

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
Université du 20 août 1955 – SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : Chimie organique

Présenté par :

Abderraouf sayoud

THEME

Synthèse des composés hétérocyclique à partir de β -naphtol

Soutenu le :03/07/2023

Devant le jury :

Dr. W. YAHIA	MCA	Université de Skikda	Président
Dr. A.A. YAHIAOUI	MCB	ENSET de Skikda	Encadreur
Dr. S. BOUDERMINE	MCA	Université de Skikda	Co-Encadreur
Dr. W. BENABDERRAHMANE	MCB	Université de Skikda	Examineur

Année Universitaire : 2022/2023

Remercîments

Ce travail a été réalisé au sein de l'établissement supérieur (ENEST) Skikda au laboratoire de chimie.

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études et de nous avoir donné la patience et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

À notre maitre et Présidente de Jury :

*Docteur **Yahia**.*

Vous nous avez fait le plaisir et l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions sincèrement pour votre enseignement et la pédagogie dont vous avez fait preuve tout au long de nos études. Soyez assuré de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

À notre Examineur

*Docteur **Benabderrahmane**.*

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, chers Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.

À nos encadrans

*Docteur **Yahiaoui** et Docteur **Boudermine***

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail, vous avez su faire partager votre savoir avec une patience et une gentillesse remarquable.

Veuillez trouver ici l'expression de notre haute estime et de notre profond respect.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

***Mes parents** Achour et Elouiza Gouiez, mes professeurs et mes docteurs rencontrés au cours de mon parcours académique et à mes amis qui me soutiennent*

Merci à tous

Abderraour

Table des matières

Généralité Expérimentale

Liste Des Abréviations

Listes Des Figures

Liste Des Schémas.

Liste Des Tableaux

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I : REACTIONS MULTI COMPOSANTS

I .Introduction..... 3

II. les réactions multi composants à travers le temps(les types de RMCs).....4

II.1-Réaction de Laurent et Gerhardt..... 4

II.2-Réaction de Strecker 4

II.3-Réaction de Hantzsch..... 5

II.4-Réaction de Radziszewski 5

II.5-Réaction de Biginelli..... 6

II.6-Réaction de Mannich 6

II.7-Réaction de Passerini 7

II.8-Réaction de Bucherer-Bergs 7

II.9-Réaction d'Asinger 8

II.10-Réaction d'Ugi 8

II.11-Réaction de Gewald..... 9

II.12-Réaction de pauson et khand 9

II.9-Réaction de Yonemit 10

II.10-Réaction de Bailey 10

III. Classement des réactions multi composants 11

IV.Avantage des réaction à composants multiples..... 11

IV.1- L'économie d'atomes et d'étapes	12
IV.2- sélectivité	12
IV.3- Sécurité des procédés	12
V-Efficacité des composés générés par des réactions multi composants	13
V.1- Activité anti- Leishmaniose	13
V.2- Activité anti-inflammatoire :	14
V.3- Inhibiteurs ROCK	15
V.4- Inhibiteurs de BET	16
V.5- Agents anti-fibrotiques	16
VI. la synthèse des réactions multicomposants à base de β-naphtol	16
VI.1- le β-naphtole	16
VI.2- les différentes réactions multicomposants à base de 2-naphtol	17
Conclusion	18
Les references	19

CHAPITRE II: SYNTHÈSE DES XANTHÈNES

I. Introduction	23
II. les dérivés des xanthènes	23
II.1- le xanthone	23
II.2-le xanthidrol	24
II.3-l'Erythrosine	24
II.4-Rhodamines	25
II.5-L'éosine	26
III. Activités des xanthènes	27
III.1-Activité antibactérienne	27
III.2-Activité anti- inflammatoire	29
III.3-Activité antivirale	30
III.4-Activité anti-cancéreuse	31

III.5-Activité antioxydante :	32
IV. Méthodes de préparation des xanthène	33
IV.1- Utilisation des nanoparticules	33
IV.2- Utilisation des Catalyseur inorganique	33
IV.3- Utilisation de l'Iodine (I ₂)	34
IV.4- Utilisation des ultrasons	34
IV.5- Utilisation des liquides ioniques	34
IV.6- Utilisation des bases solide.....	35
IV.7- Utilisation des acides solide	35
IV.8- Utilisation des organocatalyses	36
IV.9- Utilisation des polymères	37
IV.10- Utilisation des acides de Brønsted.....	37
IV.11- Utilisation des sel d'halogénure	37
IV.12- Utilisation des acides de Lewis	38
Les references.....	39

CHAPITRE III : METHODES ET TECHNIQUES

EXPERIMENTALES

III-1 Techniques physico-chimiques utilisées.....	43
III-1.1 Point de fusion	43
III-1.2 La résonance magnétique nucléaire.....	44
III-1.3 La filtration.....	45
III-1.4 La recristallisation	46
III-2 Description du montage	47
III-3 Mode opératoire	48
III-4 Résultats et discussion	49
III-4.1 Choix des conditions de la réaction.....	49
III-4.2 Préparation des dérivés des xanthènes	50

III-4.3 Produits obtenus	52
III-4.4 Résultats et Discussion des produits par rapport au rendement	52
III-5 Mécanisme réactionnel.....	53
III-6.Étude spectrale	55
III-6.1 Étude spectrale du produit 4b	55
Les references.....	58
CONCLUSION GENERALE	59

Généralités Expérimentales

RMN : la spectroscopie RMN est une technique qui exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomique elle est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Les applications les plus importants pour la chimie organique sont la RMN du proton et du carbone 13 effectuée sur des solutions liquides. L'appareil utilisé au cours de ce travail : Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le 1H) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du 1H. Les spectres sont enregistrés dans le DMSO déterré. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux.

-Abréviation utilisé pour RMN :

J : constant de couplage.

Hz : (hertz) unité de fréquence.

s : Singulet.

d : Doublet.

m : multiples.

Recristallisation : La recristallisation est, en chimie, une méthode de purification qui repose sur la différence de solubilité entre le composé à purifier et ses impuretés dans un solvant donné. La solubilité augmentant généralement avec la température, on dissout habituellement le composé dans le minimum de solvant porté à ébullition.

Filtration : La filtration est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide au travers d'un milieu poreux. L'utilisation d'un filtre permet de retenir les particules du mélange hétérogène qui sont plus grosses que les trous du filtre.

Température de fusion (Tf) : en physique et en métallurgie, la fusion est le passage d'un Corp. de l'état solide vers l'état liquide. Les températures de fusion ont été déterminées à l'aide d'un banc-Köfler.

Le solvant : L'éthanol, ou alcool éthylique ou plus simplement alcool, est un alcool de formule semi-développée $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. C'est un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

- **RMCs** : Réaction à composants multiples
- **M** : Masse molaire
- **RMN** : résonance Magnétique Nucléaire
- **Ar** : Aryle
- **Ph** : Phényl
- **Cat** : catalyseur
- **Tamb** : Température ambiante
- **°C** : Degré Celsius
- **Coll** : collaborateurs
- **min** : minute
- **Ppm** : partie par million
- **ETOH** : Ethanol
- **Tf** : Température de fusion
- **Hz** : (Hertz) unité de fréquence.
- **J** : constant de couplage.
- **Rd %** : rendement
- **CAN** : Nitrate d'ammonium cérique
- **DCM** : Dichlorométhane
- **CsF** : Crédit social des fonctionnaires
- **PEG** : Polymères polyéthers
- **MWI** : Micro-wive irradiation
- **CsF** : Crédit social des fonctionnaires
- **DMSO** : Diméthylsulfoxyde

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure 01 : Approche de synthèse.....	3
Figure 02 : Classification des RMCs	11
Figure 03 : Graphique bibliométrique illustrant le nombre d'articles de recherche publiés (au cours de la période la période 2002 à 2020) par rapport au type d'activité biologique examiné.....	13
Figure 04 : les différentes réactions multicomposants à base de 2-naphtol.....	17

Chapitre II

Figure 01: Structure de xanthene	23
Figure 02 : Xanthone	24
Figure 03 : Xanthidrol	24
Figure 04 : Erythrosine	25
figure 05 : La rhodamine 6G	25
figure 06 : La rhodamine B.....	26
Figure 07 :Léosine B	26
figure 08 : L'éosine Y.....	27
Figure 09 : Xanthène biologique actives.....	28
Figure 10 : polyamide antibactérien	29
Figure 11 : dérivés de xanthane a une activité anti-inflammatoire.....	30
Figure 12 : dérivés testés de la xanthène	30
Figure 13 : N3,N11-Bis(2-hydroxyethyl)- 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes-3,11-dicarboxamide	31
Figure 14 : 1,8-dioxooctahydroxanthene	32
Figure 15 : Tetrahydrobenzo[a]xanthèn-11-ones.....	32

Chapitre III

Figure 01 : Le banc kofler.....	43
Figure 02 : Les témoins utilisés sur le banc Kofler.	44
Figure 03 : Le spectromètre RMN.....	44
Figure 04 : Principe de fonctionnement de la spectroscopie RMN.	45
Figure 05 : La filtration.....	46
Figure 06 : La recristallisation.....	47
Figure 07 : Le montage de la réaction.	49
Figure 08 : Numérotation de composée 4b.....	55
Figure 09 : Spectre RMN ¹ H de compose 4b.....	57

LISTE DES SCHEMAS

Chapitre I

Schéma 01 : Réaction de Laurent et Gerhardt.....	4
Schéma 02 : Réaction de Strecker.	4
Schéma 03 : Réaction de Hantzsch.	5
Schéma 04 : Réaction de Radziszewski.....	5
Schéma 05 : Réaction de Biginelli	6
Schéma 06 : Réaction de Mannich.....	7
Schéma 07 : Réaction de Passerini.	7
Schéma 08 : Réaction de Bucherer-Bergs.	8
Schéma 09 : Réaction d'Asinger.	8
Schéma 10 : Réaction d'Ugi.....	9
Schéma 11: Réaction de Gewalt.....	9
Schéma 12: Réaction de pauson et khand.	10
Schéma 13: Réaction de Yonemitsu.	10
Schéma 14 : Réaction de Bailey.	11
Schéma 15 : l'economie d'atomes et d'étapes	12
Schéma 16 : Réaction à trois composants en un seul.pot pour la synthèse de divers aminophosphonates.....	14
Schéma 17 : synthèse à trois composants de 3,4-dihydropyrimidinone/thionine sous micro-ondes.pour une activité anti-inflammattoire.....	15
Schéma 18 : synthèse à trois composants de composés contenant du bore pour l'inhibition de ROCK.	15
Schéma 19 : préparation de 5-arylthio-5H-chroménopyridines d'intérêt anti-fibrotique à l'aide d'unapproche de réaction multi-composants (RMCs).	16

Chapitre II

Schéma 01: synthèse de benzo[a]xanthène-11-one par une nanoparticule	33
Schéma 02 : Synthèse de benzoxanthènes par CAN.....	33
Schéma 03 : Synthèse de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydro-benzo[a]xanthène-11-one dérivés catalysés par l'iode.	34

Schéma 04 : synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one sous irradiation par ultrason.....	34
Schéma 05 : Synthèse de dérivés de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one dans un liquide ionique [NMP]H ₂ PO ₄	35
Schéma 06 : synthèse des 9-(2-hydroxy-4,4-diméthyl-oxocyclohex-1-enyl)-3, 3,4, 9-tetrahydro-1H-xanthèn-1-one par CsF	35
Schéma 07 : Synthèse de dérivés de xanthène par catalyse B(HSO ₄) ₃	36
Schéma 08 : Synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par catalyse organométallique	36
Schéma 09 : synthèse tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par un catalyseur supporté par un polymère (PEG-OS ₃ H)	37
Schéma 10 : Synthèse des tetrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par catalyse de l'acide de Bronsted (GSA)	Erreur ! Signet non défini.
Schéma 11 : 12-aryl- ou 12-alkyl-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène11-one par NH ₄ Cl	38
Schéma 12 : Synthèse des tétrahydrobenzo [a]xanthène-11-one par catalyse acide de Lewis.....	38
Schéma 13 : synthèse de diazabenz[a]anthracene-9,11-dione par catalyse acide de Lewis.....	38

Chapitre III

Schéma 01 : la réaction générale de 9,9-dimethyl-12-(aryl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one	50
Schéma 02 : la réaction de 9,9-dimethyl-12-(4-bromophenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H- benzo[a]xanthen-11-one	50
Schéma 03 : la réaction de 9,9-dimethyl-12-(2-methylphenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H- benzo[a]xanthen-11-one	51
Schéma 04 : la réaction de 9,9-dimethyl-12-(4-hydroxyphenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H- benzo[a]xanthen-11-one	51
Schéma 05 : la réaction de 9,9-dimethyl-12-(4-(diméthylamino)phenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H- benzo[a]xanthen-11-one	51
Schéma 06 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 9,9-dimethyl-12-(aryl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H- benzo[a]xanthen-11-one	54

Liste des Tableaux

Chapitre III

Tableau 01: Résultat de la synthèse de 9,9-diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthéne-11-one avec différents réactifs. 52

Tableau 02 : RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) 56



Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

La chimie a toujours été présente dans la vie humaine, bien que cela n'ait été réalisé que progressivement au fil du temps. Au cours des derniers siècles, la chimie a connu une évolution remarquable dans divers domaines tels que l'industrie des cosmétiques, l'agroalimentaire et la pharmaceutique.

Avec la prolifération des maladies, les chercheurs ont commencé à extraire des principes actifs à partir de plantes médicinales utilisées depuis des siècles pour traiter diverses affections. En isolant les molécules actives, il est devenu plus facile de les administrer aux patients, par voie intraveineuse, intramusculaire, orale ou topique, en fonction de la gravité de leur maladie et de leur état général. Cela a remplacé les méthodes anciennes qui étaient limitées aux tisanes, cataplasmes ou à la mastication de parties de plantes pour avaler leur jus.

En raison de l'évolution rapide des maladies, la demande de médicaments a augmenté, ce qui a incité les chercheurs à imiter la nature en synthétisant des molécules analogues à celles extraites des plantes médicinales. Ils recherchent désormais des principes actifs plus puissants et synthétisables à grande échelle pour répondre aux besoins croissants du marché des médicaments.

La synthèse organique continue de progresser grâce aux chercheurs qui développent de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces, telles que la réaction à composants multiples (RCM), qui est l'une des réactions les plus couramment utilisées dans la synthèse organique en raison de ses nombreux avantages. Dans ce cadre, nous avons entrepris de synthétiser des molécules de type xanthènes avec un nouveau catalyseur.

Notre travail se divise en trois parties :

La première (1^{ère}) partie traite des différentes réactions à composants multiples et de leurs applications, tandis que la deuxième (2^{ème}) partie porte sur les composés de type xanthènes, leurs dérivés et leur catalyse, Le troisième (3^{ème}) partie sera question des différentes réactions synthétisées en utilisant différents réactifs en donnant des xanthènes ainsi que discuter les résultats obtenus. Ce chapitre inclut aussi les méthodes de purification et de séparation et d'analyses, en n'oubliant pas la méthode d'identification et de la structure chimique en fonction des données spectrale RMN, Nous aborderons également la synthèse de tétraxanthènes avec un nouveau catalyseur.



**Chapitre I : les
réactions
multicomposants**

I. Introduction

Dans la chimie organique moderne, l'efficacité et la durabilité environnementale sont des préoccupations majeures lors de la synthèse de molécules cibles. Pour répondre à ces préoccupations, une approche courante consiste à utiliser une méthode dite "one-pot" qui permet de synthétiser la cible en une seule étape, en évitant les procédures de purification multiples. Cette approche peut réduire les déchets chimiques, simplifier les aspects pratiques, améliorer le rendement et respecter les principes de la chimie verte [01].

Les réactions multi-composantes (RMCs) sont un exemple de méthode "one-pot". Elles permettent l'assemblage en une seule étape d'au moins trois composés de départ pour former un produit polyfonctionnel. Ces composés de départ sont généralement disponibles commercialement ou faciles à préparer, et réagissent selon une séquence d'étapes élémentaires pour former plusieurs liaisons (figure 1).

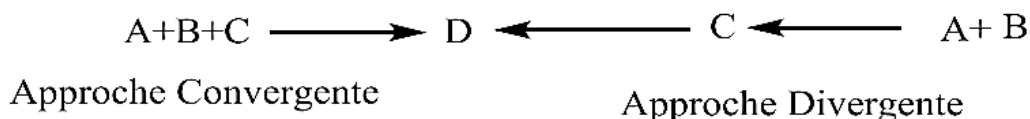


Figure 01 : Approche de synthèse

La chimie des hétérocycles est un domaine de recherche très important en synthèse organique. Les composés hétérocycliques, qui sont des cycles contenant au moins un atome autre que le carbone, jouent un rôle essentiel dans de nombreux domaines scientifiques et industriels. Ils représentent une part importante des recherches en chimie, avec environ deux tiers des publications dans ce domaine. Les hétérocycles offrent une grande diversité de structures et de propriétés, ce qui en fait des cibles d'intérêt pour la découverte de nouveaux médicaments, de produits agrochimiques, de matériaux et bien d'autres applications.

Les réactions multi-composantes sont largement utilisées dans la synthèse de composés hétérocycliques en raison de leur efficacité et de leur capacité à générer rapidement des structures complexes. Ces réactions permettent de former des liaisons chimiques clés dans les cycles hétérocycliques, ce qui ouvre la voie à la création de nouvelles molécules avec des propriétés spécifiques. Les produits hétérocycliques synthétisés grâce à ces réactions peuvent présenter une large gamme d'activités biologiques et chimiques, ce qui en fait des composés d'intérêt dans de nombreux domaines, tels que la pharmacologie, la chimie médicinale et l'agrochimie.

En résumé, la méthode "one-pot" et les réactions multi-composantes sont des approches importantes en chimie organique moderne pour atteindre des objectifs d'efficacité, de durabilité environnementale et de chimie verte. Les réactions multi-composantes sont particulièrement utilisées dans la synthèse de composés hétérocycliques, qui sont des molécules clés dans de nombreux domaines de recherche et d'application.

II. les réactions multi composants à travers le temps (les types de RMCs)

Avant le 18^e siècle, les réactions multi-composantes étaient peu connues et rares en chimie organique. Cependant, au fil des avancées scientifiques, la compréhension de ces réactions s'est développée et elles ont acquis une importance croissante, avec la première description significative datant des années 1850. Depuis lors, les réactions multi-composantes ont joué un rôle important dans la synthèse de molécules complexes en une seule étape.

II.1-Réaction de Laurent et Gerhardt

La première réaction multi-composants est attribuée à Auguste Laurent et Charles Gerhardt, qui ont réalisé la synthèse du benzoylazotide en 1838 [03]. Cette réaction impliquait la condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur le benzaldéhyde pour former le benzoylazotide (Schéma 01). Cela représente en effet un exemple précoce de réaction multi-composants en chimie organique.

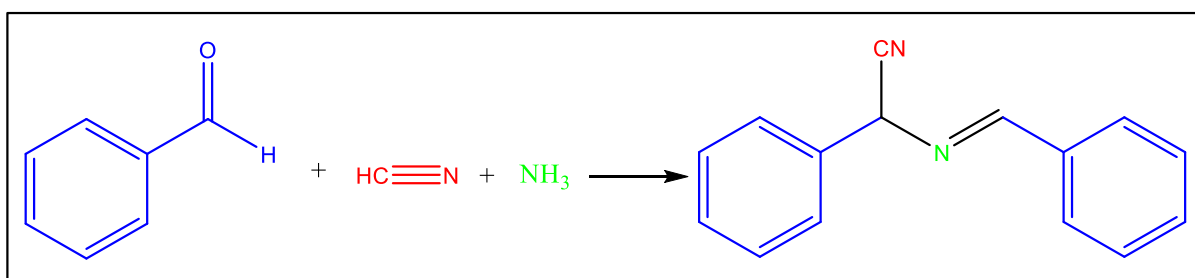


Schéma 01 : Réaction de Laurent et Gerhardt.

II.2-Réaction de Strecker

En 1850 Strecker a développé la première synthèse d' α -aminoacides, considérée comme la première réaction multi composant. Sachant que Laurent et Gerhardt l'aurait déjà élaboréen 1838. Dans la réaction de Strecker, un aldéhyde réagit avec du chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour former un α -aminonitrile. Ce produit

intermédiaire est ensuite hydrolysé en présence d'un acide pour obtenir l' α -aminé correspondant, qui est un α -aminoacide (Schéma 02) [04-06].

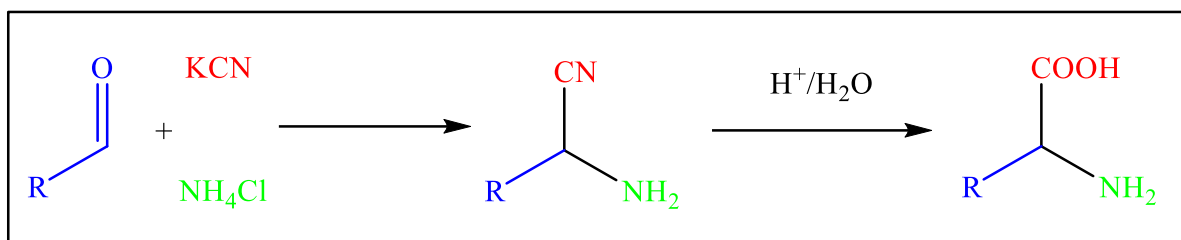


Schéma 02 : Réaction de Strecker.

II.3-Réaction de Hantzsch

La découverte des 1,4-dihydropyridines par Arthur Hantzsch en 1882 est considérée comme la première synthèse multicomposante d'hétérocycles. La réaction de Hantzsch permet la formation de 1,4-dihydropyridines substituées symétriques en utilisant une cyclocondensation multicomposante. Cette réaction implique la réaction de deux équivalents de β -cétoster avec un aldéhyde en présence d'ammoniac (Schéma 03). [07-09].

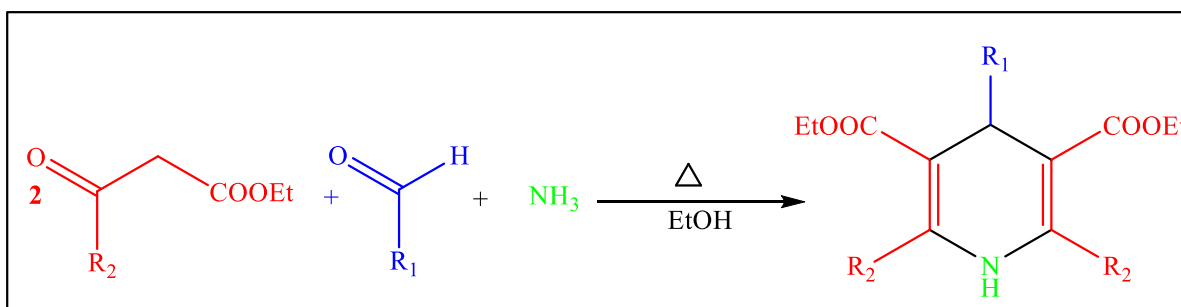


Schéma 03 : Réaction de Hantzsch.

II.4-Réaction de Radziszewski

En 1882, Antoni Radziszewski a développé une réaction multicomposante pour la synthèse de produits à noyau imidazole. Cette réaction implique la condensation de quatre composés différents : un aldéhyde, de l'ammoniac, un dicétone adjacente et une amine mono-alkyl (Schéma 04). La réaction de Radziszewski permet la formation d'imidazoles, qui sont des composés hétérocycliques largement présents dans de nombreux produits naturels et médicaments [10].

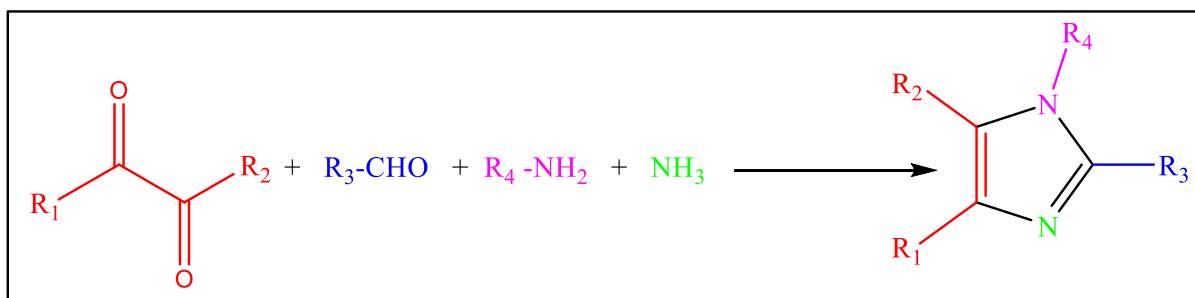


Schéma 04 : Réaction de Radziszewski.

II.5- Réaction de Biginelli

En 1893, Pietro Biginelli a réalisé une synthèse multicomposante connue sous le nom de réaction de Biginelli. Cette réaction permet la synthèse d'un dérivé dihydropyrimidinique en faisant réagir le benzaldéhyde, l'urée et un β -cétoester en présence d'un catalyseur tel que l'acide chlorhydrique (HCl) (Schéma 05) [11].

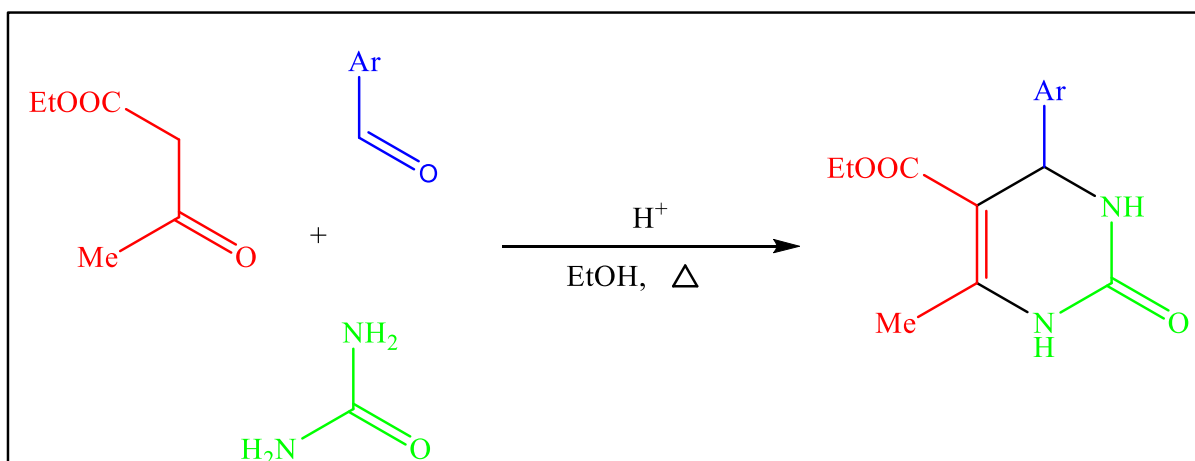


Schéma 05 : Réaction de Biginelli.

II.6-Réaction de Mannich

En 1912, Mannich a décrit la formation de beta-aminocétone à partir formaldéhyde, une amine primaire ou secondaire et un composé carbonyle énolisable. Cette réaction est encore largement d'actualité et a connu de nombreuses applications pour la préparation de produits naturels notamment des alcaloïdes (Schéma 06) [12].

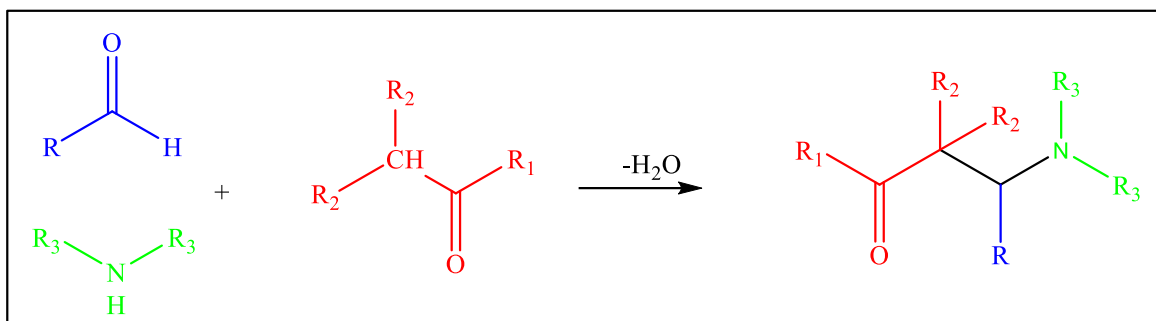


Schéma 06 : Réaction de Mannich.

II.7-Réaction de Passerini

La réaction de Passerini En 1921, est une réaction multicomposant qui implique l'utilisation d'un isonitrile, d'un acide carboxylique et d'un composé carbonylé. Ces réactifs réagissent ensemble pour former des α -acyloxcarboxamides, qui sont des composés contenant à la fois une fonction amide (CO-NR₂) et une fonction ester (COOR) (Schéma 07) [13-14].

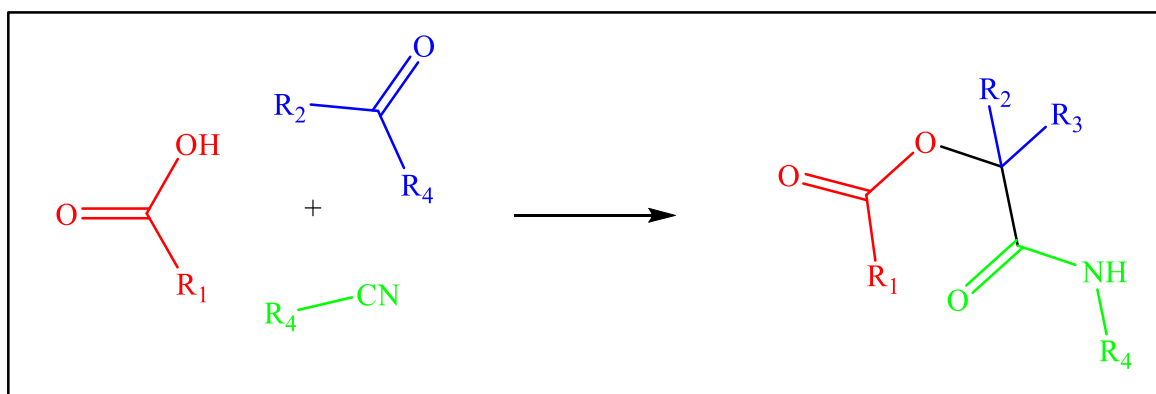


Schéma 07 : Réaction de Passerini.

II.8-Réaction de Bucherer-Bergs

La réaction de Bucherer-Bergs, également connue sous le nom de réaction de Bucherer-Bergs condensation, est une réaction chimique qui a été découverte en 1934[15]. Elle permet la formation d'hydantoïnes à partir de la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone (ou d'une cyanohydrine) avec du carbonate d'ammonium et du cyanure de potassium (Schéma 08).

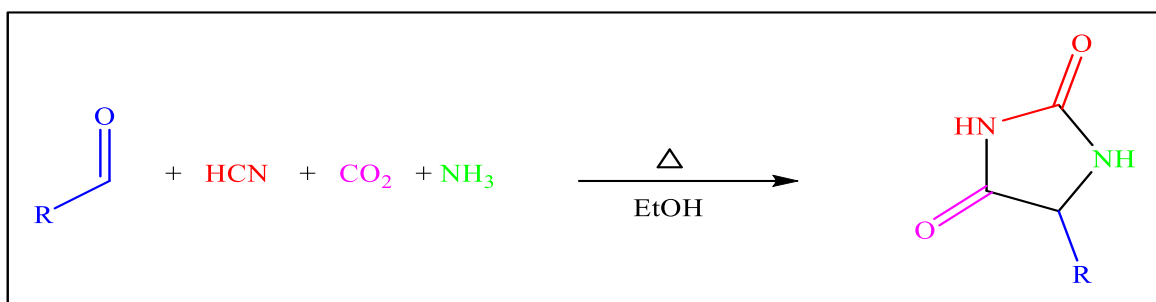


Schéma 08 : Réaction de Bucherer-Bergs.

II.9-Réaction d'Asinger

Un exemple important de réactions multi composantes a été réalisé par Asinger en 1958. En utilisant des dérivés carbonylés porteurs en position α des halogènes des thiols...etc., de l'ammoniac et un composé carbonylé pour préparer les dérivés du type thiazole (Schéma 09). [19].

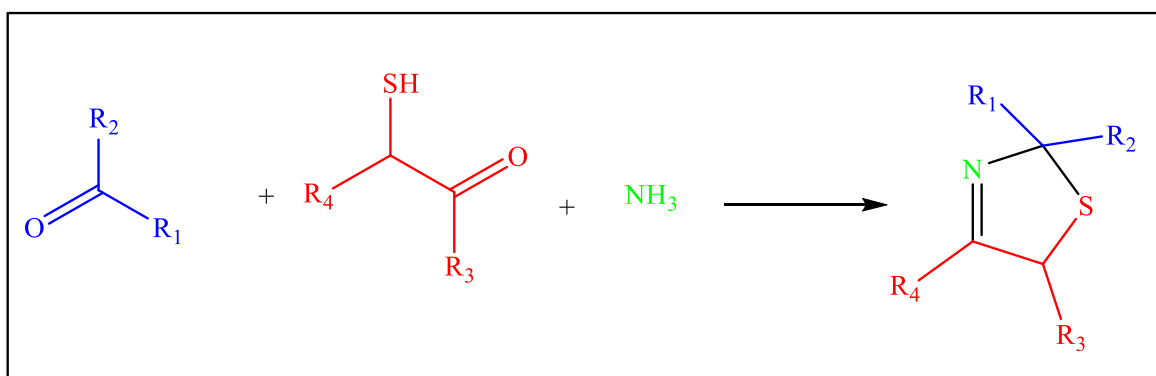


Schéma 09 : Réaction D'asinger.

II.10-Réaction d'Ugi

En effet, en 1959[16], Ivar Ugi a développé une variante à quatre composants de la réaction de Passerini, connue sous le nom de réaction de condensation de l'isonitrile-Ugi. Cette réaction met en jeu une amine primaire, un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des α -acylaminoamides (Schéma 10).

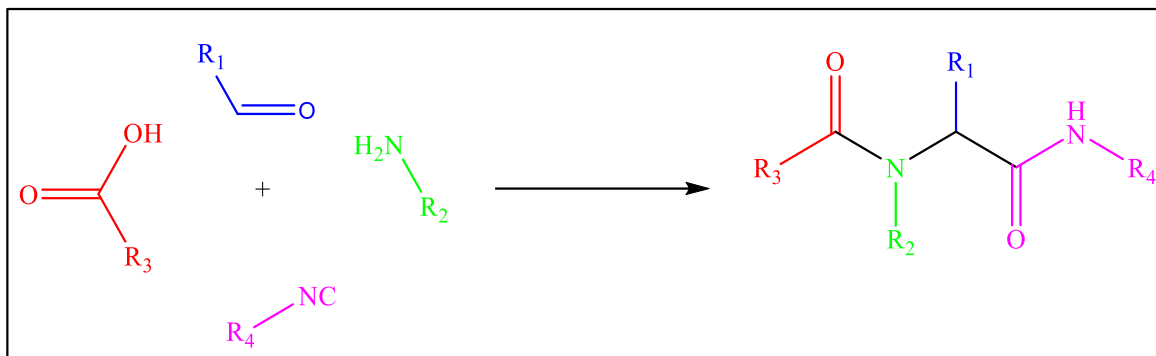


Schéma 10 : Réaction D'Ugi.

II.11-Réaction de Gewald

En effet, en 1961, Gewald et ses collègues ont réalisé une synthèse de différents dérivés de thiophène polysubstitués en utilisant un carbonyle énolisable, du soufre et une amine portant un groupement attracteur d'électrons, tels que les groupes cyano, carboxy et carboxyamido. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Gewald (Schéma 11). [20-21].

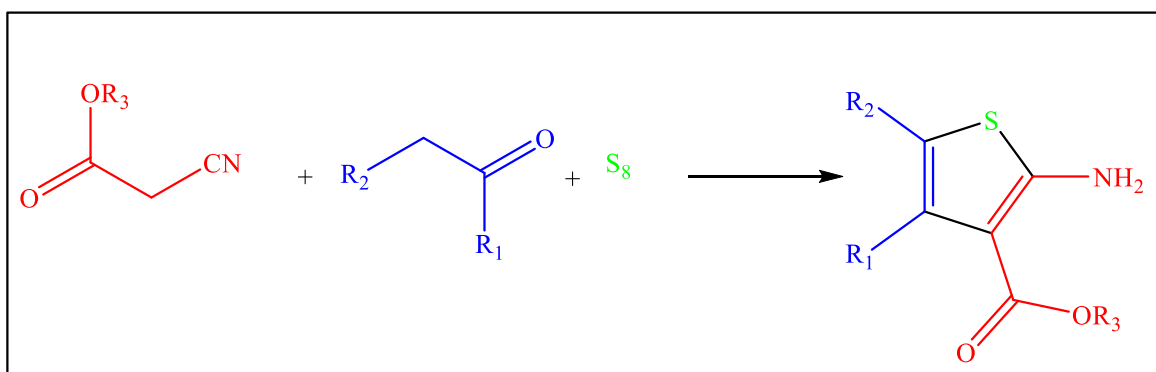


Schéma 11 : Réaction de Gwald.

II.12-Réaction de pauson et khand

En 1973[22], P.L. Pauson et U.I. Khand ont développé une méthode de synthèse de la α,β -cyclopenténone par une réaction multicomposant impliquant un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Pauson-Khand (Schéma 12).

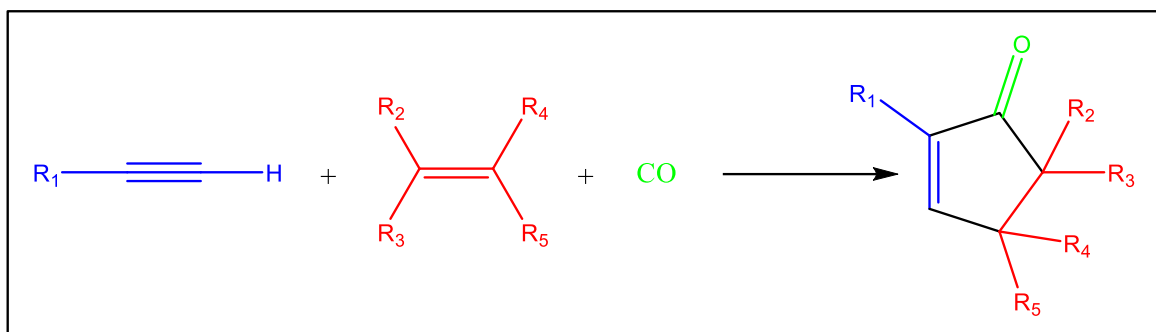


Schéma 12 : Réaction de Pauson et Khand.

II.13-Réaction de Yonemitsu

En 1978, Yonemitsu et ses collègues ont développé une réaction utilisant l'acide de Meldrum [17], l'indole et des aldéhydes pour la préparation de structures indoliques simples (Schéma 13).

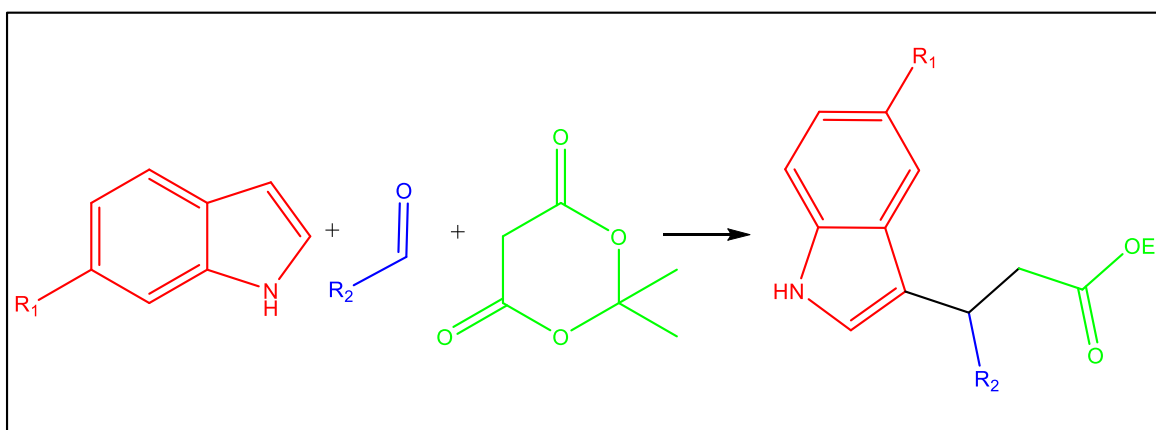


Schéma 13 : Réaction de Yonemitsu.

II.14-Réaction de Bailey

En 1978, Bailey et ses collègues ont en effet appliqué avec succès la réaction développée par Yonemitsu à l'indole 2-substitué [18]. Ils ont découvert que le 1,2-diméthylindole réagit avec des aldéhydes et l'acide de Meldrum pour former les produits désirés. (Schéma 14).

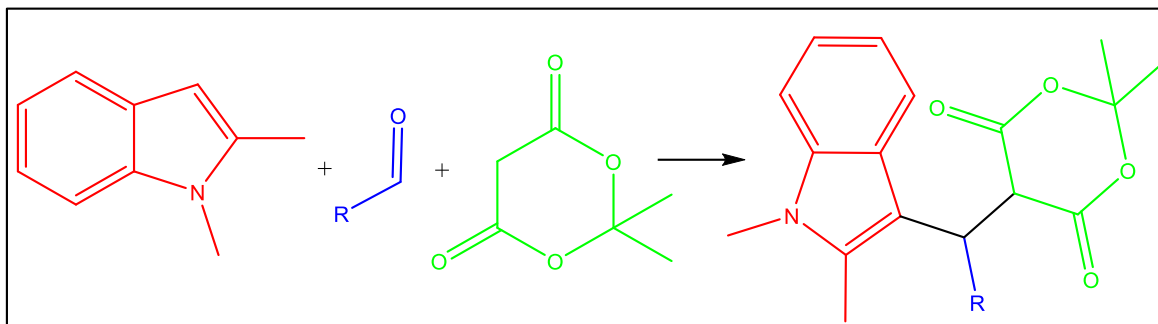


Schéma 14 : Réaction de Bailey.

III. Classement des réactions multi composants

Les réactions à composants multiples peuvent être classées selon : la nature des réactifs, les conditions de réactions et le mécanisme de formation du produit, mais il existe deux classes principales :

- RMCs à travers une base d'imine
- RMCs à travers une base d'iso cyanure

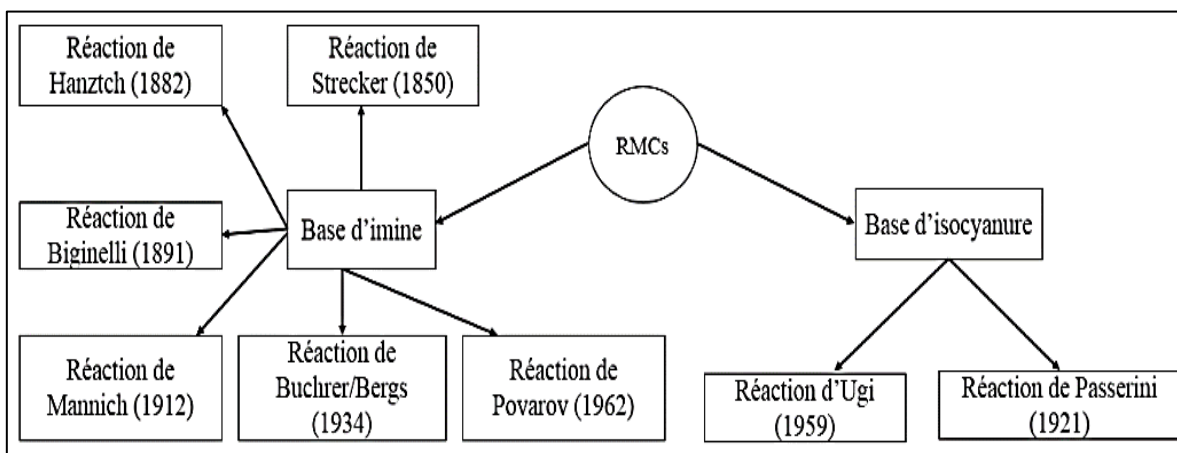


Figure 02 : Classification des RMCs

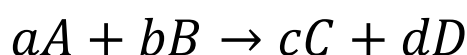
IV. Avantage des réactions multi composants

Les RMCS sont étroitement liées à la chimie verte car elles remplissent bon nombre de ses principes [23] qui sont :

IV.1- L'économie d'atomes et d'étapes

Les réactions à plusieurs composants offrent des avantages économiques significatifs en permettant l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés à moindre coût, tout en minimisant les problèmes de séparation et de purification.

En utilisant une seule réaction à plusieurs composants, il est possible de synthétiser directement le produit souhaité, en évitant ainsi plusieurs étapes de synthèse individuelles. Cela peut réduire les coûts de production en économisant du temps, des réactifs et des ressources [24].



L'économie atomique est calculée selon cette équation

$$E_{atom} = \frac{c \times M_{(C)}}{a \times M_{(A)} + b \times M_{(B)}}$$

- **A** et **B** sont deux réactifs
- **C** est le produit principal et **D** un sous-produit
- **a**, **b**, **c** et **d** sont les coefficients stœchiométriques

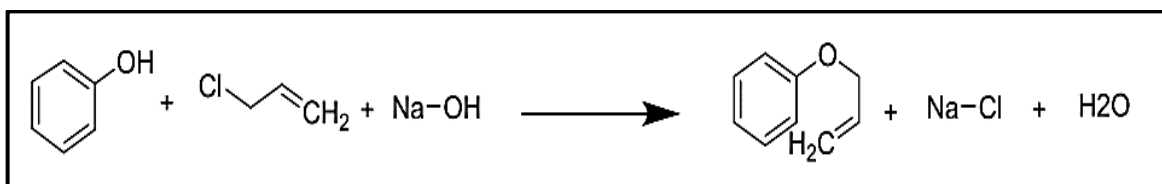


Schéma 15 : l'économie d'atomes et d'étapes

IV.2- sélectivité

Les réactions à composants multiples peuvent souvent être sélectives pour un groupe fonctionnel spécifique en présence d'autres groupes fonctionnels. Cette sélectivité dépend des conditions réactionnelles, des réactifs utilisés et de la nature des groupes fonctionnels présents dans les réactifs [25].

IV.3- Sécurité des procédés

L'utilisation de solvants dangereux, toxiques, polluants et explosifs peut présenter des risques pour la sécurité des personnes, pour l'environnement et pour la santé. Dans ce

contexte, les réactions à plusieurs composants offrent en effet des avantages importants en termes de réduction de ces risques en minimisant l'utilisation de solvants. [26].

V-Efficacité des composés générés par des réactions multicomposants

La plupart des molécules produites par RMC sont souvent biologiquement pertinentes [27], Les molécules fabriquées par RMC sont testées pour l'activité biologique, et les tests biologiques identifient les produits chimiques ayant une activité spécifique qui affectent les cibles biologiques (telles que les récepteurs et les enzymes) (Figure 3) [28].

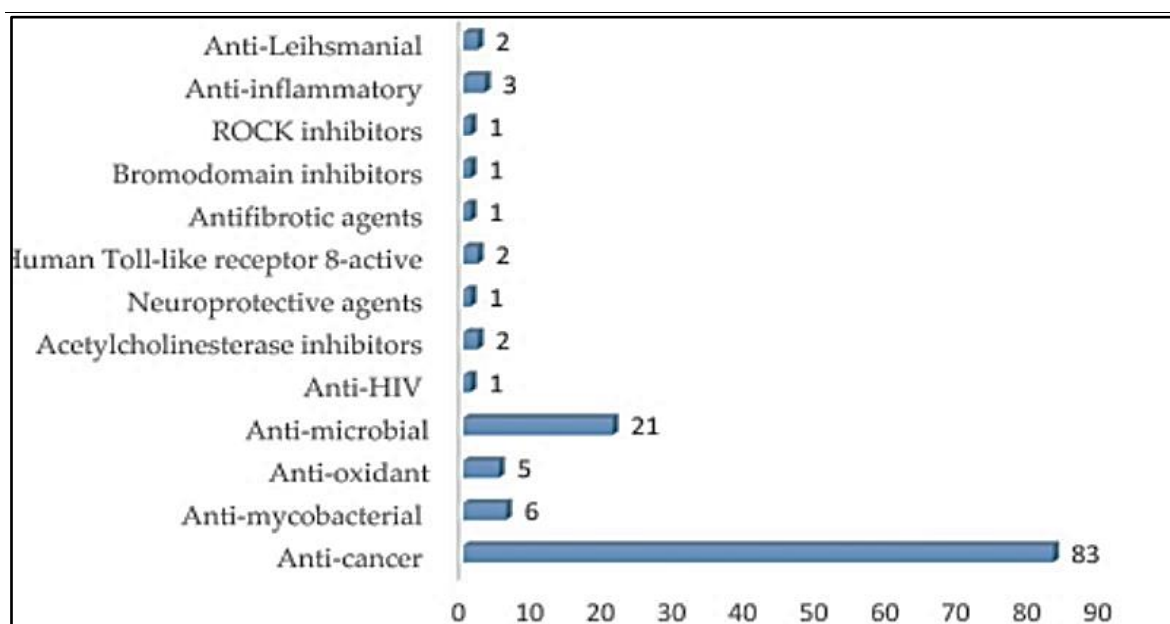


Figure 03 : Graphique bibliométrique illustrant le nombre d'articles de recherche publiés (au cours de la période 2002 à 2020) par rapport au type d'activité biologique examinée

Les activités biologiques suivantes sont quelques-uns des différents composés organiques synthétisés par les méthodes RMCs au cours de cette période :

V.1- Activité anti- Leishmaniose

La leishmaniose est une maladie parasitaire causée par le parasite du genre *Leishmania*. Elle est généralement transmise par la piqûre de certaines espèces de phlébotomes (aussi appelés "mouches des sables"). La leishmaniose peut provoquer une variété de manifestations cliniques, allant de formes cutanées locales à des formes viscérales plus graves [29].

Les traitements chimiques actuels ne sont pas assez efficaces [30], et par conséquent, pour les programmes de santé mondiaux, il était urgent de découvrir des composés pour le traitement de la leishmaniose [31]. Dans ce sens, il existe des séries structurellement diverses, Les α -aminophosphonates ont été synthétisés et évalués pour l'activité anti-leishmania in vitro. Il est préparé avec trois ingrédients.

Réaction impliquant des aldéhydes/cétones, des amines et des phosphates La réaction est exempte de catalyseur et de solvant à température ambiante [32].

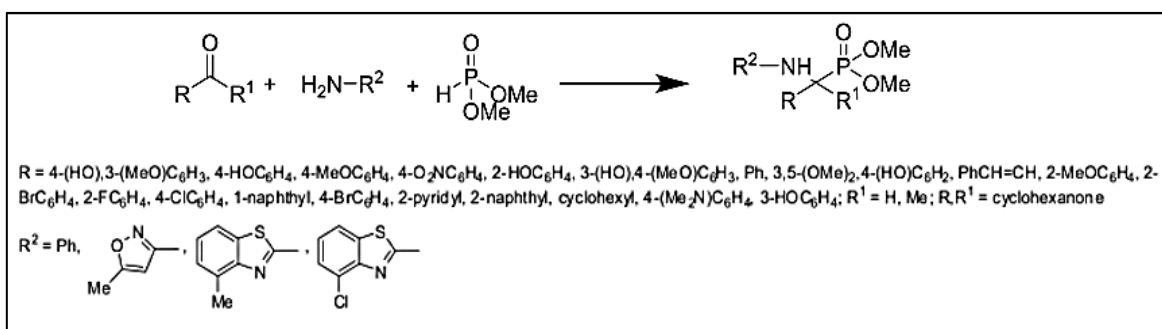


Schéma 16 : Réaction à trois composants pour la synthèse de divers α -aminophosphonates

V.2- Activité anti-inflammatoire :

L'inflammation n'est rien d'autre qu'une inflammation biologique [33] L'inflammation est un indicateur important dans de nombreuses conditions pathologiques telles que la maladie d'Alzheimer, l'ostéoporose, l'arthrite et les maladies liées à l'obésité [34-35].

L'inflammation est une réaction biologique complexe du système immunitaire en réponse à une agression ou à une infection. Elle est caractérisée par des signes tels que la rougeur, la chaleur, le gonflement et la douleur.

Les 3,4-dihydropyrimidinones/thiones ont été synthétisées par une réaction de condensation cyclique monocomposant à plusieurs composants entre la curcumine, les aldéhydes aromatiques substitués et l'urée/thiourée/guanidine en présence de chlorhydrate de chitosamine en tant que catalyseur biodégradable et non toxique sous irradiation microondes sans solvant.

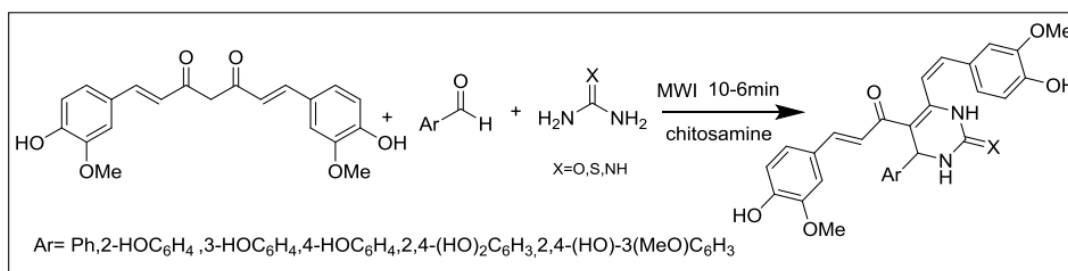


Schéma 17 : synthèse à trois composants de 3,4-dihydropyrimidinone/thionine sous micro-ondes pour une activité anti-inflammatoire

V.3- Inhibiteurs ROCK

Les inhibiteurs de la rho-kinase sont une série de composés qui ciblent la rho kinase et inhibent la voie ROCK. Des essais cliniques ont montré que l'inhibition de la voie ROCK contribue aux avantages cardiovasculaires du traitement par statine. De plus, les inhibiteurs de ROCK peuvent avoir des applications cliniques pour lutter contre la dysfonction érectile, l'inhibition de la résistance érectile et l'inhibition des métastases tumorales [36-38].

Le procédé de synthèse impliquait une réaction de type Povarov à trois composants entre l'indazole-5-amine, les méthylène cétones actives et les aldéhydes en présence de quantités catalysées d'acide chlorhydrique, fournissant les produits attendus.

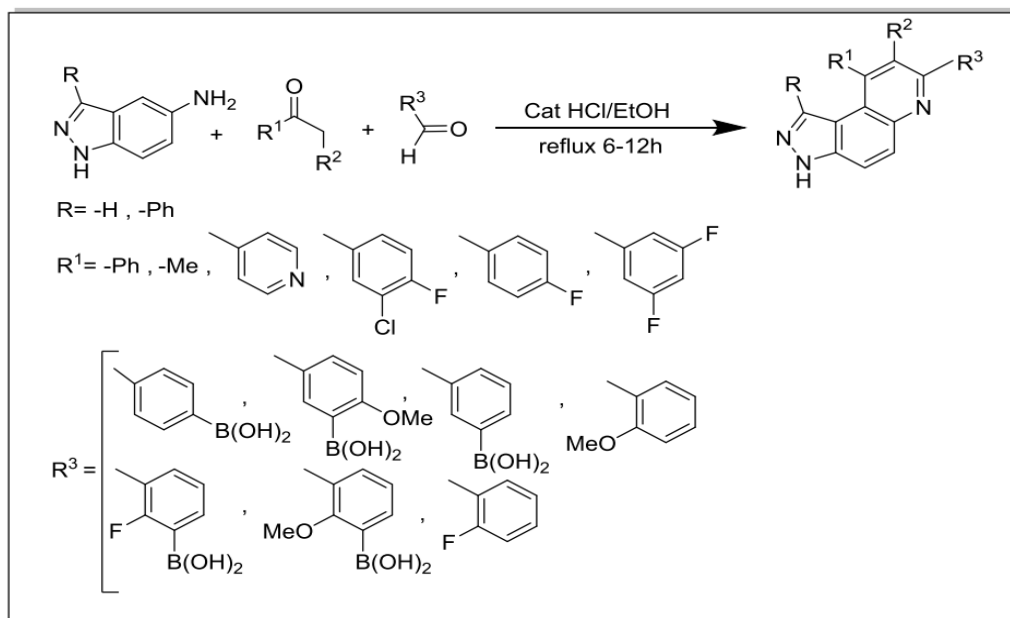


Schéma 18 : synthèse à trois composants de composés contenant du bore pour l'inhibition de ROCK.

V.4- Inhibiteurs de BET

Les inhibiteurs de BET ont été découverts par des scientifiques de Yoshitomi Pharmaceutical Company (Mitsubishi Tanabe Pharma) au début des années 1990, et ont noté leur potentiel anti-inflammatoire et anti cancérogène [39-40].

Les inhibiteurs de bromodomaine ont été améliorés par une réaction à trois composants entre les isocyanures, les pyrazines/pyridines et les aldéhydes en présence de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur, suivie d'une réaction de couplage de type Suzuki avec un dérivé d'acide boronique catalysée par $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2$.

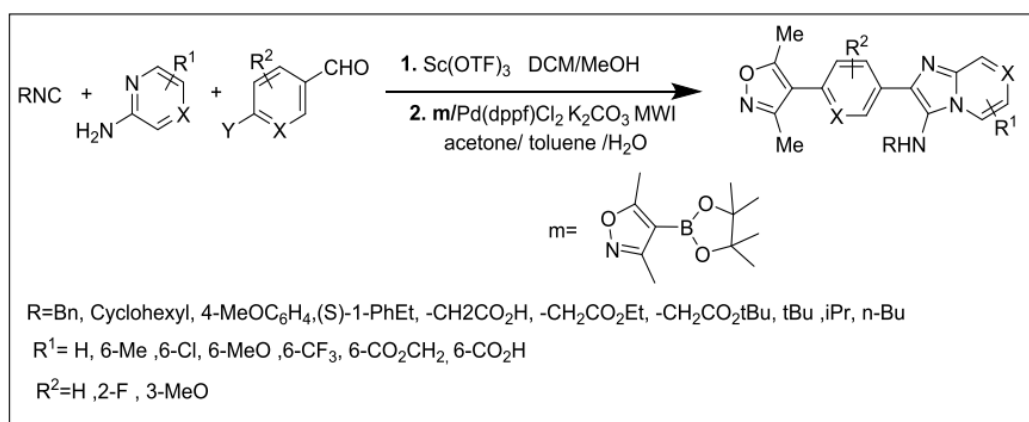


Schéma 19 : Elaboration d'échafaudages d'imidazopyridine en tant qu'inhibiteurs de bromodomaine médiés par une approche à trois composants

VI. la synthèse des réactions multicomposants à base de β -naphthol

VI.1- le β -naphthol

Le 2-naphthol également connu sous le nom de β -naphthol, 2-hydroxynaphtalène de formule moléculaire $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$ et point de fusion 122°C , est un homologue naphthalène du phénol, portant un groupe hydroxyle en position 2.

Le 2-naphthol a attiré une attention considérable en tant que précurseurs précieux pour la synthèse de divers composés hétérocycliques en synthèse organique en raison de la présence de trois sites nucléophiles disponibles, à savoir la position C-1, l'oxygène phénolique et la position C-3. Cette réactivité unique du 2-naphthol ainsi que sa facilité d'accès et de manipulation, sa stabilité à l'humidité et son faible coût en font un candidat fascinant pour les chimistes organiques.

Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté un aperçu des réactions multicomposants (RMC) en soulignant leur importance dans la synthèse de molécules d'intérêt. Nous avons utilisé une approche chronologique pour mettre en évidence l'évolution des RMC au fil du temps.

Parmi les différentes familles de RMC, notre choix s'est concentré sur la réaction à trois composants pour la synthèse des xanthènes. Cette réaction présente un intérêt particulier en raison de ses applications biologiques potentielles.

Les références

- [01] Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical science*.
- [02] Mahdjoub, S. (2017). Thèse Accès rapide à des hétérocycles polyfonctionnalisés biologiquement actifs via des réactions multi composants : Synthèse des 1,4-benzoxazines, α -aminoacides, 4H-chromenylphosphonates et pyrazolylphosphonates.
- [03] Kappe, C.O. (2000) Biologically Active Dihydropyrimidones of the Biginelli-Type A Literature Survey. *European J. Med.Chem*, 35, 1043-1052.
- [04] Strecker, A. (1850) *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 75, 27. 2. Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A; Reddy, G. V. (1995) *Tetrahedron*, 51, 9179.
- [05] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* 850; 349.
- [06] C. Ronsseray Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multi composants et synthèses d'hétérocycles.2011
- [07] A. Hantzsch, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* 1882; 215.
- [08] I. C. Cotterill, A.Y. Usyatinsky, J.M.Arnold, D. S .Clark, J.S. Dordick, P. C. Michels, Y.L. Khmel'nitsky, *Tetrahedron Let t.* 1998; 1117.
- [09] A. Hantzsch, *A. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881; 1637.
- [10] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1882; 1499.
- [11] M. Gizolme, Réactions multi composants et isonitriles. 2007.
- [12] L. Heys, C. G.Moore , P. J .Murphy. *Chem. Soc. Rev.* 2000; 29. *chem* 1934; 291-316.
- [13] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* 1921; 121-126.
- [14] Ugi, *Chem. Ber.*1961; 734.
- [15] H.T.Bucherer, W.Steiner.Syntheses of hydantions.I.Reaction of α -amino nitriles.JParkt
- [16] I.Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew.Chem.* 1959; 386.
- [17] Y. Oikawa, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* 1978 ;1759.
- [18] A. S. Bailey, J. H. Ellis, J. M. Peach, M. L. Pearman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1983; 2425.
- [19] K. Gewald, *Angew. Chem.* 1961; 114.
- [20] Gewald, K. *Angew. Chem.* 1961; 114.
- [21] Sabnis, R. W. *Sulfur Rep.* 1994; 1-17.
- [22] P. L. Pauson and I. U. Khand. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977; 295

- [23] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agroth2/voies-de-synthese-et-solvants-alternatifs-42492210/reactions-multicomposantset-organometalliques-chv2220/reactions-multicomposants-et-chimie-vertechv2220niv10002.html>
- [24] <https://www.clusterchimieverte.fr/la-chimie-verte/les-12-principes-de-la-chimieverte/>
- [25] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agroth2/voies-de-synthese-et-solvants-alternatifs-42492210/reactions-multicomposantset-organometalliques-chv2220/reactions-multicomposants-et-chimie-vertechv2220niv10002.html>
- [26] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agroth2/voies-de-synthese-et-solvants-alternatifs-42492210/reactions-multicomposantset-organometalliques-chv2220/reactions-multicomposants-et-chimie-vertechv2220niv10002.html>
- [27] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev* 2012, 12, 3083–3135.
- [28] Rotstein, B.H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A.K. Small heterocycles in multicomponent reactions. *Chem. Rev.* 2014, 114, 8323–8359. [CrossRef]
- [29] Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R.W.; Alvar, J.; Boelaert, M. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat. Rev. Microbiol.* 2007, 5, 873–882. [CrossRef]
- [30] Desjeux, P. Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2004, 27, 305–318. [CrossRef]
- [31] Kobes, T.; Grekov, I.; Lipoldová, M. Leishmaniasis: Prevention, parasite detection and treatment. *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 1443–1474. [CrossRef]
- [32] Fields, E.K. The synthesis of esters of substituted amino phosphonic acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 1528–1531. [CrossRef]
- [33] Bansal, Y.; Sethi, P.; Bansal, G. Coumarin: A potential nucleus for anti-inflammatory molecules. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 3049–3060. [CrossRef]
- [34] Arora, R.K.; Kaur, N.; Bansal, Y.; Bansa, G. Novel coumarin-benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents. *Acta Pharm. Sin. B.* 2014, 4, 368–375. [CrossRef] [PubMed]
- [35] Madar, J.M.; Shastri, L.A.; Shastri, S.L.; Holiyachi, M.; Naik, N.; Kulkarni, R.; Shaikh, F.; Sungar, V. Design, synthesis, characterization, and biological evaluation of pyrido[1,2-a] pyrimidinone coumarins as promising anti-inflammatory agents. *Synth.*

Commun. 2018, 48, 375–386. [CrossRef]

[36] Olson, M.F. Applications for ROCK kinase inhibition. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2008, 20, 242–248. [CrossRef]

[37] Hoy, S.M. Netarsudil ophthalmic solution 0.02%: First global approval. *Drugs* 2018, 78, 389–396. [CrossRef]

[38] Dayal, N.; Mikek, C.G.; Hernandez, D.; Naclerio, G.A.; Yin Chu, E.F.; Carter-Cooper, B.A.; Lapidus, R.G.; Sintim, H.O. Potently inhibiting cancer cell migration with novel 3H-pyrazolo[4,3-f]quinoline boronic acid ROCK inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 180, 449–456.

[39] <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039657645/publication/JP2008156311A?q=pn%3DJP2008156311>

[40] <https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DJPH0228181>

[41] Cirrhosis". nhs.uk. 29 June 2020. Archived from the original on 5 October 2017. Retrieved 8 February 2021.

[42] Liver Cirrhosis" *Review of Pathology of the Live*

[43] "Pathology Education: Gastrointestinal"

[44] "Cirrhose - MayoClinic.com", Archivé de l'original le 9 décembre 2013

[45] Ankita chaudhary ,Recent development in the synthesis of heterocycles by 2-naphtol-based multicomponent reactions .*Molecular Diverssity* (2021)25:1211-1245.



Chapitre II :
Synthèse des
Xanthènes

I. Introduction

Le xanthène est un composé organique hétérocyclique qui se compose d'un cycle de pyrane entouré de deux cycles benzéniques, avec une formule chimique de $C_{13}H_{10}O$ [01]. Au cours des dernières années, la synthèse des xanthènes et des composés basés sur ces modèles, en particulier les benzoxanthènes, a suscité beaucoup d'intérêt en raison de leur large gamme de propriétés biologiques et pharmaceutiques, notamment leurs propriétés antivirales [02] et antibactériennes [03]. De plus, ils ont été utilisés comme colorants [04]. Pour préparer de nombreux colorants de xanthène, il est possible de condenser des dérivés de l'anhydride phtalique avec des dérivés de résorcinol ou de 3-aminophénol [05].

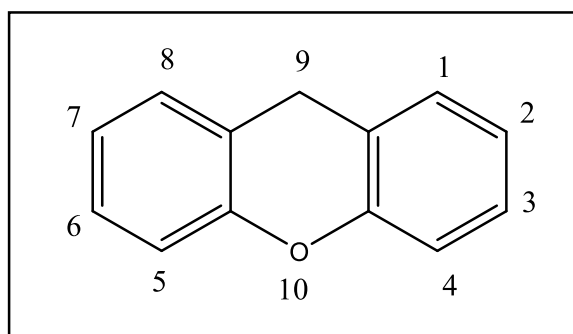


Figure 01 : Structure de xanthene

II. les dérivés des xanthènes

II.1- le xanthone

Le xanthone, également connu sous le nom de dibenzo gamma-pyrone, est un composé organique de formule moléculaire $C_{13}H_8O_2$ dérivé de xanthène qui est utilisé comme colorant jaune. Il peut être préparé par chauffage du salicylate phénylique. En 1939, il a été présenté comme un insecticide et a des effets anti-inflammatoires, stimulant les défenses naturelles et aidant à soulager les troubles digestifs et les allergies. Le xanthone est également utilisé comme insecticide et est employé dans la préparation du xanthidrol, qui est à son tour utilisé pour déterminer les niveaux d'urée dans le sang [06].

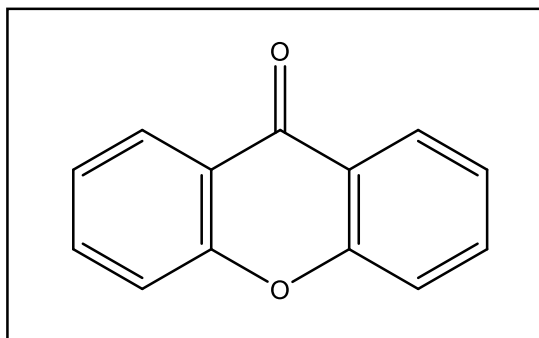


Figure 02 : Xanthone

II.2-le xanthidrol

Le xanthidrol, dont la formule chimique est $C_{13}H_{10}O_2$, a un poids moléculaire total de 198,221 g/mole. Il est couramment utilisé pour vérifier les niveaux d'urée dans la circulation sanguine et pour précipiter différents composés organiques tels que les dérivés d'amides, sulfonamides et amines. La production de xanthidrol peut être réalisée en effectuant une réaction à partir de xanthone [07].

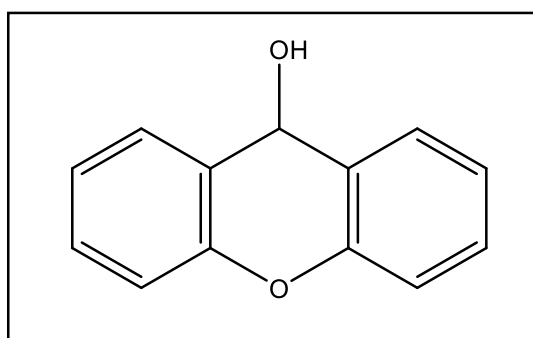


Figure 03 : Xanthidrol

II.3-l'Erythrosine

L'érythrosine est un colorant synthétique rouge à base d'iodure, qui se présente sous forme de sel disodique de l'acide 2,4,5,7-tetraiodofluorescéine. Ce colorant est couramment utilisé pour colorer les aliments ainsi que pour teinter les préparations médicales et microscopiques [08].

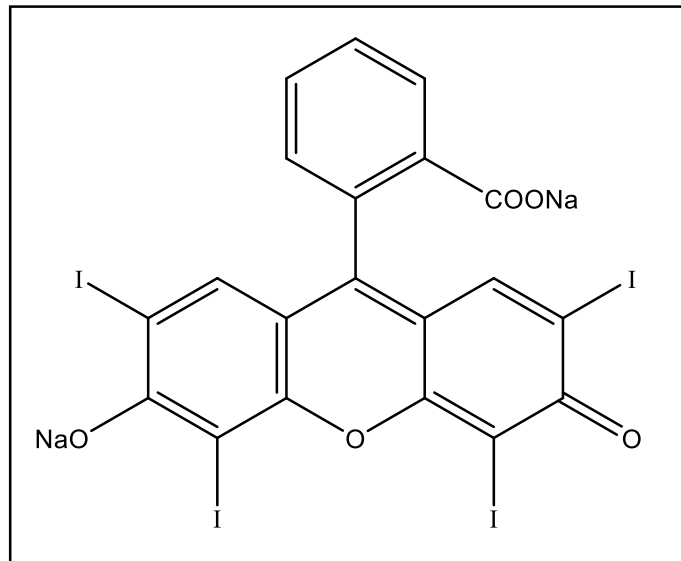


Figure 04 : Erythrosine

II.4-Rhodamines

La rhodamine est un composé organique fluorescent hétérotricyclique basé sur la fluorone. Cette famille de composés comprend la rhodamine 6G (Figure 05) et la rhodamine B (Figure 06), qui sont souvent utilisées comme colorants. Elles sont également utilisées comme colorants traceurs dans l'eau pour mesurer les volumes, les débits et les directions d'écoulement et de transport. La rhodamine est soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, mais elle est généralement considérée comme toxique. [09].

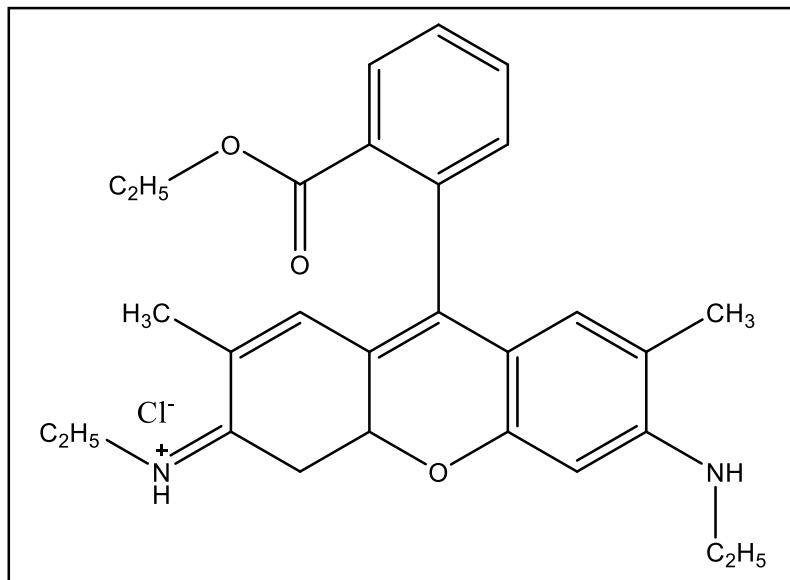


Figure 05 : La rhodamine 6G

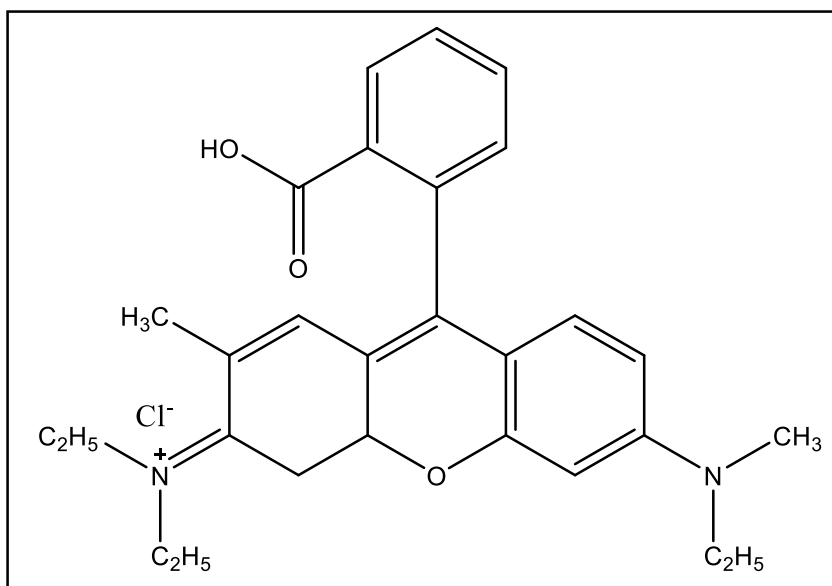


Figure 06 : La rhodamine B

II.5-L'éosine

L'éosine est un colorant fluorescent de couleur orange-rosé aux propriétés asséchantes et antiseptiques. C'est une molécule active employée dans des traitements médicamenteux de type anti-bactérien local ou de surface, typiquement contre les affections de la peau (ex : plaies superficielles de l'épiderme chez l'enfant (type égratignure pour éviter les surinfections bactériennes). [10].

Il existe deux composés appelés par ce nom, interchangeables dans leur utilisation :

- L'éosine **B** (Figure 07), qui est un dérivé dibromodinitro.

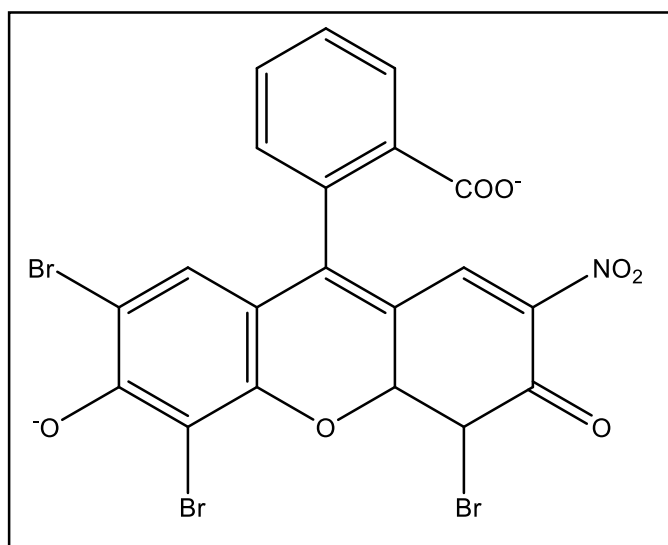


Figure 07 : L'éosine B

- L'éosine Y ou tetrabromofluorescéine (Figure 08), qui est un dérivé tetrabromé de la fluorescéine

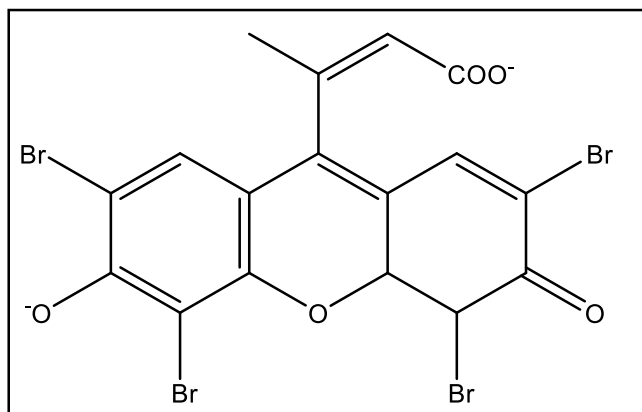


Figure 08 : L'éosine Y

III. Activités des xanthènes

Les xanthènes et leurs dérivés jouent un rôle crucial dans de nombreux domaines, notamment la pharmacologie et la biologie. [11] Plusieurs recherches ont mis en évidence leurs multiples propriétés bénéfiques, telles que des propriétés :

- ✓ Antibactériennes,
- ✓ Anti-inflammatoires,
- ✓ Antivirales,
- ✓ Anti-cancéreuses,
- ✓ Activité antioxydante.

III.1-Activité antibactérienne

Les dérivés sulfonamide et caboxamides sont bien connus pour leur large gamme de produits pharmaceutiques de propriétés pertinentes. Le sulfonamide présente un large spectre de bio activité, y compris les agents antibactériens. En outre des médicaments bien connus contenant le groupement xanthène. Par exemple : Tmr (tetramethylrodamine-5-maleimide), Fluorescite, Propantheline, Calcein-AM, et le chlorprothixène.

La synthèse et la caractérisation de deux nouvelles poly amides à base de pyridine et d'un groupe volumineux « le xanthène », a montré que le polymère formé a une activité antibactérienne [12].

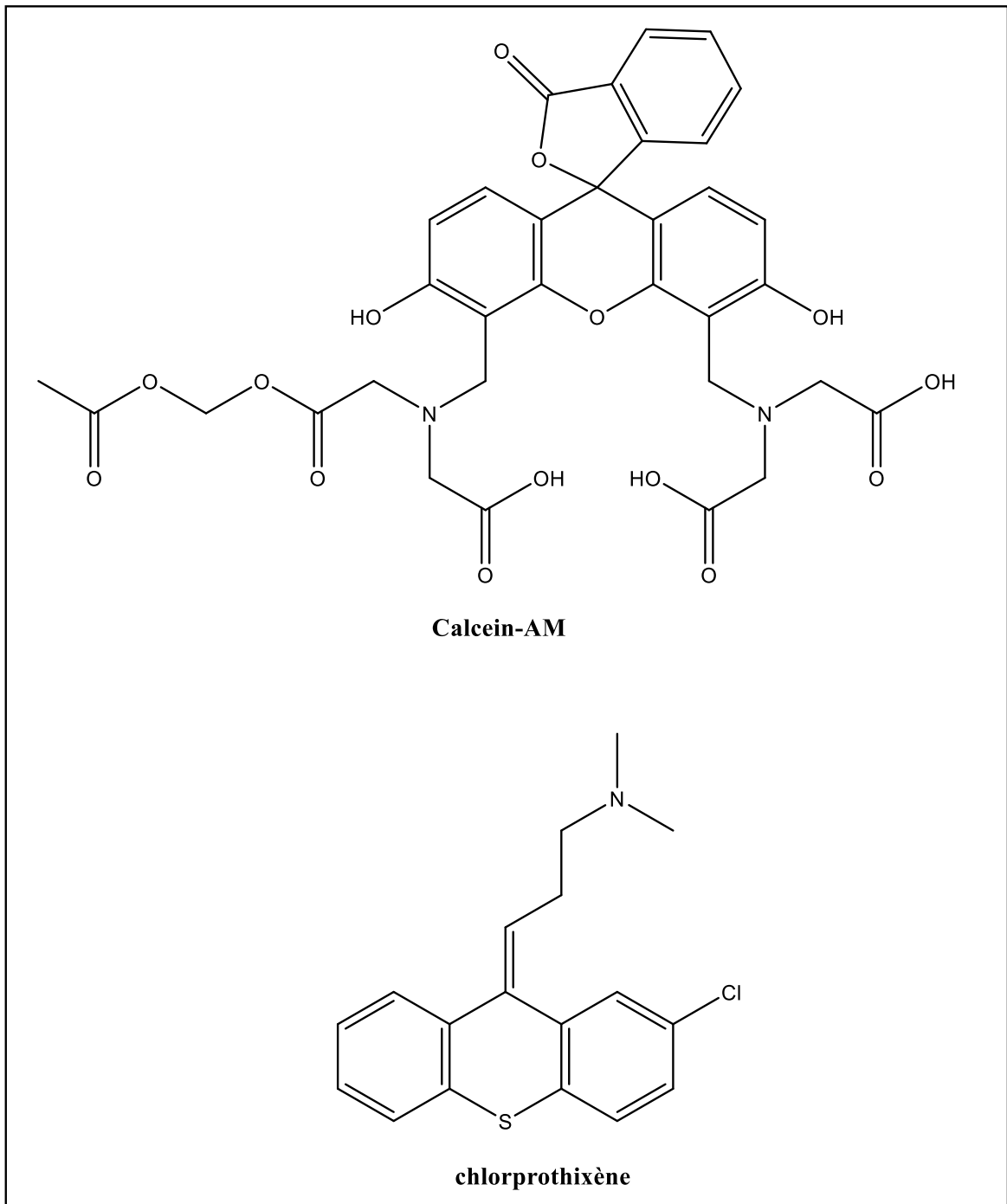


Figure 09 : xanthène biologique actives

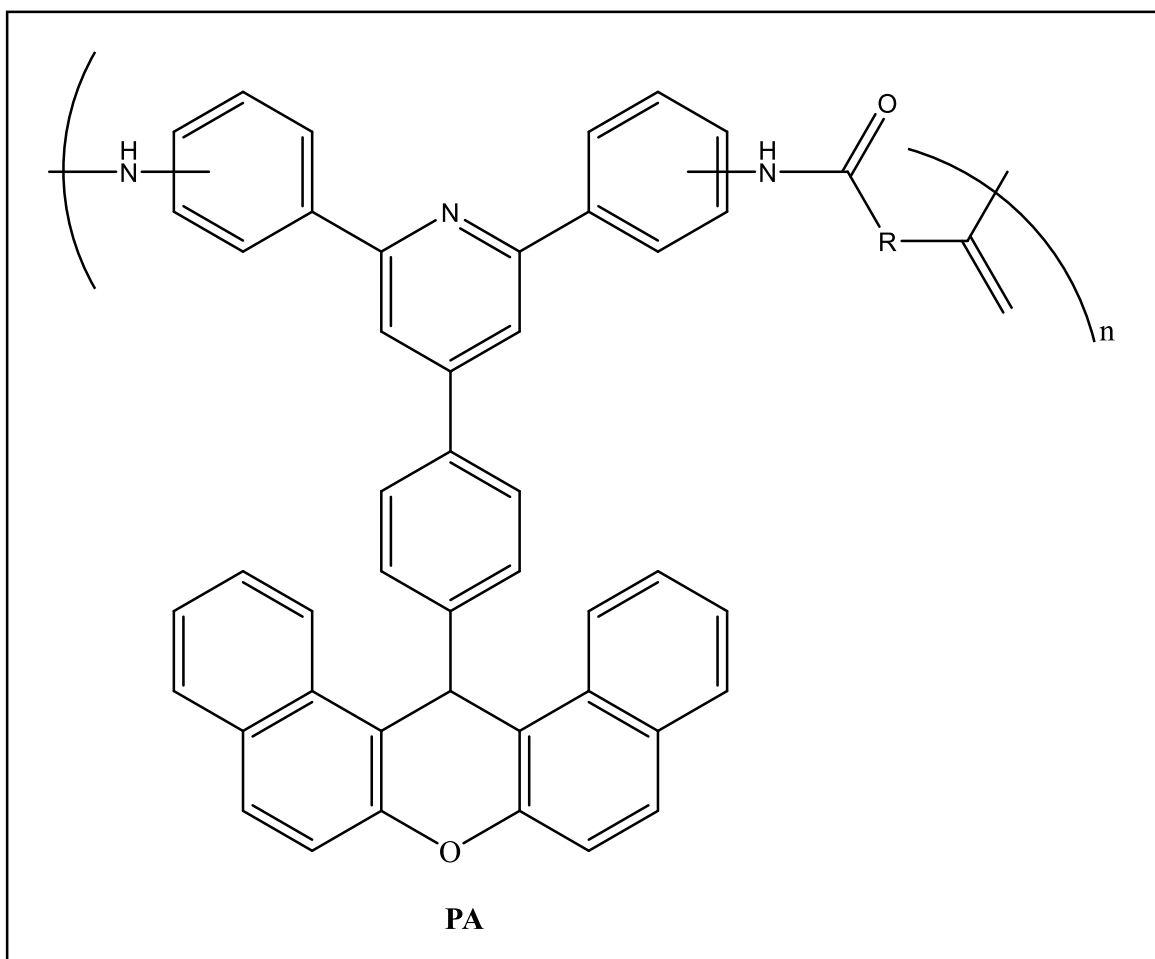


Figure 10 : polyamide antibactérien

III.2-Activité anti- inflammatoire

L'inflammation est une réaction tissulaire locale défensive mais exagérée en réponse à une insulte externe ou interne, impliquant des facteurs biochimiques et immunitaires. Elle se manifeste par la chaleur, la rougeur, l'enflure et la douleur. La xanthène est un composé structural important de nombreux composés bioactifs. Une série de produits issue de la xanthène, a été synthétisée et testée pour son activité anti-inflammatoire [13], deux produits ont montré une excellente activité, il s'agit des molécules suivantes :

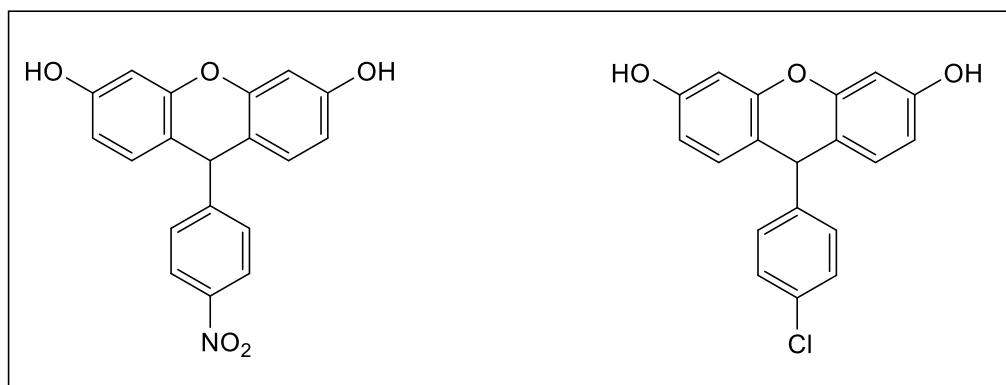


Figure 11 : dérivés de xanthane a une activité anti-inflammatoire

III.3-Activité antivirale

Un antiviral est défini comme une molécule qui perturbe le cycle de réplication d'un ou plusieurs virus, ralentissant ainsi, mais rarement stoppant, une infection virale. Les résultats d'une étude ont montré que les dérivés de la xanthène, y compris le 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthène-3,11-dicarboxamide, ont une activité antivirale clinique [14].

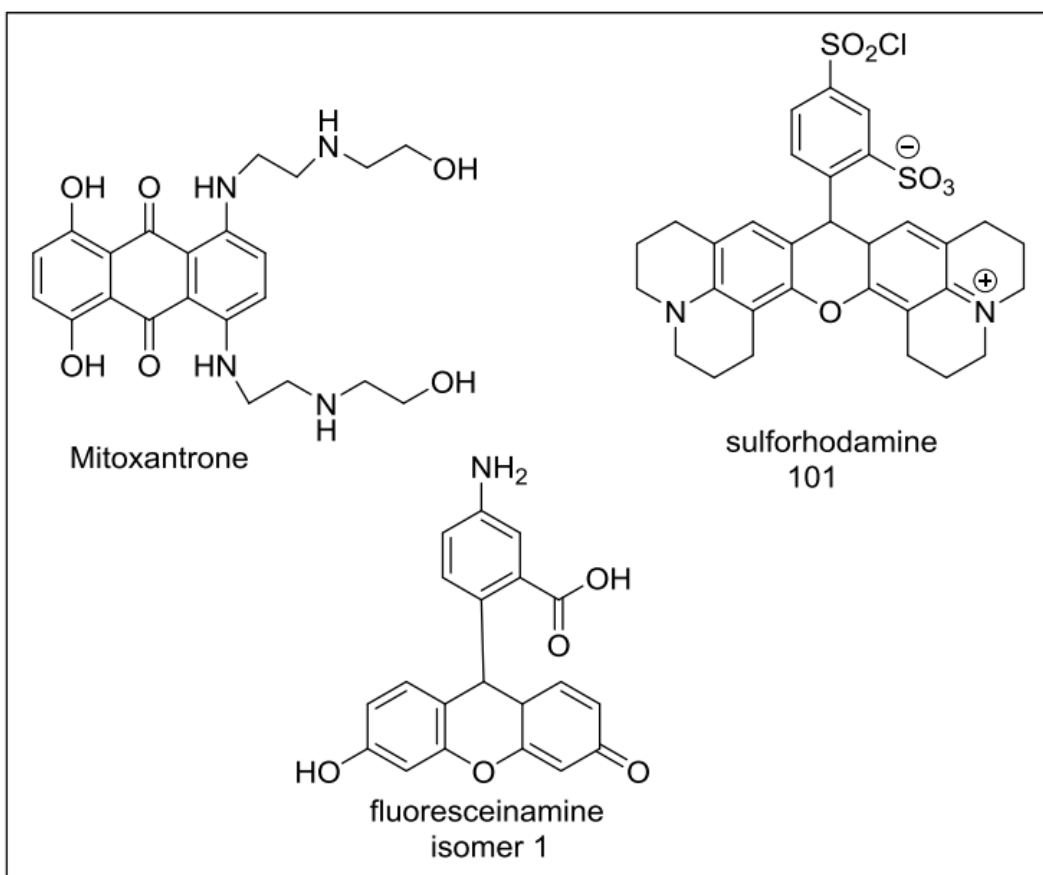


Figure 12 : dérivés testés de la xanthène

III.4-Activité anti-cancéreuse

Jour après jour, la maladie du cancer se répand sur une grande tranche de l'humanité. C'est une maladie qui touche presque tous les organes humains. Plusieurs médicaments issus par une voie phyto chimique ou synthétique sont utilisés pour lutter contre cette dangereuse maladie.

Après une étude sur les N^3,N^{11} -Bis(2-hydroxyethyl)- 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes-3,11-dicarboxamide (figure 12), Song et al [15] ont confirmé leur activité anti-cancéreuse d'où ils ont constaté que les radicaux positionnés en para ont les meilleurs résultats.

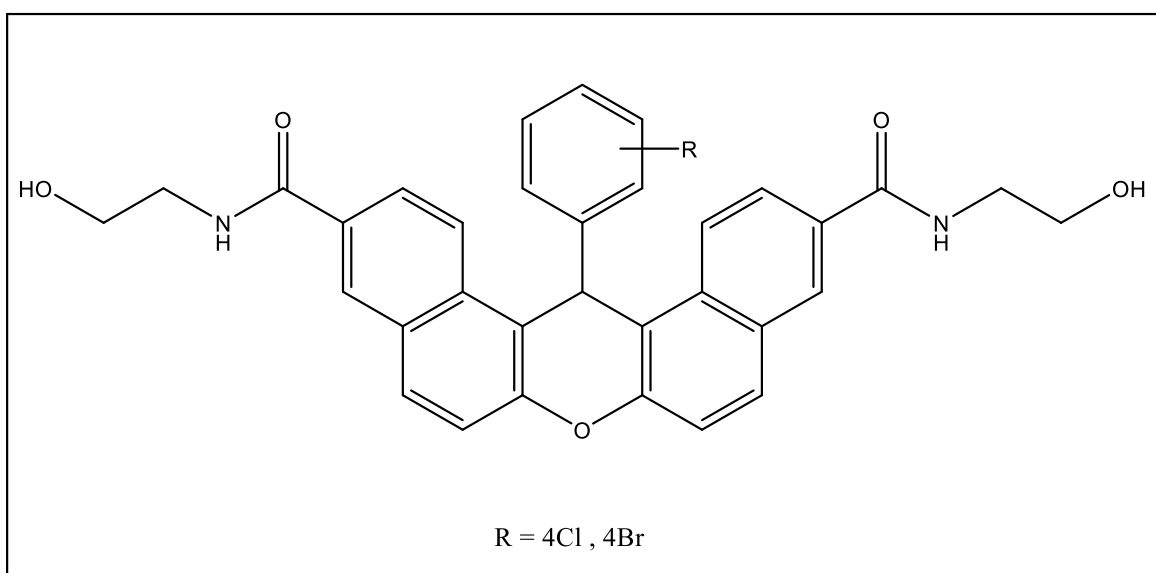


Figure 13 : N^3,N^{11} -Bis(2-hydroxyethyl)- 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes-3,11-dicarboxamide

Récemment un autre test de l'activité anticancéreuse réaliser sur les tetrahydrobenzo[a]xanthèn-11-ones (Figure 14) et qui a prouvé leur activité avec pourcentage différents selon le radical [16].

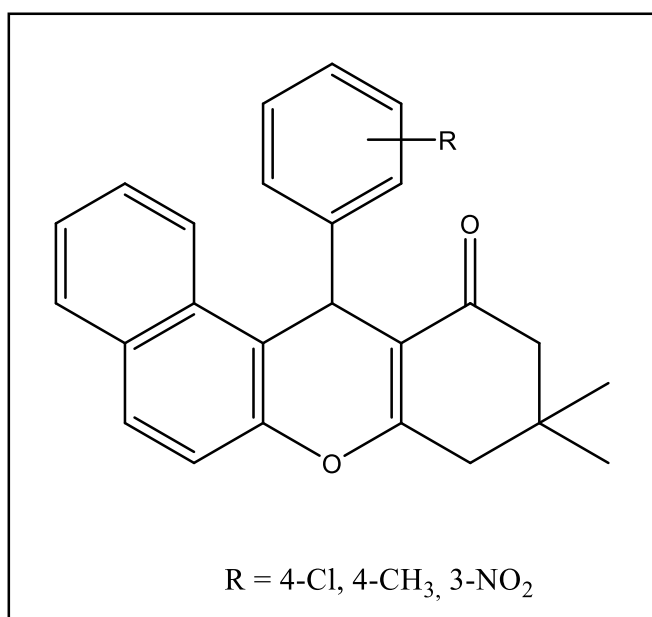


Figure 14 : Tetrahydrobenzo[a]xanthèn-11-ones

III.5-Activité antioxydante :

Un antioxydant est un agent qui empêche ou ralentit l'oxydation en neutralisant des radicaux libres dans l'organisme.

L'examination des dibenzo[a,i]xanthénediones par piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) a mon très on pouvoir antioxydant .Ce produit a été synthétisé par condensation monotope d'aldéhyde, de 2-hydroxynaphtalène1, 4-dione /et de 2-naphtol/2, 7dihydroxynaphtalène (2,6 dihydroxy naphtalène)selon les 2 méthodes A et B décrites dans la figure ci-dessous [17].

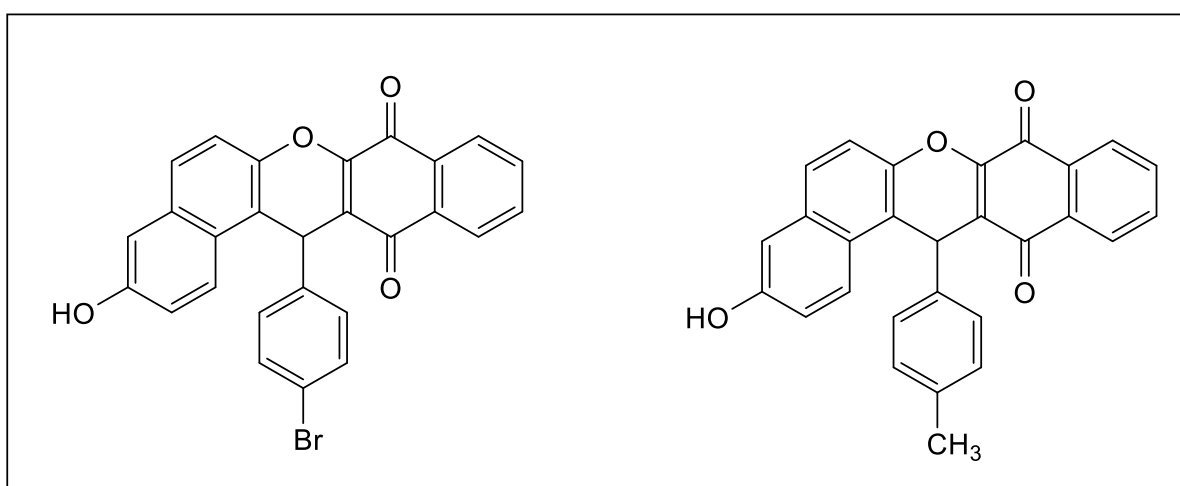


Figure 15 : dérivés de dibenzo[a,i]xanthène a une activité antioxydante.

IV. Méthodes de préparation des xanthène

La catalyse est largement utilisée dans l'industrie chimique, avec environ 80% de cette industrie utilisant la catalyse. Grâce à la catalyse, la capacité de production des unités industrielles est considérablement augmentée, ce qui permet des économies d'investissement et de matières premières. Plusieurs études de recherche ont documenté de nombreuses stratégies de synthèse utilisées pour les composés à structure xanthène, ce qui témoigne de l'intérêt biologique suscité par ce système hétérocyclique. Dans les lignes suivantes, nous présentons quelques méthodes récentes de préparation de ces composés.

IV.1-Catalyse par nanoparticules

La préparation de benzo[a]xanthène-11-one à partir de la condensation d'aldéhyde aromatique, β -naphthol et de dimédone en présence de $\text{TiO}_2\text{-HClO}_4$ comme un catalyseur modèle [18].

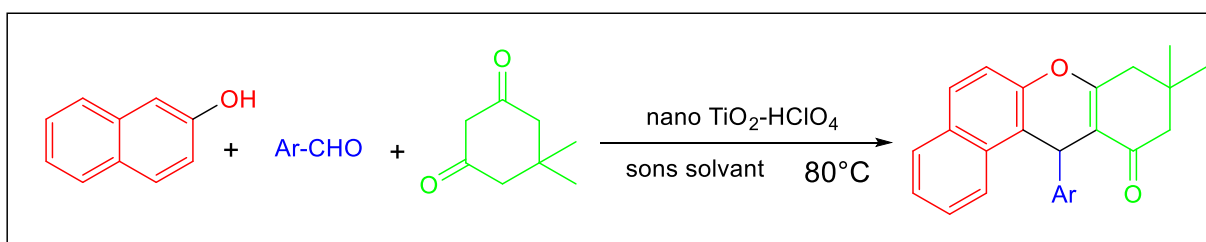


Schéma 01 : synthèse de benzo[a]xanthène-11-one par une nanoparticule

IV.2-Catalyse inorganique :

Des bibliothèques de benzoxanthènes, ainsi que de benzochromènes, ont été efficacement synthétisées via des réactions en un seul pot à trois composants de 2-naphthol, d'aldéhydes et de 1,3-dicétones cycliques/malononitrile/cyanoacétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'ammonium cérique (CAN) dans des conditions sans solvant [19].

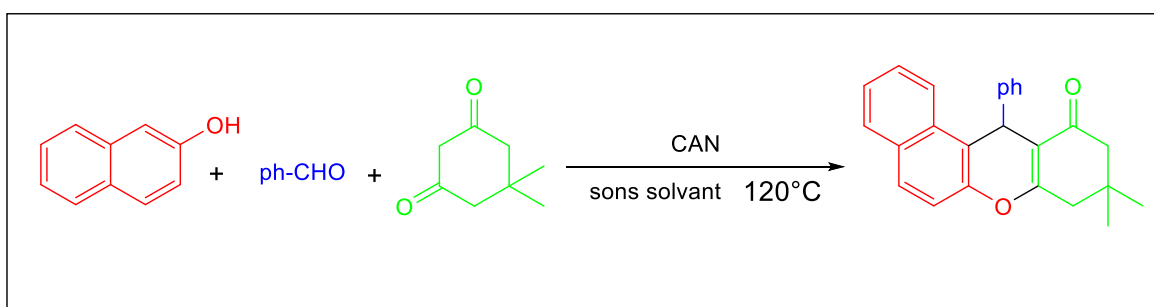


Schéma 02 : Synthèse de benzoxanthènes par CAN

IV.3-Catalyse par halogène :

Une série de dérivés de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydro-benzo[a]xanthène-11-one a été synthétisée sous chauffage, dans des conditions sans solvant, en présence de l'iode comme catalyseur [20].

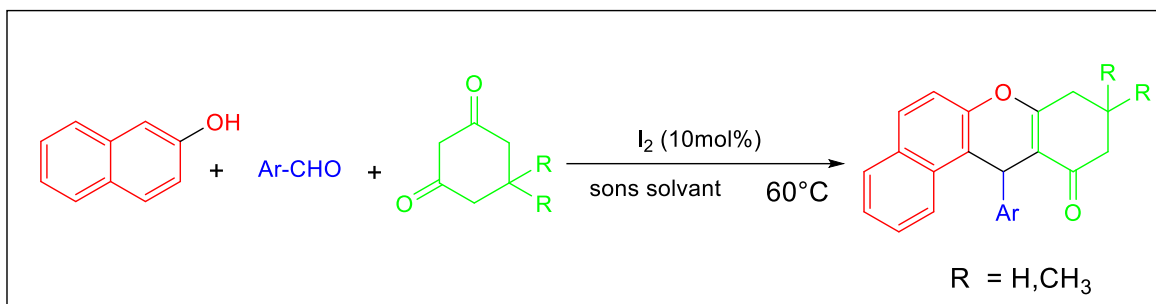


Schéma 03 : Synthèse de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydro-benzo[a]xanthène-11-one dérivés catalysés par l'iode.

IV.4- des irradiations ultrasons :

L'utilisation des ultrasons dans les réactions organiques peut offrir des avantages tels que des rendements plus élevés, des temps de réaction plus courts et des conditions plus douces.

Une série de tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-ones a été préparée par l'acide p-dodécylbenzènesulfonique (DBSA) comme catalyseur dans un milieu aqueux sous irradiation par ultrason [21].

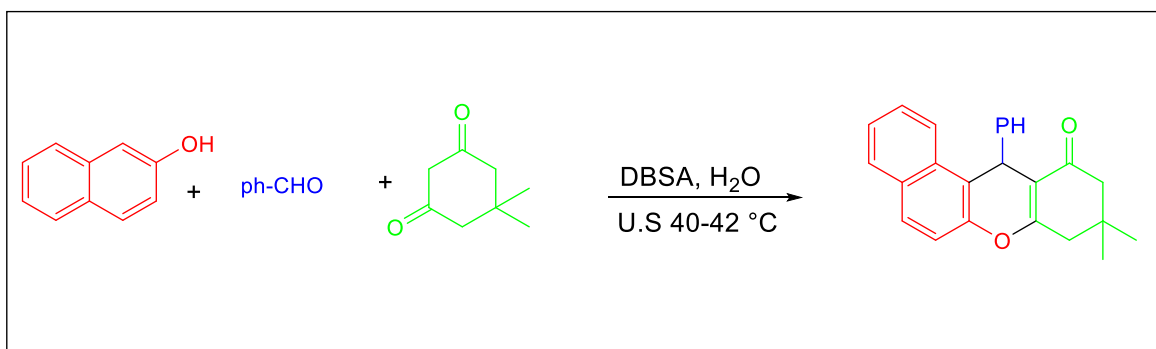


Schéma 04 : synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one sous irradiation par ultrason.

IV.5-Catalyse par liquide ionique :

Les liquides ioniques sont des sels formés à partir de cations organiques et sont définis comme des entités liquides à une température inférieure à 100 °C. Le liquide ionique

[NMP]H₂PO₄ a été utilisé comme catalyseur dans la Synthèse de dérivés de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one avec une quantité de 20 mol% [22].

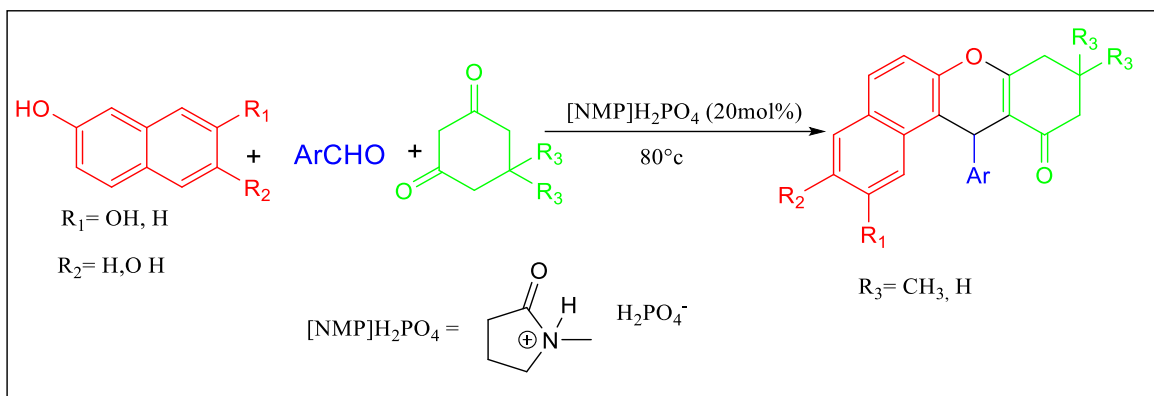


Schéma 05 : Synthèse de dérivés de 12-aryl-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one dans un liquide ionique [NMP]H₂PO₄

IV.6-Catalyse basique solide

Un protocole de réaction de Knoevenagel – Michael en tandem catalysé par CsF simple, expérimentalement rapide et efficace est développé pour la synthèse d'une série de 9-(2-hydroxy-4,4-diméthyl-6-oxocyclohex-1-ényl)-3,3-diméthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-xanthène-1-one en faisant réagir la dimédone avec des salicylaldéhydes substitués. L'utilisation de CsF comme catalyseur a permis des réactions dans des conditions modérées et a entraîné de meilleurs rendements [23].

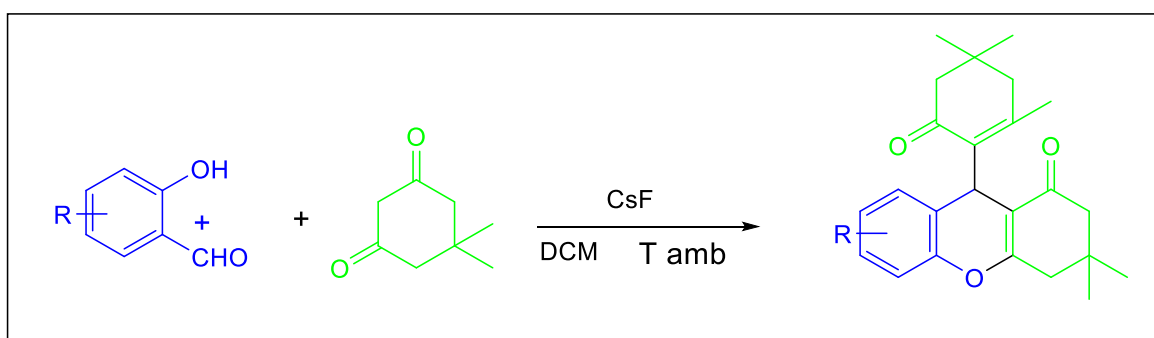


Schéma 06 : synthèse des 9-(2-hydroxy-4,4-diméthyl-oxocyclohex-1-ényl)-3,3,4,9-tétrahydro-1H-xanthène-1-one par CsF.

IV.7-Catalyse acide solide

Une méthode efficace, pratique et verte a été introduite pour la synthèse de dérivés de xanthène biologiquement actifs par une condensation en un seul pot d'aldéhydes, de 2-naphtol et de dimédone/naphtols en présence d'acide bore sulfonique (B(HSO₄)₃) comme un

catalyseur acide solide hétérogène réutilisable efficace dans des conditions sans solvant avec des rendements bons à excellents [24].

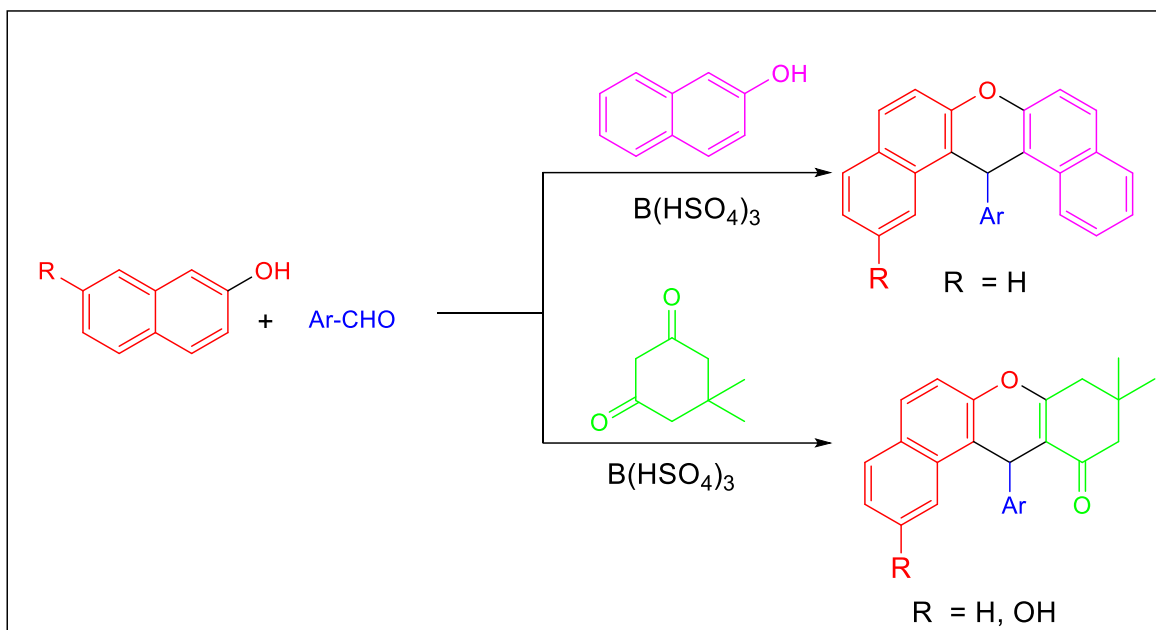


Schéma 07 : Synthèse de dérivés de xanthène par catalyse $B(HSO_4)_3$

IV.8-Catalyse organocatalyse

L'organocatalyse est devenue depuis plusieurs années un nouveau domaine de recherche en chimie de synthèse, qui est l'un des contenus les plus importants pour la chimie verte. Une synthèse efficace de dérivés de 9,9 diméthyl-12-phényl-9,10-dihydro-8H-benzo[a]xanthène-11(12H)-one catalysée par l'imidazole ou l'isoquinoline comme organocatalyseur à partir de la réaction de la dimédone, du b-naphtol, et aldéhydes aromatiques dans des conditions sans solvant [25].

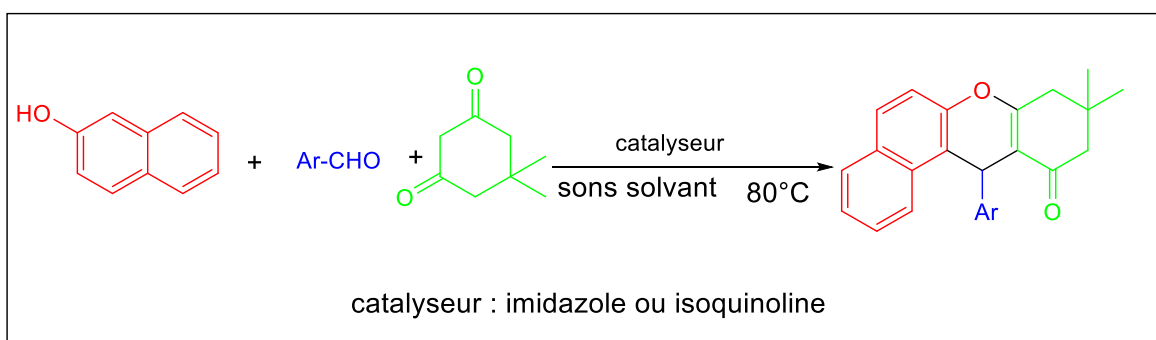


Schéma 8 : Synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par catalyse organométallique.

IV.9-Catalyse par un polymère

Nous rapportons aussi une méthode de synthèse très polyvalentes et efficace, pour synthétisée tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one à partir de la condensation d'équivalent de β -naphthol et d'un équivalent de divers aryle aldéhydes, d'équivalent de dimédone et des quantités catalytiques supporté par un polymère (PEG-OS₃H). Dans des conditions sans solvant [26].

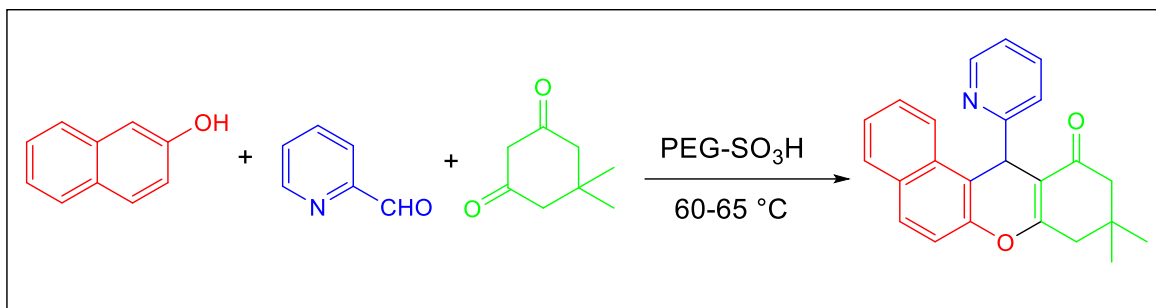


Schéma 9 : synthèse tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par un catalyseur supporté par un polymère (PEG-OS₃H)

IV.10-Catalyse par Acide de Bronsted

On trouve aussi les acides de Bronsted utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-ones. La réaction suivante a été utilisé l'acide glucose sulfonique (GSA) comme acide de Bronsted [27].

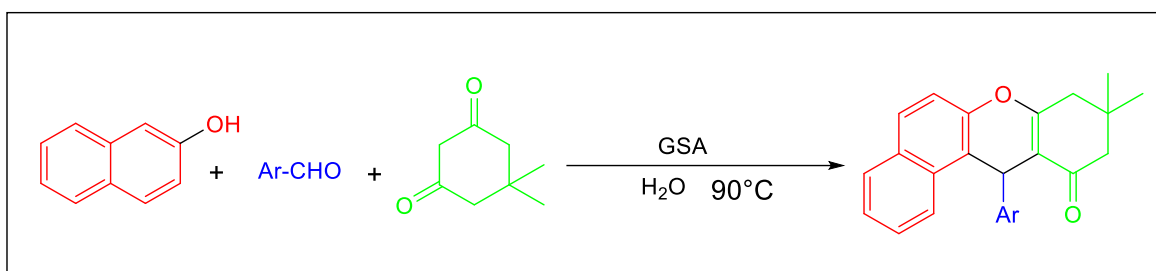


Schéma 10 : Synthèse des tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par catalyse de l'acide de Bronsted (GSA)

IV.11-Catalyse par un sel d'halogénure


Une réaction en un seul pot et à plusieurs composants d'aldéhydes, de dimédone et de β -naphthols est décrite pour la préparation de dérivés de 12-aryl- ou 12-alkyl-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one à l'aide de chlorure d'ammonium comme catalyseur doux, peu coûteux et inoffensif pour l'environnement dans des conditions sans solvant [28].

Les references

- [01] J.M. Khurana, A. Lumb, A. Pandey, D. Magoo. Green approaches for the synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones in aqueous media and under microwave irradiation in solventless conditions. *Synth Commun.* (2012). 42:1796–1803
- [02] J. M. Jamison, K. Krabill, A. Hatwalkar, E. Jamison, C.C. Tsai. Potentiation of the antiviral activity of polyr(AU) by xanthene dyes. *Cell Biology International Reports*, (1990). 14(12),1075–84,
- [03] A. El-Brashy, M.E. Metwally, F. El-Sepai. Spectrophotometric determination of fluoroquinolone antibacterials by binary complex formation with xanthene dyes. *Il Farmac.* (2004). 59(10), 809–17.
- [04] S.M. Menchen, S.C. Benson, J.Y.L. Lam, W. Zhen, D. Sun, B.B. Rosenblum, S.H. Khan, M. Taing, US Patent, (2003). 6583168.
- [05] R.C. Weast, J.G. Grasselli, « CRC Handbook of Data on organic compound », 2nd Edition, CRC Press, Inc. Boca Raton, FL. (1998).
- [06] A.S. Gomes, P. Brandaro, C. Fernandez, M. Coreia-da-Silva. Drug-like Properties and ADME of Xanthone Derivatives: The Antechamber of Clinical Trials. *Curr. Med. Chem.* (2016). 23, 3654–3686.
- [07] A.A. Goldberg, A.H. Wragg. Spasmolytics derived from xanthen. *J. Chem society.* (1957), 4823-4829.
- [08] R.f. Schinazi. Thérapie Antivirale Utilisant Des Colorants Thiazine Et Xanthène. European Patent Specification « office kirkpatrick », (1996). EP 0 471 794 B1
- [09] J. B. Grimm, L. M. Heckman, L.D. Lavis. The Chemistry of Small-Molecule Fluorogenic Probes. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* (2013), 113, 1-34
- [10] A. Colin. *Chimie organique*, Tome 2 éditions paris (1970).
- [11] J. Li, W. Tang, L. Lu, W. Su. Strontium triflate catalyzed one-pot condensation of b-naphthol, aldehydes and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters.* (2008). 49, 7117–7120.
- [12] S.A. Mojtaba, S. Esmili, Z. Shami. Synthesis of polyamides contains pyridine and xanthene pendant group: study of optical, thermal, antibacterial activity and hexavalent chromium ion adsorption. *J Macromolecular science Part A.* (2019). 57, 1-12.
- [13] A.G. Banerjee, L.P. Kothapalli, P.A. Sharma, A.B. Thomas, R.K. Nanda, S.K. Shrivastava, V.V. Khatanglekar. A facile microwave assisted one pote synthesis of novel xanthene derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Arab J Chem.* (2016). 9, S480-S489.

- [14] J.J. Krabill, K. Hatwalkar, A. Jamison, E. Tsai. Potentiation of the antiviral activity of poly r(A-U) by xanthene dyes. *Cellbiology international Reports*. (1990).14(12):1075-1084.
- [15] Y. Song, Y. Yang, J. You, B. Liu, L. Wu, Y. Hou, W. Wang, J. Zhu. Design, Synthesis and Anticancer Activity of N³,N¹¹-Bis(2-hydroxyethyl)-14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes-3,11-dicarboxamide. *Chem. Pharm. Bull.* (2013). 61(2)167–175.
- [16] M.S. Rao, B.S. Chhikara, R. Tiwari, A.N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar. Microwave-assisted and scandiumtriflate catalyzed synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones. *Monatsh Chem.* (2012).143:263–268.
- [17] J.M. Khurana, A. Chaudhary, A. Lumb, B. Nand. Efficient one pot synthèse of dibenzo[a,i]xanthène-diones and evaluation of their antioxidant activity. *Can. J. Chem.* (2012). 90: 739-746.
- [18] H.R. Shaterian, M. Mohammadnia. Nanocrystalline TiO₂-HClO₄ catalyzed three-component preparation of derivatives of 1-amidoalkyl-2-naphthol, 1-carbamato-alkyl-2-naphthol, 1-(α -aminoalkyl)-2-naphthol, and 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one. *Res Chem Intermed.* (2013). 39, 4221–4237
- [19] A. Kumar, S. Sharma, R.A. Maurya, and J. Sarkar. Diversity Oriented Synthesis of Benzoxanthene and Benzochromene Libraries via One-Pot, Three-Component Reactions and Their Anti-proliferative Activity. *J. Comb. Chem.* (2010). 12, 20–24
- [20] R.Z. Wang, L.F. Zhang, Z.S. Cui. Iodine-catalyzed synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydro-benzo[a]xanthen-11-one derivatives via multicomponent reaction. *Synth Commun.* (2009). 39, 2101–2107
- [21] **I. Ji-tai, L. Yan-Wei, S. Ya-Li.** Efficient Synthesis of 12-Aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one Derivatives Catalyzed by *p*-Dodecylbenzenesulfonic Acid in Aqueous Media Under Ultrasound Irradiation. *Synthetic Communications.* (2012). 42(14), 2161-2170.
- [22] Singh H, Kumari S, Khurana JM (2014) A new green approach for the synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one derivatives using task specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄. *Chin Chem Lett* 25:1336–1340.
- [23] K.M. Khan, I. Khan, S. Perveen, M.I. Malik. A rapid and efficient CsF catalyzed tandem Knoevenagel–Michael reaction. *J Fluorine Chem.* (2014). 158, 1–5
- [24] H. Moghanian, A. Mobinikhaledi, M. Deinavizadeh. Efficient, one-pot synthesis of xanthene derivatives using boron sulphonic acid as a solid heterogeneous catalyst under solvent free conditions. *Res Chem Intermed.* (2015). 41,4387–4394
- [25] R. Heydari, F. Shahrekipour. One-pot synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones by using of neutral and efficient organocatalysts under solvent-free conditions. *Res Chem Intermed.* (2015). 41:4581–4586.

- [26] K.R.M. Naidu, B.S. Krishna, M.A. Kumar, P. Arulselvan, S.I.Khalivulla, O. Lasekan. synthesis and antiviral potential of 14-aryl/heteroaryl-14Hdibenzo[a,j] xanthenes using an efficient polymer-supported catalyst. *Molecules*. (2012).17, 7543-7555.
- [27] Y. Wan, X.X. Zhang, C. Wang, L.L. Zhao, L.F. Chen, G.X. Liu. The first example of glucose-containing Brønsted acid synthesis and catalysis: efficient synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthenes and -tetrahydrobenzo[a]acridines in water. *Tetrahedron*. (2013). 69, 3947–3950.
- [28] N. Foroughifar, A. Mobinikhaledi, H. Moghanian, R. Mozafari, and H. R.M. Esfahani. ammonium chloride–catalyzed one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one derivatives under solvent-free conditions. (2011). 41, 2663–2673.
- [29] G.C. Nandi, S. Samai, R. Kumar, M.S. Singh. An efficient one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one and diazabenzo[a]anthracene-9,11-dione derivatives under solvent free condition. *Tetrahedron*. (2009) 65:7129–7134



Chapitre III :
Méthodes et
techniques
expérimentales

Préparation des 9,9-diméthyl-12-(aryl)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one

III-1 Techniques physico-chimiques utilisées

III-1.1 Point de fusion

Le point de fusion est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide. Et c'est une propriété caractéristique d'une substance pure, ce qui signifie qu'elle reste constante tant que la substance reste pure. Le banc Kofler est un dispositif utilisé pour déterminer le point de fusion d'une substance solide. Il se compose d'une plaque chauffante graduée avec des marques de température (Figure 01). Les témoins utilisés sur le banc Kofler sont des substances de référence avec des points de fusion connus (Figure 02). Ils servent à calibrer l'appareil et à vérifier sa précision lors de la détermination du point de fusion d'une substance inconnue.

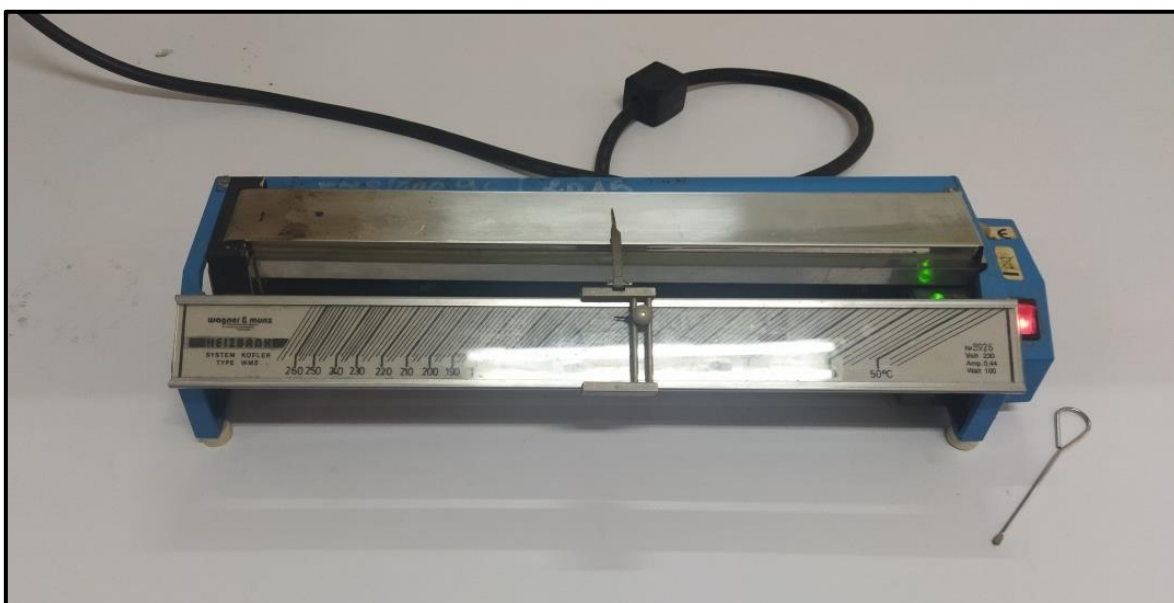


Figure 01 : Le banc kofler.



Figure 02 : Les témoins utilisés sur le banc Kofler

III-1.2 La résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique d'analyse utilisée en chimie et en physique pour étudier la structure et les propriétés des molécules, est largement utilisée en chimie organique pour déterminer la structure des composés chimiques, identifier des substances inconnues, étudier les interactions moléculaires (Figure 03). L'échantillon à étudier est placé dans un champ magnétique intense, ce qui lui permet d'acquérir une aimantation nucléaire. Cette aimantation est ensuite détectée en la faisant résonner avec un champ électromagnétique. La RMN permet d'identifier la structure des composés, qu'ils soient sous forme liquide ou solide. Elle offre ainsi des informations précieuses sur la composition chimique et la conformation moléculaire des substances étudiées (Figure 04).



Figure 03 : Le spectromètre RMN.

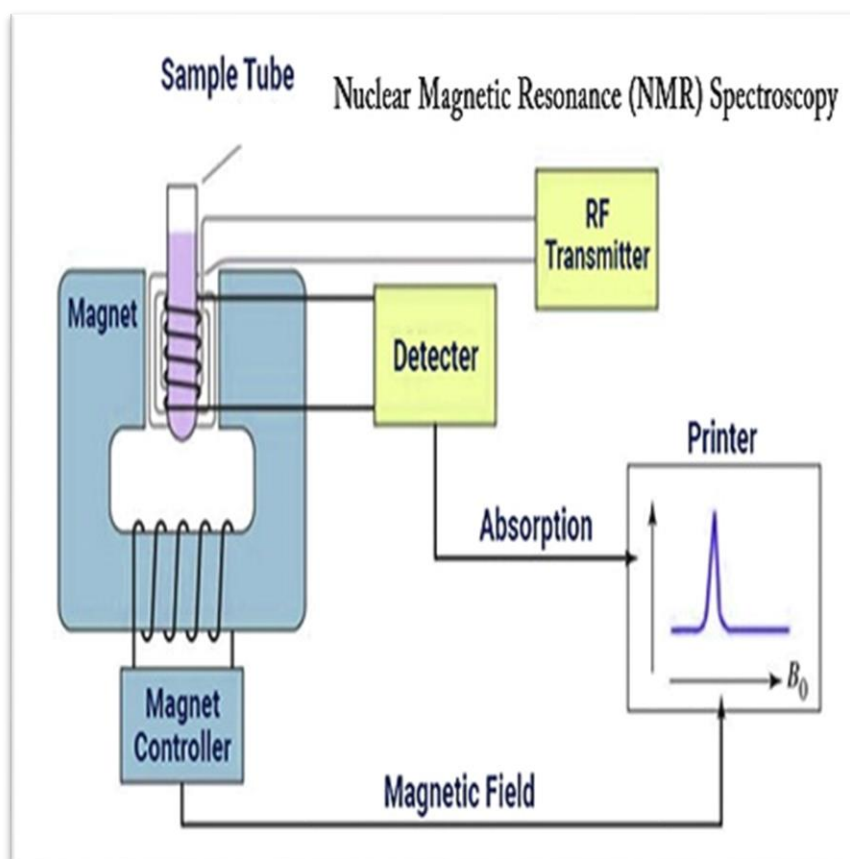


Figure 04 : Principe de fonctionnement de la spectroscopie RMN.

III-1.3 La filtration

La filtration est un processus de séparation qui implique le passage d'un mélange solide-liquide à travers un matériau poreux appelé filtre. L'objectif est de retenir les particules solides présentes dans le mélange tout en permettant au liquide de s'écouler à travers le filtre, formant ainsi le filtrat. Cette méthode est largement utilisée pour séparer les particules solides non dissoutes d'un liquide, en exploitant la différence de taille entre les particules solides et les pores du filtre. La filtration est une technique courante en chimie, en biologie et dans de nombreux autres domaines où la séparation des solides et des liquides est nécessaire.

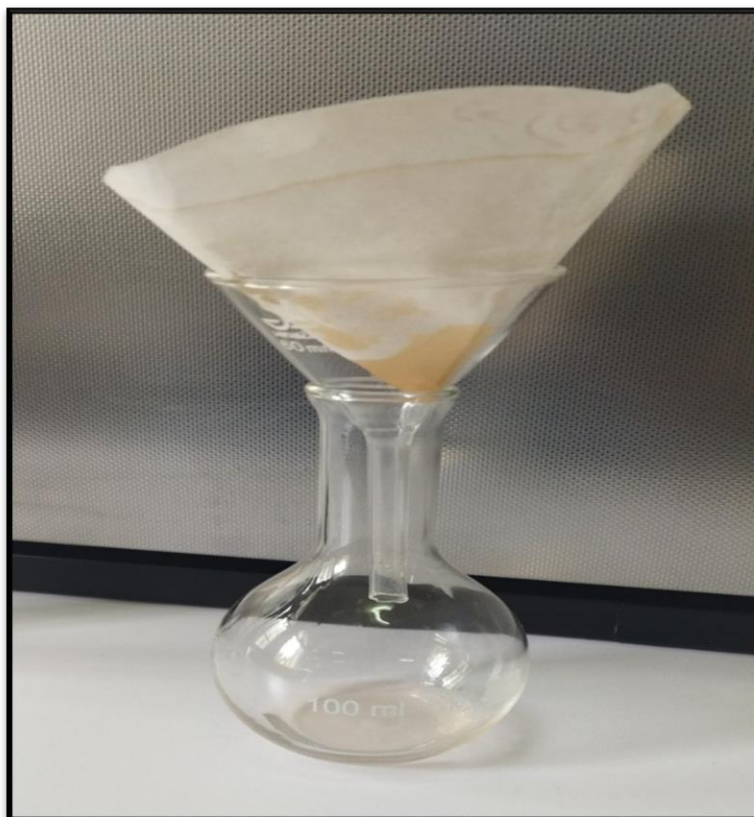


Figure 05 : La filtration.

III-1.4 La recristallisation

La recristallisation est une méthode de purification utilisée pour séparer un précieux produit cristallin des impuretés indésirables dissoutes dans la solution mère. Cette technique repose sur la différence de solubilité entre le produit cristallin souhaité et les impuretés dans un solvant donné à une certaine température. En chauffant la solution pour dissoudre tous les composés, puis en la laissant refroidir lentement, les cristaux du produit pur se forment tandis que les impuretés restent en solution ou précipitent sous forme de cristaux différents. Les cristaux du produit pur peuvent ensuite être isolés par filtration et lavage, conduisant à une purification efficace. La recristallisation est une technique couramment utilisée en chimie pour obtenir des substances pures à partir de mélanges complexes.



Figure 06 : La recrystallisation.

III-2 Description du montage

Le chauffage à reflux est un montage courant en chimie organique. Les réactions en chimie organique sont souvent lentes, ainsi le reflux sert à activer thermiquement une réaction chimique. La température est un facteur cinétique ; elle permet d'augmenter la vitesse de la transformation.

Le montage de la réaction illustré sur la figure 07 se compose des parties suivantes :

- Support élévateur.
- Bain d'huile.
- Ballon (100 ml).
- Réfrigérant.
- Thermomètre.
- Plaque chauffante munie d'une agitation magnétique.

Le ballon, en verre d'une contenance de 100 ml, est fixé à l'aide d'une pince à la potence. Le bain d'huile et la plaque chauffante sont placés sur le support élévateur que l'on monte jusqu'à ce qu'il soit en contact avec le ballon. Le réfrigérant est connecté au ballon alimenté en eau par le bas, l'évacuation se faisant par le haut. Le thermomètre est fixé à son tour par une pince à la potence et placé au voisinage proche du ballon, ce qui permet le contrôle de la température au degré près.

III-3 Mode opératoire

On réalise une synthèse en série hétérocyclique en utilisant le Nitrate de magnésium hexa hydraté comme catalyseur pour toute réaction effectuée.

Dans un ballon de (100ml) muni d'un barreau magnétique, 1 mmole de benzaldéhyde avec 1 mmole de β - naphthol avec 1 mmole de dimidone. On verse sur le mélange 5 ml d'éthanol comme solvant de la réaction et 0.1 mmole de Nitrate de magnésium hexa hydraté. Le mélange est bien homogénéisé avant de relier le ballon au réfrigérant qui à son tour est plongé dans le bain d'huile puis porté à une température de 78°C sous agitation continue. L'instant correspondant au temps zéro de la réaction est le moment même où le ballon est dans le bain.

Après dix heures de réaction. Le mélange réactionnel est rapporté à la température ambiante avant d'être lavé à l'eau glacée pour faire précipiter le produit. Le solide formé est filtré pour donner un produit analytiquement pur. Enfin, le produit pur obtenu est laissé bien séché.

On recristallise le produit le composé à purifié est placé dans un ballon avec le minimum d'éthanol. Le montage est complété avec un réfrigérant à boule, un chauffe-ballon et un élévateur (montage à reflux). Le solvant est porté à ébullition. Lorsque la totalité de la substance est solubilisée, on effectue la filtration à chaud dans un bécher. On refroidit ensuite le bécher pour faire cristalliser le composé. Ce dernier est ensuite filtré une dernière fois à froid puis séché. La recristallisation est suivie d'un calcul de rendement.



Figure 07 : Le montage de la réaction.

III-4 Résultats et discussion

Notre objectif de ce travail est de préparer divers dérivés de **9,9-dimethyl-12-(aryl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one** en utilisant plusieurs réactifs.

III-4.1 Choix des conditions de la réaction

Nous avons choisi **Nitrate de magnésium hexa hydraté** ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) comme un catalyseur grâce à son efficacité, sa disponibilité et le plus important, Il est très soluble dans l'eau et l'éthanol. Dans l'air il n'est pas nocif pour la santé.

On a utilisé l'éthanol comme un solvant de la réaction, car il permet de dissoudre les réactifs et d'amener les réactifs en contact. Il ne réagit pas chimiquement avec le composé dissous ainsi qu'il est un solvant protique polaire.

La température de la réaction est la température d'ébullition de l'Éthanol (78°C).

D'après les recherches ; le temps des réactions généralement prend 10h ; alors on a essayé de donner le temps maximum pour que la réaction soit parfaitement finie.

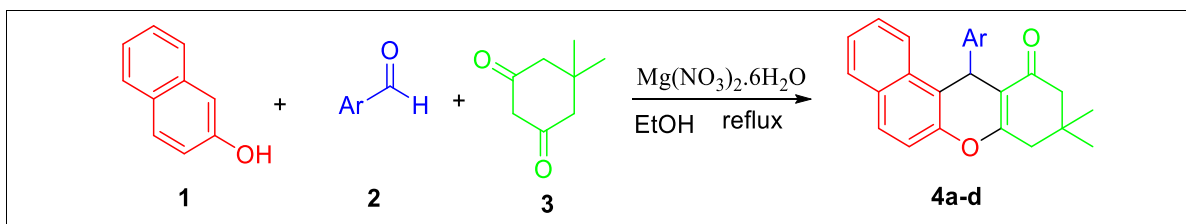


Schéma 01 : la réaction générale de 9,9-diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthéne-11-one

III-4.2 Préparation des dérivés des xanthènes

Nous avons préparé une série de 9,9-diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthéne-11-one (4a-b) à partir des aldéhydes aromatiques (2), le β-naphtol (1) et la dimidone (3).

➤ Première (1^{er}) réaction :

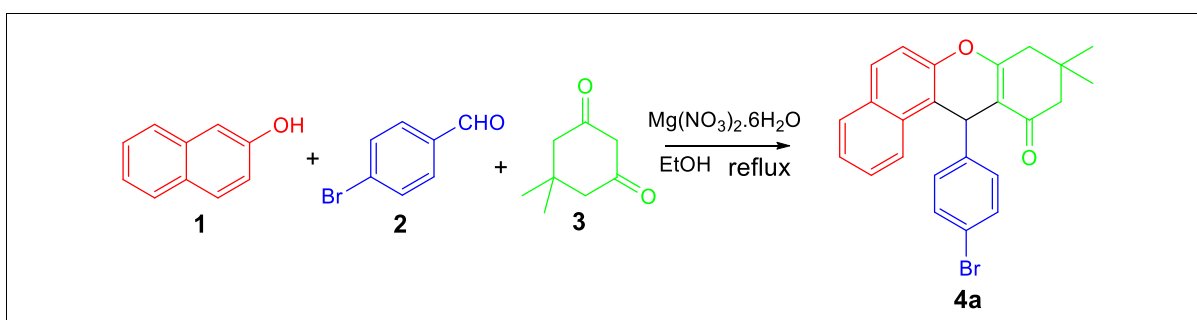


Schéma 02 : la réaction de 9,9-diméthyl-12-(4-bromophényle)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthéne-11-one

➤ Deuxième (2ème) réaction :

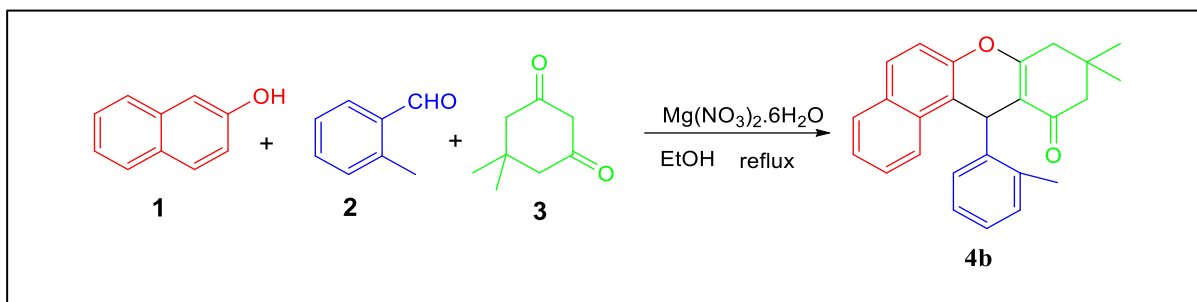


Schéma 03 : la réaction de 9,9-diméthyl-12-(2-méthylphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one

➤ Troisième (3ème) réaction :

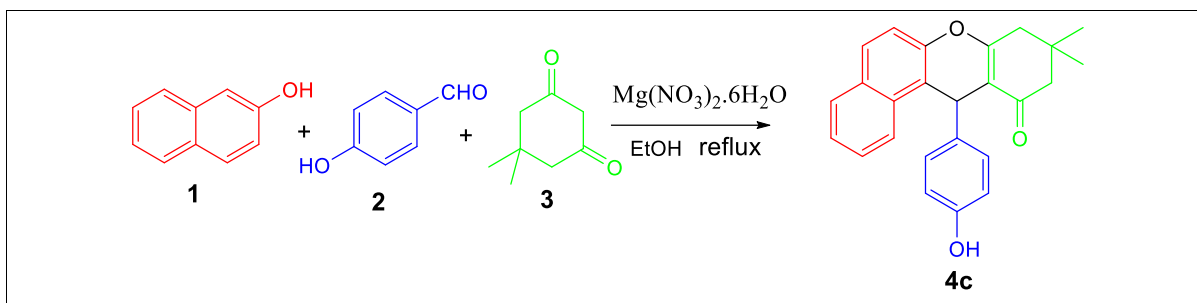


Schéma 04 : la réaction de 9,9-diméthyl-12-(4-hydroxyphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one

➤ Quatrième (4ème) réaction :

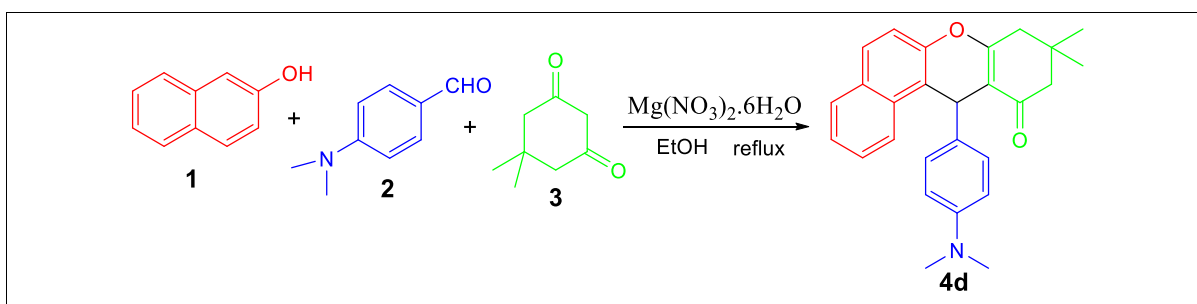


Schéma 05 : la réaction de 9,9-diméthyl-12-(4-(diméthylamino)phényl)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one

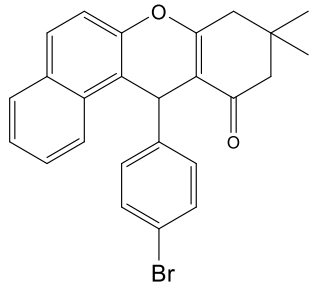
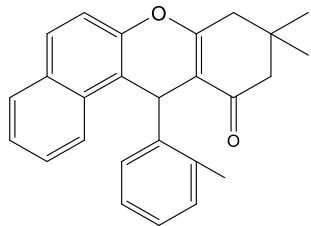
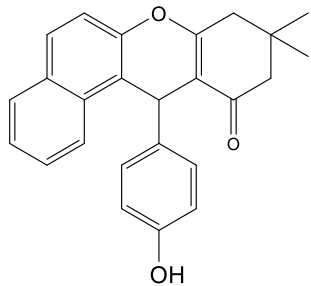
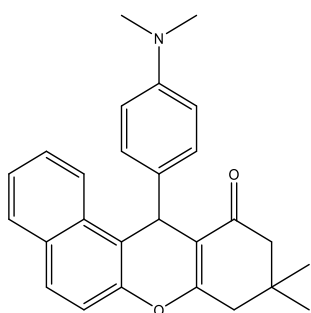
III-4.3 Produits obtenus

Les produits obtenus après recristallisation sont des produits solides sous forme des cristaux et poudres.

III-4.4 Résultats et Discussion des produits par rapport au rendement

Le tableau ci-dessus regroupe les résultats de la synthèse hétérocyclique faite.

Tableau 01 : Résultat de la synthèse de 9,9-diméthyl-12-(aryl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one avec différents réactifs.

Entrée	Structure	Produit	Mass Théorique	Mass expérimental	Rd %	T. F
01		4a	432.07	263.47	61	186-188
02		4b	382.50	172.23	45	230-232
03		4c	370.16	244.70	66	150-152
04		4d	397.20	305.88	77	210-212

Résultats :

D'après les données du tableau 01, on peut observer que le meilleur rendement est obtenu avec le p-(diméthylamino)benzaldéhyde (entrée 04) avec un rendement de 77%. Le p-bromobenzaldéhyde (entrée 01) présente un rendement assez proche avec 61%, suivi du p-hydroxybenzaldéhyde (entrée 03) avec un rendement de 66%. En revanche, le o-méthylbenzaldéhyde (entrée 02) montre une faible réactivité et un rendement de seulement 45%.

Ces données suggèrent que la nature des substituants sur le benzaldéhyde peut influencer la réactivité de la réaction et donc le rendement obtenu.

III-5 Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la synthèse des xanthènes a été étudié et rapporté par plusieurs groupes de chercheurs [1-3]

D'après le mécanisme décrit dans le schéma 2 nous remarquons que :

La première étape implique la condensation du β -naphtol (**2**) avec l'aldéhyde (**1**) pour former le premier intermédiaire (**I**), qui est une méthide de naphtoquinone stabilisée par le catalyseur.

La deuxième étape est une condensation du composé nucléophile de type 1,3-dicarbonyl (**3**) sur le méthide de naphtoquinone, formant ainsi l'intermédiaire (**II**). L'intermédiaire (**II**) subit ensuite une cyclisation intramoléculaire pour former l'intermédiaire (**III**).

Enfin, l'intermédiaire (**III**) subit une déshydratation, conduisant à la formation du produit désiré (**4**)

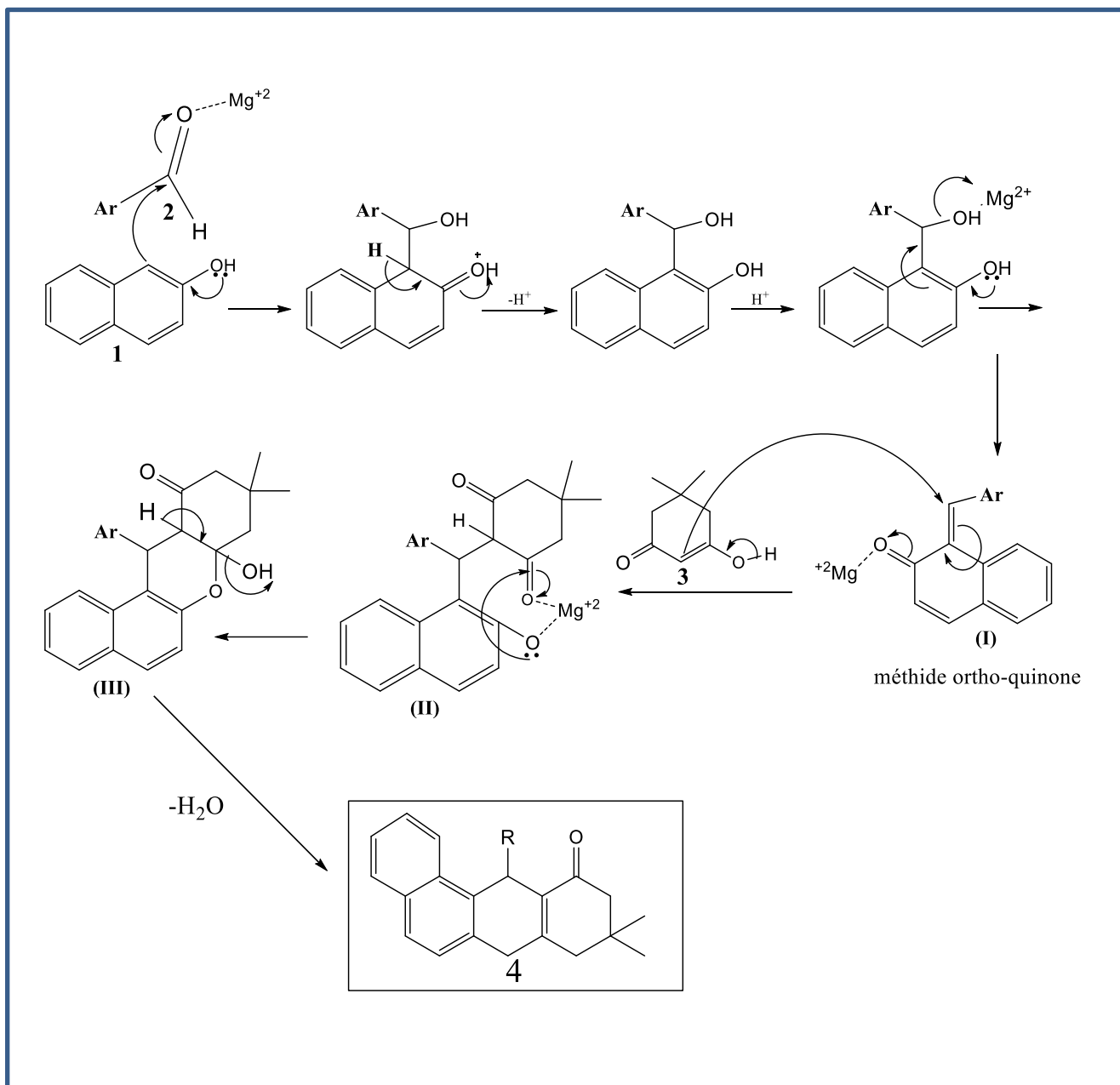


Schéma 06 : synthèse de 9,9-diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one .

III-6. Étude spectrale

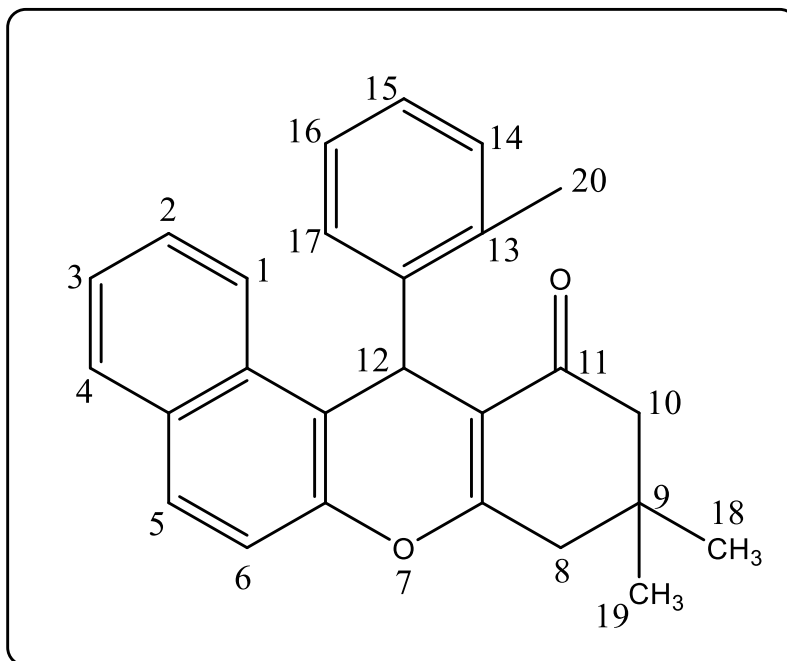
III-6.1 Étude spectrale du produit **4b** : (9,9-diméthyl-12-(2-méthylphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthén-11-one)

Figure 08 : Numérotation de composée 4b

L'analyse spectrale en RMN proton de produit **4b** montre :

- Les protons aromatiques donnent des signaux observés dans la zone 6.77 à 7.78 ppm,
- Un signal vers 5.57 ppm caractéristique du proton porté par le carbone C₁₂,
- Les protons des groupements méthylènes (C₈, C₁₀) du cycle hexanedione apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers 3.31 et 3.39 ppm,
- Les protons des groupements méthyles (C₁₈, C₁₉), du cycle hexanedione apparaissent sous forme de deux singulets d'intégration 3H respectivement vers 1.07 et 1.17 ppm,
- Un autre signal de groupement méthyle (C₂₀) porté par le cycle aromatique apparaît sous forme de singulet d'intégration 3H à 2.59 ppm.

Tableau 02 : RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

Composé 4b	Les protons du composé 4b	Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité
12	CH	5.57	s (1H)
8	CH ₂	3.31	s (2H)
10	CH ₂	3.39	s (2H)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16, 17	H _{Ar}	7.78 - 6.77	m (10H)
18	CH ₃	1.07	s (3H)
19	CH ₃	1.17	s (3H)
20	CH ₃	2.59	s (3H)

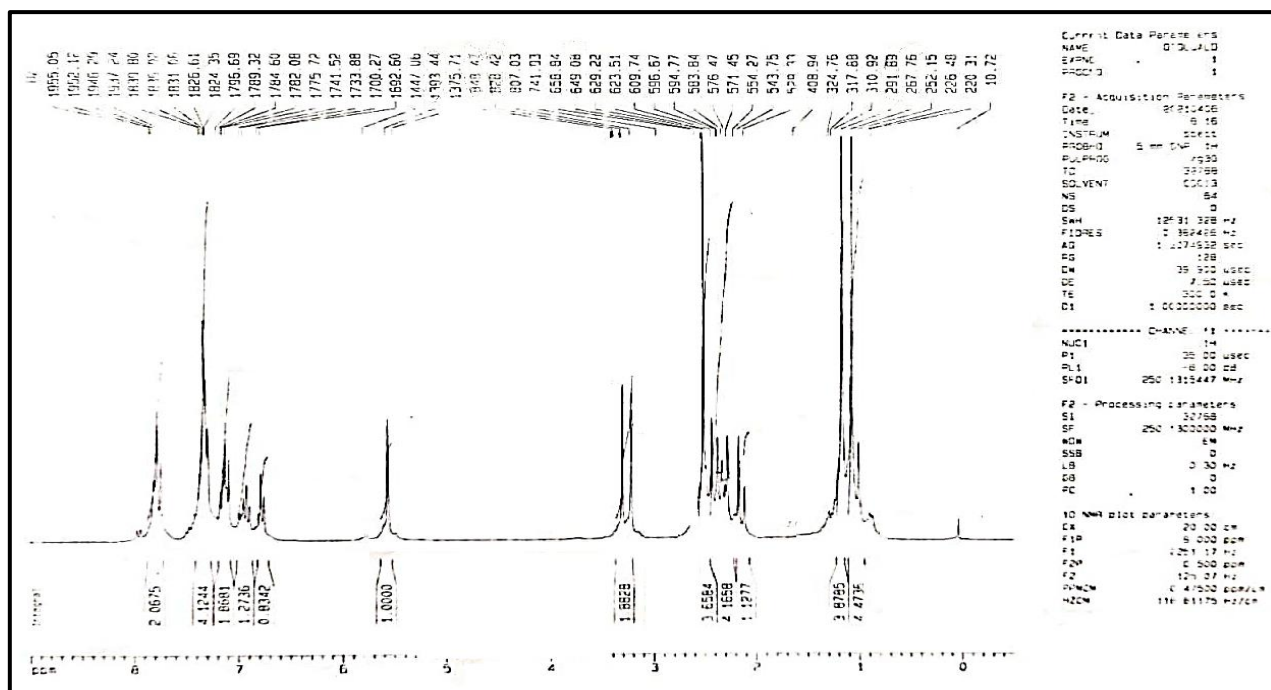


Figure 09: Spectre RMN ¹H de compose 4b (9,9-dimethyl-12-(2-methylphenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one).

Les références

1. J. Li, W. Tang, L. Lu, W. Su. Strontium triflate catalyzed one-pot condensation of *b*-naphthol, aldehydes and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett* (2008); 49, 7117–7120
2. G.C. Nandi, S.S. Samai, R. Kumar, M.S. Singh. An efficient one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[*a*]xanthene-11-one and diazabenzo[*a*]anthracene-9-11-dione derivatives under solvent free condition. *Tetrahedron* (2009); 65, 7129–7134.
3. H.R. Safaei, Shekouhy, M. Rahmanpur, S. & Shirinfeshan, A. Glycerol as a biodegradable and reusable promoting medium for the catalyst-free one-pot three component synthesis of 4H-pyrans. *Green Chem.* (2012). 1696.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de notre travail était de synthétiser des composés hétérocycliques à partir de **β -naphthol** par la réaction multi composant par le catalyseur : **Le Nitrate de magnésium hexa hydraté**.

La première partie décrit les différents avantages de réactions à composants multiples (économie d'atome et d'étape, sélectivité, et sécurité des procédés), leurs types (Strecker, Hantzsch, Passerini, Ugi et Asinger), leur classement selon la base (imine, isocyanure) et les produits issus de ces réactions sont potentiellement actifs biologiquement et aussi la relation de β -naphthol avec RMCs.

Dans la deuxième partie, nous avons défini le xanthène et mentionné ses dérivés, ainsi que présenté certaines de ses propriétés biologiques et pharmaceutiques, avec une description de ses méthodes de synthèse et du type de catalyseur utilisé.

Enfin, dans la partie expérimentale, on a synthétisé des dérivés xanthène (9,9diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthén-11-one) à partir de dérivés de benzaldéhyde pour un bon rendement.

Le composé 9,9diméthyl-12-(aryle)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthén-11-one a été identifié par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H et par son point de fusion.

Enfin, on a conclu que le **L Nitrate de magnésium hexa hydraté** est un bon catalyseur pour ces réactions.

Résumé

Synthèse de composés hétérocycliques à partir de β -naphthol en utilisant un catalyseur, le nitrate de magnésium hexahydraté. Avantages des réactions multi-composants, types de réactions (Strecker, Hantzsch, Passerini, Ugi et Asinger), produits biologiquement actifs. Définition des xanthènes, leurs dérivés, propriétés biologiques et pharmaceutiques. Méthodes de synthèse et catalyseur utilisé. Synthèse réussie de dérivés de xanthène à partir de dérivés de benzaldéhyde. Identification par spectroscopie RMN ^1H et point de fusion. Nitrate de magnésium hexa hydrate : bon catalyseur.

Mots clés : β -naphthol, nitrate de magnésium hexahydraté, xanthène, réactions multi-composants.