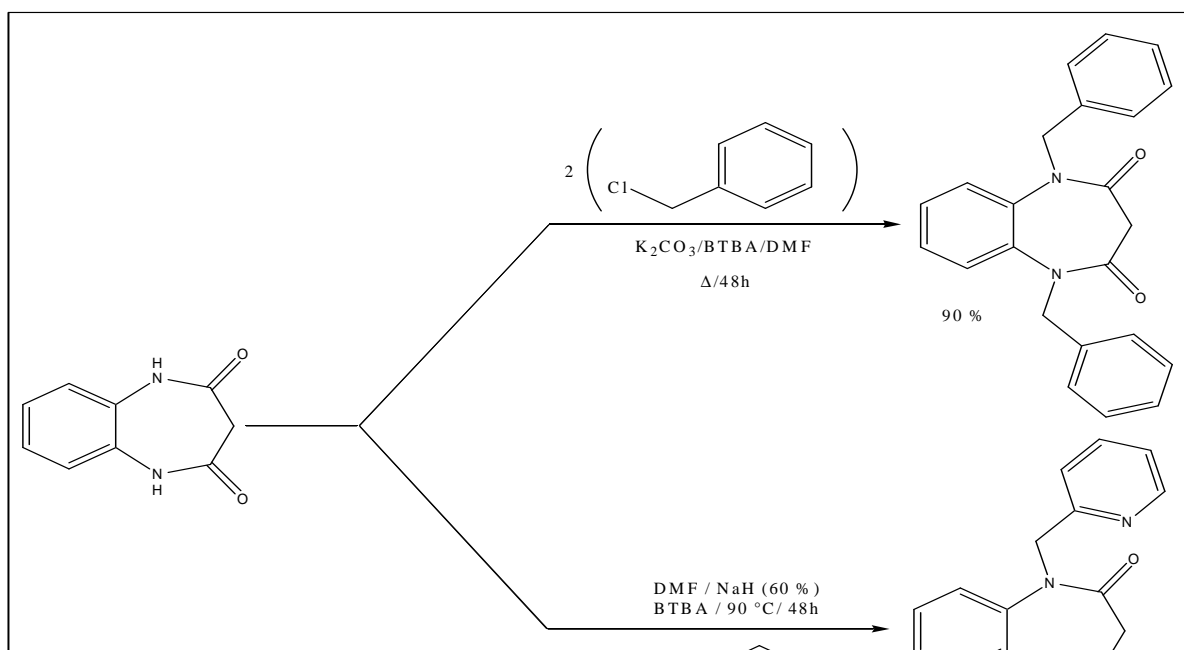


Schéma 17

Récemment, I.C. Alaoui [16] a synthétisé une série de nouvelles 1,5-benzodiazépine-2,4-diones fonctionnalisées en position 1 et 5 (Schéma 18).



II. Partie théorique :

III.1 Synthèse de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant les réactions de cyclisation au moyen de l'orthophénylènediamine. On peut citer à titre d'exemple : les travaux réalisés par E. M. Essassi et al. [17] dans lesquels ils ont synthétisé la 1,5-benzodiazépine 2,4-dione à partir de la condensation de l'orthophénylènediamine avec l'acide malonique sous un chauffage modéré, dans une solution d'acide chlorhydrique 4 N.

Dans notre cas, nous avons synthétisé la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione à partir de la 4-chloro-orthophénylènediamine avec l'acide malonique dans une solution d'acide chlorhydrique 2N.

Les résultats de cette réaction dépendent strictement aux conditions expérimentales telles que les quantités stœchiométriques des réactifs, la durée de la réaction et le pH du milieu réactionnel.

La réaction présente les avantages d'être facile à mettre en œuvre, avec excellent rendement et un produit de départ moins coûteux.

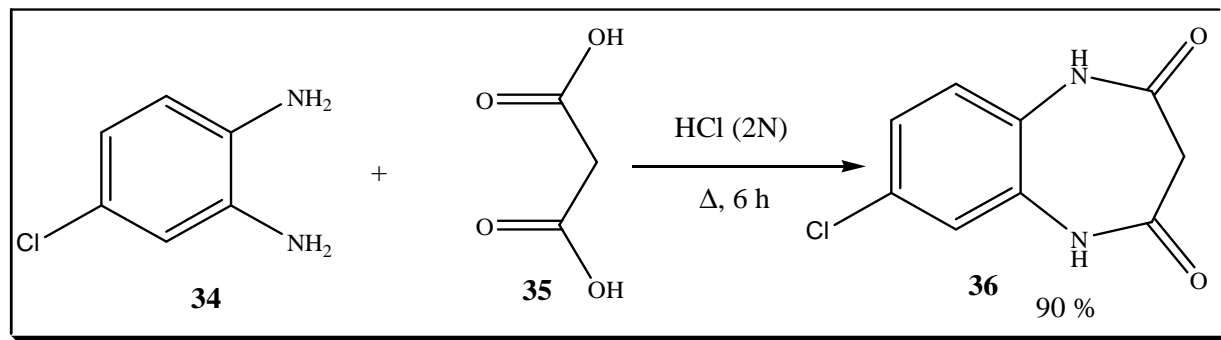


Schéma 19

III.2 Réactivité de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

La 1,5-benzodiazépine-2,4-dione présente trois sites susceptibles d'être alkylés, Les deux azotes 1 et 5 de la fonction lactame, et le carbone du groupement méthylène en position 3. Les réactions d'alkylation dans les conditions de CTP (schéma 20, 22), se sont révélées avantageuses par rapport à celles réalisées dans un système homogène, si l'on considère les aspects pratiques et économiques : rapidité d'exécution car le procédé peut passer en continu par régénération de catalyseur, gain d'énergie puisque les réactions peuvent être réalisées à température ordinaire et les produits obtenus sont isolés avec un bon rendement.

➤ Mécanisme de catalyse par transfert de phase :

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

- 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 la 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 [20]:

- Formation de l'anion à l'interface de la base :

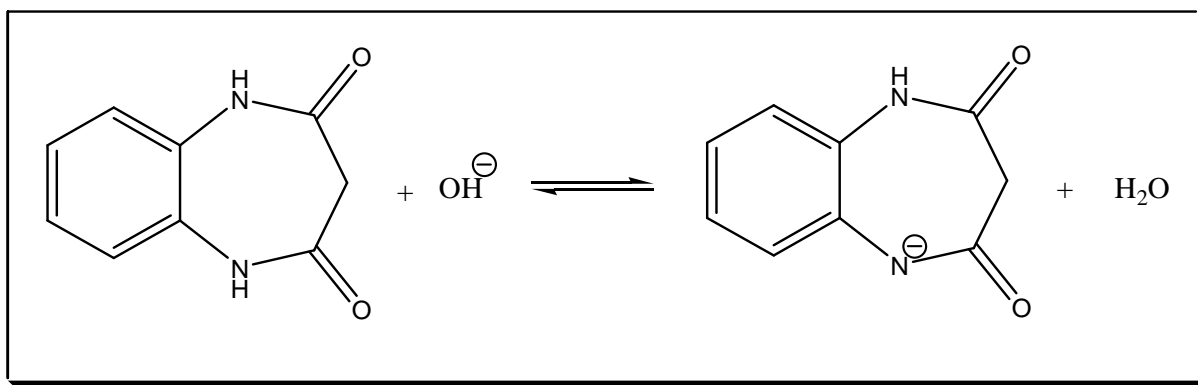


Schéma 20

- Entraînement du nucléophile formé précédemment dans la phase organique par le cation ammonium quaternaire:

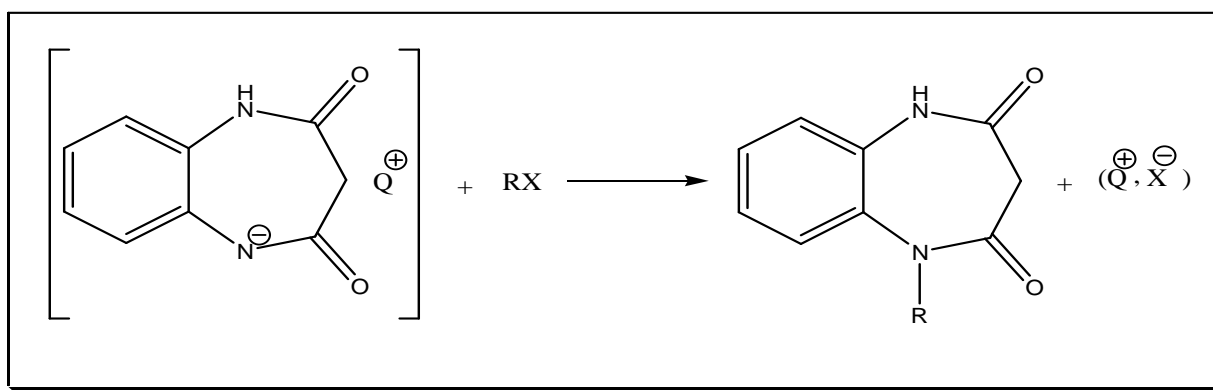


Schéma 21

- Alkylation proprement formée dans la phase organique et génération du catalyseur :

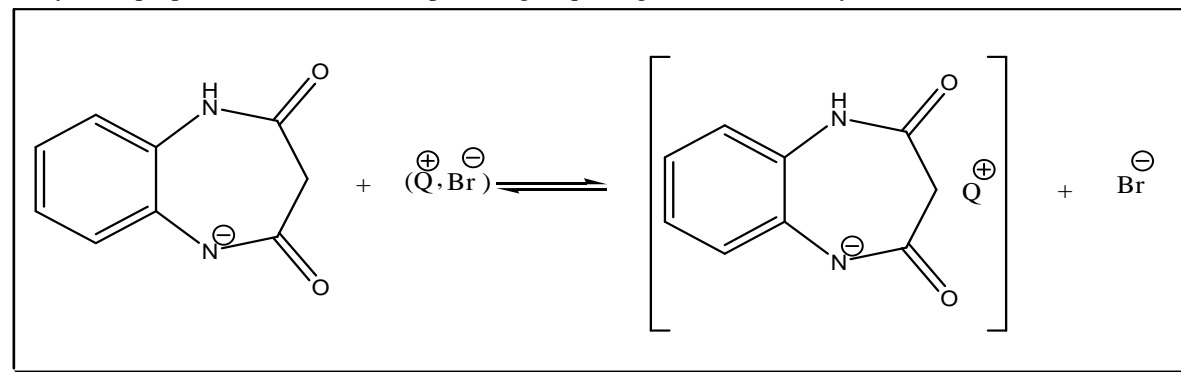


Schéma 22

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.

III.3 Alkylation de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione en positions 1 et 5 :

Les réactions N-alkylation de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione nous apparurent être une voie de synthèse très efficace pour arriver aux dérivés dialkylés de la benzodiazépine, pour cette raison nous avons réalisé une

extension des travaux réalisés par I.C. Alaoui et al. [16] sur la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione au sein de notre laboratoire, en travaillant sur l'analogue chloré en position 7. Ainsi, nous avons réalisé la condensation de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **37** avec deux équivalents d'halogénures d'alkyles dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF, la réaction conduit à la formation des composés **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43** et **44** avec de bons rendements (schéma 23).

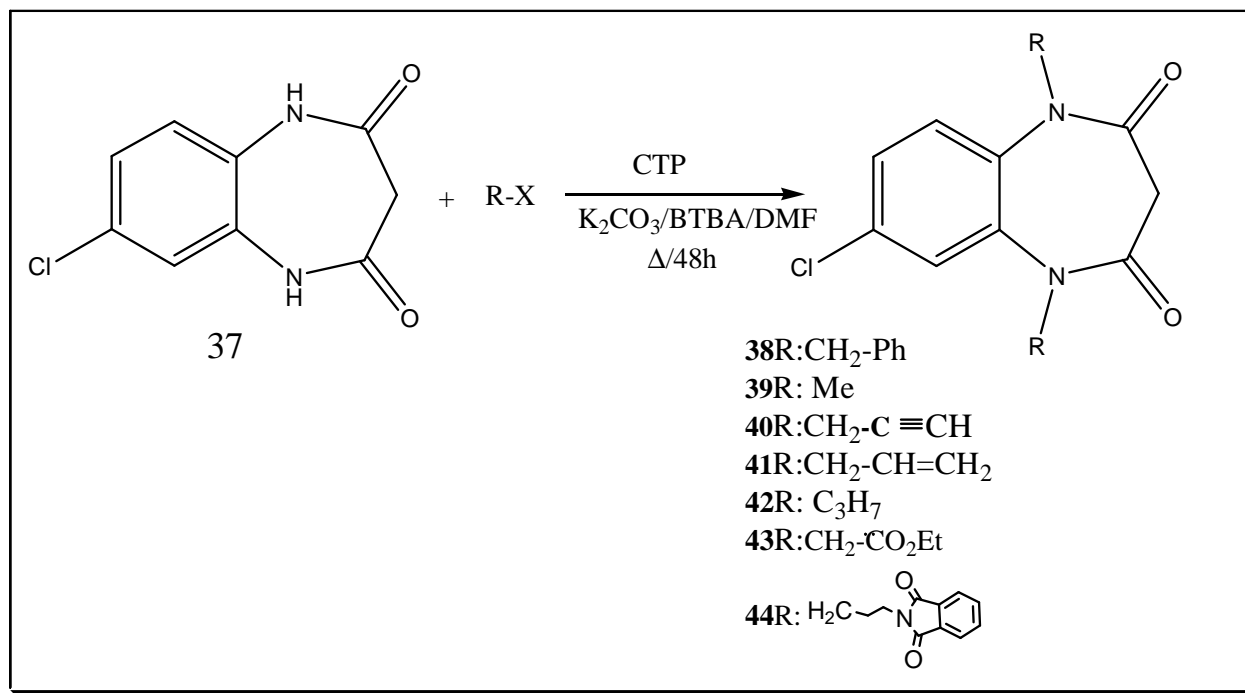


Schéma 23

Les structures des composés sont parfaitement caractérisées par les méthodes spectroscopiques de base (RMN 1H , et RMN ^{13}C).

III.3.1 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **38**

Le spectre de RMN 1H (figure 9) du composé **38** révèle les signaux suivants:

-Un système AB entre 3.50 et 3.60 ppm ($J_{AB} = 12.10$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3.

-Deux systèmes AB entre 4.93 et 5.10 ppm correspondents aux quatre protons méthylène de la jonction qui lie le benzyle avec le groupement benzodiazépinique.

-Les protons aromatiques résonnent de 7.09 à 7.26 ppm.

Sur les spectres de RMN ^{13}C (figure 10), nous notons la présence d'un signal à 165.17 ppm correspond aux deux groupements carbonyle, les carbones quaternaires résonnent à 136.85, 136.50, 136.34 et 134.58 ppm, les carbones tertiaires résonnent de 131.96 à 123.53 ppm.

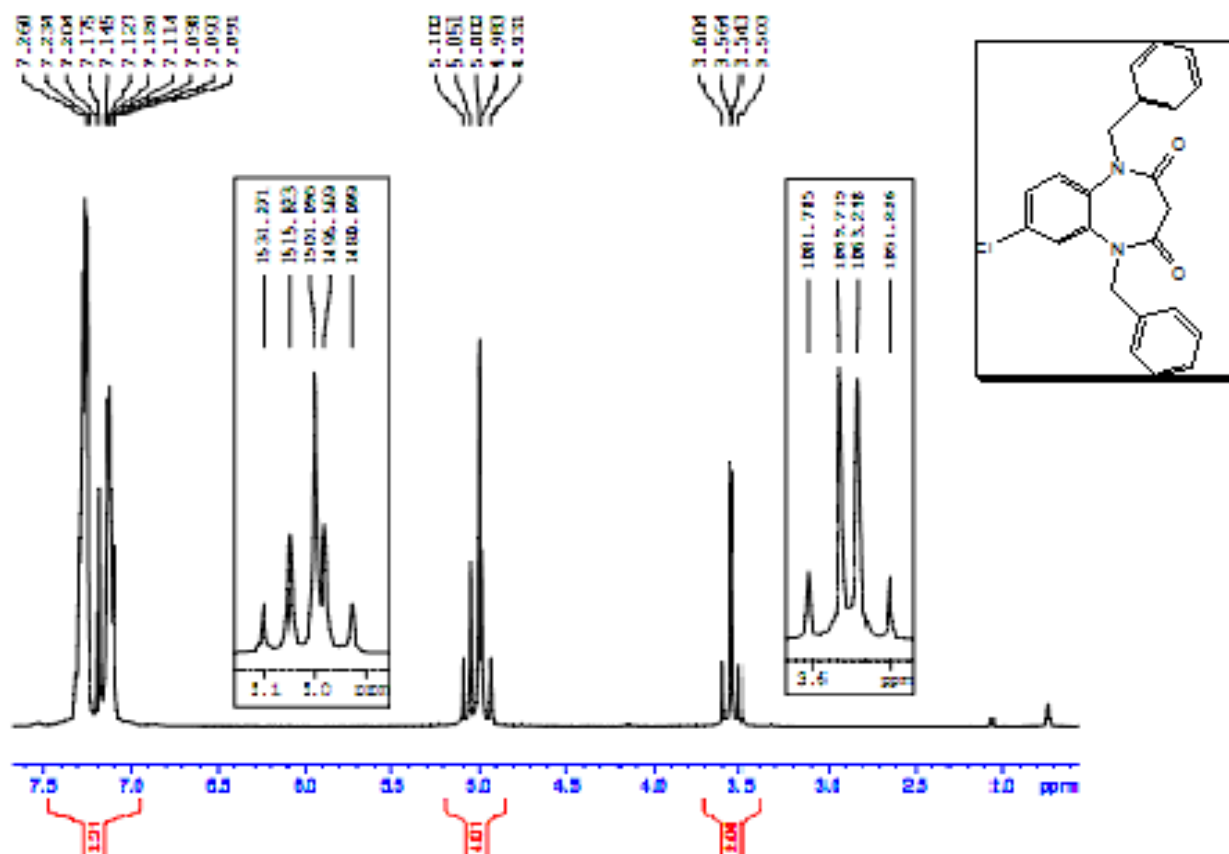


Figure 9 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃) de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 38

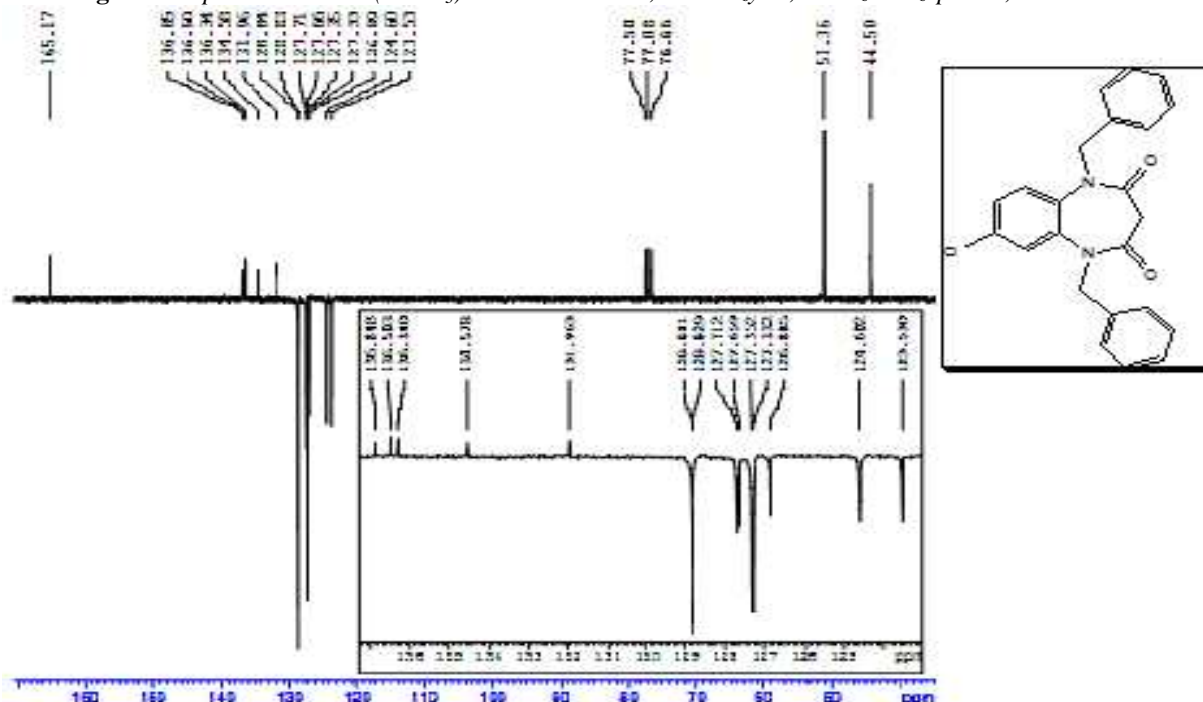


Figure 10 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃) de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 38

III.3.2 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 39

Pour l'établissement de la structure du dérivé synthétisé **39**, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , et ^{13}C).

En effet le spectre RMN ^1H (figure 11) présente un système AB entre 3.27 et 3.45 ppm ($J=12.50$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3, deux singulets intense à 3.41 et 3.42 ppm attribuable aux six protons du groupement $\text{CH}_3\text{-N}$, et un massif centré à 7.28 ppm correspond aux protons aromatiques.

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 12), nous notons, principalement la présence de cinq signaux à 165.45, 165.37, 137.17, 134.83 et 131.66 ppm attribués respectivement aux deux carbones quaternaires du groupement C=O , et trois carbones quaternaires aromatiques.

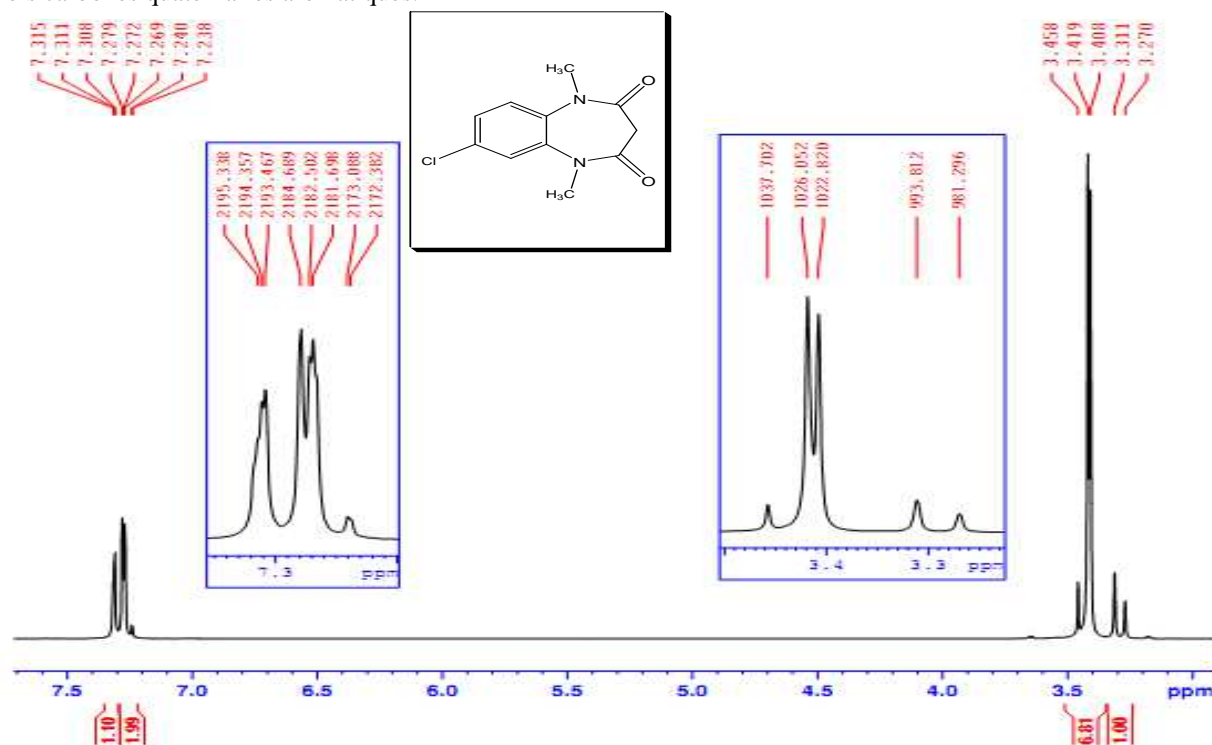


Figure 11 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4- dione : 39

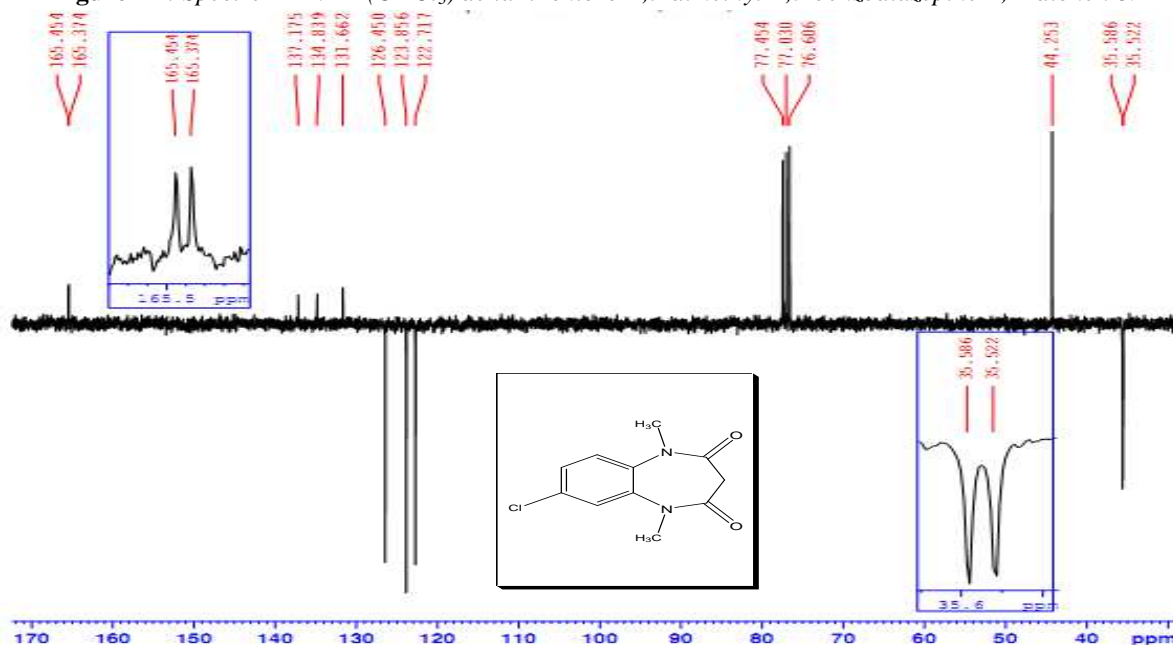


Figure 12 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 39

III.3.3 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 40

- Un système AB à 3.12 et 3.62 ppm ($J = 12.6$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3.
- Un massif centré à 3.17 ppm correspondants aux deux protons de l'alcyne.
- Un massif centré à 4.68 ppm correspondants aux quatre protons de deux groupements $\text{CH}_2\text{-N}$.
- doublet dédoublé à 7.5 ppm ($^3J = 8.83$ Hz, $^4J = 2.38$ Hz) assigné au proton en position 8.
- Un doublet à 7.69 ppm ($^3J = 8.83$ Hz) assigné au proton aromatique en position 9.
- Un doublet à 7.74 ppm ($^3J = 2.38$ Hz) assigné au proton aromatique en position 6.

On peut aussi signaler la présence des déplacements chimiques à 79.47 et 79.43 ppm correspondants aux deux Cq de l'alcyne, aussi à 75.67, 75.59 ppm correspondants aux deux CH de l'alcyne.

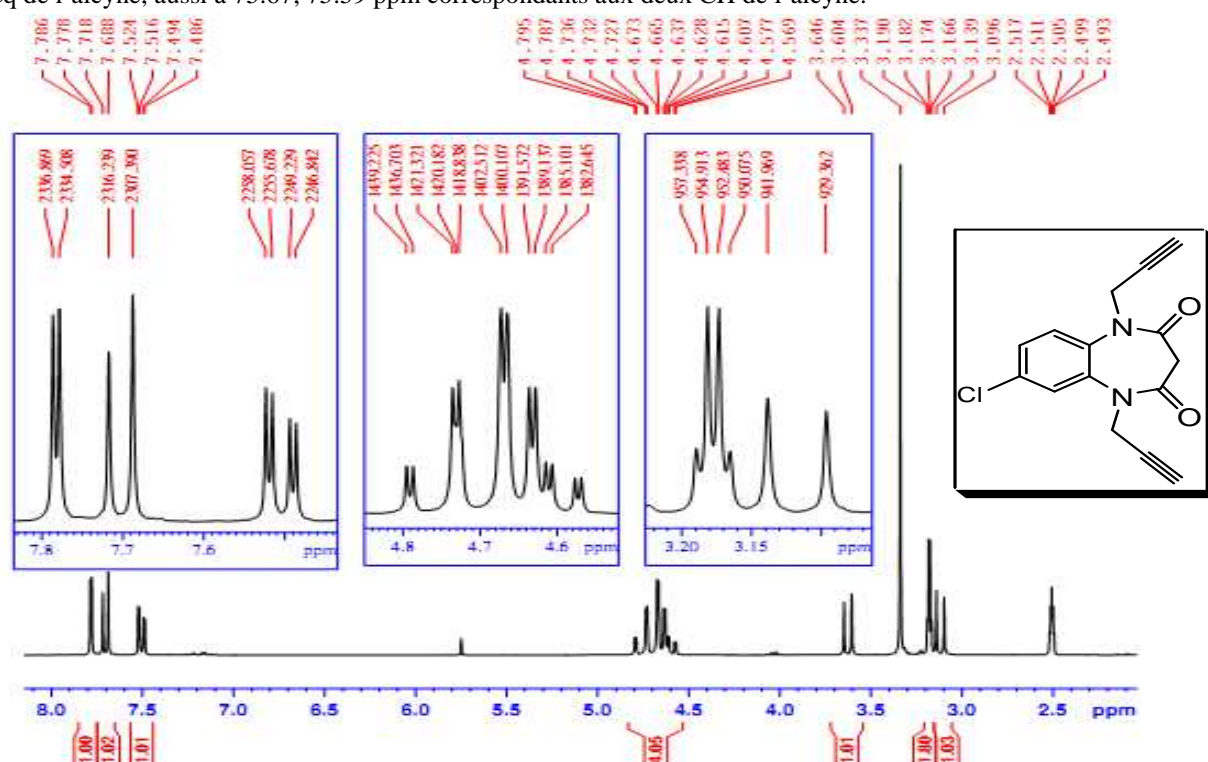


Figure 13 : Spectre RMN ^1H (DMSO) de la 7-chloro-1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **40**

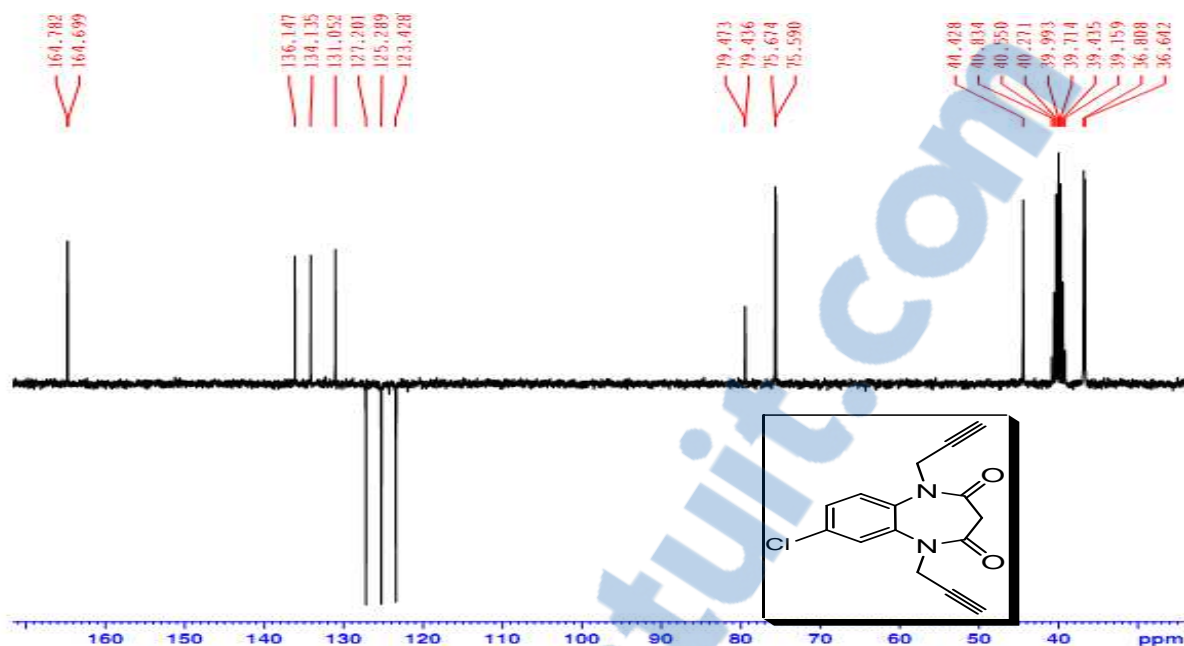


Figure 14 : Spectre RMN¹³C (DMSO) de la 7-chloro-1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **40**

III.3.4 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **41**

Le spectre RMN ¹H pris dans CDCl₃ du composé **41** (figure 15) met en évidence, entre autres, un système AB entre 3.34 et 3.46 ppm ($J = 12.1$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3, trois multiplets centrés à 4.5, 5.19 et 5.82 ppm attribuables respectivement aux quatre protons du groupement -CH₂-N, aux quatre protons du deux groupement méthylène vinylique, et aux deux protons de deux groupements CH vinylique. Deux doublets résonnent à 7.36 ($^3J=8.8$ Hz) et 7.41 ppm ($^3J=2.3$ Hz) correspondants respectivement au proton aromatique en position 6 et proton aromatique en position 9, en fin le proton aromatique en position 8 résonne à 7.24 ppm ($^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.38$ Hz) sous forme d'un doublet dédoublé.

Sur le spectre RMN ¹³C (figure 16), on peut noter la présence de deux signaux à 164.70 et 164.68 ppm correspondants respectivement aux deux carbones quaternaires de deux groupement C=O , trois signaux à 136.85, 134.2, 131.87 ppm correspondants aux carbones quaternaires aromatiques, deux autres à 132.67, 132.52 ppm correspondants aux deux CH vinylique, aussi trois autres à 126.72, 124.46 et 123.27 ppm correspondants aux trois CH aromatiques.

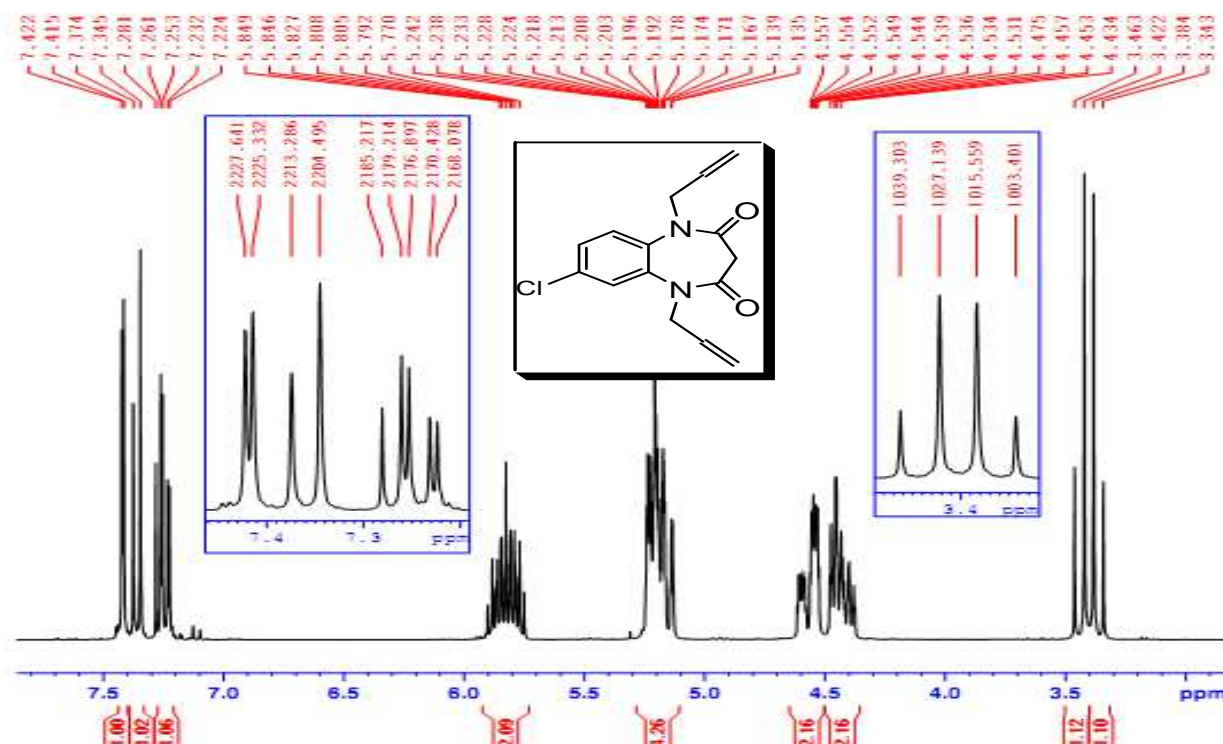


Figure 15 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **41**

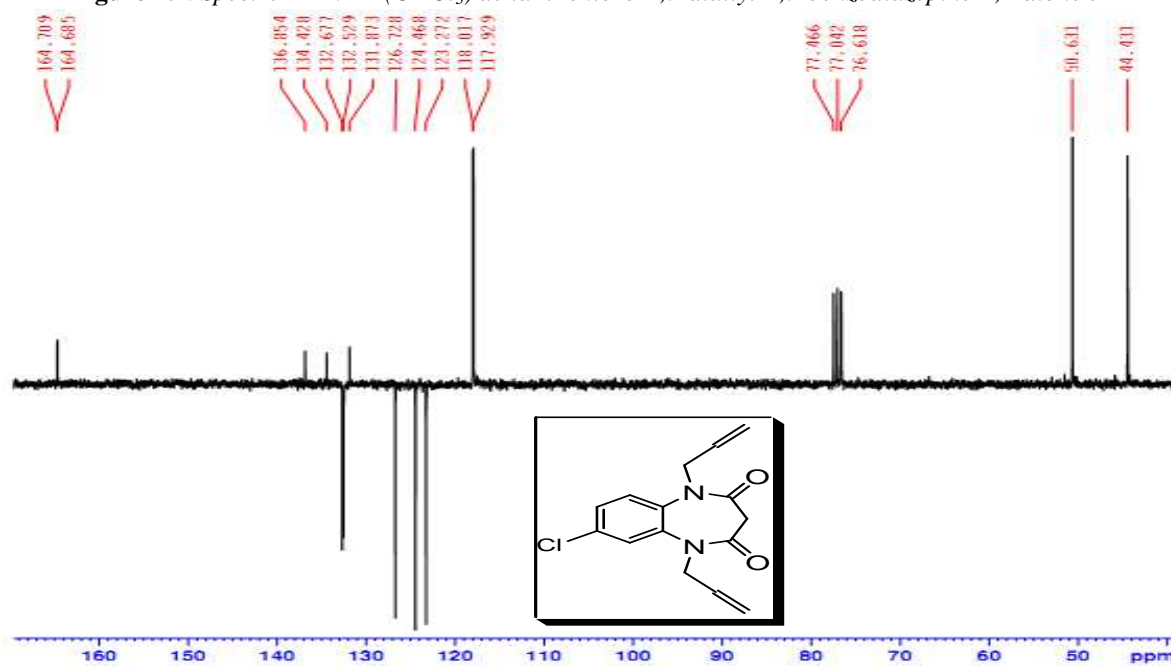


Figure 16 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **41**

III.3.5 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-dibutyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **42**

Le spectre RMN ^1H pris dans CDCl_3 du composé **42** (figure 17) présente les signaux caractéristiques suivants :

- Deux triplets centrés à 0.88 ppm ($J = 7.2 \text{ Hz}$) correspondants aux six protons de deux groupements CH_3 .
- Un massif à 1.27 ppm correspondants aux quatre protons de deux groupements $\text{CH}_2\text{-CH}_3$.
- Un massif à 1.46 ppm correspondants aux quatre protons de deux groupements $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$.

- un système AB entre 3.22 et 3.37 ppm ($J_{AB} = 12.30$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3.
- deux massifs entre 3.48 et 4.41 ppm correspondants aux quatre protons de deux groupements $\text{CH}_2\text{-N}$.
- Les trois protons aromatiques résonnent entre 7.26 et 7.37 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 18), on peut noter la présence de deux signaux à 165.14 et 165.11 ppm correspondants respectivement aux deux carbones quaternaires de deux groupement C=O , trois signaux à 137.09, 134.66 et 131.80 ppm correspondants aux carbones quaternaires aromatiques, trois autres à 126.71, 124.72 et 123.56 ppm correspondants aux CH aromatiques.

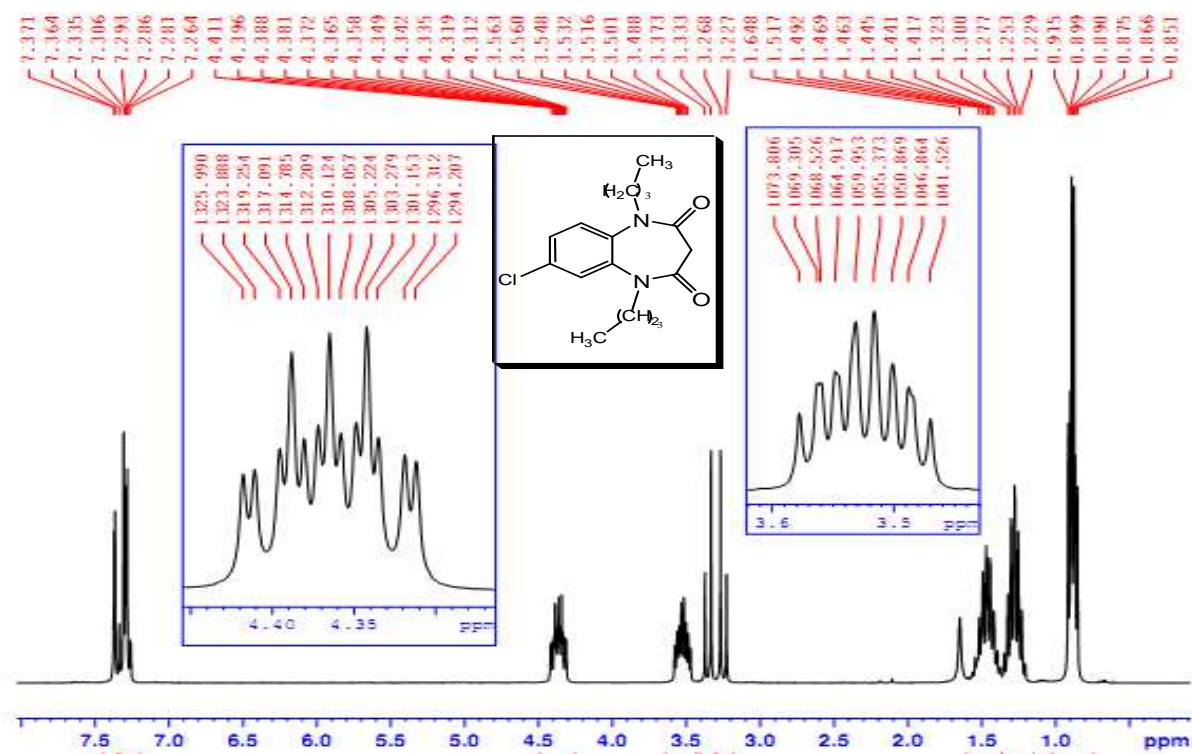


Figure 17 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-dibutyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 42

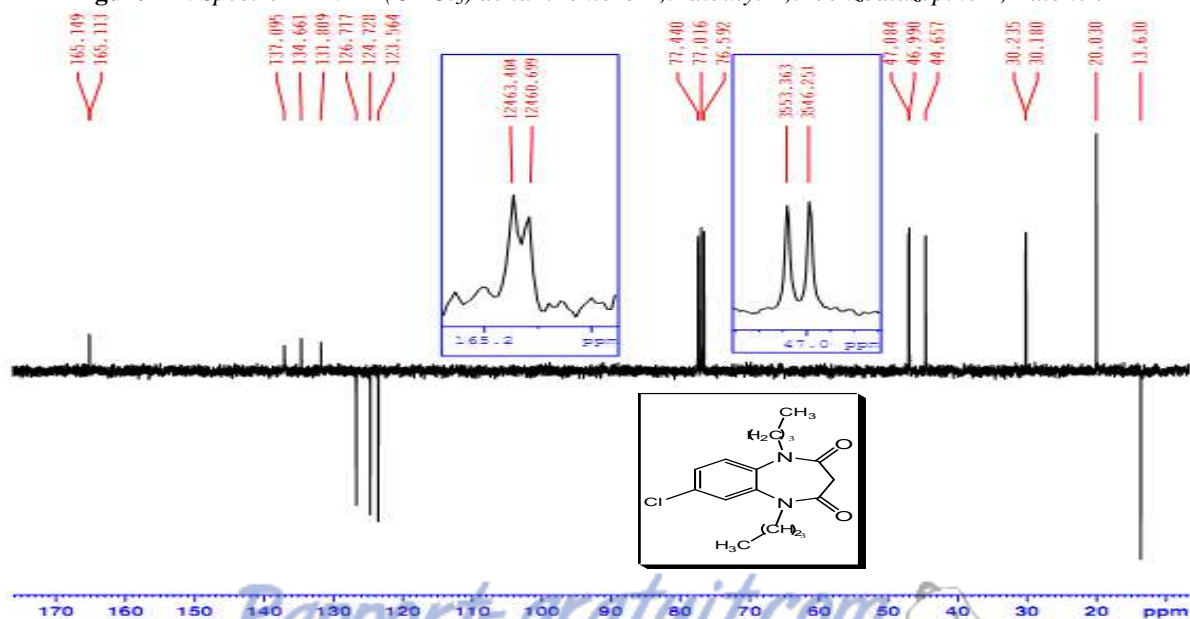


Figure 18 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-dibutyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 42

III.3.6 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-di(1-méthyl-éthoxycarbonyl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 43

Dans le spectre RMN ^1H (figure 19) réalisé dans le CDCl_3 du composé **43**, on note la présence des signaux caractéristiques suivants :

- Deux triplets centrés à 1.27 ppm ($J = 7,14$ Hz) relatifs respectivement aux deux CH_3 du groupement acétate d'éthyle.
- un système AB entre 3.39 et 3.48 ppm ($J_{\text{AB}} = 12.30$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3.
- Un multiplet entre 3.37 et 4.28 ppm attribuable aux quatre protons du groupement O-CH_2 et quatre protons du groupement N-CH_2 .
- En fin Les protons aromatiques résonnent entre 7.25 et 7.32 ppm.

Quant à la RMN ^{13}C (figure 20), on note les déplacements chimiques : 168.48, 168.40 et 164.89, 164.83 ppm correspondants respectivement au deux C=O de l'ester et deux C=O du cycle diazépique, trois signaux à 136.66, 134.36 et 132.23 ppm correspondants aux carbones quaternaires aromatiques.

On peut aussi signaler la présence de six signaux à 61.82, 61.79, 50.61, 50.58, 43.62 et 14.10 ppm assignés respectivement aux deux groupements O-CH_2 , deux $\text{CH}_2\text{-N}$, CH_2 de la position 3, et deux CH_3 du groupement acétate d'éthyle.

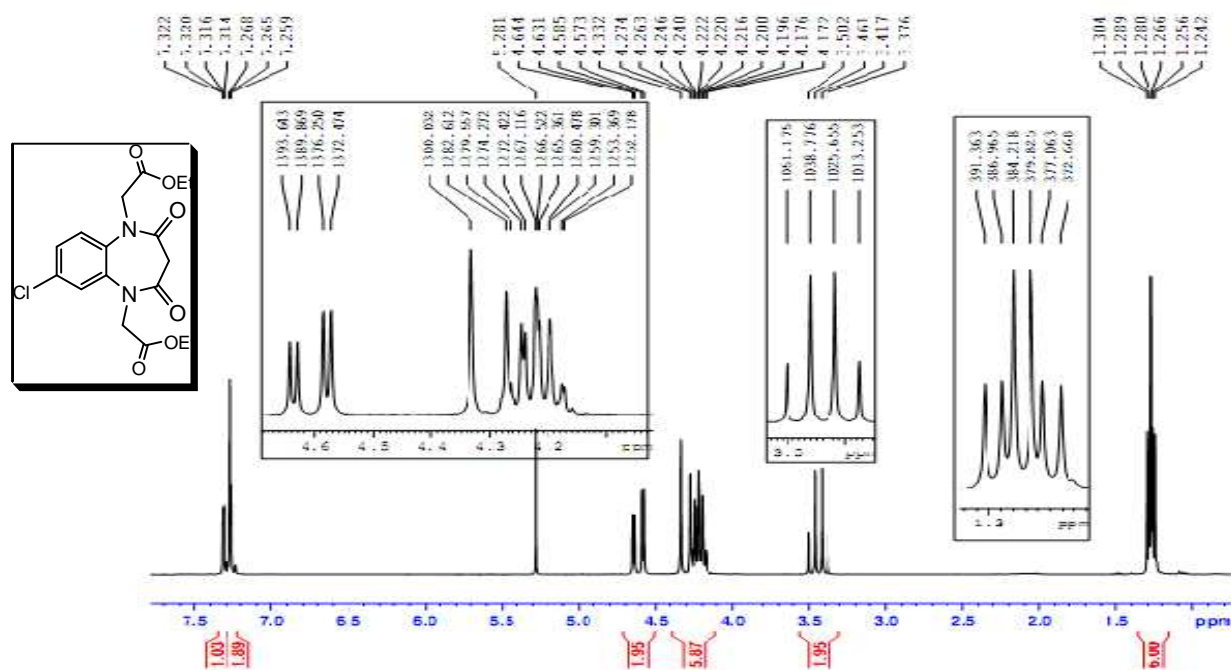


Figure 19 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5-di(1-méthyl-éthoxycarbonyl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **43**



Figure 20 : Spectre RMN^{13}C (CDCl_3) de la 7-chloro-1,5- di(1-méthyl-éthoxycarbonyl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **43**

III.3.7 Etude spectrale de la 7-chloro-1,5-dipropyl phthalimide-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : **44**

Le spectre de RMN^1H (figure 21) du composé **44** révèle les signaux suivants:

- un système AB entre 3.35 et 3.21 ppm ($J = 12.4$ Hz) caractéristique de deux protons du groupe méthylène en position 3.
- Un massif à 4.31 ppm correspondants aux deux protons du groupement $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$.
- Un massif à 7.72 correspondants aux huit protons aromatiques du groupement phthalimide.
- Un massif à 7.25 correspondants aux trois protons aromatiques de la benzodiazépine.

Sur le spectre RMN^{13}C (figure 22), on peut noter la présence de trois signaux à 168.11, 165.12, 165.09 ppm correspondants aux six carbones quaternaires du groupement C=O , les signaux 136.71, 134.36, 132.10, 131.99 correspondants aux carbones quaternaires aromatiques de la benzodiazépine et de la phthalimide, cinq autres à 133.92, 126.99, 124.51, 123.34 et 123.25 ppm correspondants aux CH aromatiques de la benzodiazépine et de la phthalimide.

On peut signaler la présence d'un déplacement chimique à 45.35 ppm correspond au CH_2 de la position 3.

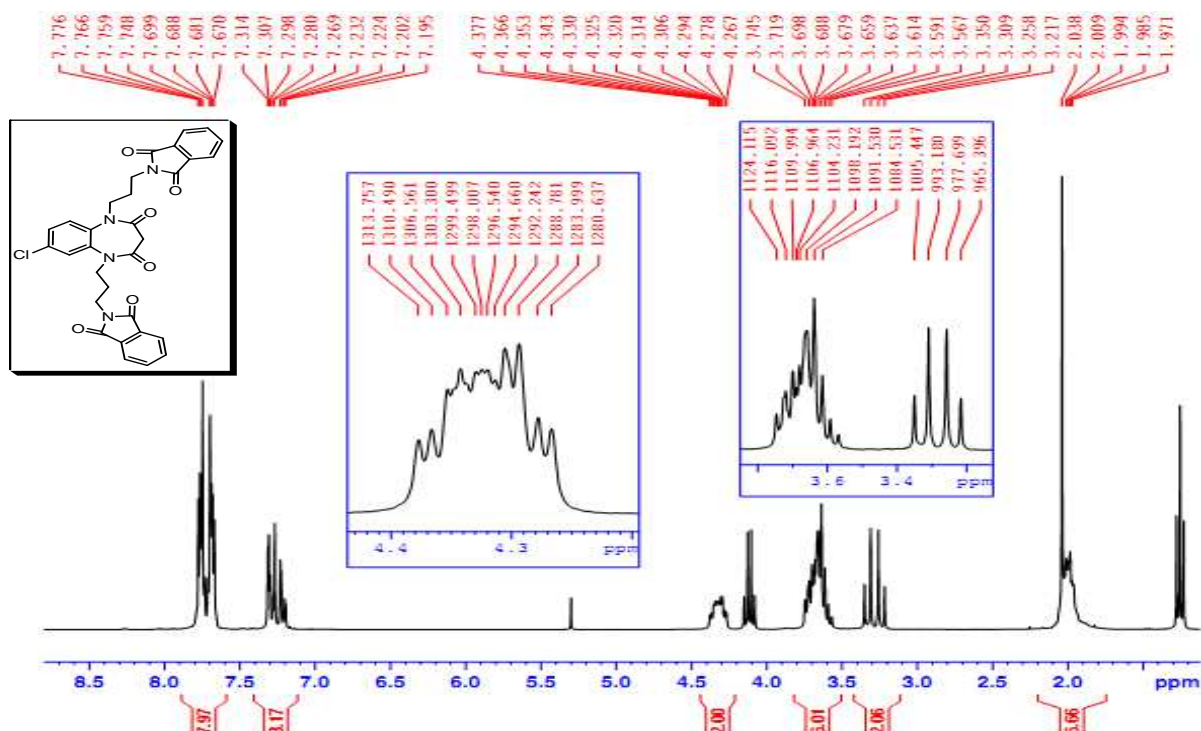


Figure 21: Spectre RMN ^1H (CDCl₃) de la 7-chloro-1,5-dipropyl phthalimide-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :
44

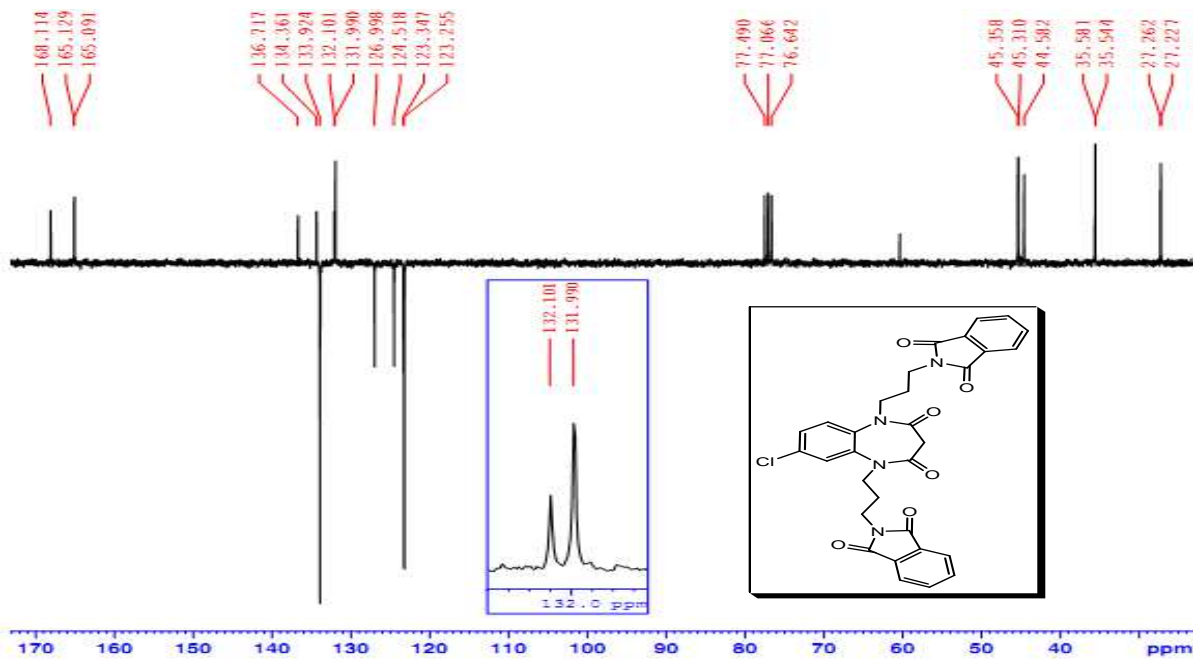


Figure 22 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃) de la 7-chloro-1,5-dipropyl phthalimide-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :
44

III.4 Alkylation de la 1,5-dibenzyl-1,5 benzodiazépine-2,4-dione en position 3 :

Parmi les travaux réalisés dans le but de l'alkylation de la 1,5-benzodiazépine 2,4-dione en positions 3 décrite dans la littérature, nous avons adopté celle décrite par H. Jabli et al. [18], dans lesquelles ils ont réalisé la condensation de la 1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **38** avec les bromures d'alkyles en présence de la tertibutylate de potassium comme base, pour conduire à la formation des 3-alkyle-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-diones **45**, **46**, **47**, **48** avec de bons rendements (schéma 24).

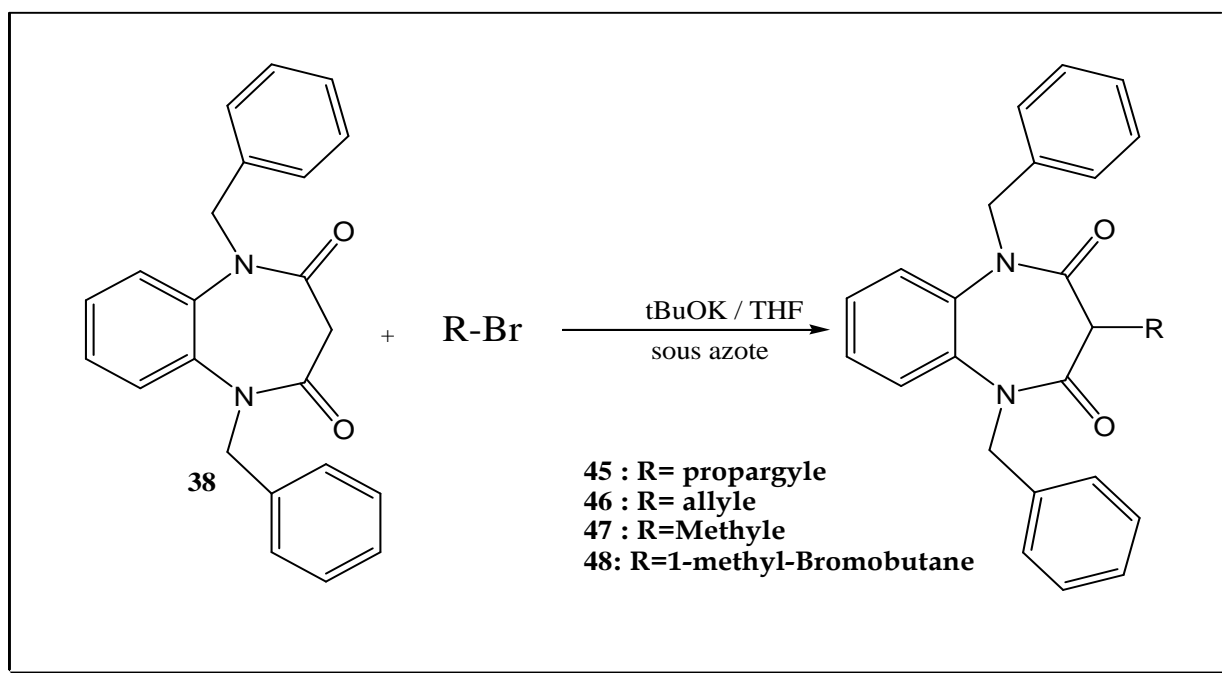


Schéma 24

D'autre part, nous avons examiné l'action des réactifs tel que le bromure de propargyle et l'iodure de méthyle vis-à-vis de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **38** en présence de la tertiobutylate de potassium comme base encombrante et le diméthylformamide comme solvant à -10 °C pendant 1h et puis pendant 24 h à température ambiante et sous atmosphère d'azote, nous avons obtenu un nouveau composé benzimidazolique **49** au lieu de la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione fonctionnalisée en position 3 attendue, le produit obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (schéma 25).

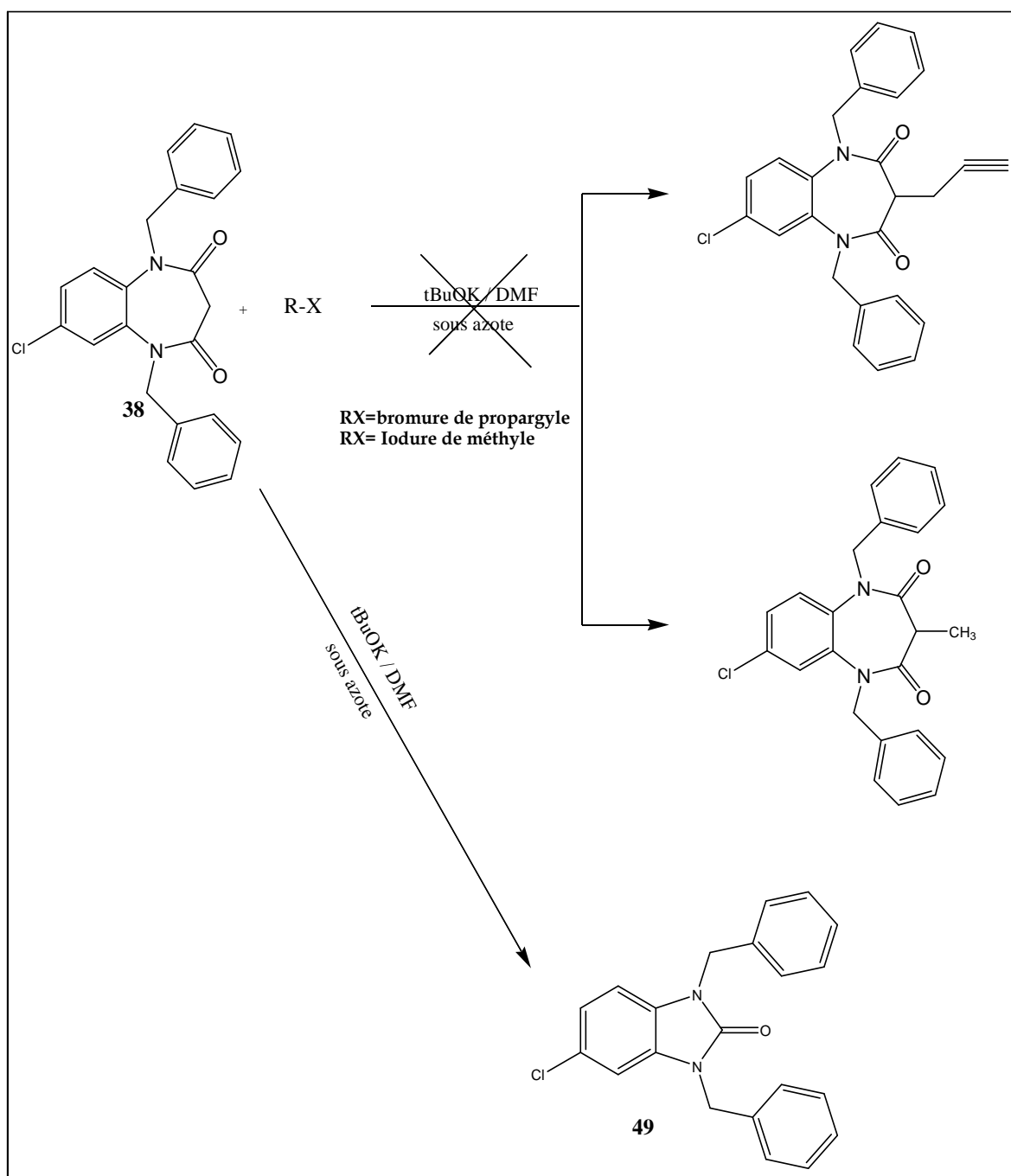


Schéma 25

III.4.1 Etude spectrale de la 5-chloro-1,3-dibenzyl-1H-benz[d]midazole-2(3H)-one : 49

Pour l'établissement de la structure du dérivé synthétisé, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques de RMN ^1H , ^{13}C . En effet le spectre RMN ^1H (figure 23) du composé **49** révèle les résultats suivants:

- Deux singulets intenses à 5.12 et 5.11 ppm attribuables aux quatre protons du groupement $\text{CH}_2\text{-N}$.
- Un doublet à 6.78 ppm ($J^3 = 8.31$ Hz) assigné au proton aromatique en position 7.
- Un doublet à 6.89 ppm ($J^3 = 1.94$ Hz) assigné au proton aromatique en position 4.
- Un doublet dédoublé à 6.96 ppm ($J^3 = 8.31$ Hz, $J^4 = 1.94$ Hz) assigné au proton en position 6.
- Un massif à 7.35 ppm correspondants aux dix protons CH aromatiques de la position 1 et 3.

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 24), on peut noter la présence d'un signal à 154.54 ppm correspond au carbone quaternaire du groupement C=O , des signaux à 135.90, 135.80, 130.20 et 127 ppm attribuables aux carbones quaternaires aromatiques, et les signaux à 128.93, 128.88, 127.95, 127.89, 127.45, 127.43, 121.34, 109.03 et 108.71 ppm correspondants aux CH aromatiques.

On peut aussi signaler la présence d'un déplacement chimique à 45.12 ppm correspond au deux groupement $\text{CH}_2\text{-N}$.

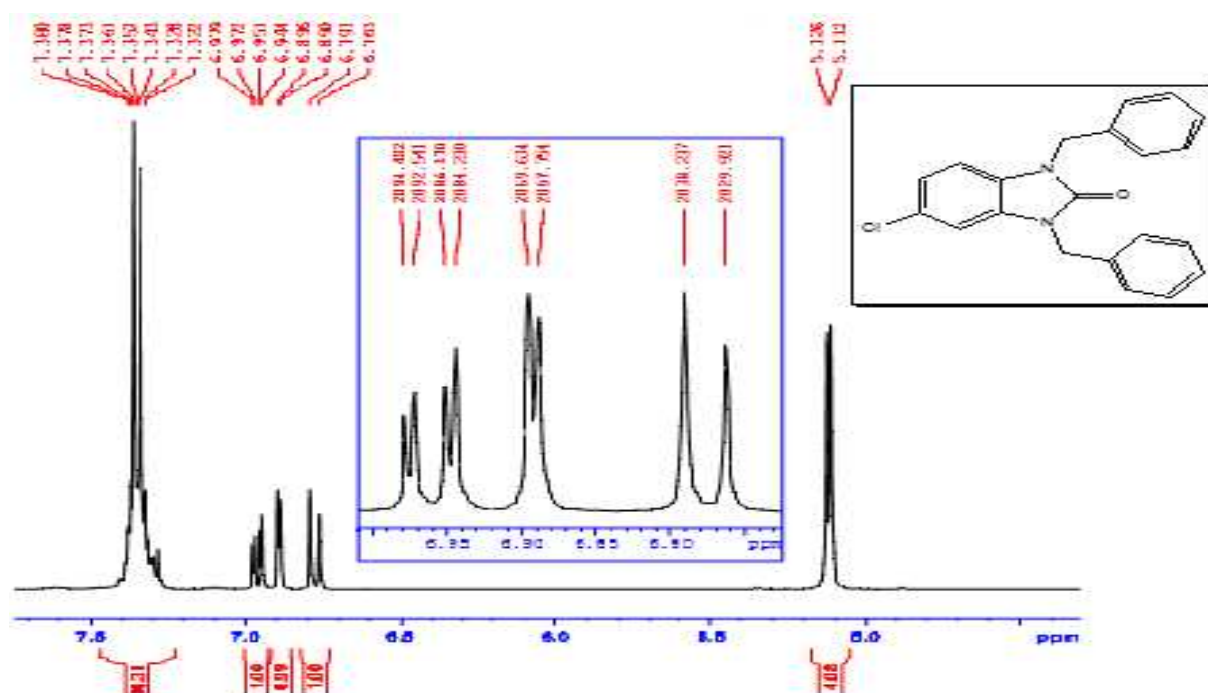


Figure 23 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la 5-chloro-1,3-dibenzyl-1H-benz[d]midazole-2(3H)-one : **49**

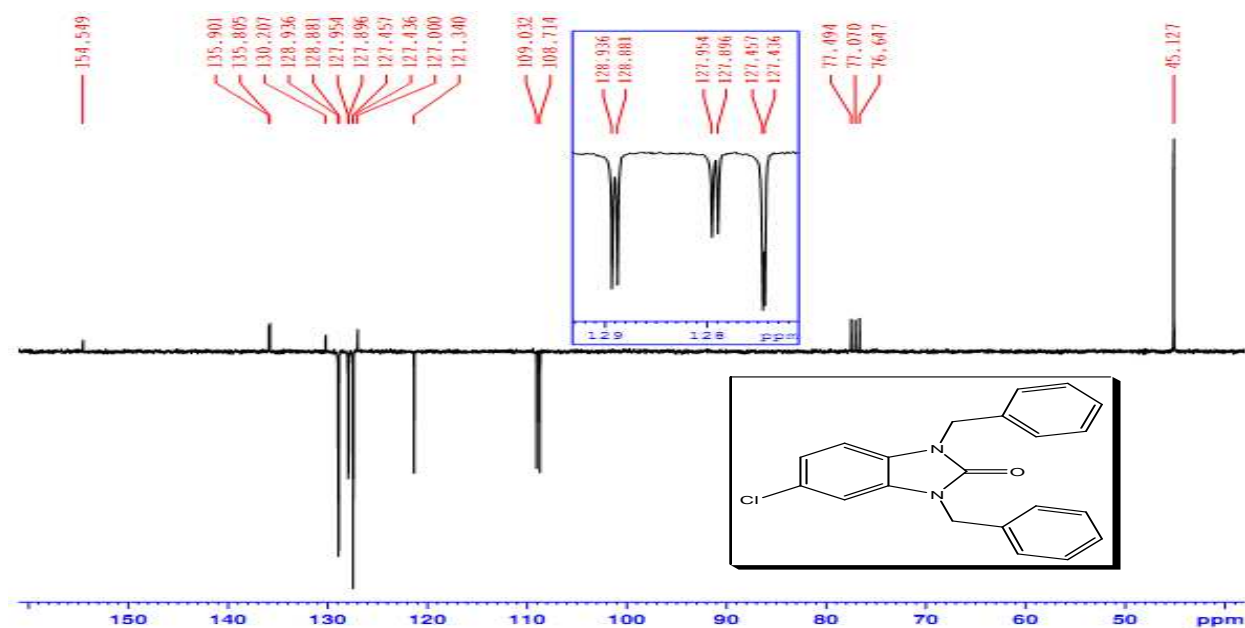
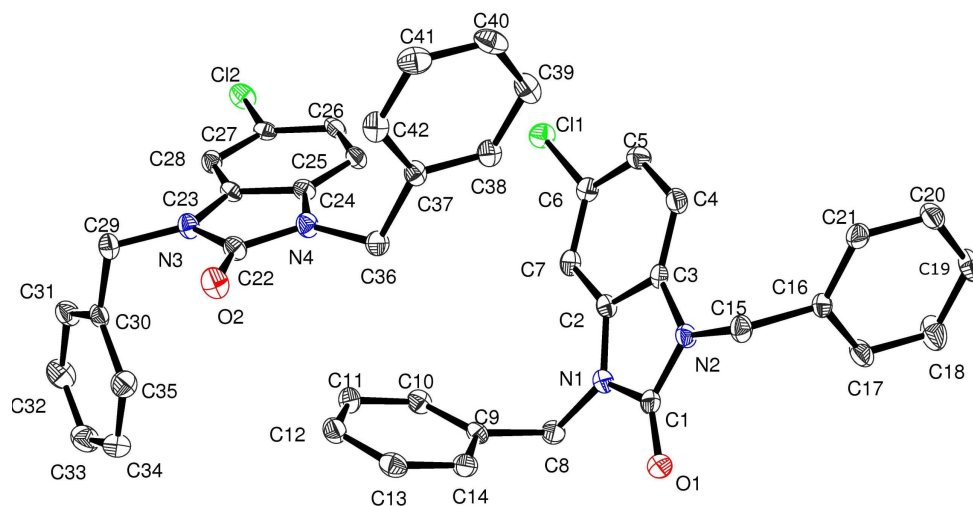


Figure 24 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃) de la 5-chloro-1,3-dibenzyl-1H-benz[d]imidazole-2(3H)-one : **49**

III.4.2 Etude cristallographique du composé **49** :

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **49** dans l'hexane. Les cristaux utilisés pour cette étude se présentent sous forme d'aiguilles incolores. L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, confirme bien la structure du composé. Il se cristallise dans un système monoclinique dans le groupe d'espace P 2₁/c.

Les données cristallographiques sont regroupées dans le tableau suivant. Les longueurs des liaisons et les angles correspondants au composé **49** sont regroupés dans l'annexe.



Représentation ORTEP du composé **49**

Formule empirique	C ₂₁ H ₁₇ Cl N ₂ O
Masse moléculaire	348.82
Température	180(2) K
Longueur d'onde	0.71073 Å
Système cristallin	monoclinique

Groupe d'espace	P 21/c
Dimensions de la cellule unité	$\alpha = 90^\circ$ $a = 11.0380(12) \text{ \AA}$ $\beta = 92.297(5)^\circ$ $b = 9.2863(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ $c = 33.268(4) \text{ \AA}$
Volume	$3407.3(6) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densité (calculée)	1.360 Mg/m^3
Coefficient d'absorption	0.235 mm^{-1}
F(000)	1456
Taille du cristal	$0.08 \times 0.04 \times 0.03 \text{ mm}^3$
Thêta gamme pour la collecte des données	$5.10 \text{ to } 26.37^\circ$
Indice de gammes	$-13 \leq h \leq 13, -11 \leq k \leq 10, -41 \leq l \leq 41$
réflexions collectées	24913
réflexions indépendantes	6893 [R(int) = 0.0817]
Exhaustivité de $\theta = 25,67^\circ$	99.0 %
correction d'absorption	Semi-empirical from equivalents
Max. et min. transmission	0.9930 and 0.9814
méthode de raffinement	Full-matrix least-squares on F^2
Données / contraintes / paramètres	6893 / 0 / 451
Qualité de l'ajustement sur F^2	1.021
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0606, wR2 = 0.1296$
Indices R (toutes les données)	$R1 = 0.1167, wR2 = 0.1510$
Le plus grand diff. de pointe et trou	$0.836 \text{ and } -0.338 \text{ e.\AA}^{-3}$

Tableau 1 : Données cristallographiques et l'affinement du composé **49**.

III. Partie expérimentale :

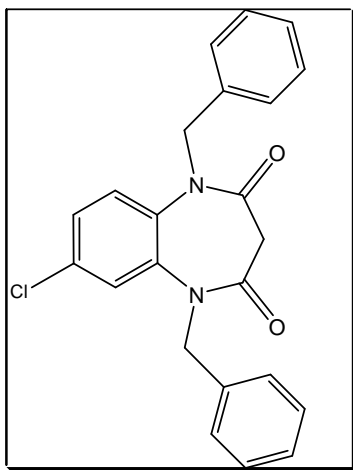
Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil électrothermal, les spectres RMN ^1H , ^{13}C et 2D ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300 au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à Fès, les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

➤ Préparation de la 7-chloro-1,5-dialkyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione:

- Mode opératoire général :

A 0,5 g (2,38 mmole) de 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione dans 10 ml de DMF on ajoute 0,8 g (5,79 mmole) de carbonate de potassium, 0,07 g (0,2 mmol) de bromure de tetra-n-butyle ammonium (BTBA) et 2.5 équivalents de bromure d'alkyle. Sous agitation, le mélange est conduit à reflux pendant 48 h. Après filtration des sels, le filtrat est concentré sous pression réduite.

❖ 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 38

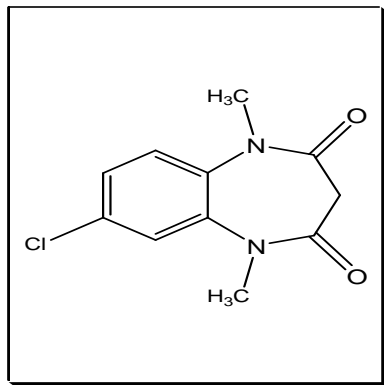


Rdt: 75 (%); F (°C) = 156 (acétate d'éthyle/hexane 1/2), RF : 0.55

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3.52 (d, H_B , $\underline{\text{CH}_2}\text{-C=O}$, $J_{\text{AB}} = 12.10$ Hz) ; 3.58 (d, H_A , $\underline{\text{CH}_2}\text{-C=O}$, $J_{\text{AB}} = 12.5$ Hz), 5.00 (2 AB, 4H, 2 $\underline{\text{CH}_2}\text{N}$), 7.09-7.26 (m, 13H, CHar).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 165.17 (2C=O); 136.85, 136.50, 136.34, 134.58 (Cq-ar); 131.96, 128.84, 127.71, 127.66, 127.35, 127.33, 126.89, 124.60, 123.53 (CH-ar); 51.36 (2 $\underline{\text{CH}_2}\text{-N}$); 44.55 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-CO}$).

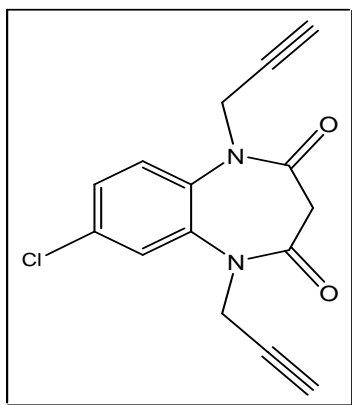
❖ 7-chloro-1,5-diméthyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 39



Rdt: 75 (%); F (°C) = 214 (acétate d'éthyle/hexane, 1/1), RF : 0.45

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 3.29 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J_{\text{AB}} = 12.5$ Hz) ; 3.43 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J_{\text{AB}} = 12.5$ Hz); 3.41-3.42 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-N}$) ; 7.23-7.31 (m, 3H, H-ar).
 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm : 165.41-165.37 (2 C=O); 137.17 (C_q -ar en position 5'); 134.83 (C_q -ar en position 9'); 131.66 (C_q -ar en position 7); 126.45 (CH -ar en position 8); 123.85 (CH -ar en position 9) ; 122.71 (CH -ar en position 6); 44.25 ($\text{CH}_2\text{-CO}$); 35.58 (N-CH_3 en position 5) ; 35.52 (N-CH_3 en position 1).

❖ **7-chloro-1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 40**

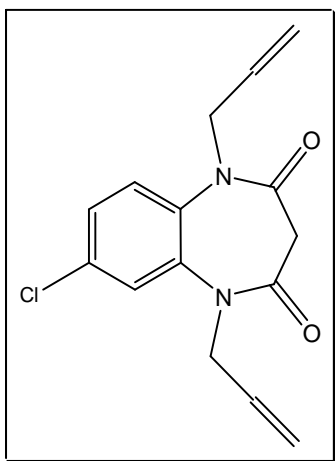


Rdt: 88 (%); F ($^{\circ}\text{C}$) = 172 (acétate d'éthyle/hexane, 1/1), RF : 0.52

RMN ^1H (DMSO) δ ppm : 3.12 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J_{\text{AB}} = 12.6$ Hz); 3.17 (m, 2H, 2 $\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.62 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J = 12.6$ Hz); 4.68 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 7.5 (dd, 1H, H-ar en position 8, $^3J = 8.83$ Hz, $^4J = 2.38$ Hz); 7.69 (d, 1H, H-ar en position 9, $^3J = 8.83$ Hz); 7.74 (d, 1H, H-ar en position 6, $^4J = 2.38$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO) δ ppm: 164.78-164.67 (2 C=O); 136.14 (C_q -ar en position 5'); 134.13 (C_q -ar en position 9'); 131.05 (C_q -ar en position 7); 127.20 (CH -ar en position 8); 125.29 (CH -ar en position 9) ; 123.42 (CH -ar en position 6); 79.47 ($\text{N}_5\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 79.43 ($\text{N}_1\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 75.67 ($\text{N}_5\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 75.59 ($\text{N}_1\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$) ; 44.42 ($\text{CH}_2\text{-CO}$); 36.80 ($\text{CH}_2\text{-N}_5$); 36.84 ($\text{CH}_2\text{-N}_1$).

❖ **7-chloro-1,5-diallyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 41**

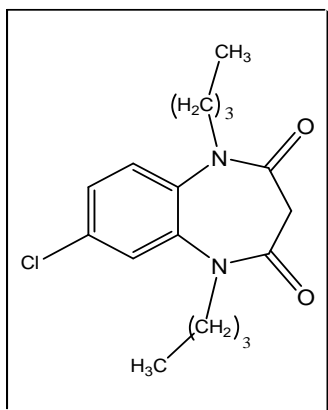


Rdt: 94 (%); F ($^{\circ}\text{C}$) = 134 ; recristallisation (dichlorométhane/hexane), RF : 0.54

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 3.36 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J = 12.1$ Hz) ; 3.44 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J = 12.1$ Hz); 4.5 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-N}$); 5.19 (m, 4H, 2 CH=CH_2) ; 5.82 (m, 2H, 2 CH=CH_2) ; 7.41 (d, 1H, H-ar en position 6, $^4J = 2.38$ Hz) ; 7.36 (d, 1H, H-ar en position 9, $^3J = 8.8$ Hz) ; 7.24 (dd, 1H, H-ar en position 8, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.38$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 164.71-164.68 (2 $\text{C}=\text{O}$); 136.85 (C_q -ar en position 5'); 134.42 (C_q -ar en position 9'); 132.67-132.53 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.87 (C_q -ar en position 7); 126.72 (CH -ar en position 8); 124.46 (CH -ar en position 9); 123.27 (CH -ar en position 6); 118.01-117.93 (2 $\text{CH}_2=\text{CH}-$); 50.63 (2 $\text{CH}_2\text{-N}$); 44.43 ($\text{CH}_2\text{-CO}$).

❖ **7-chloro-1,5-dibutyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 42**

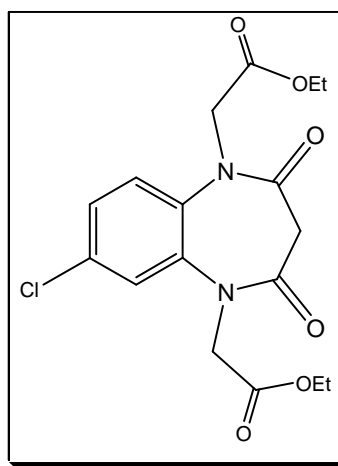


Rdt: 78 (%); F ($^{\circ}\text{C}$) = 79°C (acétate d'éthyle/hexane, 1/2), RF : 0.53

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 0.88 (2t, 6H, 2 CH_3 , J = 7.2 Hz); 1.27 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.46 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3.24 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$, J_{AB} = 12.3 Hz); 3.35 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$, J_{AB} = 12.3 Hz); 3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_1$); 4.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_5$); 7.26-7.37 (m, 3H, CH-ar);.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm : 165.11-165.14 (2 $\text{C}=\text{O}$); 137.09 (C_q -ar en position 5'); 134.66 (C_q -ar en position 9'); 131.80 (C_q -ar en position 7); 126.71 (CH -ar en position 8); 124.72 (CH -ar en position 9); 123.56 (CH -ar en position 6); 47.08 ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$); 46.99 ($\text{CH}_2\text{-N}_5$); 44.65 ($\text{CH}_2\text{-N}_1$); 30.23-30.18 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 20.03 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 13.63 (2 CH_3).

❖ **7-chloro-1,5-di(1-méthyl-éthoxycarbonyl)-1,5-benzodiazépine-2,4-dione: 43**

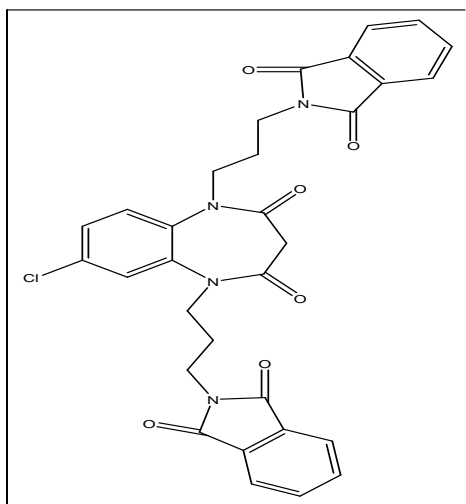


Rdt (%) : 71 ; F ($^{\circ}\text{C}$) : 138 ; (acétate d'éthyle/hexane, 1/3), RF : 0.46

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1.24-1.30 (2 t, 6 H, 2 $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, J=7,14 Hz) ; 3.39 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$, J= 12.4 Hz) ; 3.48 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$, J= 12.4 Hz); 3.37-4.28 (m, 8H, 2 O-CH_2 , 2 N-CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 172.21 ($\text{C}=\text{O}$ ester) ; 166.53 (2 $\text{C}=\text{O}$ diazépinique); 135.96 (2 C_q -ar); 126.51 (2 CH-ar en méta de $\text{C}_q\text{-N}$); 122.84 (2 CH-ar en ortho de $\text{C}_q\text{-N}$); 60.66 (O-CH_2); 45.18 (CH entre deux lactames) ; 35.77 (2 $\text{CH}_3\text{-N}$); 30.85 ($\text{CH}_2\text{-C}_3$) ; 14.10 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

❖ **7-chloro-1,5-di-N-propyl phthalimide-1,5-benzodiazépine-2,4-dione : 44**

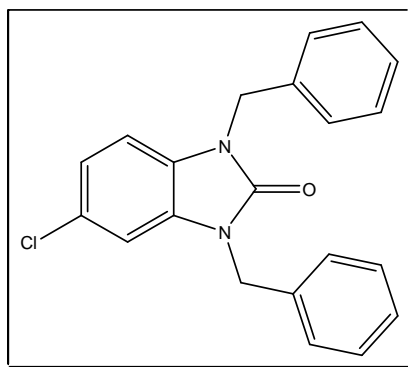


Rdt (%) : 71 ; F (°C) = 142 ; (acétate d'éthyle/hexane, 1/1), RF : 0.42

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 2.01 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$); 3.23 (d, H_B , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J = 12.4$ Hz); 3.42 (d, H_A , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J = 12.4$ Hz); 3.70 (m, 6H, 2 N-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$ en position 5); 4.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$ en position 1,); 7.25 (m, 3H, H-ar de la benzodiazépine); 7.72 (m, 8H, H-ar de la phthalimide).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 168.11, 165.12, 165.09 (6 C=O); 136.71, 134.36 (3 Cq-ar du benzodiazépine); 132.10, 131.99 (4 Cq de la phthalimide); 133.92, 126.99, 124.51, 123.34, 123.25 (CH-ar de la benzodiazépine et de la phthalimide); 45.35 (CH_2 en position 3); 45.31, 44.58 (2 $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{BZD}}$); 35.58, 35.54 (2 $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$); 27.26, 27.22 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_{\text{phthalimide}}$).

❖ 5-chloro-1,3-dibenzyl-1H-benz[d]midazole-2(3H)-one : 49



Rdt (%) : 60 ; F (°C) : 57 ; (acétate d'éthyle/hexane, 1/1), RF : 0.43

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 5.11, 5.12 (2s, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.78 (d, 1H, CH-ar de la position en position 7, $J^3 = 8.32$ Hz); 6.89 (d, 1H, CH-ar en position 4, $J^3 = 1.96$ Hz); 6.96 (dd, 1H, CH-ar en position 6, $J^3 = 8.32$ Hz, $J^4 = 1.96$ Hz); 7.35 (m, 10H, CH-ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 154.54 (C=O); 135.90, 135.80, 130.20, 127 (Cq-ar); 128.93, 128.88, 127.95, 127.89, 127.45, 127.43, 121.34, 109.03, 108.71 (CH-ar); 45.12 (2 $\text{CH}_2\text{-N}$).

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] A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle, K. Hoffman, Helv. Chem. Acta., **1960**, 163, 1298
- [5] Kallischnigg, Rudolf. H., C. F. P. G. m. b. Ed.: Germany, **1959**.
- [6] K. J. Hwang, Arch. Pharm. Res. **2000**, 23(1), 31
- [7] R. Achour et R. Zeniber. Bull. Soc. Chim. Belg., **1990**, 96, n°10, 47.
- [8] B. D. Puodziunaite, R. Janciene, L. Kosychova, Z. Stumbreviciute, ARKIVOC, **2000**, iv, 512
- [9] G. Curotto, D. Donati, G. Pentassuglia, A. Ursini, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **1995**, 5, 3011.
- [10] G. Curotto, D. Donati, G. Finizia, A. Ursini, Tetrahedron, **1995**, 6, 849.
- [11] G. Finizia, D. Donati, B. Oliosi, M. E. Tranquillini, A. Ursini, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **1996**, 6, 2957.
- [12] S. Hagishita, K. Seno, S. Kamata, N. Haga, Y. Ishihara, M. Ishikawa, M. Shimamura Bioorganic & Medicinal Chemistry, **1997**, 5, 1433.
- [13] G. L. Araldi, D. Donati, M. E. Tranquillini, A. Ursini, Il Farmaco, **1998**, 53, 49
- [14] M. Di Braccio, G. Grossi, M. Ceruti, F. Rocco, R. Ioddo, G. Sanna, B. Busonera, M. Murreddu, M. E. Marongiu, II. Farmaco, **2005**, 60, 113.
- [15] A. Ursini, A. M. Capelli, P. Cassarà et al. Med chem., **2000**, 43(20), 3596.
- [16] I. C. Alaoui, thèse de doctorat de l'université Sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté des Sciences et Technique Fès **2007**.
- [17] E. M. Essassi, A. Lamcadem, R. Zniber, Bull. Soc. Belg., **1991**, 11, 277.
- [18] H. Jabli, thèse de doctorat de l'université Sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté des Sciences et Technique Fès **2008**.



Chapitre II

Nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par l'action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4- dione

I. Action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione :

I.1 Rappels bibliographiques :

Di Braccio et coll. [1] ont préparé les composés **50** par action du DMF-DMA en présence de PCl_5 , à température ambiante sur les benzodiazépines. Cette réaction a mis en exergue une grande affinité du DMF-DMA avec le méthylène en position 3 de la diazépine (schéma 26).

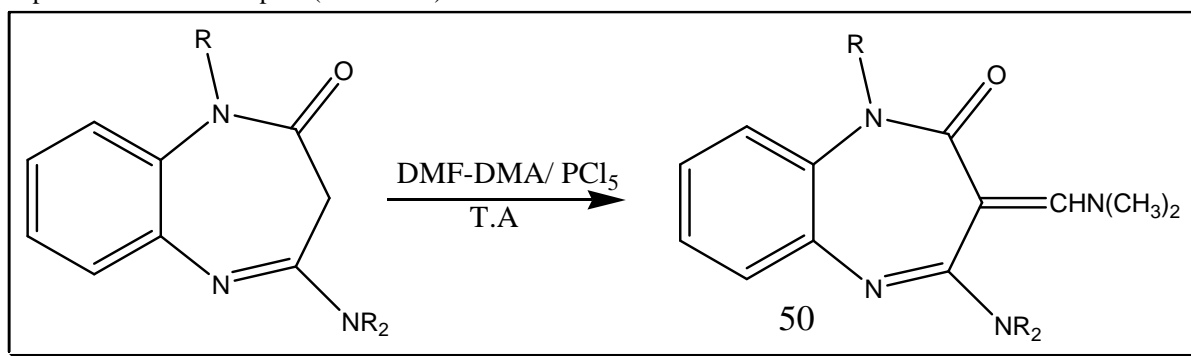


Schéma 26

Ces mêmes auteurs [1] obtiennent des résultats similaires, en utilisant le DMF-DMA en présence de pyridine à reflux. Ils isolent, dans tous les cas, des 3-(diméthylaminométhylène) ditriazolobenzodiazépines **51** (schéma 27).

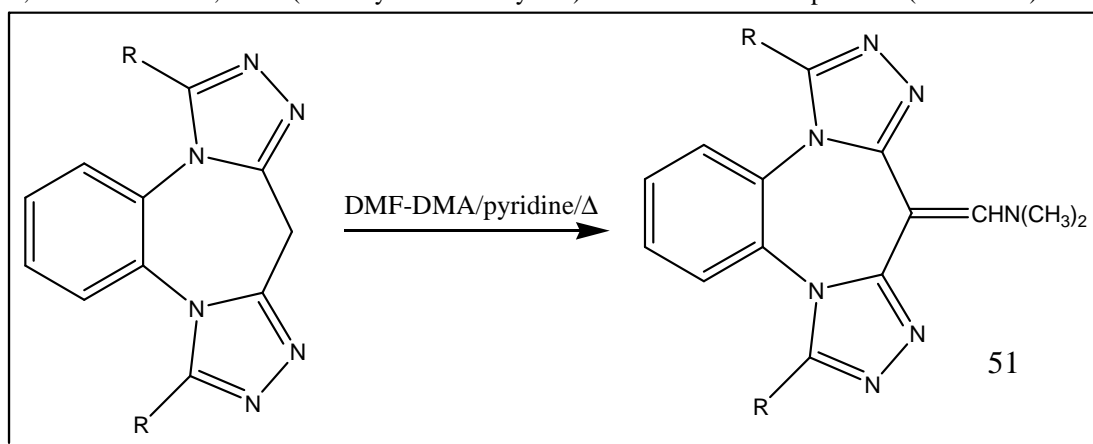


Schéma 27

D. Mohamadou Lamine et coll [2] ont étudié l'action du DMF-DMA sur la 1-benzyl-4-phenyl-1,5-benzodiazépin-2-one **52** à l'action du DMF-DMA à 110°C pendant 12 heures, la benzodiazépine **53** a été isolée. Les résultats obtenus sont analogues par les auteurs précédents [1]. Seul, le méthylène en position 3 de la diazépine a été affecté et aucun réarrangement n'a été observé (schéma 28).

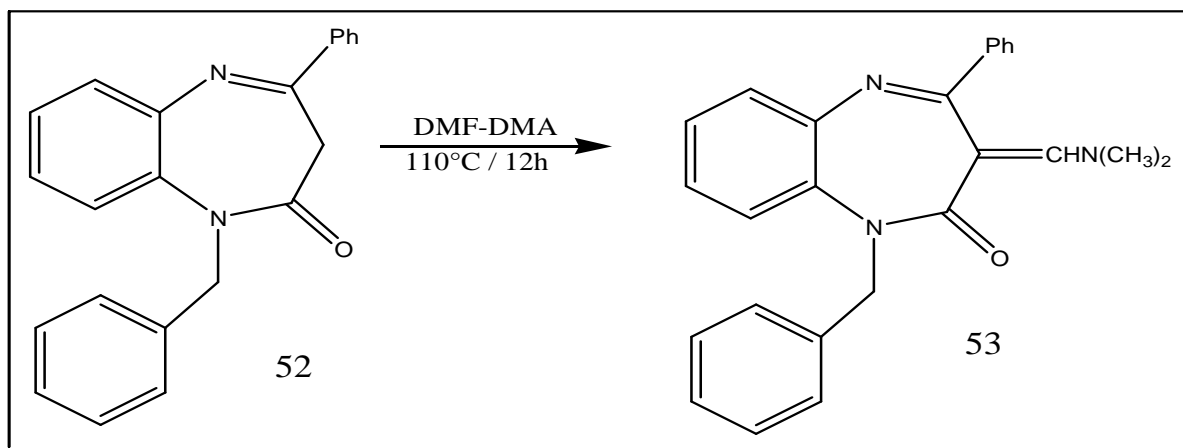


Schéma 28

Ces résultats montrent une très grande affinité du DMF-DMA avec le méthylène en position 3 de la diazépine. Nous avons adopté la méthode de DMF-DMA comme réactif et solvant, afin d'affecter le méthylène en α du carbonyle.

I.2 Partie théorique :

Parmi les travaux réalisés dans le but d'étudier l'action du DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine 2,4-dione décrite dans la littérature, nous avons adopté celle décrite par A. El Rhazi et al.[3], dans les quelles ils ont réalisé une méthode facile et efficace pour préparer le composé 3-Diméthylaminométhylène-4-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one, qui avait été au préalable, obtenu par une réaction de Vilsmeier utilisant DMF/ POCl_3 . Nous avons constaté que l'emploi des diméthylformamide-diméthylacétale (DMF-DMA) donne le composé **54** en meilleur pureté et rendement plus élevé (schéma 29).

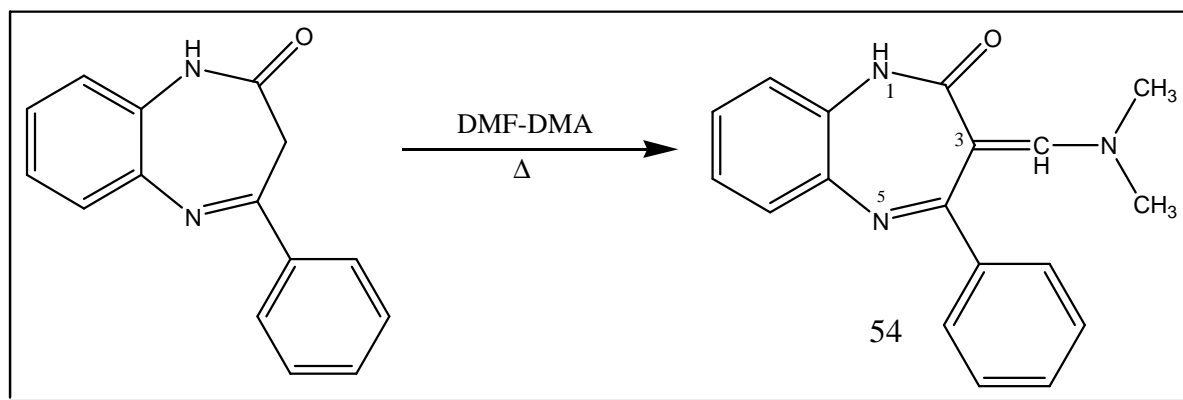


Schéma 29

Pour notre part, nous avons choisi d'étudier l'action de DMF-DMA sur la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **57** à 100 °C pendant 4 heures, nous avons obtenu un composé benzimidazolique **55** au lieu de la benzodiazépine attendue (schéma 30).

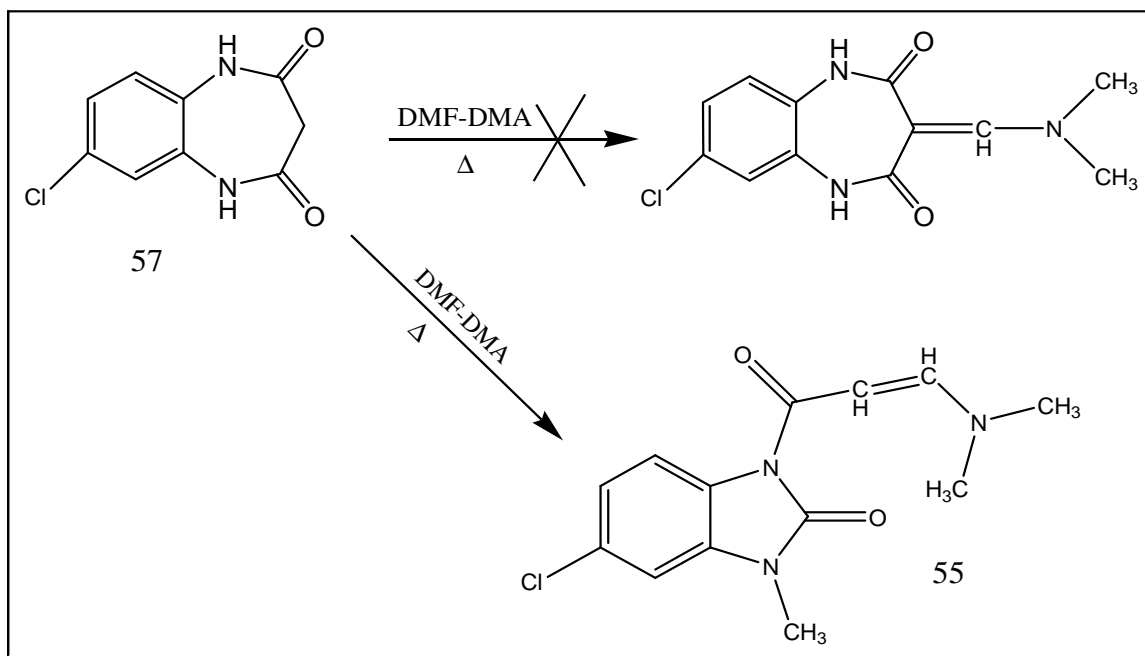


Schéma 30

II.2.1 Etude spectrale de la 5-chloro-1-(3-(diméthylamino)acryloyl)-3-méthylbenzo[d]imidazole-2(3H)-one : 55

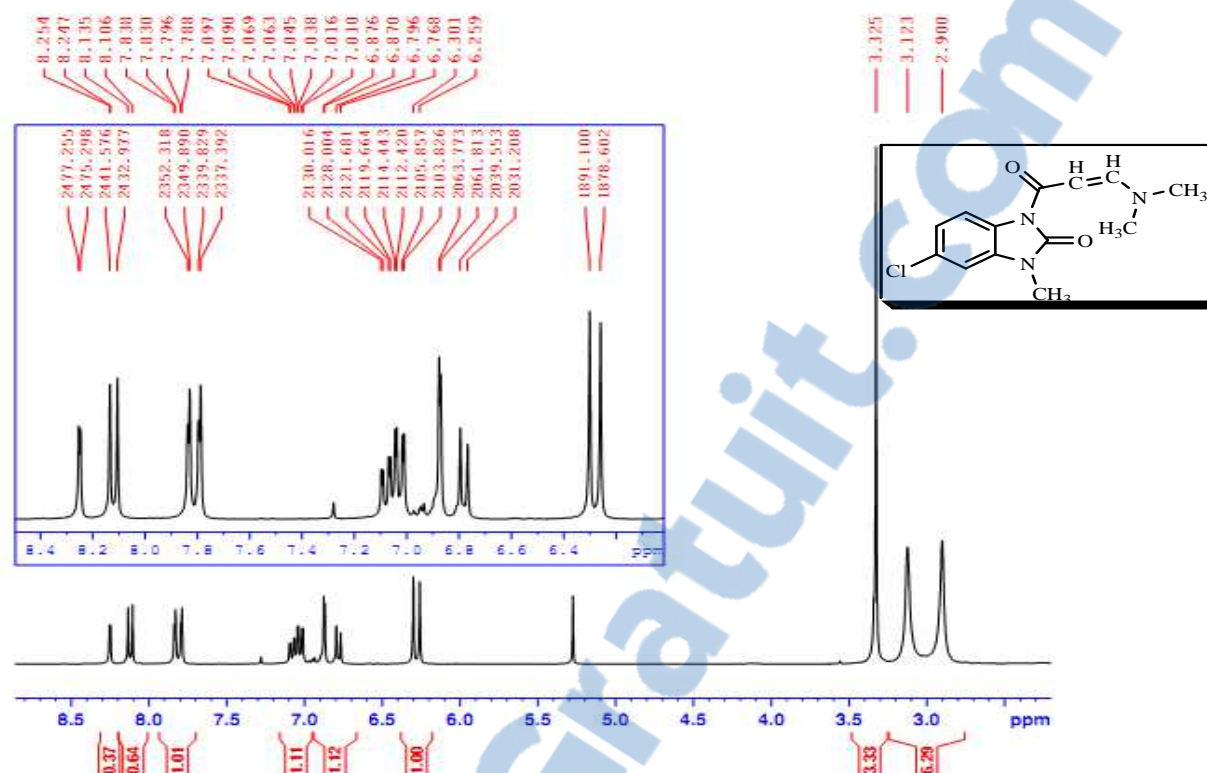
Pour l'établissement de la structure des dérivés synthétisés **55**, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C).

Le spectre RMN ^1H (figure 25) du composé **55** révèle les résultats suivants :

- Deux singulets à 2.90 et 3.12 ppm attribuable aux six protons du groupement $\text{CH}_3\text{-N}$ en position 1.
- Un singulet intense à 3.32 correspondant au trois proton $\text{CH}_3\text{-N}$ de la position 3.
- Un doublet à 6.27 ppm ($^3J = 12.5$ Hz) assigné au proton vinylique sous la forme trans ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$).
- Un doublet à 7.80 ppm ($^3J = 12.5$ Hz) assigné au proton vinylique sous la forme trans ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-N}$).
- Un doublet à 6.77 ppm ($^3J = 8.35$ Hz) assigné au proton vinylique sous la forme cis ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$).
- Un doublet à 8.11 ppm ($^3J = 8.5$ Hz) assigné au proton vinylique sous la forme cis ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-N}$).
- Un massif entre 8.25 et 7.01 ppm assigné au proton aromatique.

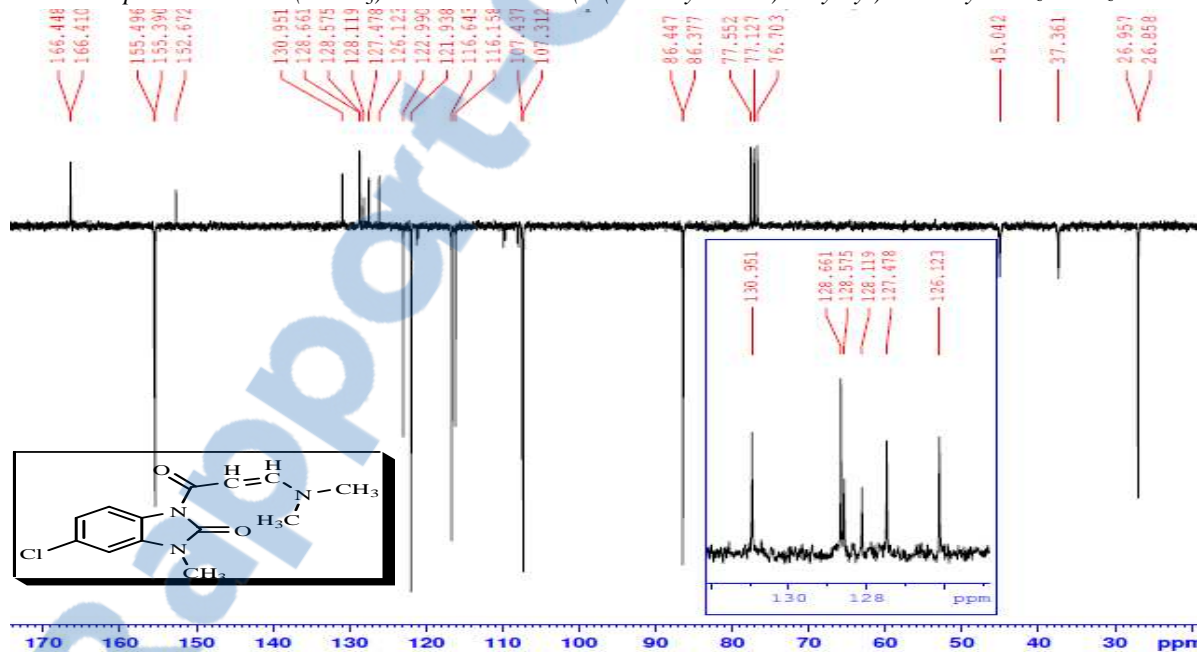
Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 26), on peut noter la présence de deux signaux à 166.44 et 166.41 ppm correspond au deux carbones quaternaires du groupement $\text{C}=\text{O}$, 155.49 ppm correspond au CH vinylique à côté de l'azote, 130.95-126.12 correspondants aux carbones quaternaires aromatiques, les signaux 122.99-121.93 ppm correspondants aux CH aromatiques, 116.39 ppm correspond au CH vinylique à côté du carbonyle.

On peut aussi signaler la présence d'un déplacement chimique à 37.36 correspond à un groupement $\underline{\text{CH}_3}\text{-N}$ en position 3 et 26.95, 26.85 ppm attribuable à deux $\text{CH}_3\text{-N}$ en position 1.



Fig

ure 25 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) de la 5-chloro-1-(3-(diméthylamino) acryloyl)-3-méthyl-benzimidazole-2-one : 55



Figur

e 26 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) de la la 5-chloro-1-(3-(diméthylamino) acryloyl)-3-méthyl-benzimidazole-2-one : 55

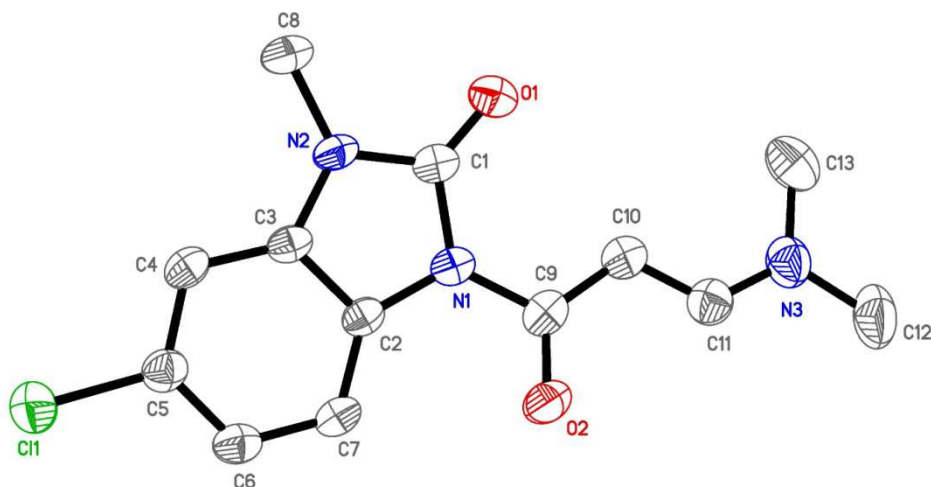
1.2.2 Etude cristallographique du composé 55 :

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé 55 dans l'hexane. Les cristaux utilisés pour cette étude se présentent sous forme d'aiguilles incolores.

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, confirme bien la structure du composé. Il se cristallise dans un système Orthorhombique dans le groupe d'espace Pbca.



Les données cristallographiques sont regroupées dans le tableau suivant. Les longueurs des liaisons et les angles correspondants au composé **55** sont regroupés dans l'annexe.



Représentation ORTEP du composé **55**

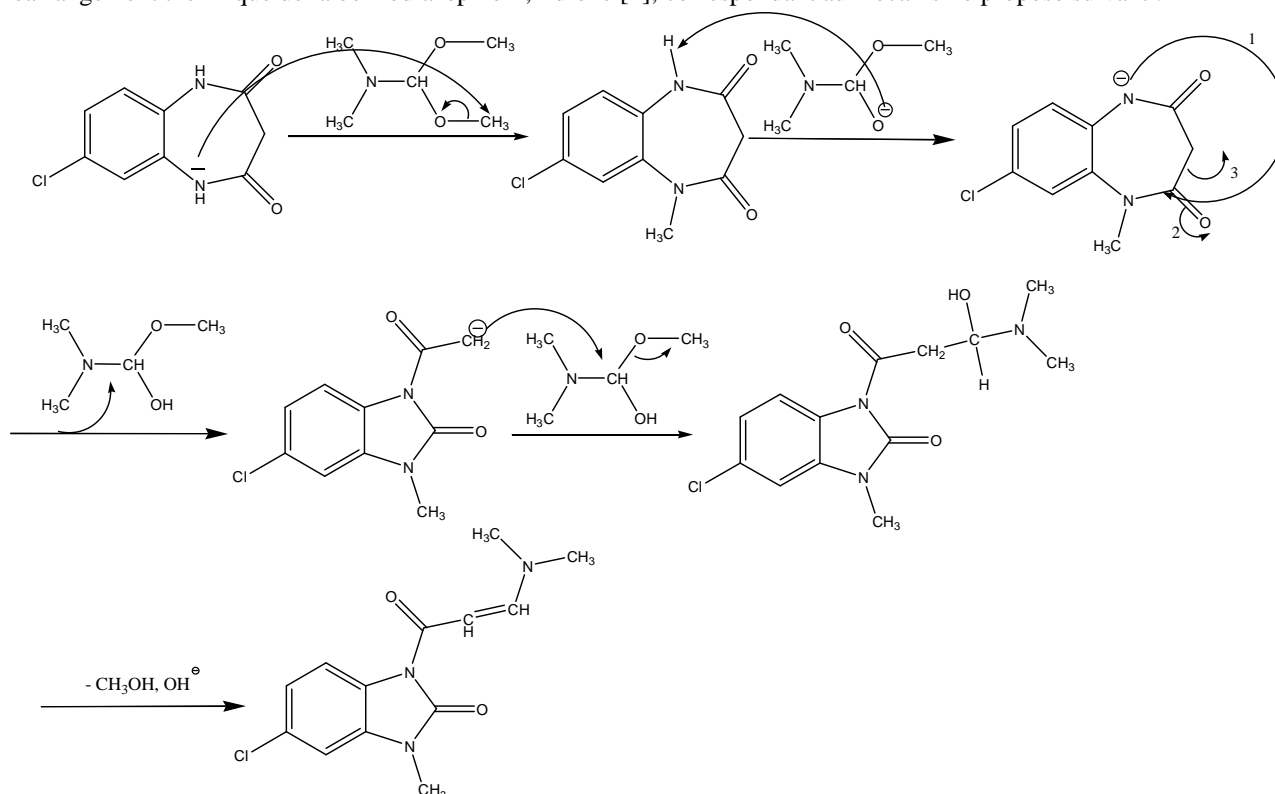
Formule empirique	$C_{13}H_{14}ClN_3O_2$
Masse moléculaire	279.72
Température	193(2) K
Longueur d'onde	0.71073 Å
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	Pbca
Dimensions de la cellule unité	$\alpha = 90^\circ$ $a = 7.3145(7)$ Å $\beta = 90^\circ$ $b = 14.2903(12)$ Å $\gamma = 90^\circ$ $c = 25.151(2)$ Å
Volume	$2629.0(4)$ Å ³
Z	8
Densité (calculée)	1.413 Mg/m ³
Coefficient d'absorption	0.292 mm ⁻¹
F(000)	1168
Taille du cristal	$0.32 \times 0.26 \times 0.05$ mm ³
Thêta gamme pour la collecte des données	5.12 to 25.67° .
Indice de gammes	$-8 \leq h \leq 8$, $-14 \leq k \leq 17$, $-30 \leq l \leq 30$
réflexions collectées	30787
réflexions indépendantes	2477 [R(int) = 0.0509]



Exhaustivité de $\theta = 25,67^\circ$	99.2 %
correction d'absorption	Semi empirical from equivalents
Max. et min. transmission	0.9855 and 0.9123
méthode de raffinement	Full-matrix least-squares on F^2
Données / contraintes / paramètres	2477 / 435 / 272
Qualité de l'ajustement sur F^2	1.219
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0531$, $wR_2 = 0.1233$
Indices R (toutes les données)	$R_1 = 0.0681$, $wR_2 = 0.1292$
Le plus grand diff. de pointe et trou	0.171 and -0.220 e. \AA^{-3}

Tableau 2 : Données cristallographiques et d'affinement du composé **55**

Ainsi donc, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse du benzimidazole **55**, obtenu selon un réarrangement thermique de la benzodiazépine-2,4-dione [4], correspondant au mécanisme proposé suivant :



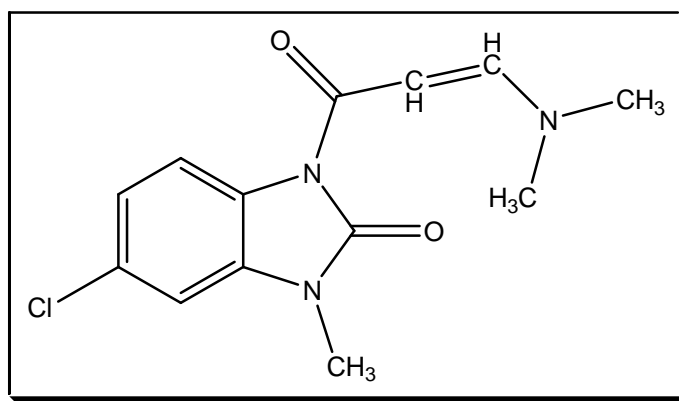


I.3 Partie expérimentale :

Mode opératoire

Un mélange de 0.2 g (0.99 mmol) de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione dans 2.25 ml de diméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA) est agité à 100 ° C pendant 4 heures puis refroidi à température ambiante. Filtration et lavage avec un peu de dichlorométhane.

➤ **5-chloro-1-(3-(diméthylamino) acryloyl)-3-méthyl-benzo[d]imidazole-2(3H)-one : 55**



Rdt (%) : 73 ; F (°C) : 80 ; (acétate d'éthyle/hexane, 1/3), RF : 0.41

RMN ¹H (CDCl₃) δppm : 2.90, 3.12 (2 s, 6 H, 2 CH₃-N_{imidazolique}) ; 3.32 (s, 3H, CH₃-N-CH_{vinyle}) ; 6.27 (d, 1H, O=C-CH_{trans}=CH, ³J=12.5 Hz) ; 6.77 (d, 1H, O=C-CH_{cis}=CH, ³J=8.5 Hz) ; 7.80 (d, 1H, CH=CH_{trans}-N, ³J= 12.5 Hz) ; 8.11 (d, 1H, O=C-CH_{cis}=CH, ³J=8.5 Hz) ; 7.01-8.25 (m, 3H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δppm: 166.44, 166.41 (C=O) ; 155.49 (CH_{vinyle}-N) ; 130.95- 126.12 (3 Cq-ar) ; 122.99-121.93 (3 CH-ar) ; 116.39 (CH_{vinyle}-C=O) ; 37.36 (CH₃-N_{vinyle}) ; 26.95, 26.85 (2 CH₃-N_{imidazolique}).

Bibliographie :

- [1] M. Di Braccio, G.Roma, G.Grossi, L.Vargiu, M.E.Marongiu., Eur.J.Med. Chem., 36,935-949 (2001)
- [2] D.Mohamado Lamine, thèse de doctorat 2008, Université Mohammed V - Agdal, Faculté des Sciences, Rabat
- [3] A. El Rhazi, A.Baouid,* S.Elhazazi, A.Boudina, M.Essaber, Molbank 2008, M576
- [4] M. Isreal. L.C. Jones, E. J. Modest. Tetrahedron Lett., 46, 4811 (1968)



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 nouveaux hétérocycles en série des 7-chloro-1,5-benzodiazépines-2,4-diones fonctionnalisées en position 1,5 et 3 qui pourraient présenter des activités pharmacologiques potentielles, en traitant ces derniers par des réactifs halogénés pour l'obtention des hétérocycles avec des rendements satisfaisants, par l'utilisation du carbonate de potassium comme base. Ce qui fait l'objet du premier chapitre.

Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, nous avons engagé la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione sous l'action de DMF-DMA pour aboutir à des composés de tailles plus petites tels que les benzimidazoles, pour obtenir la 5-chloro-1-(3-(diméthylamino) acryloyl)-3-méthyl-benzimidazole-2-one.

Ce travail n'est qu'un début d'une vaste étude expérimentale concernant la synthèse de nouvelles molécules renfermant, le noyau de la 7-chloro-1,5-benzodiazépine-2,4-dione pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En perspective d'avenir, nous envisagerons :

Engager d'autres réactions du DMF-DMA sur les différents composés synthétisés.

Faire des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la 7-chloro-1,5-dibenzyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

Faire des alkylations par d'autres composés aliphatiques dibromés.

Utiliser, comme produit de départ, la 4-bromo ou la 4-nitro-1,2-phénylènediamine pour se rapprocher d'avantage du Bromazépam, Nitrazépam, Flunitrazépam...

Chercher une méthode pour synthétiser des 7-chloro-1,5-benzodiazépines-2,4-diones différemment substituées en position 1 et 5 sur le noyau des benzodiazépines.



Annexe N°1

Tables des coordonnées cristallographiques du 5-chloro-1,3-dibenzyle-1H-benz[d]midazole-2(3H)-one C₂₁ H₁₇ Cl N₂ O (49)

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 49.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6200(3)	6831(4)	2156(1)	29(1)
C(2)	5085(3)	5177(3)	1797(1)	28(1)
C(3)	6258(3)	5213(3)	1645(1)	26(1)
C(4)	6575(3)	4346(4)	1331(1)	33(1)
C(5)	5684(3)	3443(4)	1159(1)	34(1)
C(6)	4528(3)	3452(3)	1304(1)	29(1)
C(7)	4192(3)	4298(3)	1627(1)	30(1)
C(8)	4026(3)	6560(4)	2343(1)	33(1)
C(9)	3265(3)	7688(3)	2125(1)	26(1)
C(10)	2142(3)	7363(4)	1951(1)	33(1)
C(11)	1487(3)	8405(4)	1739(1)	35(1)
C(12)	1941(3)	9775(4)	1701(1)	37(1)
C(13)	3059(3)	10118(4)	1882(1)	36(1)
C(14)	3710(3)	9081(4)	2090(1)	33(1)
C(15)	8140(3)	6681(4)	1793(1)	32(1)
C(16)	9067(3)	5513(3)	1879(1)	26(1)
C(17)	9233(3)	4963(4)	2265(1)	43(1)
C(18)	10101(3)	3924(5)	2344(1)	55(1)
C(19)	10810(3)	3408(4)	2042(1)	42(1)
C(20)	10639(3)	3931(4)	1661(1)	36(1)
C(21)	9772(3)	4981(4)	1580(1)	32(1)
C(22)	1094(3)	9302(4)	627(1)	30(1)
C(23)	-29(3)	7271(3)	540(1)	25(1)
C(24)	1155(3)	6855(3)	645(1)	27(1)
C(25)	1467(3)	5432(4)	668(1)	30(1)
C(26)	589(3)	4403(4)	584(1)	31(1)
C(27)	-586(3)	4833(3)	483(1)	27(1)
C(28)	-926(3)	6263(4)	459(1)	29(1)
C(29)	-1115(3)	9691(4)	465(1)	30(1)
C(30)	-1804(3)	9874(3)	844(1)	28(1)
C(31)	-2953(3)	9307(4)	882(1)	37(1)
C(32)	-3564(3)	9467(4)	1236(1)	48(1)
C(33)	-3028(4)	10195(4)	1555(1)	49(1)
C(34)	-1881(3)	10778(4)	1523(1)	45(1)
C(35)	-1282(3)	10616(4)	1171(1)	39(1)
C(36)	3087(3)	8208(4)	848(1)	32(1)
C(37)	3977(3)	7736(3)	542(1)	28(1)
C(38)	4761(3)	6617(4)	625(1)	32(1)
C(39)	5611(3)	6202(4)	349(1)	39(1)



C(40)	5676(3)	6936(4)	-9(1)	41(1)
C(41)	4897(3)	8048(4)	-95(1)	42(1)
C(42)	4037(3)	8453(4)	175(1)	36(1)
N(1)	5083(2)	6150(3)	2113(1)	30(1)
N(2)	6913(2)	6228(3)	1871(1)	29(1)
N(3)	-48(2)	8770(3)	526(1)	29(1)
N(4)	1824(2)	8115(3)	699(1)	30(1)
O(1)	6486(2)	7765(3)	2398(1)	36(1)
O(2)	1394(2)	10568(3)	645(1)	39(1)
Cl(1)	3424(1)	2380(1)	1062(1)	37(1)
Cl(2)	-1698(1)	3529(1)	384(1)	40(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 49.

C(1)-O(1)	1.216(4)
C(1)-N(2)	1.375(4)
C(1)-N(1)	1.389(4)
C(2)-C(7)	1.382(4)
C(2)-N(1)	1.387(4)
C(2)-C(3)	1.408(4)
C(3)-C(4)	1.377(4)
C(3)-N(2)	1.390(4)
C(4)-C(5)	1.397(4)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.382(4)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.395(4)
C(6)-Cl(1)	1.745(3)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-N(1)	1.470(4)
C(8)-C(9)	1.511(4)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.379(4)
C(9)-C(14)	1.391(5)
C(10)-C(11)	1.385(5)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.374(5)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.388(5)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.372(5)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-N(2)	1.452(4)
C(15)-C(16)	1.510(4)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
C(16)-C(21)	1.379(4)
C(16)-C(17)	1.389(4)



C(17)-C(18)	1.377(5)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.384(5)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.363(5)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.385(5)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-O(2)	1.223(4)
C(22)-N(4)	1.380(4)
C(22)-N(3)	1.382(4)
C(23)-C(28)	1.381(4)
C(23)-N(3)	1.393(4)
C(23)-C(24)	1.394(4)
C(24)-C(25)	1.367(4)
C(24)-N(4)	1.391(4)
C(25)-C(26)	1.381(5)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(27)	1.385(4)
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-C(28)	1.382(4)
C(27)-Cl(2)	1.746(3)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-N(3)	1.463(4)
C(29)-C(30)	1.511(4)
C(29)-H(29A)	0.9900
C(29)-H(29B)	0.9900
C(30)-C(31)	1.383(4)
C(30)-C(35)	1.393(4)
C(31)-C(32)	1.387(5)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-C(33)	1.373(5)
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-C(34)	1.385(5)
C(33)-H(33)	0.9500
C(34)-C(35)	1.376(5)
C(34)-H(34)	0.9500
C(35)-H(35)	0.9500
C(36)-N(4)	1.463(4)
C(36)-C(37)	1.508(4)
C(36)-H(36A)	0.9900
C(36)-H(36B)	0.9900
C(37)-C(38)	1.373(4)
C(37)-C(42)	1.395(4)
C(38)-C(39)	1.394(4)
C(38)-H(38)	0.9500
C(39)-C(40)	1.378(5)
C(39)-H(39)	0.9500
C(40)-C(41)	1.367(5)
C(40)-H(40)	0.9500
C(41)-C(42)	1.385(5)
C(41)-H(41)	0.9500



C(42)-H(42)	0.9500
O(1)-C(1)-N(2)	127.3(3)
O(1)-C(1)-N(1)	126.8(3)
N(2)-C(1)-N(1)	105.9(3)
C(7)-C(2)-N(1)	132.1(3)
C(7)-C(2)-C(3)	121.3(3)
N(1)-C(2)-C(3)	106.6(3)
C(4)-C(3)-N(2)	131.7(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121.5(3)
N(2)-C(3)-C(2)	106.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)	117.8(3)
C(3)-C(4)-H(4)	121.1
C(5)-C(4)-H(4)	121.1
C(6)-C(5)-C(4)	119.8(3)
C(6)-C(5)-H(5)	120.1
C(4)-C(5)-H(5)	120.1
C(5)-C(6)-C(7)	123.5(3)
C(5)-C(6)-Cl(1)	118.2(3)
C(7)-C(6)-Cl(1)	118.3(2)
C(2)-C(7)-C(6)	116.1(3)
C(2)-C(7)-H(7)	122.0
C(6)-C(7)-H(7)	122.0
N(1)-C(8)-C(9)	111.5(2)
N(1)-C(8)-H(8A)	109.3
C(9)-C(8)-H(8A)	109.3
N(1)-C(8)-H(8B)	109.3
C(9)-C(8)-H(8B)	109.3
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.0
C(10)-C(9)-C(14)	118.9(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121.5(3)
C(14)-C(9)-C(8)	119.6(3)
C(9)-C(10)-C(11)	120.2(3)
C(9)-C(10)-H(10)	119.9
C(11)-C(10)-H(10)	119.9
C(12)-C(11)-C(10)	120.6(3)
C(12)-C(11)-H(11)	119.7
C(10)-C(11)-H(11)	119.7
C(11)-C(12)-C(13)	119.6(3)
C(11)-C(12)-H(12)	120.2
C(13)-C(12)-H(12)	120.2
C(14)-C(13)-C(12)	119.7(3)
C(14)-C(13)-H(13)	120.1
C(12)-C(13)-H(13)	120.1
C(13)-C(14)-C(9)	121.0(3)
C(13)-C(14)-H(14)	119.5
C(9)-C(14)-H(14)	119.5
N(2)-C(15)-C(16)	112.8(3)
N(2)-C(15)-H(15A)	109.0
C(16)-C(15)-H(15A)	109.0
N(2)-C(15)-H(15B)	109.0
C(16)-C(15)-H(15B)	109.0
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.8



C(21)-C(16)-C(17)	118.6(3)
C(21)-C(16)-C(15)	121.3(3)
C(17)-C(16)-C(15)	120.1(3)
C(18)-C(17)-C(16)	119.9(3)
C(18)-C(17)-H(17)	120.1
C(16)-C(17)-H(17)	120.1
C(17)-C(18)-C(19)	120.9(3)
C(17)-C(18)-H(18)	119.5
C(19)-C(18)-H(18)	119.5
C(20)-C(19)-C(18)	119.3(3)
C(20)-C(19)-H(19)	120.3
C(18)-C(19)-H(19)	120.3
C(19)-C(20)-C(21)	120.1(3)
C(19)-C(20)-H(20)	119.9
C(21)-C(20)-H(20)	119.9
C(16)-C(21)-C(20)	121.1(3)
C(16)-C(21)-H(21)	119.5
C(20)-C(21)-H(21)	119.5
O(2)-C(22)-N(4)	127.2(3)
O(2)-C(22)-N(3)	126.7(3)
N(4)-C(22)-N(3)	106.1(3)
C(28)-C(23)-N(3)	131.4(3)
C(28)-C(23)-C(24)	121.2(3)
N(3)-C(23)-C(24)	107.3(3)
C(25)-C(24)-N(4)	132.4(3)
C(25)-C(24)-C(23)	120.9(3)
N(4)-C(24)-C(23)	106.7(3)
C(24)-C(25)-C(26)	119.0(3)
C(24)-C(25)-H(25)	120.5
C(26)-C(25)-H(25)	120.5
C(25)-C(26)-C(27)	119.5(3)
C(25)-C(26)-H(26)	120.3
C(27)-C(26)-H(26)	120.3
C(28)-C(27)-C(26)	122.7(3)
C(28)-C(27)-Cl(2)	117.9(2)
C(26)-C(27)-Cl(2)	119.4(3)
C(23)-C(28)-C(27)	116.7(3)
C(23)-C(28)-H(28)	121.7
C(27)-C(28)-H(28)	121.7
N(3)-C(29)-C(30)	112.2(2)
N(3)-C(29)-H(29A)	109.2
C(30)-C(29)-H(29A)	109.2
N(3)-C(29)-H(29B)	109.2
C(30)-C(29)-H(29B)	109.2
H(29A)-C(29)-H(29B)	107.9
C(31)-C(30)-C(35)	118.0(3)
C(31)-C(30)-C(29)	121.9(3)
C(35)-C(30)-C(29)	120.1(3)
C(30)-C(31)-C(32)	121.1(3)
C(30)-C(31)-H(31)	119.5
C(32)-C(31)-H(31)	119.5
C(33)-C(32)-C(31)	119.9(3)
C(33)-C(32)-H(32)	120.0



C(31)-C(32)-H(32)	120.0
C(32)-C(33)-C(34)	120.0(4)
C(32)-C(33)-H(33)	120.0
C(34)-C(33)-H(33)	120.0
C(35)-C(34)-C(33)	119.7(3)
C(35)-C(34)-H(34)	120.2
C(33)-C(34)-H(34)	120.2
C(34)-C(35)-C(30)	121.4(3)
C(34)-C(35)-H(35)	119.3
C(30)-C(35)-H(35)	119.3
N(4)-C(36)-C(37)	113.1(3)
N(4)-C(36)-H(36A)	109.0
C(37)-C(36)-H(36A)	109.0
N(4)-C(36)-H(36B)	109.0
C(37)-C(36)-H(36B)	109.0
H(36A)-C(36)-H(36B)	107.8
C(38)-C(37)-C(42)	119.1(3)
C(38)-C(37)-C(36)	120.4(3)
C(42)-C(37)-C(36)	120.5(3)
C(37)-C(38)-C(39)	120.8(3)
C(37)-C(38)-H(38)	119.6
C(39)-C(38)-H(38)	119.6
C(40)-C(39)-C(38)	119.5(3)
C(40)-C(39)-H(39)	120.2
C(38)-C(39)-H(39)	120.2
C(41)-C(40)-C(39)	120.1(3)
C(41)-C(40)-H(40)	120.0
C(39)-C(40)-H(40)	120.0
C(40)-C(41)-C(42)	120.7(3)
C(40)-C(41)-H(41)	119.6
C(42)-C(41)-H(41)	119.6
C(41)-C(42)-C(37)	119.7(3)
C(41)-C(42)-H(42)	120.1
C(37)-C(42)-H(42)	120.1
C(2)-N(1)-C(1)	110.3(3)
C(2)-N(1)-C(8)	126.1(3)
C(1)-N(1)-C(8)	123.3(3)
C(1)-N(2)-C(3)	110.4(2)
C(1)-N(2)-C(15)	124.7(3)
C(3)-N(2)-C(15)	124.7(3)
C(22)-N(3)-C(23)	109.7(3)
C(22)-N(3)-C(29)	123.1(3)
C(23)-N(3)-C(29)	126.8(3)
C(22)-N(4)-C(24)	110.2(3)
C(22)-N(4)-C(36)	123.6(3)
C(24)-N(4)-C(36)	126.0(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 49.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:



$$-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	28(2)	29(2)	30(2)	2(2)	-4(1)	6(2)
C(2)	27(2)	26(2)	31(2)	2(1)	1(1)	3(1)
C(3)	20(2)	26(2)	31(2)	3(1)	-4(1)	2(1)
C(4)	25(2)	35(2)	38(2)	-1(2)	1(1)	4(2)
C(5)	34(2)	33(2)	34(2)	-5(2)	1(1)	1(2)
C(6)	30(2)	19(2)	37(2)	2(1)	-3(1)	-4(1)
C(7)	23(2)	31(2)	36(2)	7(2)	1(1)	-3(1)
C(8)	31(2)	38(2)	30(2)	2(2)	4(1)	1(2)
C(9)	23(2)	29(2)	28(2)	0(1)	9(1)	2(1)
C(10)	28(2)	32(2)	38(2)	-2(2)	6(1)	-3(2)
C(11)	23(2)	44(2)	40(2)	-2(2)	1(1)	4(2)
C(12)	40(2)	35(2)	35(2)	2(2)	3(2)	11(2)
C(13)	45(2)	26(2)	39(2)	-2(2)	7(2)	0(2)
C(14)	30(2)	36(2)	33(2)	-6(2)	2(1)	-1(2)
C(15)	21(2)	33(2)	40(2)	0(2)	-1(1)	-1(1)
C(16)	18(2)	30(2)	30(2)	0(1)	1(1)	0(1)
C(17)	38(2)	59(3)	31(2)	5(2)	10(2)	21(2)
C(18)	49(2)	77(3)	40(2)	23(2)	9(2)	28(2)
C(19)	31(2)	42(2)	54(2)	8(2)	5(2)	15(2)
C(20)	26(2)	39(2)	42(2)	-7(2)	6(2)	4(2)
C(21)	23(2)	44(2)	30(2)	-2(2)	0(1)	-2(2)
C(22)	24(2)	33(2)	33(2)	-1(2)	6(1)	2(2)
C(23)	24(2)	25(2)	27(2)	-2(1)	7(1)	2(1)
C(24)	24(2)	28(2)	28(2)	-1(1)	6(1)	-1(1)
C(25)	27(2)	33(2)	32(2)	-2(2)	6(1)	8(2)
C(26)	35(2)	28(2)	31(2)	-1(1)	9(1)	10(2)
C(27)	30(2)	28(2)	24(2)	-2(1)	9(1)	-1(1)
C(28)	22(2)	35(2)	30(2)	2(1)	3(1)	2(2)
C(29)	27(2)	25(2)	38(2)	4(1)	-2(1)	3(1)
C(30)	29(2)	20(2)	35(2)	1(1)	-1(1)	6(1)
C(31)	29(2)	35(2)	48(2)	-7(2)	1(2)	1(2)
C(32)	35(2)	48(3)	60(3)	-1(2)	14(2)	-2(2)
C(33)	54(2)	49(3)	44(2)	1(2)	14(2)	10(2)
C(34)	51(2)	44(2)	40(2)	-10(2)	-1(2)	6(2)
C(35)	30(2)	41(2)	46(2)	-4(2)	-2(2)	-3(2)
C(36)	21(2)	40(2)	35(2)	-5(2)	1(1)	-1(1)
C(37)	18(2)	29(2)	36(2)	-2(1)	1(1)	-4(1)
C(38)	26(2)	32(2)	37(2)	1(2)	1(1)	-4(2)
C(39)	26(2)	29(2)	61(2)	-9(2)	3(2)	-4(2)
C(40)	38(2)	42(2)	44(2)	-13(2)	17(2)	-7(2)
C(41)	45(2)	46(2)	34(2)	0(2)	11(2)	-11(2)
C(42)	32(2)	32(2)	44(2)	5(2)	-1(2)	-3(2)
N(1)	25(1)	32(2)	33(2)	-1(1)	2(1)	3(1)
N(2)	20(1)	30(2)	36(2)	-5(1)	-1(1)	1(1)
N(3)	23(1)	27(2)	38(2)	1(1)	0(1)	0(1)
N(4)	21(1)	32(2)	38(2)	-2(1)	1(1)	0(1)



O (1)	32 (1)	39 (2)	38 (1)	-9 (1)	-3 (1)	2 (1)
O (2)	32 (1)	29 (2)	57 (2)	-2 (1)	1 (1)	-5 (1)
Cl (1)	35 (1)	37 (1)	41 (1)	-4 (1)	1 (1)	-8 (1)
Cl (2)	40 (1)	29 (1)	51 (1)	-4 (1)	6 (1)	-5 (1)





Annexe N°2

Tables des coordonnées cristallographiques du 5-chloro-1-(3-(diméthylamino) acryloyle)-3-méthyle-benzimidazole-2-one : 55

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 55 U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	1605(3)	4948(1)	1716(1)	50(1)
N(3)	2521(4)	5255(2)	106(1)	50(1)
O(1)	385(19)	2395(7)	959(2)	50(1)
C(1)	541(11)	2571(4)	1428(2)	35(1)
N(1)	1140(12)	3401(3)	1678(2)	33(1)
C(2)	1037(7)	3283(2)	2233(1)	28(1)
C(3)	394(6)	2378(2)	2322(1)	29(1)
C(4)	131(6)	2015(2)	2832(2)	33(1)
C(5)	578(6)	2618(2)	3243(1)	36(1)
C(6)	1259(6)	3507(2)	3168(2)	37(1)
C(7)	1509(7)	3853(3)	2655(2)	34(1)
Cl(1)	268(1)	2205(1)	3891(1)	50(1)
N(2)	111(8)	1965(3)	1835(1)	34(1)
C(8)	-541(9)	1021(4)	1741(2)	42(1)
C(9)	1540(3)	4267(2)	1422(1)	38(1)
C(10)	1879(3)	4275(2)	864(1)	39(1)
C(11)	2240(4)	5108(2)	623(1)	42(1)
C(12)	2831(5)	6192(2)	-100(1)	69(1)
C(13)	2422(5)	4508(3)	-279(1)	62(1)



Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for rd58m.

O(2)-C(9)	1.224(3)
N(3)-C(11)	1.333(3)
N(3)-C(13)	1.442(4)
N(3)-C(12)	1.454(4)
O(1)-C(1)	1.212(4)
C(1)-N(2)	1.377(4)
C(1)-N(1)	1.412(4)
N(1)-C(2)	1.408(5)
N(1)-C(9)	1.425(4)
C(2)-C(7)	1.382(4)
C(2)-C(3)	1.394(4)
C(3)-N(2)	1.377(4)
C(3)-C(4)	1.397(4)
C(4)-C(5)	1.384(4)
C(5)-C(6)	1.379(5)
C(5)-Cl(1)	1.748(4)
C(6)-C(7)	1.392(4)
N(2)-C(8)	1.450(5)
C(9)-C(10)	1.425(3)
C(10)-C(11)	1.361(4)
C(11)-N(3)-C(13)	122.1(2)
C(11)-N(3)-C(12)	121.2(3)
C(13)-N(3)-C(12)	116.6(2)
O(1)-C(1)-N(2)	124.9(5)
O(1)-C(1)-N(1)	129.6(5)
N(2)-C(1)-N(1)	105.5(3)
C(2)-N(1)-C(1)	109.0(3)
C(2)-N(1)-C(9)	124.2(4)
C(1)-N(1)-C(9)	126.3(4)
C(7)-C(2)-C(3)	120.4(3)
C(7)-C(2)-N(1)	132.7(3)
C(3)-C(2)-N(1)	106.8(3)
N(2)-C(3)-C(2)	107.7(3)



N(2)-C(3)-C(4)	129.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)	122.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	115.0(3)
C(6)-C(5)-C(4)	123.8(3)
C(6)-C(5)-Cl(1)	119.1(3)
C(4)-C(5)-Cl(1)	117.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	120.1(3)
C(2)-C(7)-C(6)	118.0(3)
C(1)-N(2)-C(3)	111.0(3)
C(1)-N(2)-C(8)	122.7(3)
C(3)-N(2)-C(8)	126.3(3)
O(2)-C(9)-C(10)	125.6(2)
O(2)-C(9)-N(1)	115.2(3)
C(10)-C(9)-N(1)	119.2(3)
O(2)-C(9)-N(2')	122.8(10)
C(10)-C(9)-N(2')	111.3(9)
C(11)-C(10)-C(9)	118.6(2)
N(3)-C(11)-C(10)	127.0(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 55. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(2)	72(1)	31(1)	48(1)	-3(1)	9(1)	-7(1)
N(3)	50(1)	55(2)	44(1)	8(1)	0(1)	-8(1)
O(1)	69(2)	44(2)	36(2)	-8(3)	-1(3)	-8(2)
C(1)	35(2)	31(2)	40(2)	-5(2)	-1(2)	-2(2)
N(1)	31(3)	28(1)	39(2)	-3(1)	-1(2)	-1(1)
C(2)	24(2)	23(2)	38(2)	-2(1)	1(2)	4(1)
C(3)	24(2)	24(2)	40(2)	-4(1)	-3(2)	3(1)
C(4)	29(2)	25(2)	44(2)	0(1)	-1(2)	1(1)
C(5)	37(2)	29(2)	40(2)	-1(1)	-1(2)	5(2)



C(6)	38(2)	31(2)	43(2)	-6(1)	-4(2)	3(2)
C(7)	32(2)	25(2)	45(2)	-2(1)	1(2)	-1(2)
Cl(1)	64(1)	45(1)	40(1)	4(1)	-1(1)	0(1)
N(2)	38(2)	23(2)	40(2)	-5(1)	-2(2)	-2(1)
C(8)	43(3)	30(2)	52(3)	-8(2)	-5(2)	-6(2)
C(9)	33(1)	33(1)	48(2)	2(1)	2(1)	0(1)
C(10)	37(1)	36(1)	44(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
C(11)	39(2)	43(2)	45(2)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(12)	72(2)	75(2)	60(2)	30(2)	-11(2)	-18(2)
C(13)	63(2)	80(2)	43(2)	-5(2)	3(2)	3(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 55.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	-321	1401	2893	39
H(6)	1558	3885	3466	45
H(7)	1990	4462	2597	41
H(8A)	-662	914	1358	62
H(8B)	-1734	939	1913	62
H(8C)	332	572	1891	62
H(8D)	169	472	1560	68
H(8E)	-1449	970	1238	68
H(8F)	-1659	778	1862	68
H(10)	1853	3711	664	47
H(11)	2299	5641	848	51
H(12A)	1777	6385	-314	103
H(12B)	3932	6193	-322	103
H(12C)	2992	6629	197	103
H(13A)	3634	4226	-322	93
H(13B)	2009	4760	-621	93
H(13C)	1557	4032	-155	93

