

N° d'ordre :.....FS/UMBB/2020
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'Hamed BougaraBoumerdes



Faculté des Sciences - Département de Chimie

Domaine : Science de la matière

Filière : chimie

Spécialité :CHIMIE ORGANIQUE

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Présenté et soutenue par :

DJAOUD Louiza

ADJAL Rima

Thème

***Synthèse et étude spectrométrique de masse des
molécules de structure benzodiazépines***

Soutenue le : 27/10/2020 devant le jury composé de :

Mme. AKROUM- AMROUCHE Dahbia	Maître de conférences B FS-UMBB	Présidente
Mme. BOUDIEB Naima	Maître de conférences B FS-UMBB	Examinatrice
Mme. KHIER Nawal	Maître de conférences B FS-UMBB	promotrice

Année universitaire 2019 /2020

Remerciements

Nous remercions Notre Dieu, qui nous a donné le courage et la volonté de poursuivre nos études, ainsi que nos parents, qui ont sacrifié leur vie pour notre réussite

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements et le plus grand respect à notre promotrice Mme N.KHIER pour sa compréhension, sa disponibilité, de savoir-faire, ses conseils judicieux et tout l'aide qu'elle nous a rapporté

Nous remercions s'adressent également aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre travail et de nous avoir honorés par leur présence

*Nous remercions également tous les professeurs du Département de Chimie de l'université de Science Boumerdes.
Nous remercions toute la famille, tous les amis pour leurs encouragements*

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la mise en œuvre de ce travail



Dédicace

Je dédie ce mémoire

*A l'âme de mon cher père, que Dieu ait pitié de
lui, et à ma chère et chère mère qui
a toujours été là pour moi et qui
m'a donné Courage et soutien*

*Et à ma sœur Rachida et son mari Sofiane et
Ses filles*

*Et à mes frères et à toutes leurs femmes et
enfants*

Et à tous mes estimés professeurs

Louiza



MPHY.COM

Ligi' Calibri ©



Dédicace

Je dédie ce mémoire

*A l'âme de mon cher père, que Dieu
ait pitié de lui.*

*A ma très chère mère pour sa
patience, son soutien et ses
encouragements.*

A mes frères

A toute ma famille et mes amis.

A tous mes estimés professeurs.

Rima



Résumé

L'objectif de ce travail est de rassembler quelques études de synthèse on montre l'intérêt biologique et industriel des molécules de structure 1,4 et 1,5 benzodiazépines.

En premier lieu nous avons choisi l'analyse spectrométrique de masse pour son importance dans la détermination de la masse moléculaire, en suite on est passé à l'étude de la fragmentation des molécules qui nous a permis la connaissance de l'édifice moléculaire, et par conséquent prévoir le comportement de la molécule dans différentes conditions

Mots clés : benzodiazépine, synthèse, fragmentation, spectrométrie de masse.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو الجمع بين عدد قليل من الدراسات التركيبية التي توضح الفائدة البيولوجية والصناعية لجزيئات التركيب 1,4 و 1,5 البنزوديازيبينات

أولاً ، اخترنا التحليل الطيفي الكتلي لأهميته في تحديد الكتلة الجزيئية ، ثم انتقلنا إلى دراسة تجزئة الجزيئات التي سمحت لنا بمعرفة التركيب الجزيئي ، و لذلك توقع سلوك الجزيء في ظل ظروف مختلفة

الكلمات المفتاحية: البنزوديازيبين ، التوليف ، التجزئة ، مطياف الكتلة

Abstract

The objective of this work is to bring together a few synthetic studies showing the biological and industrial interest of molecules of structure 1,4 and 1,5 benzodiazepines.

First, we chose mass spectrometric analysis for its importance in determining molecular mass, then we went to the study of the fragmentation of molecules which allowed us to know the molecular structure, and therefore predict the behavior of the molecule under different conditions.

Key words: benzodiazepine, synthesis, fragmentation, mass spectrometry.

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

Chapitre I: Synthèse de 1, 4 et 1, 5-benzodiazépines

I. Synthèse de 1,4 et 1,5-benzodiazépines.....3

I. 1. Obtention benzodiazépines3

I. 1. 1. Synthèse des 1, 5benzodiazépines.....4

I. 1. 2. Synthèse des 1, 4-benzodiazépines.....9

Chapitre II: Spectrométrie de masse

II. Spectrométrie de masse16

II.1. Historique16

II.2. Principes de la spectrométrie de masse16

II. 3. Intérêt de la spectrométrie de masse.....17

II.4. Techniques utilise.....17

II.4.1. Introduction de l'échantillon.....17

II. 4. 2. Méthodes d'ionisation.....18

II. 5. Règle de l'azote21

Chapitre III : Etude de fragmentation

III. Etude structurale par spectrométrie de masse..... 22

III. 1. Intérêt de la méthode.....22

III. 2. Etude de fragmentation..... 23

III.2.1. Interprétation du spectre de masse pour le benzodiazépinone substitué par

(R=H)..... 23

III.2.2. Interprétation du spectre de masse pour le benzodiazépinone substitué par

(R=CH₃).....24

Sommaire

III.2.3. Interprétation du spectre de masse pour le benzodiazépinone substitué par

(R=Cl.....27

Conclusion générale.....28

Liste des abbreviations

BZD :Benzodiazépine

VIH:Virus de l'ImmunodéficienceHumaine

m :Multiplet

m/z :masse/ charge

[M+.] : L'ion quasi moléculaire

ppm :Partie par million

EtOH :Ethanol

n-BuOH :Butan-1-ol

NaBH₄ :Tétrahydruroborate de sodium

Me :Méthyl

MeOH :Méthanol

AcOH :Acideacétique

H₂SO₄ :Acidesulfurique

o-PDA :Ortho phénylènediamine

Introduction

Introduction générale :

Les benzodiazépines sont des composés hétérocycliques à sept chaînons renfermant deux hétérocycles d'azotes, condensés à des noyaux aromatiques comme le benzène, la pyridine.....etc.

Ils sont très utilisés dans le domaine thérapeutique [1] et présentent des propriétés biologiques variées et intéressantes, particulièrement les 1,4 et 1,5 – benzodiazépines.

Les remarquables propriétés biologiques des benzodiazépines dans un premier temps, en tant que substances psychotropes, font de ces molécules l'objet de recherche d'actualité dans différentes applications.

Beaucoup d'entre elles sont commercialisées pour leurs propriétés anxiolytiques par exemple : le Diazépam 1 utilisé comme tranquillisant, sous le nom de valium, par le laboratoire Roche (voir annexe, Figure1). Un autre exemple, est celui de la Clonazépam 2 utilisé comme anticonvulsif sous le nom de Rivotril (voir annexe, Figure2). Ces deux composés 1 et 2 sont de structure 1,4-benzodiazépine.

La Dibenzépine 3 est une autre benzodiazépine condensée à deux noyaux benzénique, utilisé comme antidépresseur sous le nom commercial Noveril par le laboratoire Sandoz (voir annexe, Figure 3). Ce composé 3 est de structure 1,5-benzodiazépines.

Les travaux décrits dans ce mémoire s'inscrivent dans le cadre d'une étude de fragmentation par analyse spectrométrique de masse de composés benzodiazépines.

Pour cela, dans le premier chapitre, nous avons rassemblé quelques études de synthèse de 1,4 et 1,5-benzodiazépines.

Introduction générale

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons brièvement, les différentes méthodes d'analyse utilisées en spectrométrie de masse.

Le troisième chapitre sera consacré aux fragmentations des molécules de structure benzodiazepine.

Nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

CHAPITRE I

Synthèse de 1,4 et 1,5 benzodiazépines

I. Synthèse des 1,4 et 1,5-benzodiazépines :

I.1. Obtention des benzodiazépines :

Ces dernières années, la synthèse des dérivés benzodiazépines a pris un essor considérable en raison de leurs propriétés biologiques multiples, on peut citer l'exemple de la Nevirapine.

C'est la première molécule de structure benzodiazépine agrémenté dans le traitement d'infection H.I.V 1, comme molécule non nucléosidique.

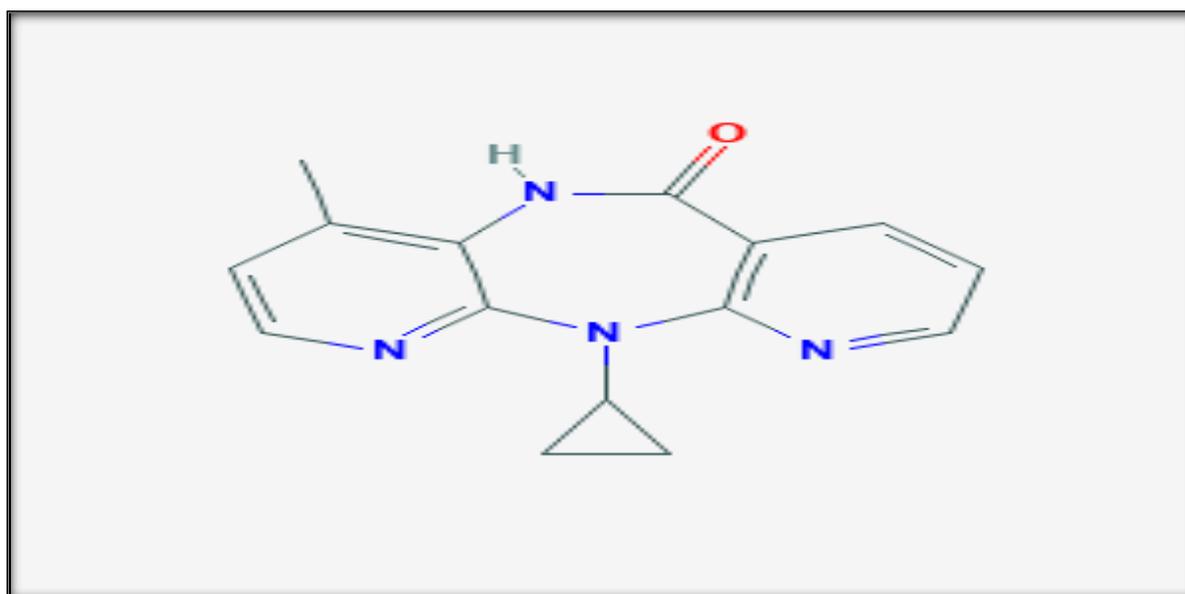
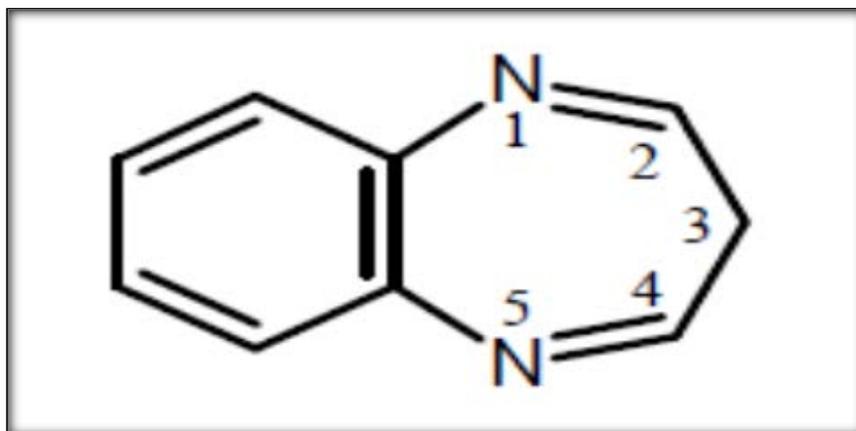
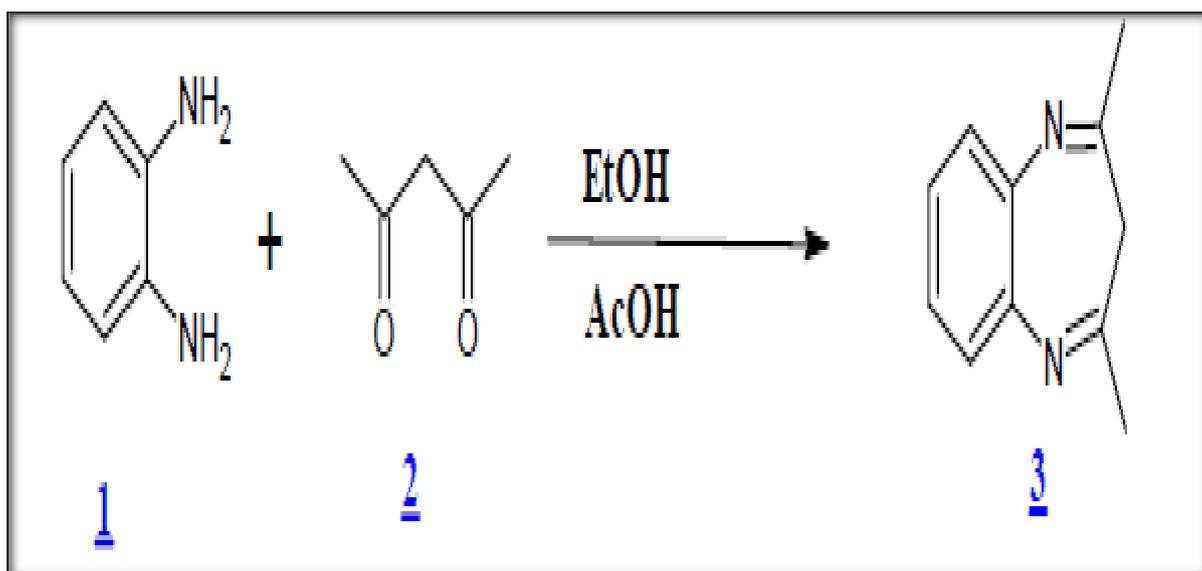


Figure I.1: structure de la Nevirapine.

Dans ce contexte, nous présenterons quelques exemples de synthèse de benzodiazépines.

I.1.1. Synthèse des 1,5-benzodiazépines:**Figure I.2:** structure de 1,5-benzodiazépine.

- ❖ La synthèse des 1,5-benzodiazépines a été largement étudiée. Elle consiste en l'action des diamines aliphatiques ou aromatiques sur des composés bifonctionnels, tels que : les composés dicarbonylés, les composés α , β -éthyléniques et les acétals.
- ❖ En 1907, Théine et Steimmigont ont réalisé la synthèse de la 1,5-benzodiazépine, en faisant réagir l'*o*-PDA 1 avec les 1,3-dicétones 2 dans l'éthanol en présence de l'acide acétique[2].

**Schéma I.1.**

- ❖ L'o-PDA 1 réagit sur l'acétophénone 4 pour donner directement une di-hydro benzodiazépine 5' et 5'' [2].

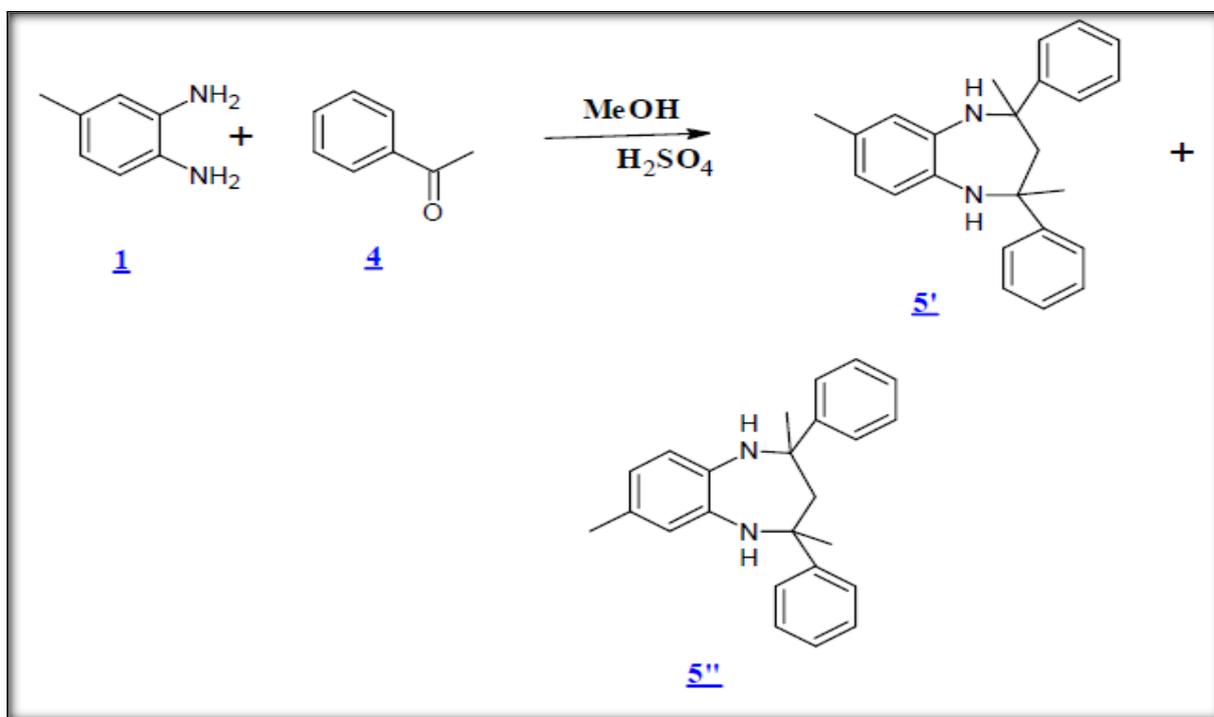


Schéma I.2.

- ❖ La cyclopentanone 6 opposée à l'o-PDA 1 en présence d'éthérate de BF₃ conduit, après une réaction de condensation aux benzodiazépines correspondantes 7 [2].

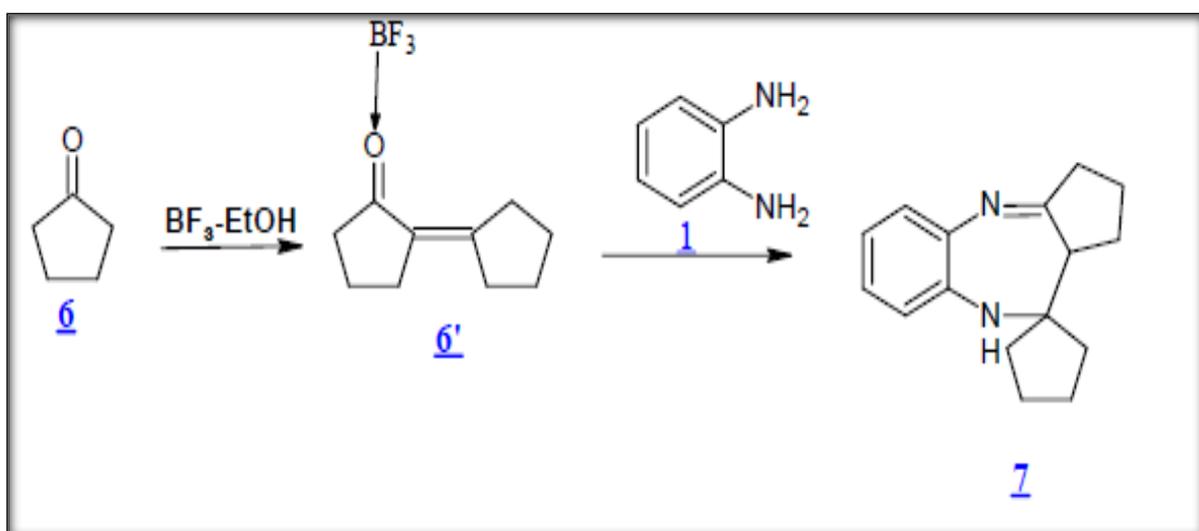


Schéma I.3.

- ❖ Deux équivalents d'une cétone aliphatique 8 réagissent avec un équivalent de l'o-PDA 1 en présence de NaBH₄ comme catalyseur, pour donner un mélange de deux composés benzodiazépines 9' et 9'' [2].

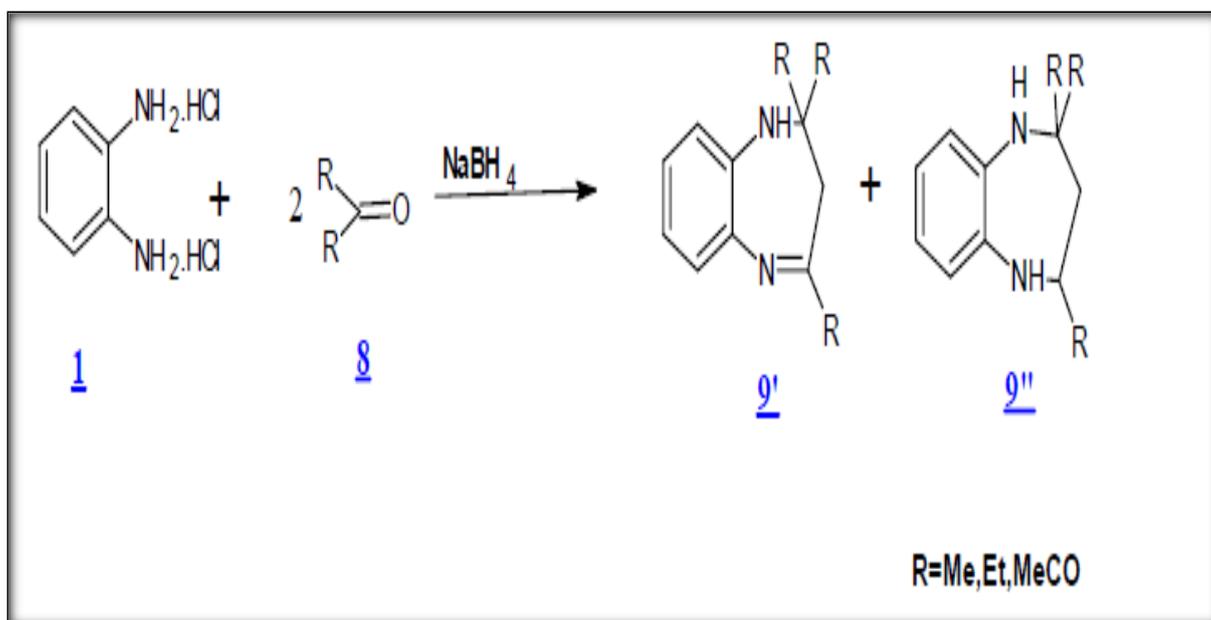


Schéma I.4.

- ❖ Une synthèse de la benzodiazépine 11 a été reprise en présence d'acide de Lewis et alumine (neuter) [2].

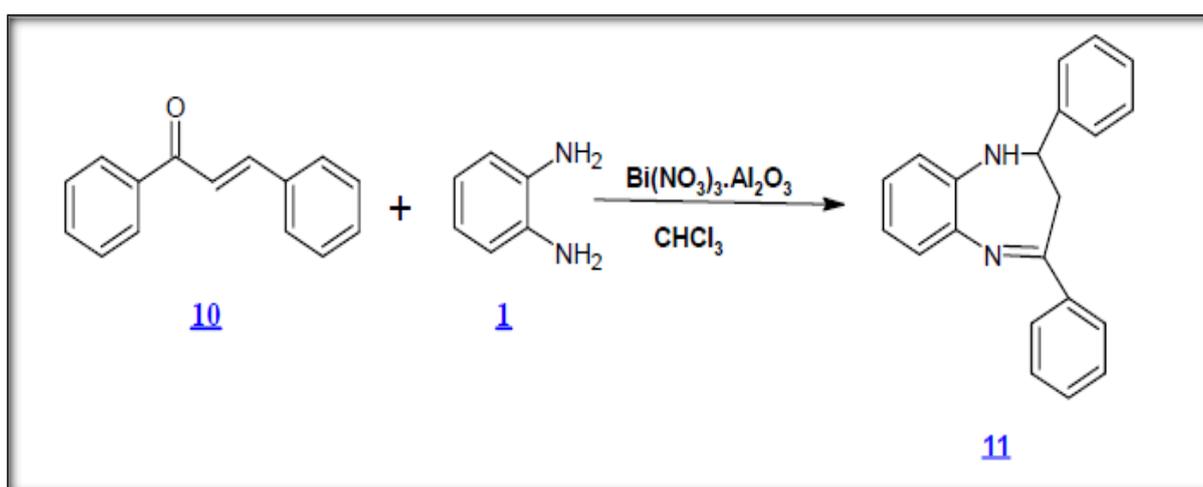


Schéma I.5.

❖ Namhoff a préparé la 4-méthyl-3-propylamino-1,5-benzodiazépin-2-one 13 par action de l'o-PDA 1 sur l' α -acétyl pyridine 12 [3].

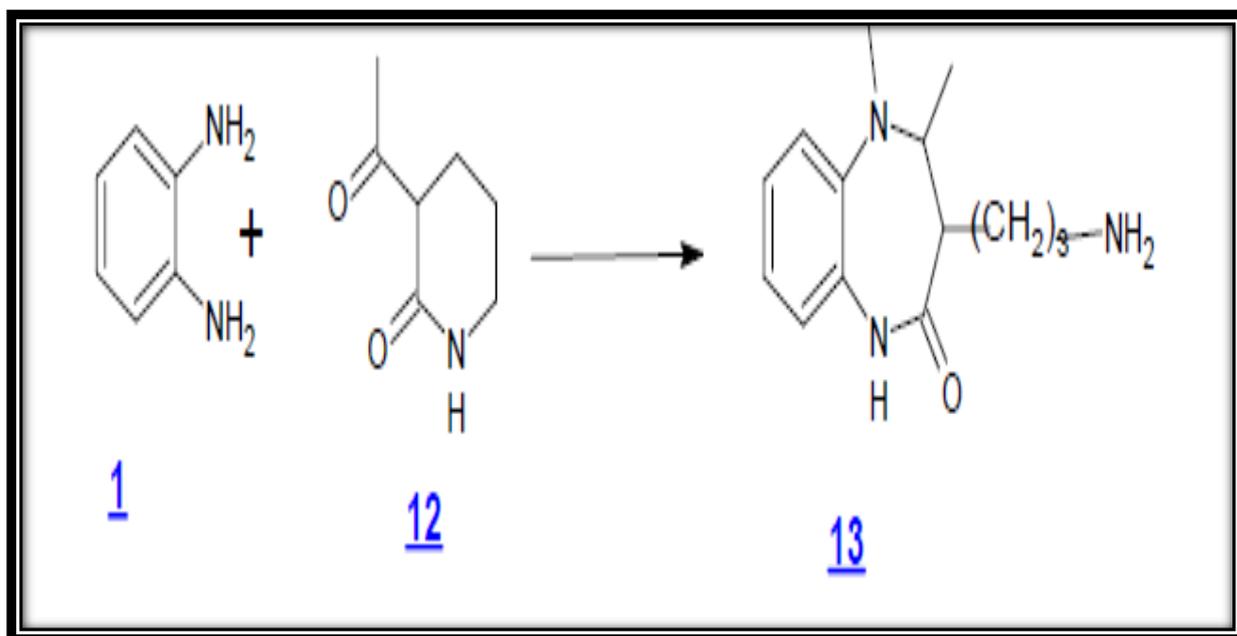


Schéma I.6.

❖ Essassi et col. ont mis au point une méthode originale de synthèse de la benzodiazépine en utilisant comme précurseur les dérivés de la pyrone 14 et l'o-PDA 1 [3].

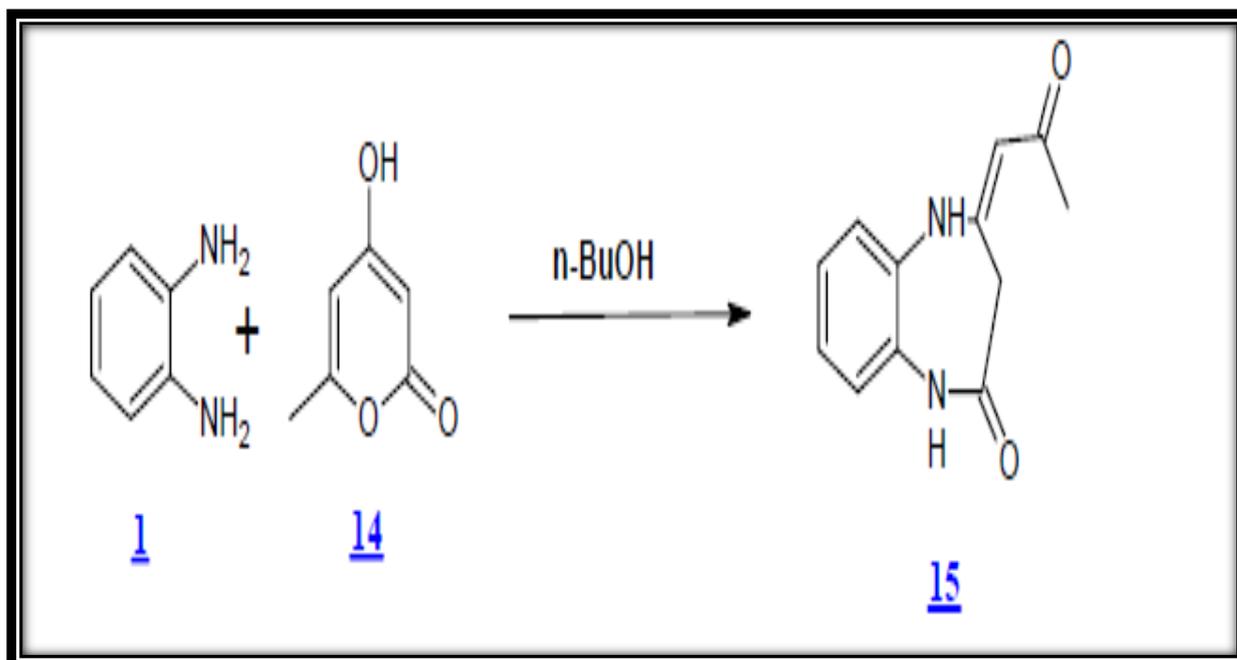


Schéma I.7.

- ❖ L'o-PDA 1 réagit en présence de sulfate de Zirconium sur support solide et sans solvant pour donner un dérivé de la 1,5-benzodiazépine 19[4].

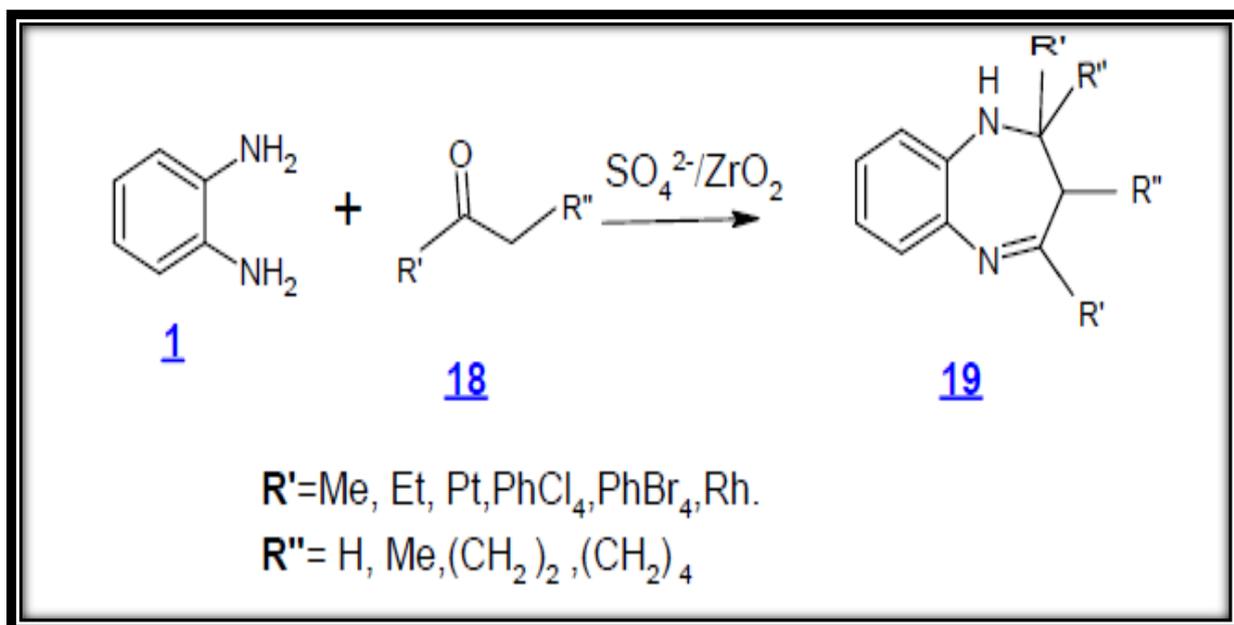


Schéma I.8.

- ❖ Un nouveau composé 2-méthyl-4-pyridin-2-yl-1,5-benzodiazépine 21a a été préparé par condensation de l'o-PDA 1 et la 1-(pyridin-2-yl) butane-1,3-dione 20, à reflux pendant 2 heures[5].

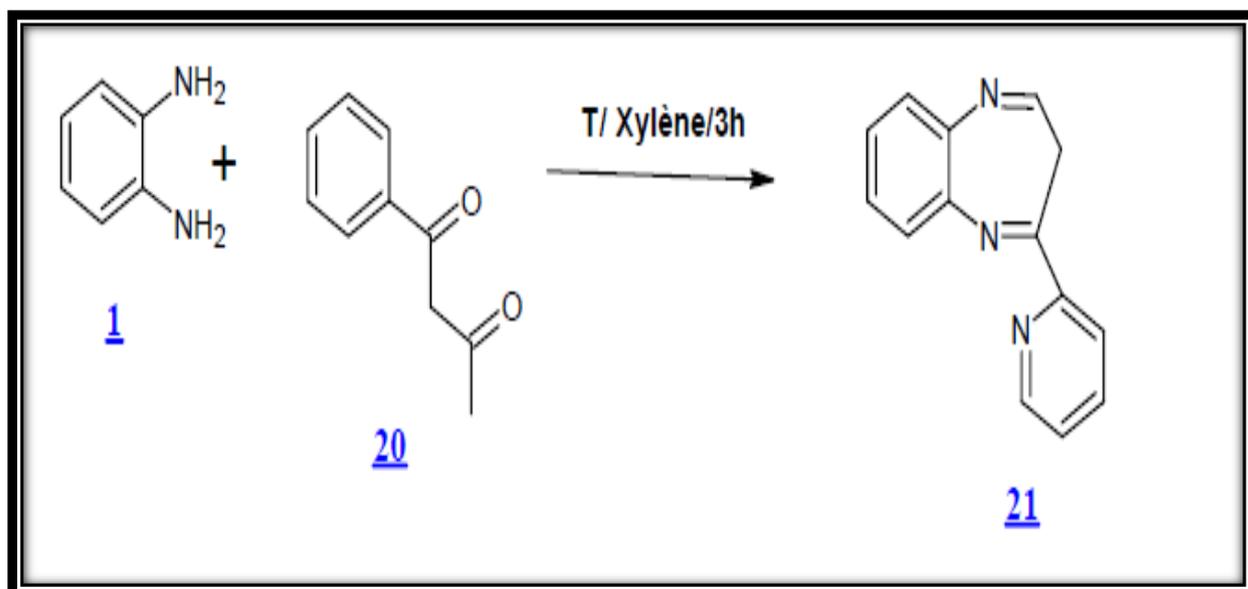


Schéma I.9.

I.1.2. Synthèse des 1,4-benzodiazépines :

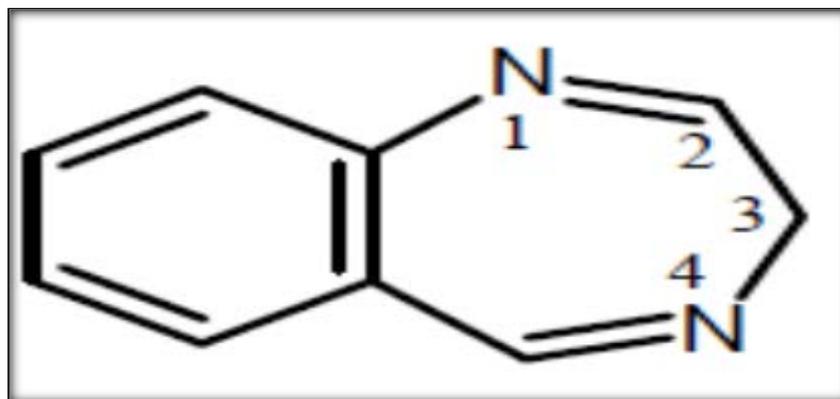


Figure I.3: structure de 1,4-benzodiazépine.

- ❖ La première benzodiazépine fondée par hasard, était le chlordiazépoxyde, et sa synthèse a commencé après la synthèse du quinazoline-N-oxide a partir de la 2-aminobenzophénone, comme indiqué ci-dessous (Schéma I.10) [6].

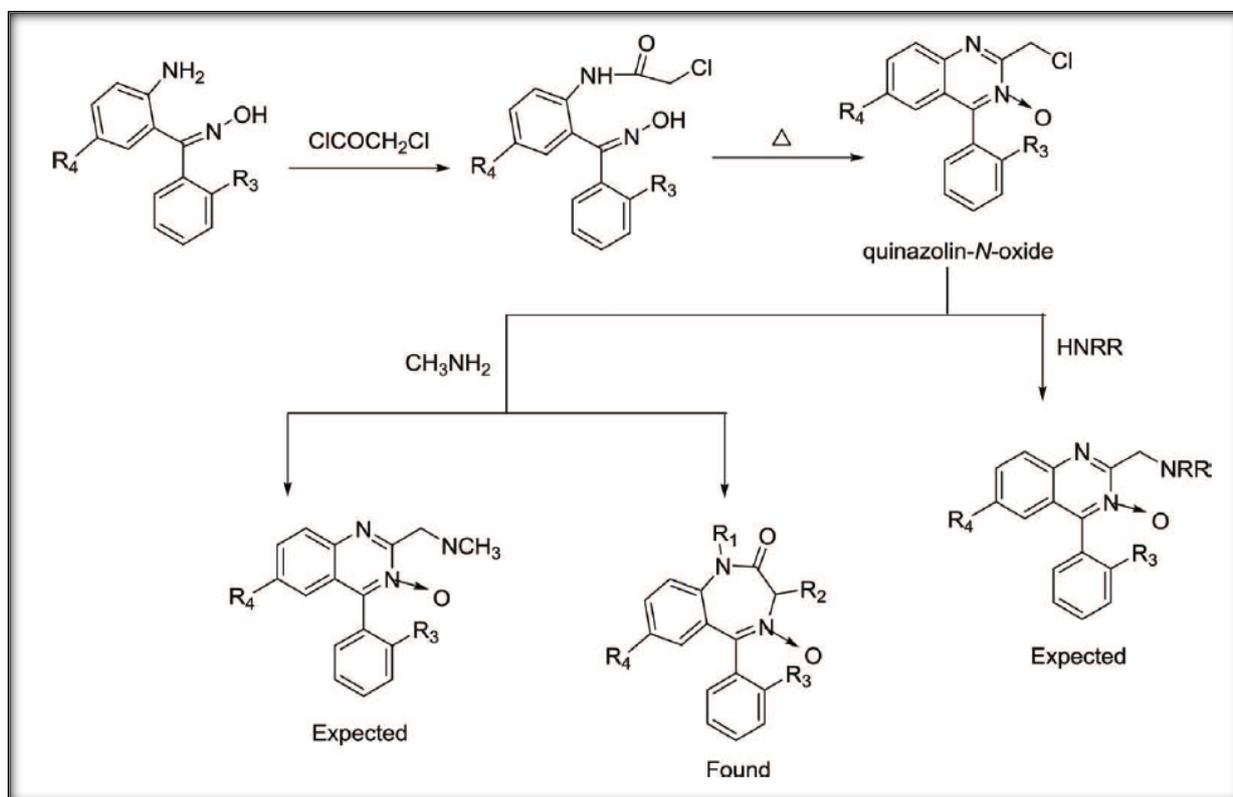


Schéma I.10 : Synthèse des [1, 4] -benzodiazépines [6]

- ❖ La 2-amino benzophénone est traitée avec de l'hydroxylamine pour obtenir les oximes. La réaction de ce composé avec le chloroacétyl chlorure donne le chloro acétamide qui, par traitement avec NaOH, conduit à l'atome de benzodiazépine-N-oxyde. La fonction N-oxyde résultante peut être réduite par traitement avec PCl_3 . En traitant ce quinazoline-N-oxyde avec des amines secondaires (HNRR), une amine tertiaire a été obtenue comme composé attendu pour la substitution nucléophile. Cependant, en le traitant avec une amine primaire: la méthylamine (CH_3NH_2), le résultat était un composé inattendu considéré comme un dérivé du 1,4-benzodiazépine- N_4 -oxyde (9). Une réaction d'addition dans le carbone C-2 de la quinazoline a été produite, avec un réarrangement du cycle à 6 atomes (quinazoline) en un cycle à 7 atomes (benzodiazépine) en conséquence (schéma I.11) [7]

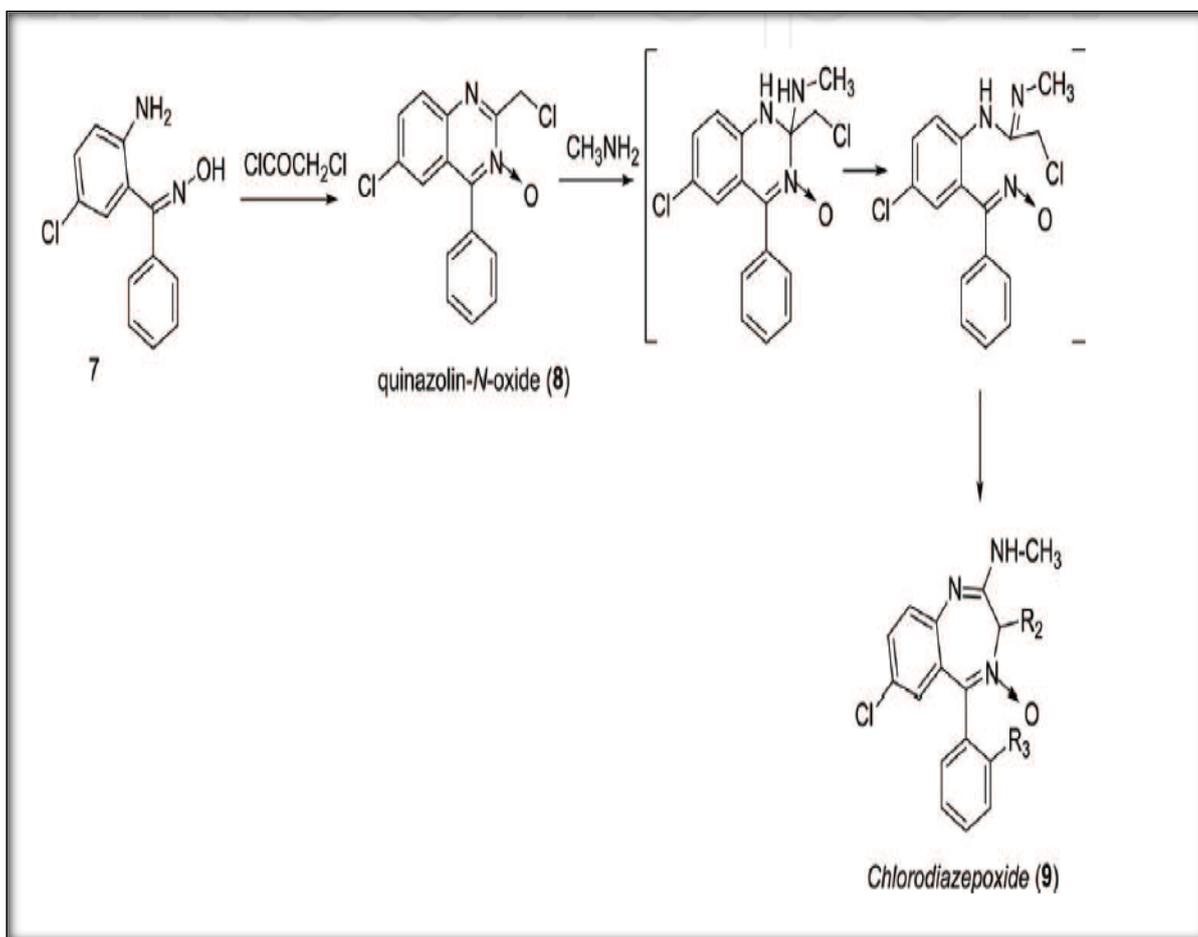


Schéma I.11 : Préparation du mécanisme de chlorodiazépoxyde[7].

- ❖ Dans cette réaction on finit d'obtenir le diazépam **11** la première étape est une désamination oxydative puis la réduction de N-oxyde **10** avec PCl_3 suivie d'une N-alkylation en utilisant CH_3I / base, qui introduit un groupement méthyle par substitution nucléophile. On a également une variante de synthèse du diazépam à partir de la cétone **12**, commençant par une cyclisation de la cétone-aniline correspondante avec du 2-aminoacétate de méthyle. Ensuite, avec CH_3I / base à nouveau l'introduction d'un groupe méthyle dans l'azote de l'amide (Schéma I.12) [6].

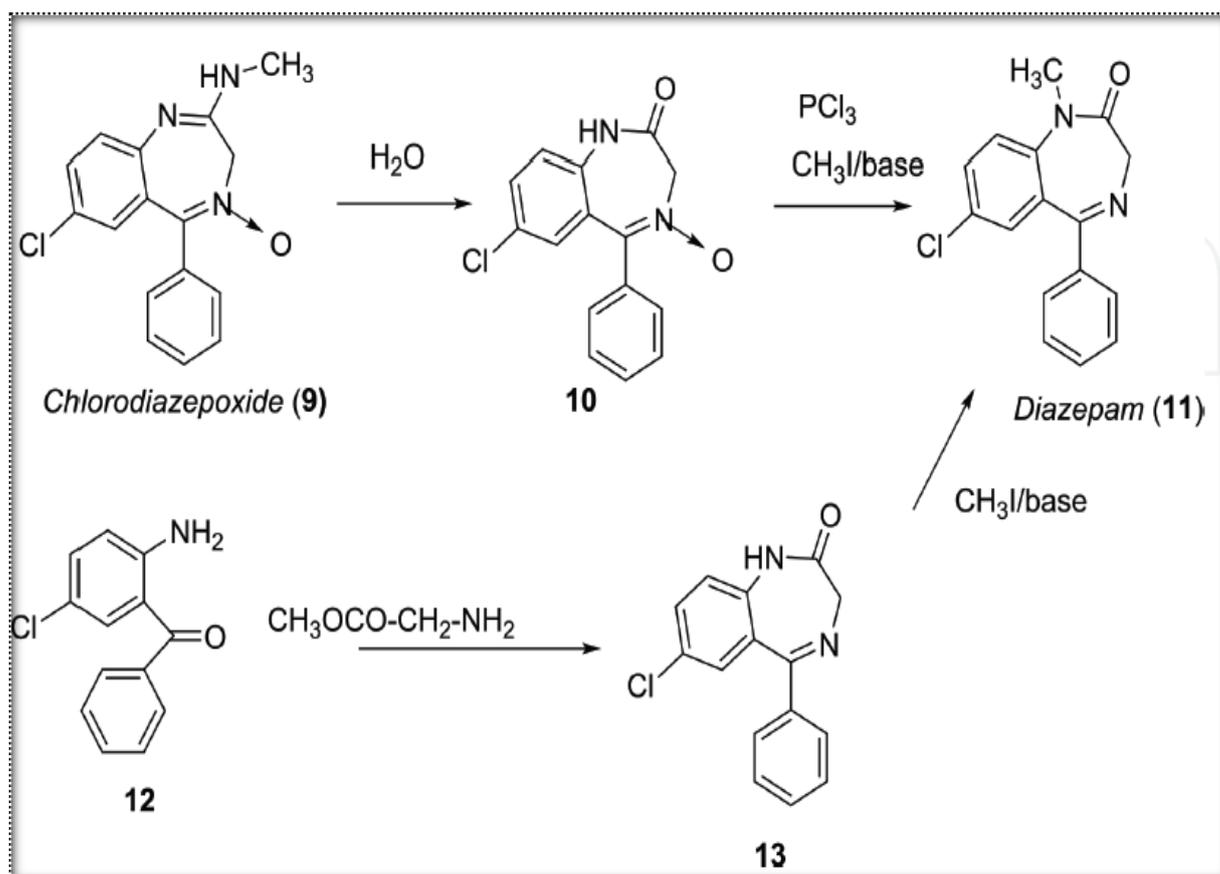


Schéma I.12 : Métabolisme et synthèse du diazépam [6].

- ❖ Cependant, le diazépam a une autre synthèse alternative (Schéma I.13) [7]. En partant de la 2-amino-5-chlorobenzophénone **12** et en réagissant avec NH_2OH , on obtient l'oxime **7**. Puis en réagissant avec $\text{ClCOCH}_2\text{NH}_2$, ce groupement est introduit par addition du groupement amino au carbonyle, prêt pour les étapes suivantes: une cyclisation par déshydratation avec NaHSO_3 et introduction d'un groupe méthyle pour obtenir le diazépam (**11**).

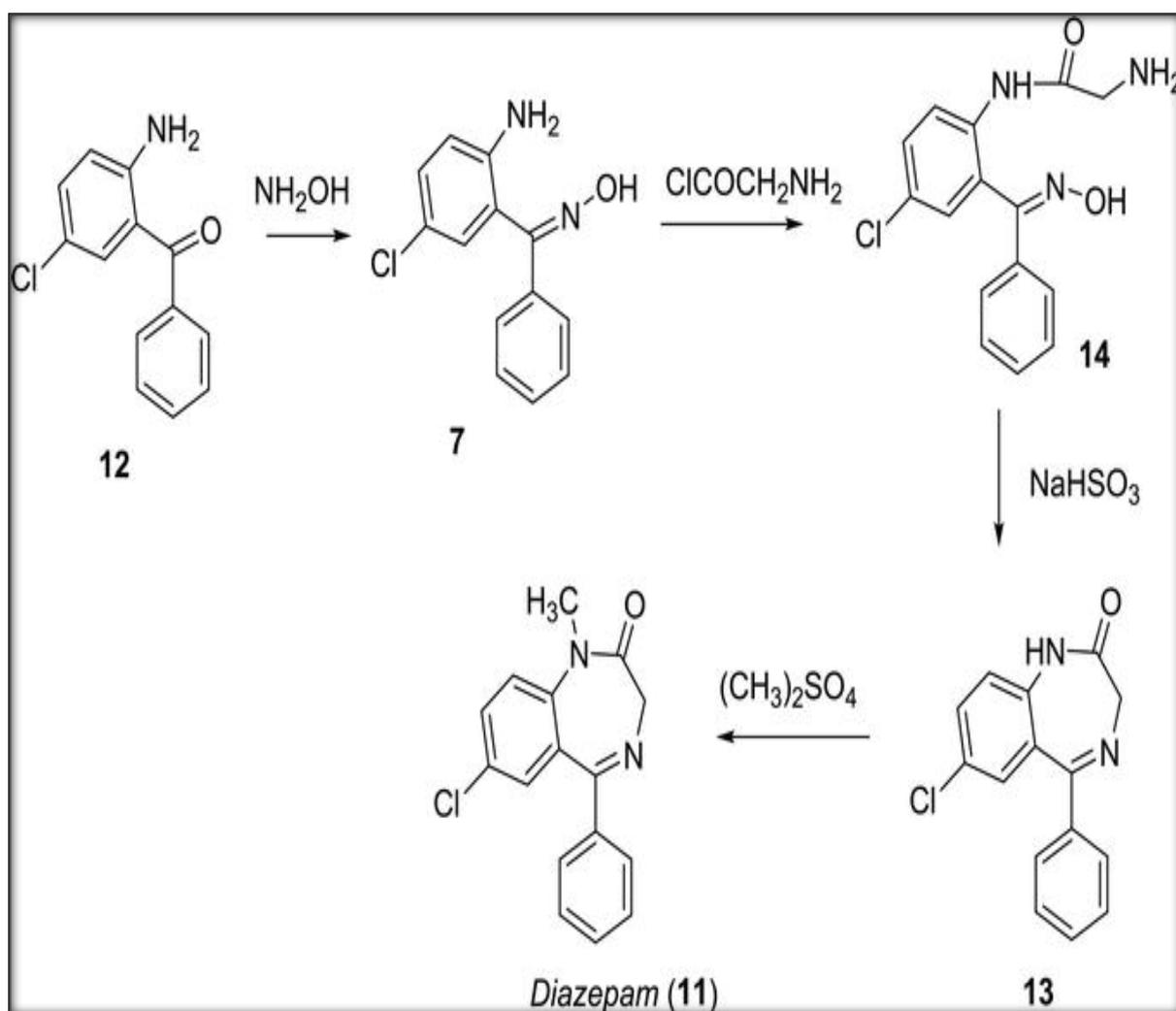


Schéma I.13 : Synthèse alternative du diazépam [7].

- ❖ Le dernier schéma est la synthèse du midazolam, à titre d'exemple de diazobenzodiazépine.
- ❖ Le midazolam peut être préparé à partir de 4-chloroacétanilide (15) par traitement avec du chlorure de 2-fluorobenzoyl. La cétone 16 obtenue est traitée avec de la 3-nitro-2-propanamine pour obtenir l'intermédiaire benzodiazépine 17. Ensuite, le dérivé nitré 17 est réduit et de l'orthoformiate d'éthyle est ajouté
- ❖ pour obtenir le système tricyclique 18. Enfin, l'oxydation de 18 avec DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) conduit au midazolam (Schéma I.14)[8]

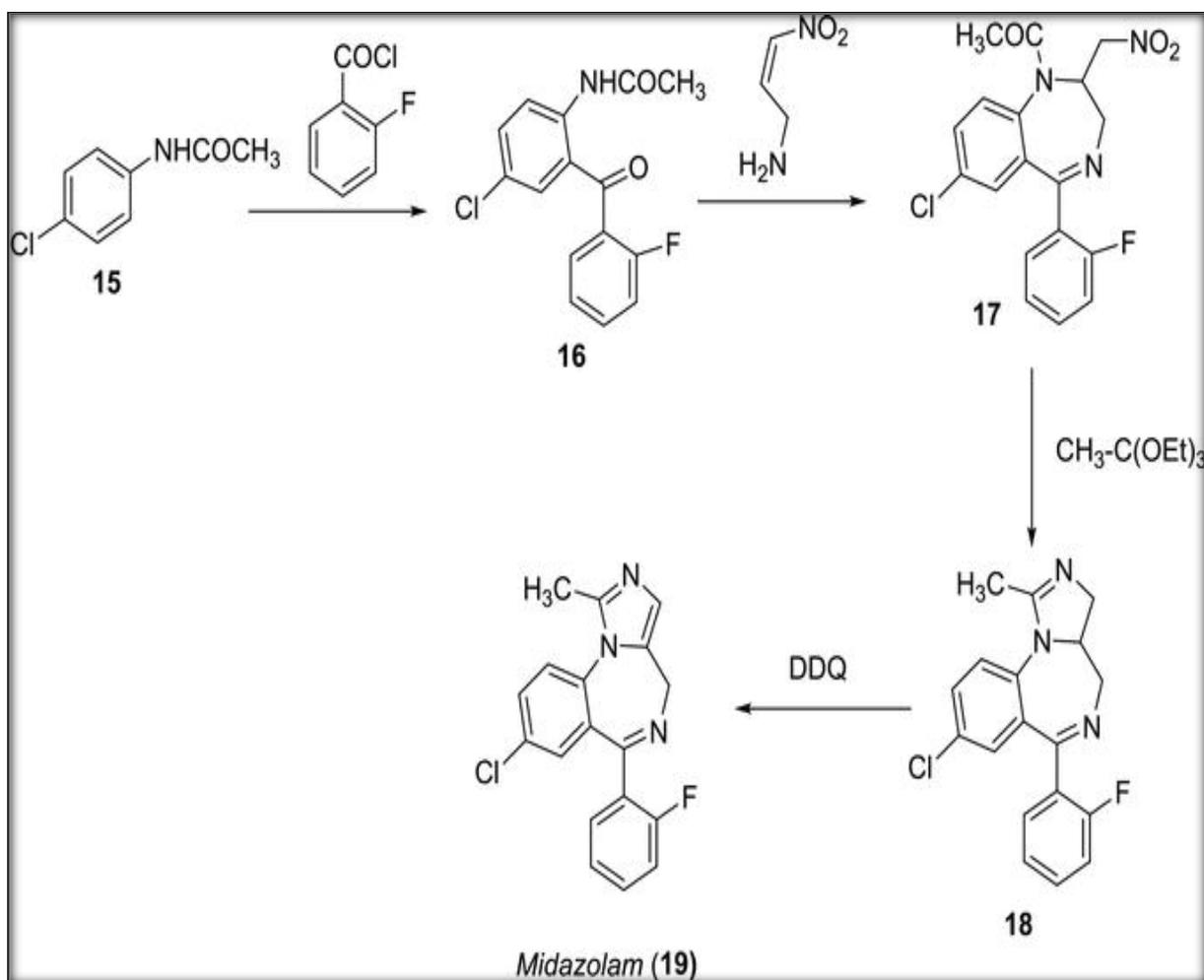


Schéma I.14: Synthèse du midazolam[8].

- ❖ La synthèse de **25** a été réalisée de la manière suivante: première formation de la diarylamine **21** à partir du 1,2-diiodobenzène **20** et de l'aniline au moyen d'une réaction de couplage croisé de Buchwald. Ensuite, une introduction d'un alcyne dans les conditions de réaction de couplage de Sonogashira. L'acylation de **22** avec le chlorure de 2-chloroacétyle conduit à **23**. Par la suite, l'addition d'azide de sodium à **23** permet une cascade de cycloaddition 1,3-dipolaire qui mène directement à la triazolo benzodiazépine **24** par chauffage à 150 ° C. Le rendement de cette étape était faible (13%). Enfin, la réduction du groupe carbonyle avec BH_3 a fourni **25** (1,2,3-triazolobenzodiazépine) (Schéma I.15) [9]

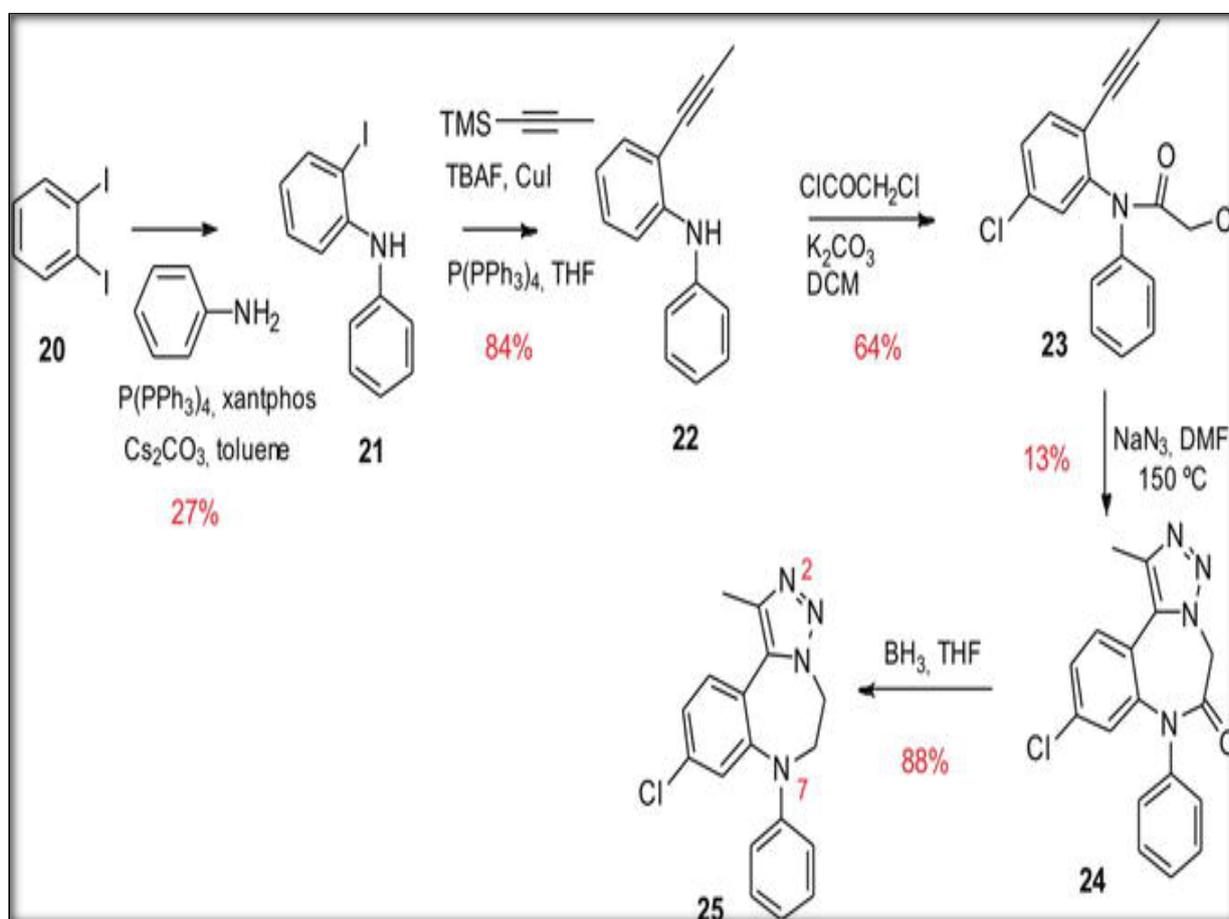


Schéma I.15: Synthèse de la 7 (1,2,3-triazolobenzodiazépine) [9].

- ❖ La synthèse du zolpidem selon Mannichest propose comme suit : L'aminom éthylation de l'imidazopyridine donne le dérivé 3-diméthylamino²⁷, qui est alkylé avec CH_3I pour obtenir le sel d'ammonium quaternaire²⁸, qui est ensuite mis à réagir avec du cyanure de sodium pour donner le nitrile²⁹ correspondant. L'hydrolyse acide du nitrile donne l'acide carboxylique³⁰, qui est activé avec du carbonyl diimidazole (CDI) puis traité avec un excès de diméthylamine pour obtenir le diméthylamide³¹ correspondant (zolpidem) (Schéma I.16)[10]

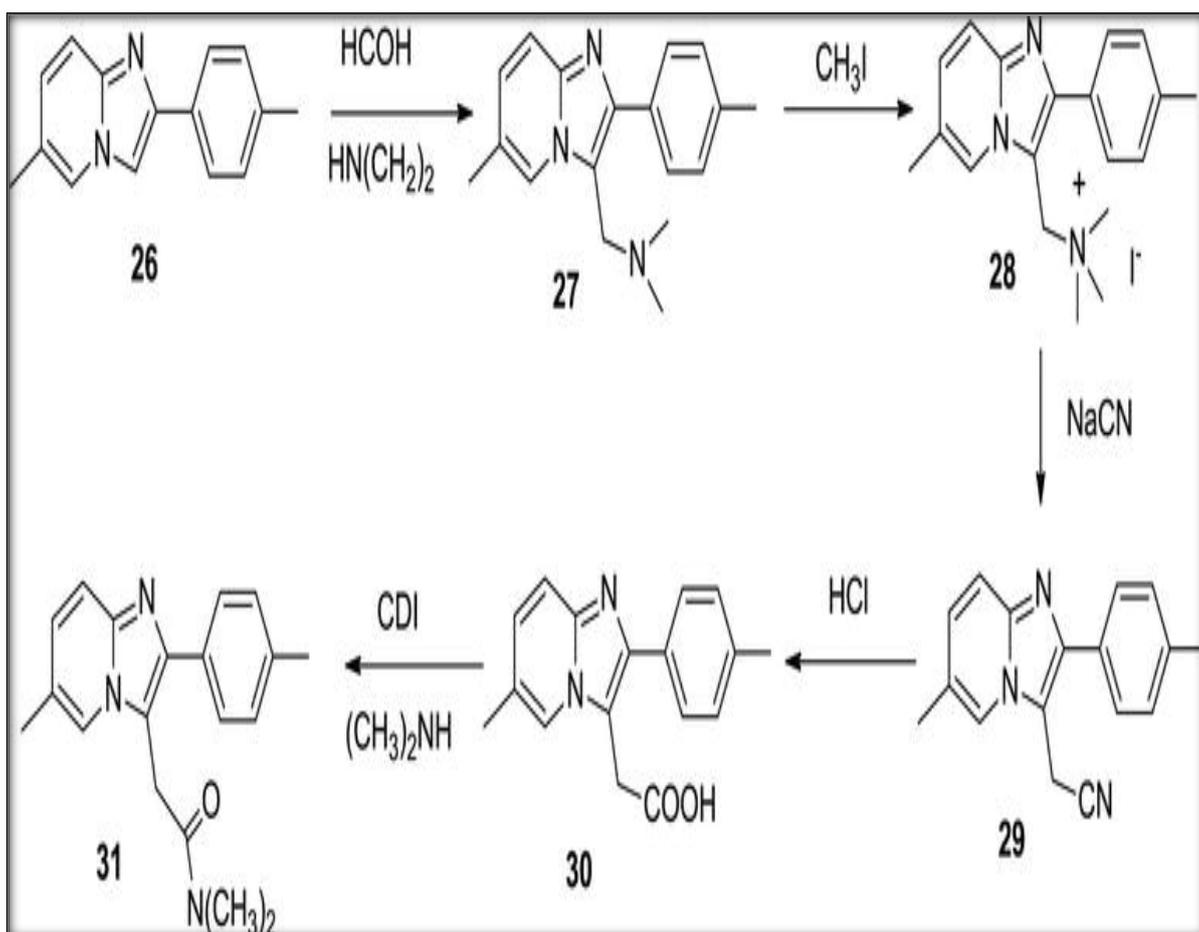


Schéma I.16: Structure chimique des trois médicaments Z commercialisés.

CHAPITRE II : **spectrométrie de masse**

II. Spectrométrie de masse :

II 1. Historique :

La mise au point des premiers spectromètres de masse date du début du 20^{ème} siècle. Ils ont permis de déterminer la composition isotopique des éléments chimiques. Toute fois, les premières applications à l'analyse de substances organique n'apparaîtront qu'aux alentours des années 1950.

Durant les années 1950 à 1980, une première génération d'instruments a pu fournir de nombreuses informations sur les molécules organiques facilement volatiles, ce qui correspond globalement à des masses moléculaires inférieures à 500 u (unités de masse atomique unifiée).

Les applications dans les domaines de l'analyse isotopique inorganique ont été également importantes. A partir de 1980, le domaine d'utilisation de la spectrométrie de masse c'est élargi aux composés biologiques grâce à la découverte de nouvelles techniques permettant de produire des ions à partir des molécules de plusieurs centaines de milliers d'unités de masse atomique[11].

Actuellement, la spectrométrie de masse est utilisée dans des domaines aussi variés que la médecine, la biologie, la pharmacologie, la chimie organique et minérale l'électronique, le nucléaire

La mise au point des premiers spectromètres de masse date du début du 20^{ème} siècle. Ils ont permis de déterminer la composition isotopique des éléments chimiques. Toute fois, les premières applications à l'analyse de substances organique n'apparaîtront qu'aux alentours des années 1950

II .2. Principes de la spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse permet d'identifier et de doser une substance ou un élément à l'aide de la mesure du rapport masse /charge, d'ions issu de l'échantillon (du mg ou pg). A l'heure actuelle, il est possible d'obtenir un spectre de masse de la plupart des substances minérales, organiques dont la masse moléculaire peut atteindre quelques centaines de milliers d'unités de masse atomique[12].

II. 3. Intérêt de la spectrométrie de masse :

Le premier renseignement apporté par un spectre de masse est la détermination de la masse moléculaire et éventuellement la composition élémentaire de la molécule échantillon. Ces indications sont dépendantes de la méthode d'ionisation et des performances de l'instrument. La structure moléculaire peut également être déduite du spectre de masse après analyse des dissociations ioniques spontanées ou induites par collision[12].

Enfin, un spectromètre de masse peut être utilisé comme détecteur à haute sélectivité en couplage avec un chromatographe en phase vapeur ou liquide.

Ses applications vont de la détection de traces à l'identification des constituants d'un mélange.

Les deux étapes de la spectrométrie de masse sont l'ionisation et la fragmentation.

II. 4. Techniques utilisées :

II. 4. 1. Introduction de l'échantillon :

A l'intérieur du spectromètre a lieu la volatilisation du produit, la formation des ions en phase gazeuse ainsi que la séparation des ions selon le rapport M sur Z . [13]

Les courant ioniques correspondant à différentes espèces sont amplifiés et enregistrés. En ordonnée les intensités des pics donnée en unités arbitraires ou normalisées.

Après introduction de l'échantillon dans la source du spectromètre de masse, nous obtenons la formation des ions qui sont séparés par un analyseur suivant le rapport m/z , le dernier est lié à un détecteur qui donne l'intensité du faisceau ionique correspondant à chaque espèce. Le spectre de masse ainsi obtenu peut être visualisé sur un oscilloscope ou enregistré sous la forme d'un spectrogramme ou stocké dans la mémoire d'un ordinateur.

II- 4. 2. Méthodes d'ionisation :

Il existe plusieurs méthodes d'ionisation, le choix d'une méthode est fonction de l'état physique et de la volatilité du produit ainsi que de la stabilité thermique des molécules.

L'ionisation par impact électronique donne des résultats satisfaisants pour les produits en phase gazeuse, pour les produits solides inorganiques tels que les sels, on utilise la thermo-ionisation la désorption par champ et la désorption laser, l'utilisation du bombardement atomique ou ionique, se montre, satisfaisante par les composés organiques de poids moléculaire élevé[13].

Au cours de l'ionisation une certaine quantité d'énergie interne est communiquée à l'atome ou à la molécule, cette énergie est variable et détermine selon sa valeur, une ou plusieurs réactions de fragmentation

Les réactions les plus probables sont celles qui ont une faible énergie d'activation et qui conduisent à la formation d'espèces ioniques ou neutres relativement stables[14]

Le processus d'ionisation a pour résultat la formation de l'ion moléculaire M^+ selon le schéma suivant :



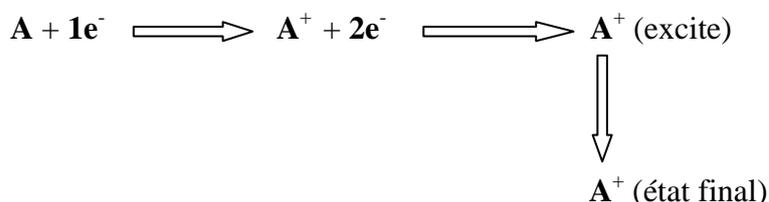
Plusieurs méthodes sont utilisées pour passer de l'échantillon initial neutre à l'échantillon ionique en phase gazeuse.

Tableau1 : récapitulatif des méthodes d'ionisation

Etat gazeux	Etat liquide	Etat solide
Electrons Photons	On les transforme En phase gazeuse	Thermo-ionisation Ionisation laser Bombardement atomique Bombardement ionique Décharge électrique Ionisation par champ

A. Ionisation par impact électronique :

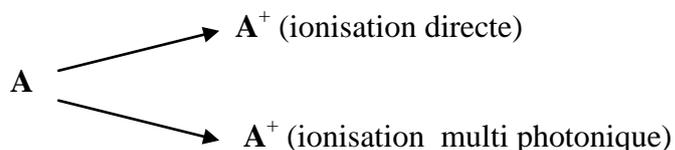
C'est la méthode la plus ancienne et la plus utilisée. Le produit est volatilisé dans la chambre d'ionisation et les molécules sont soumises à un bombardement électronique et transformées en ions positif.



B. Ionisation par photons :

Dans ce cas, l'agent ionisant est le photon. Les photons sont générés par des lampes puissantes ou par des lasers. Le domaine d'utilisation des photons est variable de l'ultraviolet à l'infrarouge.

Les processus conduisant à la formation des ions sont fonctions de l'énergie des photons, des transitions directes dans l'état ionique A^+ ou des processus multi photonique.



C. Bombardement par ions :

Cette méthode consiste à produire des ions secondaires en soumettant l'échantillon solide à un bombardement par un faisceau ionique primaire. La méthode est utilisée pour des échantillons solides peu volatils. Les ions primaires peuvent avoir des énergies très élevées ou basses

D. Ionisation par décharge :

Cette méthode est utilisée dans le cas des solides inorganique non volatils (métaux ; minéraux, sels, etc....). La formation des ions à lieu lors de la décharge.

E. Ionisation par électraspray :

Une solution contenant le produit est injecté dans la source. La formation des ions à lieu lors de la volatilisation.

F. Thermo-ionisation :

L'échantillon solide est déposé sur un filament qui est chauffé, entraînant la vaporisation et l'ionisation des molécules par conséquent la formation est l'émission des ions. Le rapport entre le nombre neutres dérobés est fonction de la température, de la nature du support et de la matrice qui englobe le produit.

G. L'ionisation par champ électrique:

Une molécule située dans un champ ayant une intensité de 10 KV/m perd

Un électron et, de ce fait, possède une charge positive. Dans le cas des produits existant sous forme gazeuse, l'interprétation de ce processus est relativement simple. Par contre, dans le cas des échantillons solides déposés sur un filament chauffé ; les interprétations sont controversées.

H. L'ionisation chimique :

La molécule acquiert une charge positive ou négative ou encore une particule chargée suite aux réactions ions-molécules qui ont lieu dans la source d'ions. [15]

II. 5. Règle de l'azote :

La règle de l'azote est une règle généralement utilisée en spectrométrie de masse. Elle peut s'exprimer ainsi :

- Toutemoléculeorganique de masse moléculaireimpairecontientunnombre impair d'atomesd'azote.[16]
- Une formulation équivalenteest : La parité de la masse mesuréeestfonction de la parité du nombred'atomes d'azote quepossèdeune molécule.
- Unemoléculeorganique sans atomed'azote aura une masse mono isotopiquepaire (ex : $C_6H_{12}O_6$, glucose, $M = 180$), unemoléculeorganique avec un atomed'azote aura une masse impaire, unemoléculeorganique avec deuxatomesd'azote aura une masse paire, etc.
- Cetterègletrouvea source dans le fait que, à part l'azote, la plupart des élémentsprésentsdans les moléculesprésententune valence et une masse mono-isotopique de mêmeparité: ainsi le carbone 12 a une valence de 4, l'hydrogène 1 a une valence de 1, l'oxygène 16 a une valence de 2, le phosphore 31 a unevalence de 3 ou 5. En revanche, l'azote 14 a une valence de 3.
- Cetterèglepermet, si le pic moléculaire d'un spectre de masse est impair, de confirmer que la moléculecontient 1, 3, 5... Atomesd'azote.
- La règleestaussivalable pour les ions à nombre impair d'électrons (ions radicaux). En revanche, pour les ions à nombre pair d'électrons (ions MH^+ formés en ionisationchimiquedans un spectromètre de masse par exemple), elles'écritcomme suit:
- La parité de la masse mesuréeestl'inverse de la parité du nombred'atomesd'azotequepossède un ion à nombre pair d'électrons

CHAPITRE III

Etude de fragmentation

III. Etude structurale par spectrométrie de masse :

III.1. Intérêt de la méthode :

La spectrométrie de masse constitue actuellement un outil analytique très important car, en plus des développements récents qui en ont étendu le domaine d'application, elle peut se coupler avec différentes techniques chromatographiques. Elle rend de grands services dans l'étude des molécules hétérocycliques.

Ces dernières ont souvent fait l'objet de travaux en spectrométrie de masse, soit dans le but de leurs identifications, ou bien pour étudier leurs modes de fragmentations caractéristiques.

On a établi que la fragmentation de la molécule est non seulement étroitement liée à la position relative de l'hétéroatome (ou des hétéroatomes), mais qu'elle dépend aussi de la nature du cycle. La tension du cycle est un autre facteur important qui intervient aussi bien dans les produits monohétérocycliques que bicycliques condensés.

Dans ces derniers, la déformation des angles de valence implique l'existence de tensions significatives qui font que l'ion moléculaire M^+ évolue d'abord dans le sens d'une diminution de ces tensions.

Pour cela nous proposons un schéma général de mode de fragmentation pour quelques benzodiazépinones différemment substituées

III.2. Etude de fragmentation :

III.2.1. Interprétation du spectre de masse pour la benzodiazépinone substitué par (R=H) :

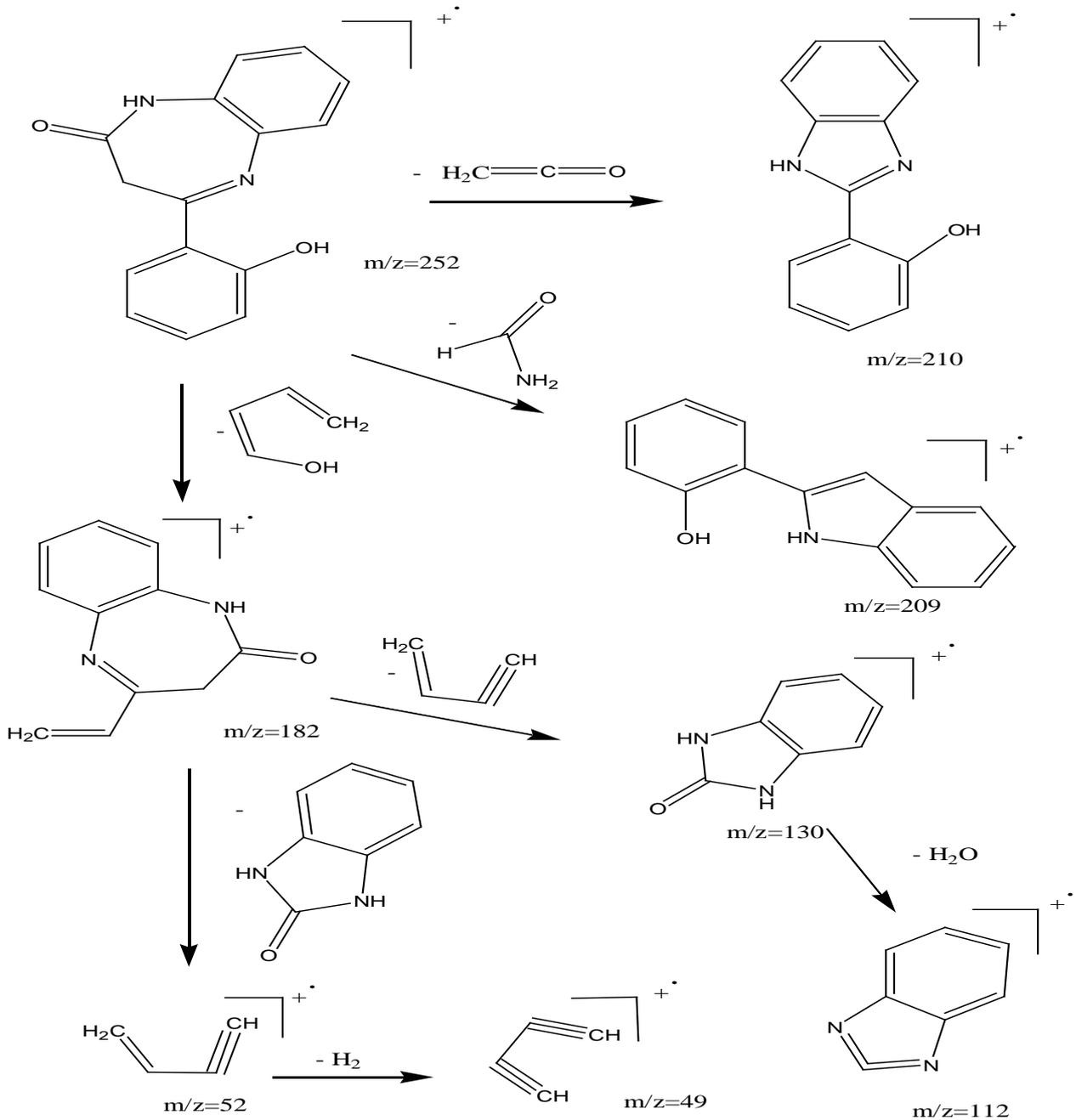


Figure III.1 : Interprétation du spectre de masse pour la Benzodiazépinone substitué par (R=H).

III.2.2. Interprétation du spectre de masse pour le benzodiazépinone substitué par (R=CH₃) :

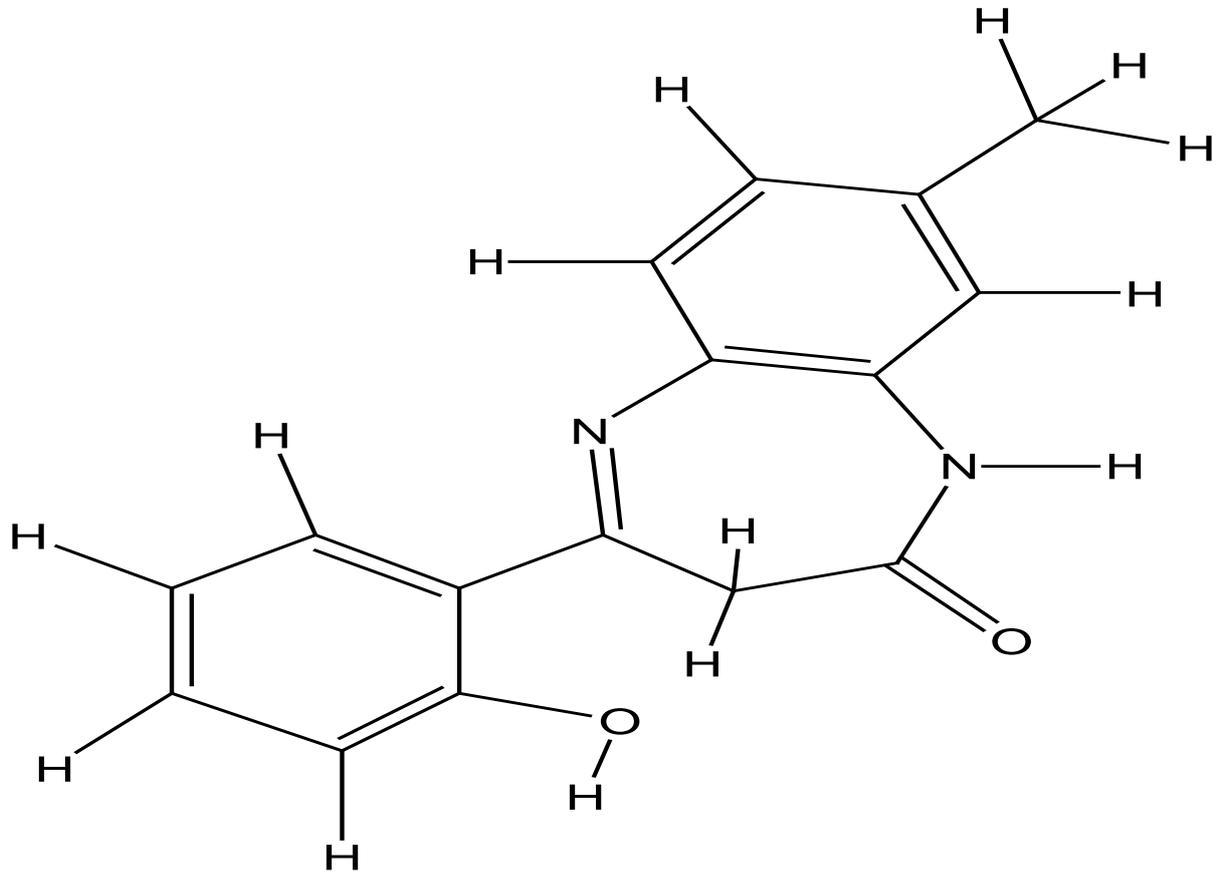


Figure III.2: la structure de 4-(2-hydroxyphenyl)-8-méthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-one.

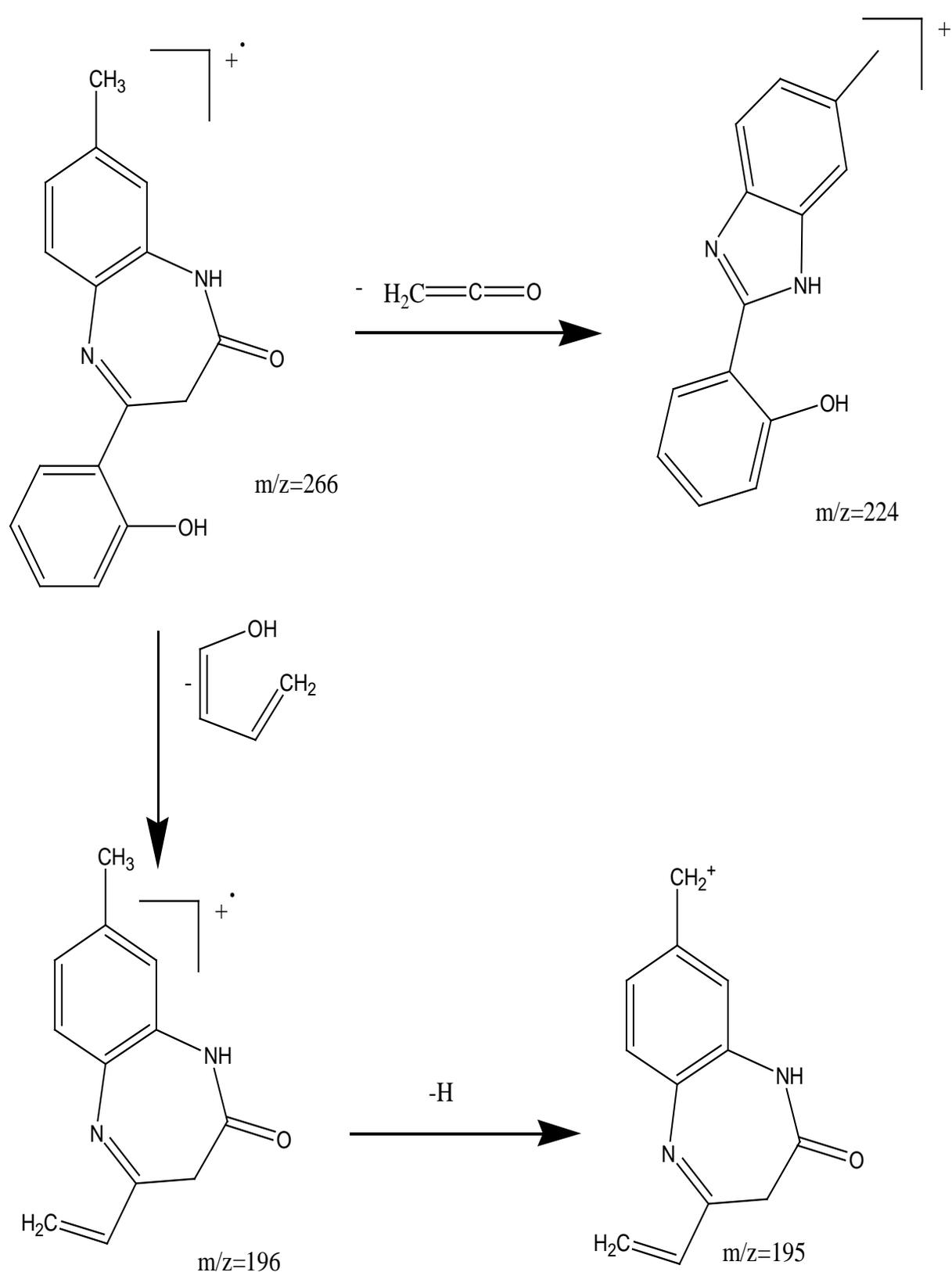


Figure III.3: Interprétation du spectre de masse pour la Benzodiazépinone substitué par ($\text{R}=\text{CH}_3$).

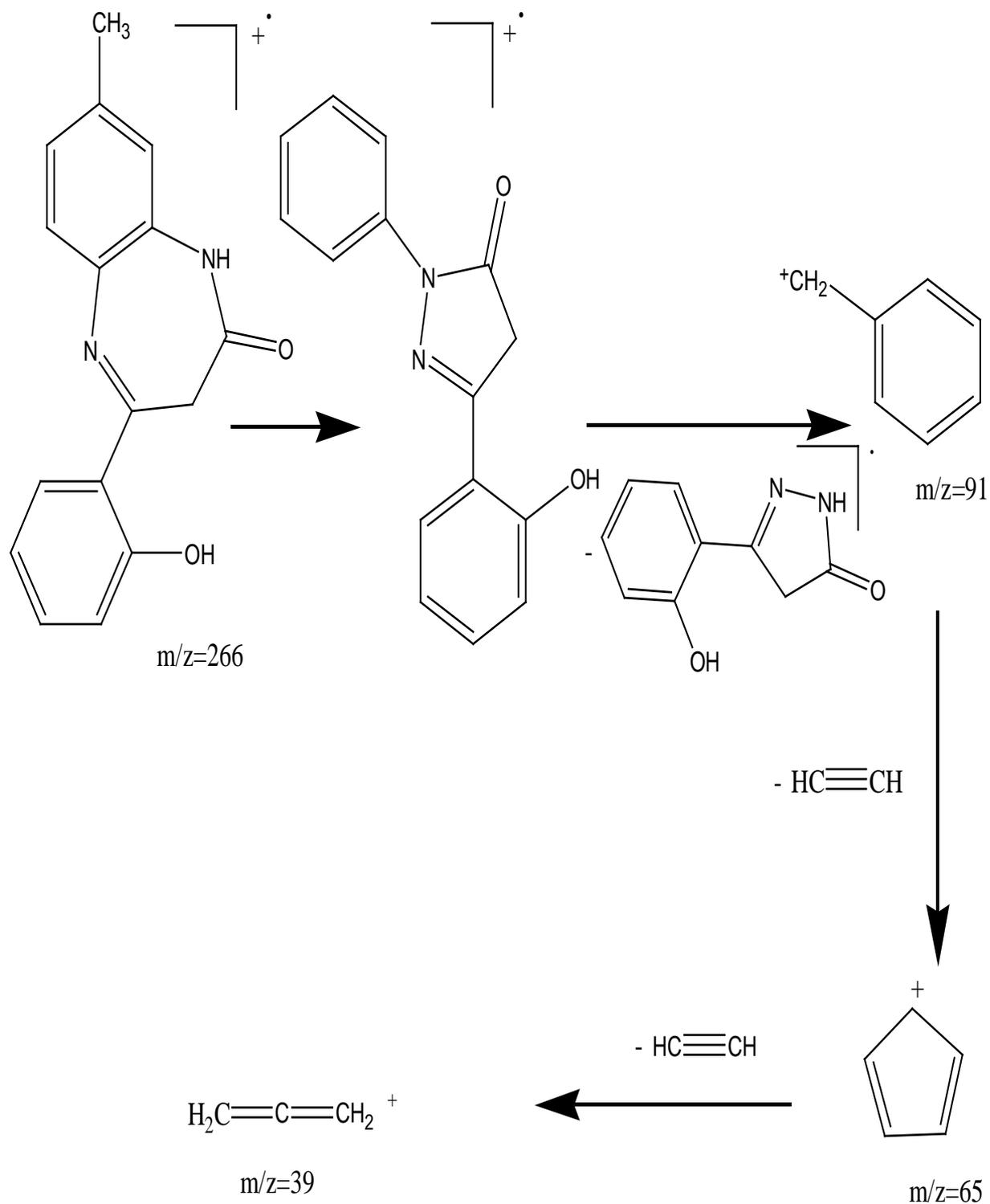


Figure III.4: Interprétation du spectre de masse pour la Benzodiazépinone substitué par (R=CH₃).

III.2.3. Interprétation du spectre de masse pour la benzodiazépinone substitué par (R=Cl) :

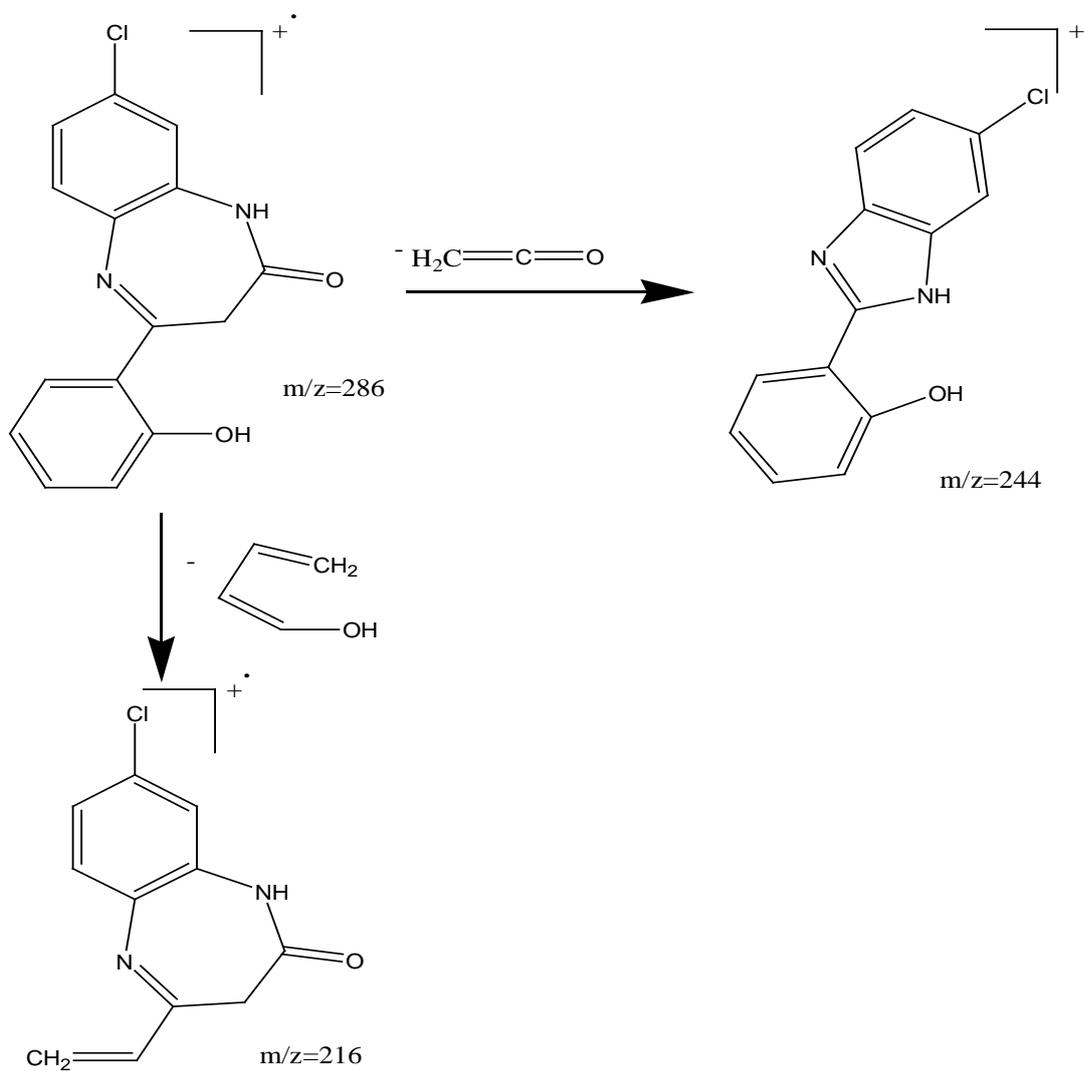


Figure III.5: Interprétation du spectre de masse pour la Benzodiazépinone substitué par (R=Cl).

Conclusion générale

Conclusion générale

A travers ce travail, nous pensons avoir réalisé l'essentiel du plan de projet qui nous a été proposé.

Nous le résumons comme suit :

Nous avons présenté une mise au point bibliographique sur les molécules de structures 1,4 et 1,5 benzodiazépines ainsi que leurs intérêts biologiques.

Un historique de la spectrométrie de masse et son intérêt pratique a été donné.

La spectrométrie de masse en impacte électronique nous a permis l'étude de fragmentation de quelques benzodiazépinones. A partir de ces fragmentations nous pouvons conclure que les pics à 210, 224 et 244 correspondent à l'ion stable du benzimidazole provenant de la contraction du cycle benzodiazépine, ces ions sont systématiquement observés sur les spectres des benzodiazépines.

Dans tous les cas étudiés, nous aboutissons à l'ion moléculaire M^+ . Ainsi qu'à des pics caractéristiques de fragmentations des benzodiazépinones (benzimidazole, imdole).

Annexe

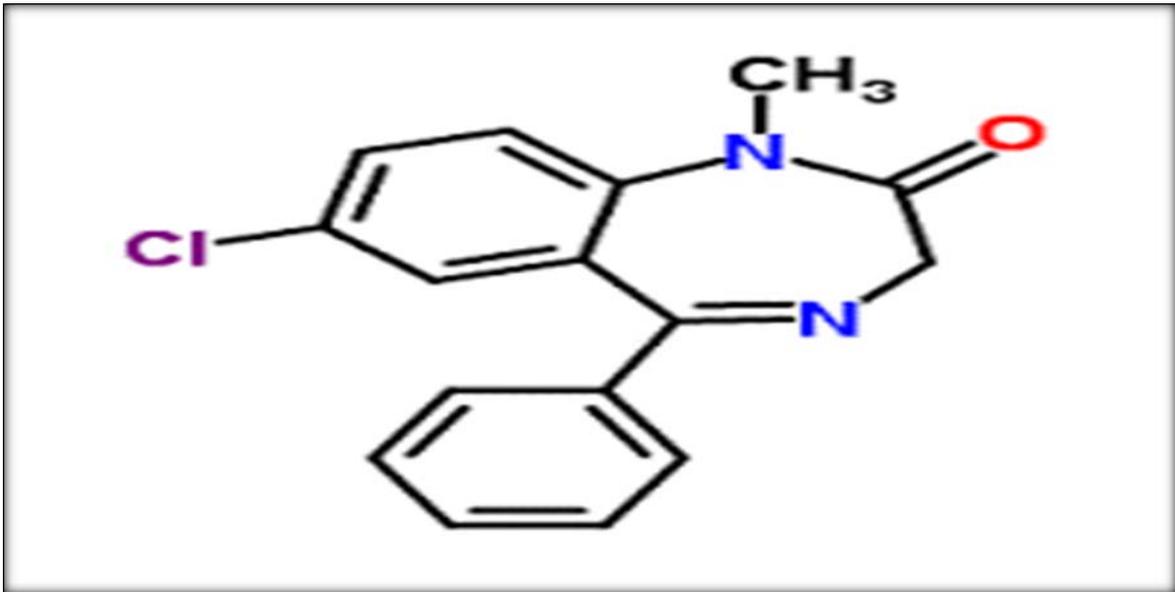


Figure 1: structure de La diazépam1

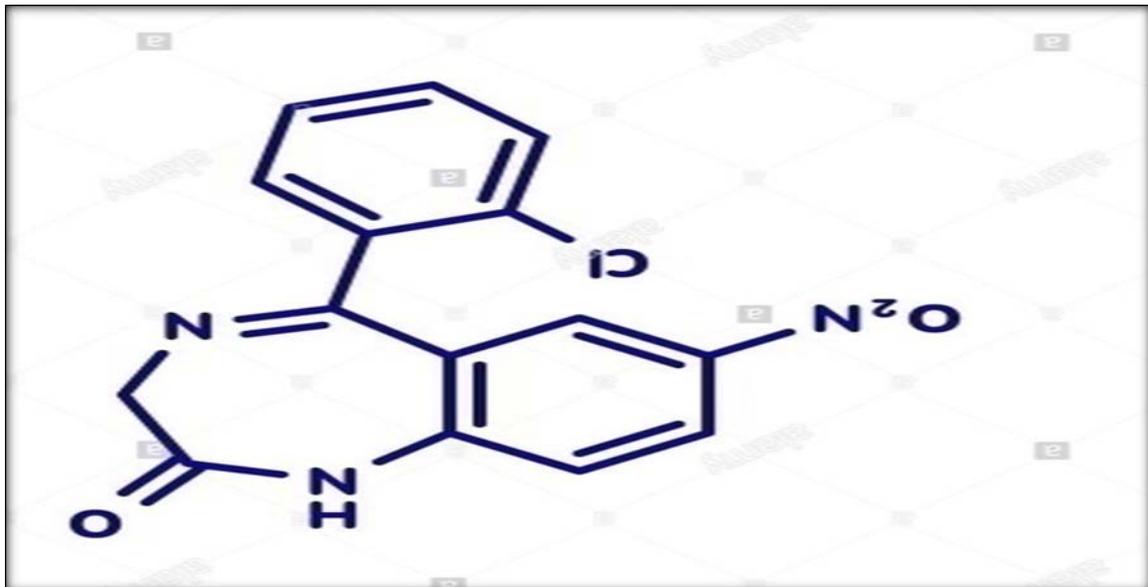


Figure 2: structure de la Clonazépam2

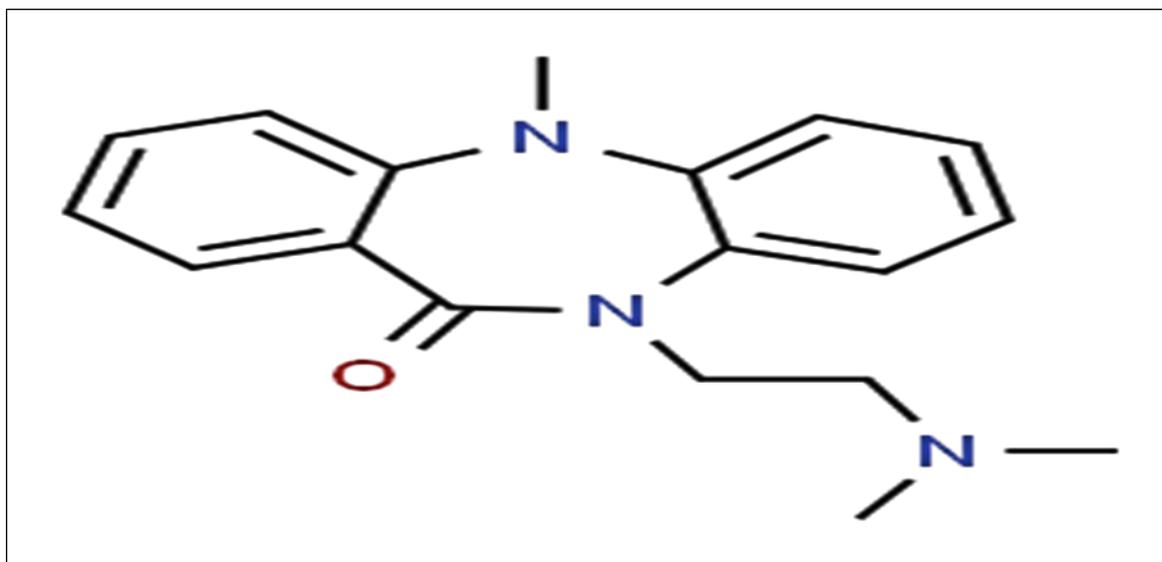


Figure 3: structure de la Dibenzépine₃

Figure 4: Le spectre de masse pour la benzodiazépinone substituee par(R = H)

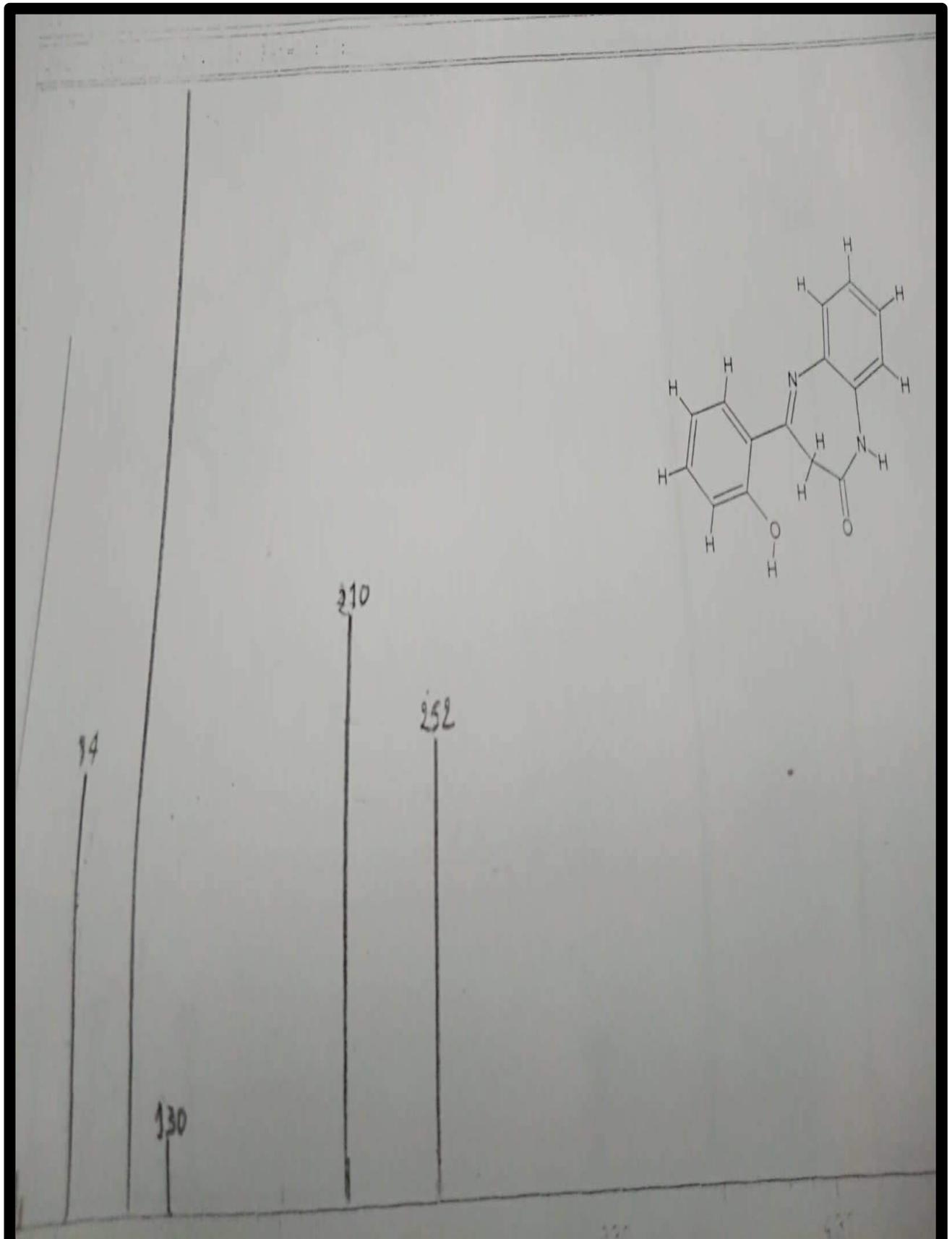


Figure 5: Le spectre de masse pour la benzodiazépinone substituee par (R = C H₃)

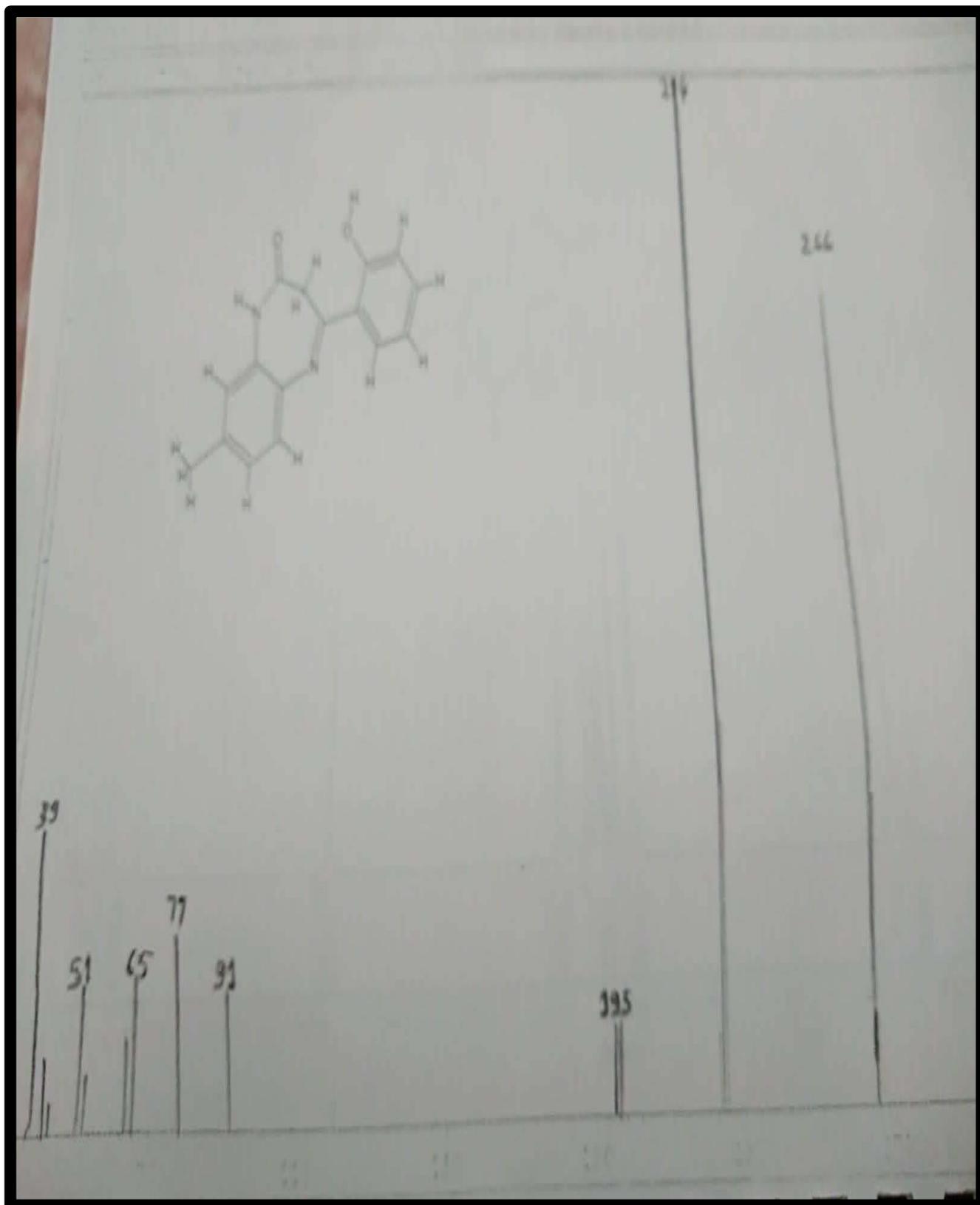
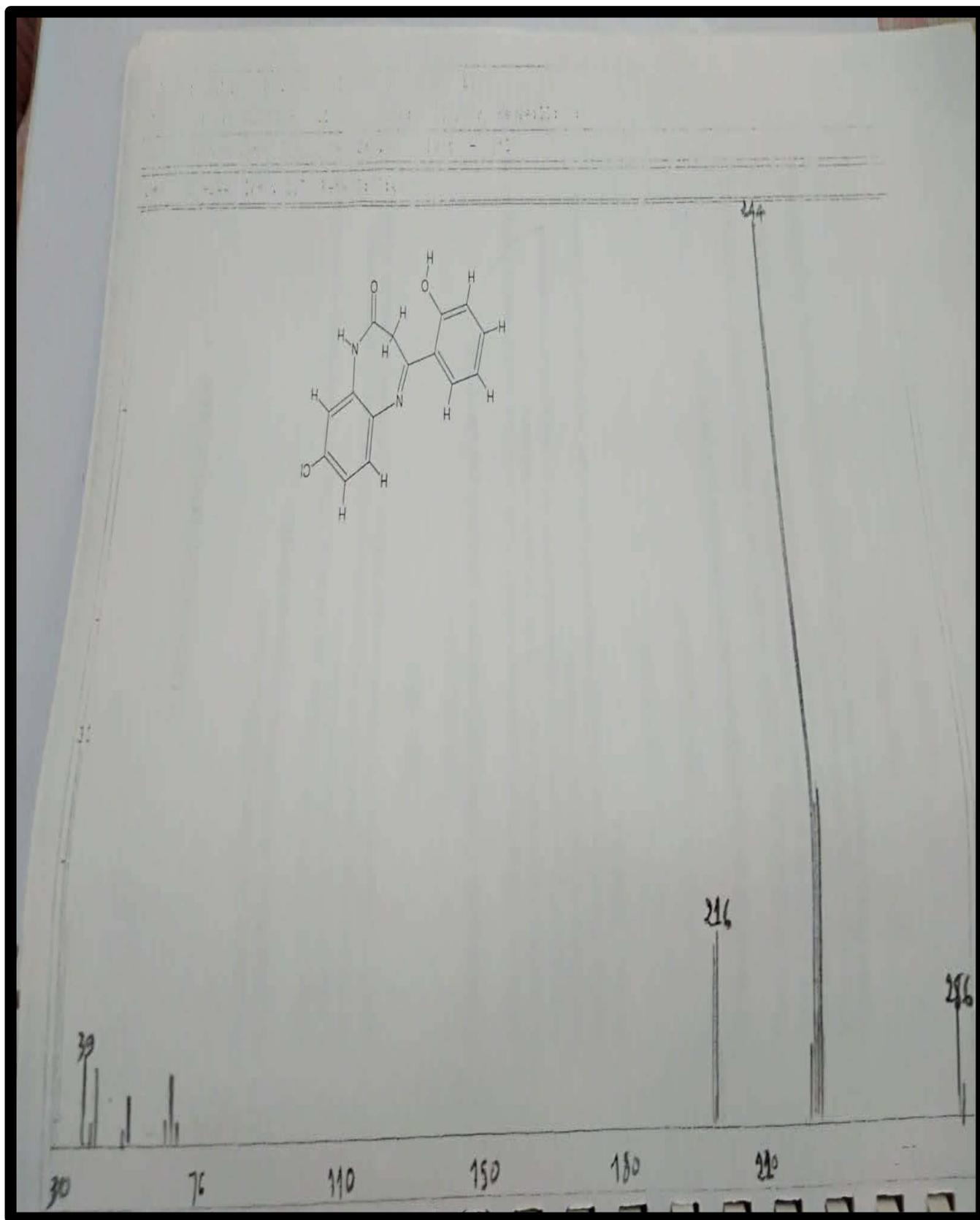


Figure 6: Le spectre de masse pour la benzodiazépinone substituee par(R = Cl)



Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] M. Bourin (les benzodiazépines, de la pharmacocinétique à la dépendance),
2^e Edition, 1989
- [2] B. E. H. Missaoui, Mémoire de magister : L'acide déhydroacétique Précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques. Université Kasdi Merbah Ouargla, Algérie, 2007.
- [3] D. Ballo, Mémoire de magister : Benzodiazépine, Benzimidazole, Quinoxaline, Uinoxaline: Synthèse, Réactivité et étude biologique. Université Mohammed V- Agdal, Maroc, 2013
- [4] M. Bradai, Mémoire de Magister: Synthèse et Fonctionnalisation des 1,5-benzodiazépines par deux méthodes. Université Ziane Achour de Djelfa, 2010.
- [5] R. Mohammed, Thèse de doctorat : 3-Hydroxy-4-Phenyl-1,5-Benzodiazépin-2-one : Synthèse, Réactivité et Analyse spectroscopique, Université Mohammed V, Maroc. 2018, 2016.
- [6] E. Rubira, Medicamentos R. Un Viaje a Lo Largo de la Evolución Del Descubrimiento de Farmacos. Univ Santiago de Compostela; 2008. ISBN: mkt0003358332
- [7] A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert. Substances pharmaceutiques, synthèses, Brevets et applications des API les plus pertinentes. 5^e éd. Stuttgart / New York: G. Thieme Verlag; 2014
- [8] C. Pozo, A. Macias, E. Alonso. Réactions des 1,4-benzodiazépiniques N-nitrosoamidines avec isocyanure de tosylméthyle: Une nouvelle synthèse de midazolam. Synthèse. 2004; 16: 2697-2703

Références bibliographiques

- [9] PP Sharp , J-M Garnier , T Hatfaludi ,Z Xu , D Segal ,KE Jarman , et al. Conception, synthèse, et l'activité biologique des inhibiteurs de la bromodomaine 1,2,3-triazolobenzodiazépine BET. *Lettres de chimie médicinale ACS*. 20178;: 1298-130
- [10]: René BOTTER : Professeur Institut National des Sciences et-1995/04/01 Techniques Nucléaires (INSTN) CEN Saclay.
- [11] Guy BOUCHOUX : Professeur Université Paris XI (Orsay) - École Polytechnique, DCMR (Palaiseau) 1995
- [12] E. Constantion ; A. Schnell ; *Mss Spectrom France* 1986.
- [13] A. Benminhoven ; W. Sichterma, *Org. Mass Spectrom* ; vol. 12 (9) 595. 1979.
- [14] H. R., Schulten, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* 32, 97-283 (1979).
- [15] A. Trka ; A. Frigeerio, *Farmaco. Ed., Sci.* 1978, 33, 885.
- [16]L Norman . Allinger, P Michael . Cava, Don C. De Jongh, Carl R. Johnson, Norman A. Lebel et Calvin L. Stevens, *chimie organique*, Paris, EDISCIENCE/McGRAW-HILL, mai 1975, 1^{re} éd., 1060 p. (ISBN 2 7042 0030 0), p. 877.