



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : **Chimie organique**

Présenté par :

Dib Ines

Bira Fatima

THEME

*Synthèse des molécules hétérocycliques à
noyau pyranique*

Soutenu le : 06/07/2022

Devant le jury:

N.Melais	MCB	Univ de Skikda	Président
A.Yahiaoui	MCB	Univ de Skikda	Encadrant
S.Boudermine	MCA	Univ de Skikda	CO Encadrant
H.Chabane	MCB	Univ de Skikda	Examineur

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 maître et Présidente de Jury:

*Professeur **Melais.***

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 **Chabane.***

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.

Veillez croire, chère 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.

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



DÉDICACES

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail»

À mes chers parents pour les encouragements, tendresse l'affection et le soutien durant mes études.

À la mémoire de ma grand-mère maternelle, qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je la dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, l'accueille dans son éternel paradis.

À mon grand-père maternel que dieu le bénisse et le protège.

*À mes chères sœurs **AMANI, AMIRA ET RANA** à mon cher et unique frère **RAMZI***

*À mes oncles maternelles et mes chères tantes **STANET, SABRINA ET RAZIKA.***

*À mon deuxième cher frère **KHALED.***

*À mon petit prince d'amour **MOHAMED LOVAI.***

À mon oncle paternel et mes cousins.

À ma chère binôme pour tout ce qu'elle a fait pour la réussite de ce travail.

*À mes chères copines, mes sœurs **NINA, ASMA ET KHAWLA** qui m'ont apporté le soutien moral pendant cette année d'étude.*

À mes collègues de travail qui m'ont encouragé.

Enfin, Pour tous mes proches, je les en remercie sincèrement.

INES



Chaque mot et chaque lettre de cette thèse exprime la gratitude, le respect et l'appréciation. Pour mon très cher père :

Pour toi, cher Père, tu es parfait dans la vie : je t'aime tellement. Toi, maman, tu'es battue si fort pour moi, tu m'as tellement donné.

Les mots ne suffiront jamais à vous décrire ou à vous remercier.

« Tu es la lumière de nos vies. »

Je remercie également tous mes frères Faiza, Takoua et Anis pour leur soutien constant à ma réussite.

Je n'oublierai pas mes amis et tous ceux qui m'ont connu sans exception.

Tables des matières

Titre	Numéro de page
Généralité Expérimentale.	
Liste Des Abréviations.	
Listes Des Figures.	
Liste Des Schémas.	
Liste Des Tableaux.	
Introduction Générale.	01
Chapitre I.	03
I-1 Les réactions multi composants : 180 ans d'histoire.	03
I-2 PRINCIPE DES REACTIONS MULTI-COMPOSANTS.	05
I-3 Les avantages des réactions multi composants.	05
I-4 Chronologie des réactions multi composants.	06
I-4.1 Réaction de Laurent et Gerhardt.	07
I-4.2 Réaction de Strecker.	07
I-4.3 Réaction de Hantzsch.	08
I-4.4 Réaction de Radziszewski.	08
I-4.5 Réaction de Mannich.	09
I-4.6 Réaction de Bucherer- Bergs.	09

I-4.7 Réaction de Passerini.	09
I-4.8 Réaction d'Ugi.	10
I-4.9 Réaction de Yonemit.	10
I-4.10 Réaction de Bailey.	11
I-4.11 Réaction d'Asinger.	11
I-4.12 Réaction de Gewald.	11
I-4.13 Réaction de Pauson et Khand.	12
I-5 Classification des réactions multi composants.	12
I-5.1 Réactions multi composants de type (1).	13
I-5.2 Réactions multi composants de type (2).	13
I-5.3 Réactions multi composants de type (3).	13
Chapitre II	15
II-1 Définition.	15
II-2 Les pyranes.	16
II-3 Les types des Xanthènes.	16
II-3.1 L'Eosine.	16
II-3.2 La fluorésceine.	17
II-3.3 La merbromine.	17
II-3.4 Les Rhodamines.	17
II-4 La Synthèse des Xanthènes.	18
II-4.1 La Synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one à partir des irradiations ultrasons.	18
II-4.2 Les Utilisations des irradiations micro-ondes.	19
II-4.3 Catalyse inorganique sans solvant.	19

II-4.4 Catalyse TCT sans solvant.	20
II-4.5 Catalyse par les liquides ioniques.	20
II-4.6 La Synthèse catalysé par l'Alun.	21
II-4.7 La Synthèse de xanthéne par la méthode de Khambay.	21
II-4.8 La Synthèse de xanthéne par Confolane.	22
II-4.9 La Synthèse des xanthènes par Sethukumar.	22
II-4.10 La Synthèse des xanthènes par Bigdeli.	22
II-4.11 La Synthèse des xanthènes par Liqiang.	23
II-4.12 La Synthèse des xanthènes par Jitender.	23
II-4.13 La Synthèse des xanthènes par Khaligh.	23
II-4.14 La Synthèse des xanthènes par Singh.	24
II-5 Propriétés biologiques des xanthènes.	25
II-5.1 Activité antioxydante.	25
II-5.2 Activité antimicrobactérienne.	25
II-5.3 Activité anti-inflammatoires et antalgique.	26
II-5.4 Activité antihistaminique.	26
Chapitre III	28
III-1 Techniques physico-chimiques utilisées.	28
III-1.1 Point de fusion.	28
III-1.2 La résonance magnétique nucléaire.	29
III-1.3 La filtration.	29
III-1.4 La recristallisation.	30
III-2 Description du montage.	31

III-3 Mode opératoire.	31
III-4 Résultats et discussion.	33
III-4.1 Choix des conditions de la réaction.	33
III-4.2 Préparation des trois Benzoxanthènes.	33
III-4.2.1 Etude de la réactivité des β -dicarboxylés.	33
III-4.2.2 Synthèse 4c avec différents réactifs.	37
III-4.2.2.1 Préparation des (4c-d-e-f).	37
III-4.2.2.2 Produits obtenus.	40
III-4.2.2.3 Résultats et Discussion des produits par rapport au rendement.	40
III-5 Mécanisme réactionnel.	41
III-6 Étude spectrale.	43
III-6.1 Étude spectrale du produit 4d.	43
III-6.2 Étude spectrale du produit 4 ^e .	46
Conclusion Générale.	49

Généralités Expérimentales.

RMN : la spectroscopie RMN est une technique qui exploite les propriétés magnétique de certains noyaux atomique elle est basé 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, 62.9 MHz pour le 13C) 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 et du 13C.

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 sont 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 Abréviations

- **RMC**: Réactions multi composants.
- **ETOH** : Ethanol.
- **U-4CR** : Ugi-4CR.
- **TCT** : 2, 4,6-trichloro-1, 3,5-triazine.
- **ACOH** : Acide acétique.
- **M-O** : Micro-onde.
- **PTSA** : l'acide paratoluènesulfonique.
- **NSPVPHS** : l'acide N-sulfonique poly (4-vinylpyridinium) sulfate d'hydrogène.
- **Tamb** : température ambiante.
- **[NMP]H₂PO₄**: Acide ionique N-méthyle-2-pyrrolidonium dihydrogen phosphate.
- **Cat** : Catalyseur.
- **RMN 1H** : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.
- **ppm**: partie par million.
- **Tf** : Température de fusion.
- **Hz** : (Hertz) unité de fréquence.
- **J** : constant de couplage.

Liste des Figures

Figures	Numéro de page
Chapitre I	
Figure I-1 : Concept de synthèse idéal.	04
Figure I-2 : Principe de réactions multi-composants.	05
Figure I-3 : Avantages des réactions multi composants.	06
Chapitre II	
Figure II-1 Structure de Xanthéne.	15
Figure II-2 : Les pyranes.	16
Figure II-3 : Éosine B.	16
Figure II-4 : Eosine Y.	16
Figure II-5: La Fluorescéin.	17
Figure II-6 : La Merbromine.	17
Figure II-7: Rhodamine 6G.	18
Figure II-8 : Rhodamine B.	18
Figure II-9 : Les dérivé de dibenzo [a, i] xanthène.	25
Figure II-10: Les dérivés de xanthène.	26
Figure II-11: Activité de aryle-9H-xanthène-3,6-diol.	26
Figure II-12 : L'azaxanthènes.	27
Chapitre III	
Figure III-1 : Le banc kofler.	28
Figure III-2 : Le spectromètre RMN.	29
Figure III -3 : La filtration.	30

Figure III-4 : La recristallisation.	30
Figure III-5 : Le montage de la réaction.	32
Figure III-6 : Les produits obtenus après recristallisation.	39
Figure III-7 : Spectre RMN proton de 9, 9-diméthyl-12-phenyl-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one.	45
Figure III-8 : Spectre RMN proton de 9, 9-diméthyl-12-(4-chlorophenyl)-8, 9, 10,12-tétrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one.	48

Liste des schémas

Schéma	Numéro de page
Chapitre I	
Schéma I-1 : Réaction de Laurent et Gerhardt.	04
Schéma I-2 : Principe de réactions multi composants.	07
Schéma I-3 : Réaction de Hantzsch.	08
Schéma I-4 : Réaction de Radziszewski.	08
Schéma I-5: Réaction de Mannich.	09
Schéma I-6: Réaction de Bucherer-Bergs.	09
Schéma I-7: Réaction de Passerini.	10
Schéma I-8: Réaction D'Ugi.	10
Schéma I-9: Réaction de Yonemit.	11
Schéma I-10: Réaction de Bailey.	11
Schéma I-11: Réaction D'asinger.	12
Schéma I-12: Réaction D'Ugi.	12
Schéma I-13: Réaction de Gewald.	13
Schéma I-14 : Réaction de Pauson et Khand.	13
Schéma I-15: Classification des réactions multi composants.	14
Chapitre II	
Schéma II-1: La synthèse de 12-aryle-8,9,10,12-tétrahydrobenzo [a]xanthène-11-one.	19
Schéma II-2: La Synthèse des Dérivés du 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one à Utilisation des irradiations microondes.	20
Schéma II-3 : La Synthèse de 12 aryles à catalyse inorganique sans solvant.	21
Schéma II-4:La Synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12- tétrahydrobenzo [a]xanthènone.	21
Schéma II-5 : La Synthèse de tétrahydrobenzo[α]xanthène-11one.	22

Schéma II-6: La Synthèse catalysé par l'alun.	22
Schéma II-7 : La Synthèse de dérivé xanthéne par la méthode de Khambay.	23
Schéma II-8 : La Synthèse de xanthéne par Confolane.	23
Schéma II-9 : La Synthèse des xanthénes par Sethukumar.	23
Schéma II-10 : Synthèse des xanthénes par Bigdeli.	24
Schéma II-11 : La Synthèse des xanthénes par Liqiang.	24
Schéma II-12: La Synthèse des xanthénes par Jitender.	24
Schéma II-13 : La Synthèse des xanthénes par Khaligh.	25
Schéma II-14: La Synthèse 12-aryle-8, 9,10,12-tétrahydrobenzo [a]xanthène-11-one.	25
Chapitre III	
Schéma III-1 : la réaction générale de Benzoanthéne.	38
Schéma III-2 : synthèse en série hétérocyclique.	38
Schéma III-3 : synthèse de tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one.	42

Liste des Tableaux

Tableau	Numéro de page
III-1 préparation de 1,3-diméthyle-2-(prop-1-en-2-yl)-1H-benzo[f]chromene.	34
III-2 Préparation de Naphtol pyranne.	35
III-3 Préparation de tétrahydrobenzo[á]-xanthen-11-one.	36
III-4 Résultats de la synthèse de tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one avec différents réactifs.	40
III-5 RMN 1H (250 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz).	43
III-6 RMN 1H (250 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz).	46

Introduction générale

Introduction Générale

Les biotechnologies industrielles pharmaceutiques font face aujourd'hui à deux défis prépondérants. D'une part, la découverte de nouvelles molécules bioactives, est indispensable permettant de guérir des malades, éviter des maladies et soulager les symptômes. Dans ce contexte, le criblage à haut débit réclame la création de larges chimiothèques contenant une grande variété de composés. Parmi eux, les hétérocycles représentent plus de 90% des principes actifs¹. D'autre part, ces médicaments doivent être produits à moindre coût, dans le respect de l'environnement tout en répondant à des critères de développement durable. Ce deuxième défi a été théorisé sous le nom de « synthèse idéale »², tenant compte des préoccupations économiques (rapidité du processus, réactions quantitatives), et environnementales (économie d'atomes, réduction de déchets), la synthèse idéale constitue un grand challenge de la chimie pharmaceutique actuelle. Les réactions multi composants (RMC) s'inscrivent précisément dans ce contexte de recherche de diversité et complexité moléculaire à travers d'une chimie plus efficace et plus verte, en ce qu'elles permettent de concevoir et préparer des produits hautement fonctionnalisés en une seule étape, dans un temps record et avec de bons rendements.

La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances hasardeuses et nuisibles pour l'homme et pour l'environnement. Une chimie « pensée autrement », accompagnant des changements de concepts et de pratiques, permettra de contribuer à un développement économiquement efficace et durable d'où le fondement de nouvelles bases appelées « principes de la chimie verte ». Une perspective prise par Paul Anastas et John Warner en 1991³, les principes fondamentaux de la chimie verte peuvent être énoncés de la manière suivante sans leur assigner aucun ordre d'importance hiérarchique étant tous importants les uns que les autres: utilisation de catalyseurs aussi efficaces et sélectifs que possible; éviter l'engendrement des déchets; maximiser l'incorporation de tous les matériaux dans le produit final (économie d'atomes et d'étapes); utilisation de matières premières renouvelables; production efficace;

¹ K. Boudebbous, H. Boulebd, C. Bensouici, D. Harakat, R. Boulcina, A. Debache. Synthesis, docking study and biological activities evaluation of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivatives as dual inhibitors of cholinesterase and α -glucosidase. *J. Select Chem.*, 2020; 5515-5520.

² K. Boudebbous, H. Boulebd, R. Boulcina, L. Bendjeddou, C. Bensouici, H. Merazig, A. Debache. Synthesis, crystal structure, biological evaluation, docking study, and DFT calculations of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivative. *J. Mol Struct.*, 2020; 1212.

³ P.T. Anastas, T.C. Williamson, *Green chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes*, Oxford University Press 1999.

Produits peu ou non toxiques pour l'homme et l'environnement; diminuer les accidents et la dépense énergétique (température et pression ordinaires); analyse en temps réel; éviter les modifications des espèces; rendre les substances auxiliaires non nécessaires et éviter les solvants organique et enfin produire des composés se dégradant après fonctionnement en des dérivés innocents pour l'environnement.

Les 12 Principes de la Chimie Verte



Figure -I : Les douzes principes de la chimie verte.

Sur un plan méthodologique ce mémoire comportetroischapitres :

- Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique des RMCs.
- Le deuxième chapitre comprend le coté théorique des généralités, propriétés et activités biologiques des xanthénes
- Le troisième chapitre sera question des différentes réactions synthétisées en utilisant différents réactifs en donnant des xanthénes ainsi que discuter les résultats obtenus.Ce chapitre inclut aussi les méthodes de purification et de séparation et d'analyses, on n'oublant pas la méthode d'identification et de la structure chimique en fonction des données spectrale RMN.

Chapitre I

INTRODUCTION

L'assemblage rapide des molécules diverses est un objectif majeur de la synthèse organique, et constitue l'une des clés prodigieuses pour la découverte de nouveaux médicaments.

De point de vue économique, environnement et sélectivité de ces réactions, on trouve qu'elles sont caractérisées par des procédures et même des équipements simples, elles préservent le temps et l'énergie, ce qui les rend très utiles aussi bien dans le domaine académique qu'industriel^{1,2,3,4}

Une grande diversité de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés. Les différents partenaires réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible.

A une époque où la synthèse chimique est de plus en plus exigeante en termes de coût, d'environnement, de simplicité de mise en œuvre mais aussi de complexité et de diversité structurales, on aperçoit immédiatement l'intérêt de ce type de réactions. Ces synthèses sont, en effet, des outils de choix pour la chimie combinatoire. Après une évolution inégale depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, elles connaissent aujourd'hui un fort développement.

I-1 Les réactions multi composants : 180 ans d'histoire

Actuellement, un des défis de la chimie académique et industrielle est de créer rapidement des collections de molécules (appelées également chimio thèques) pour pouvoir tester leurs propriétés biologiques. De nouvelles stratégies se sont donc développées pour accélérer le processus de synthèse des molécules et accéder à une grande diversité moléculaire. Les réactions multi composants répondent parfaitement aux critères exigés par la chimie combinatoire puisqu'il est possible de synthétiser de nouvelles molécules hautement fonctionnalisées en un seul pot.

¹A. Ramó, Miguel. Y. *Angew. Chem,Int.* 2005; 1602.

²Orru, R. V. A. de Greef, M. *Synthesis.* 2003; 1471.

³Ugi, I. Heck, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening.* 2001; 1-34.

⁴L. Weber, K. Illgen. Almstetter, M. *Synlett.* 1999; 366.

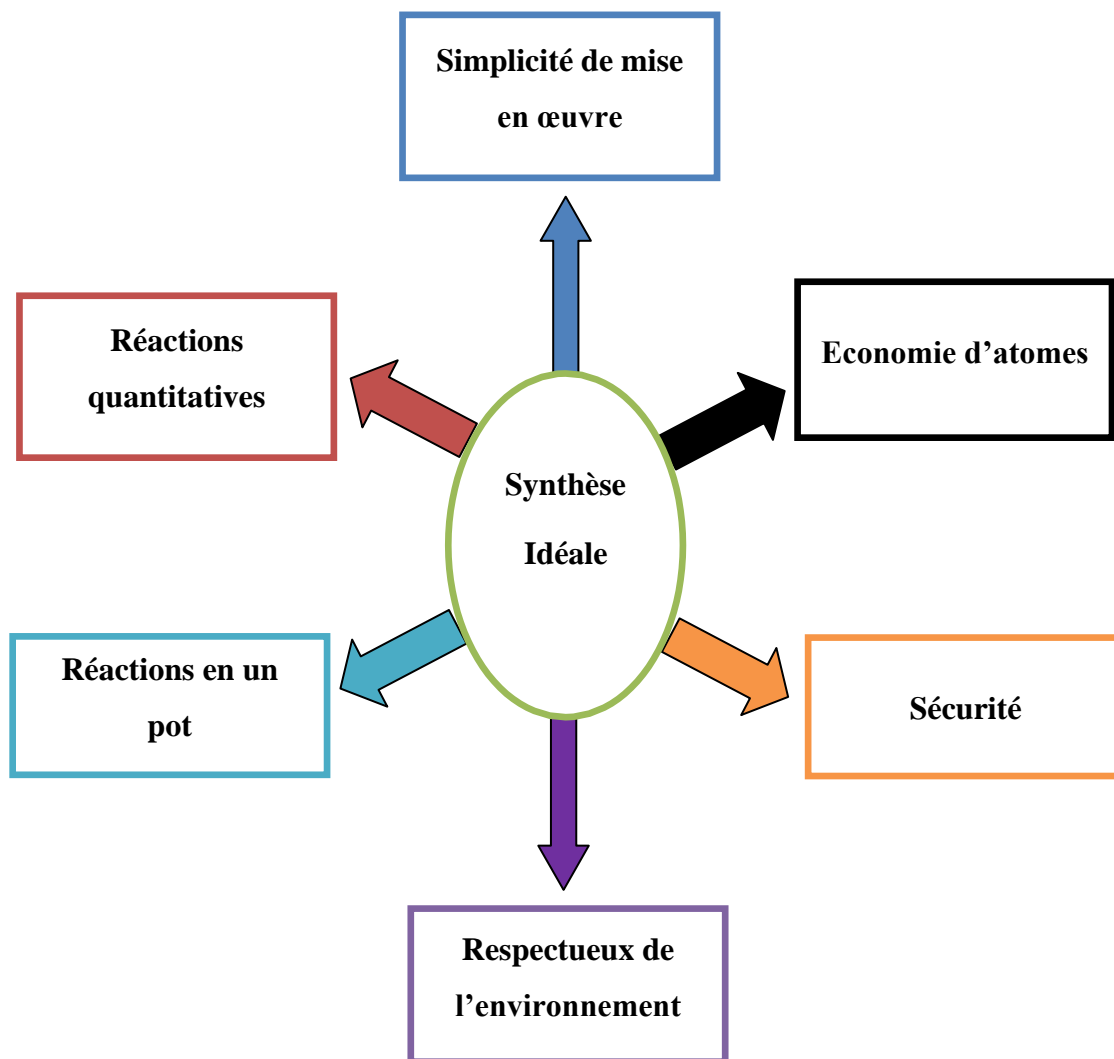


Figure I-1 : Concept de synthèse idéale.

Les réactions multi composants (MCR)⁵ sont définies comme des processus permettant de combiner en une seule opération synthétique au moins trois réactifs qui participent à la structure du produit final (**Figure I-1**). Ces réactions sont très efficaces et permettent d'accéder rapidement à des molécules poly fonctionnalisées en un seul pot. Elles constituent une nouvelle voie de synthèse organique, rapide, à partir de produits de départ majoritairement commerciaux ou facilement accessibles, mettant en jeu des réactions simples et des procédés sans risques pour l'environnement.

⁵ Z. Jieping, H. Bienaimé. Free-radical mediated multicomponent coupling reactions. 2005; 484.

I-2 PRINCIPE DES REACTIONS MULTI-COMPOSANTS

Si l'on considère le mécanisme des MCRs, le produit est formé par une suite d'actes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons chimiques sont créées ou rompues, et non par un couplage simultané de tous les partenaires réactionnels. Si l'une de ces étapes est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace. (Figure I-2)

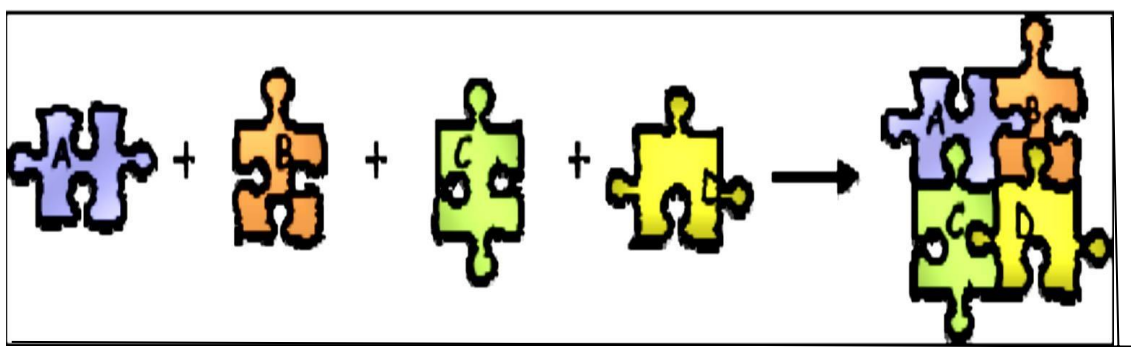


Figure I-2 : Principe des réactions multi-composant.

I-3 Les avantages des réactions multi composants

Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multi-composant sont simples à mettre en œuvre, convergentes et permettent de créer plusieurs liaisons chimiques en une seule opération.

Ce sont souvent des réactions propres, sélectives et qui permettent d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire. Ainsi, la variation de substrat de départ associée à une simplification ou fonctionnalisation de la structure rend possible la constitution rapide de bibliothèques de molécules diversement fonctionnalisées.

Quelles soient de type ionique ou radicalaire, les RMCs sont des réactions qui visent à obtenir des molécules simples ou complexes à partir d'au moins trois réactifs de départ. Une méthode qui présente plusieurs avantages (Figure I-3) du fait de son étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte ».

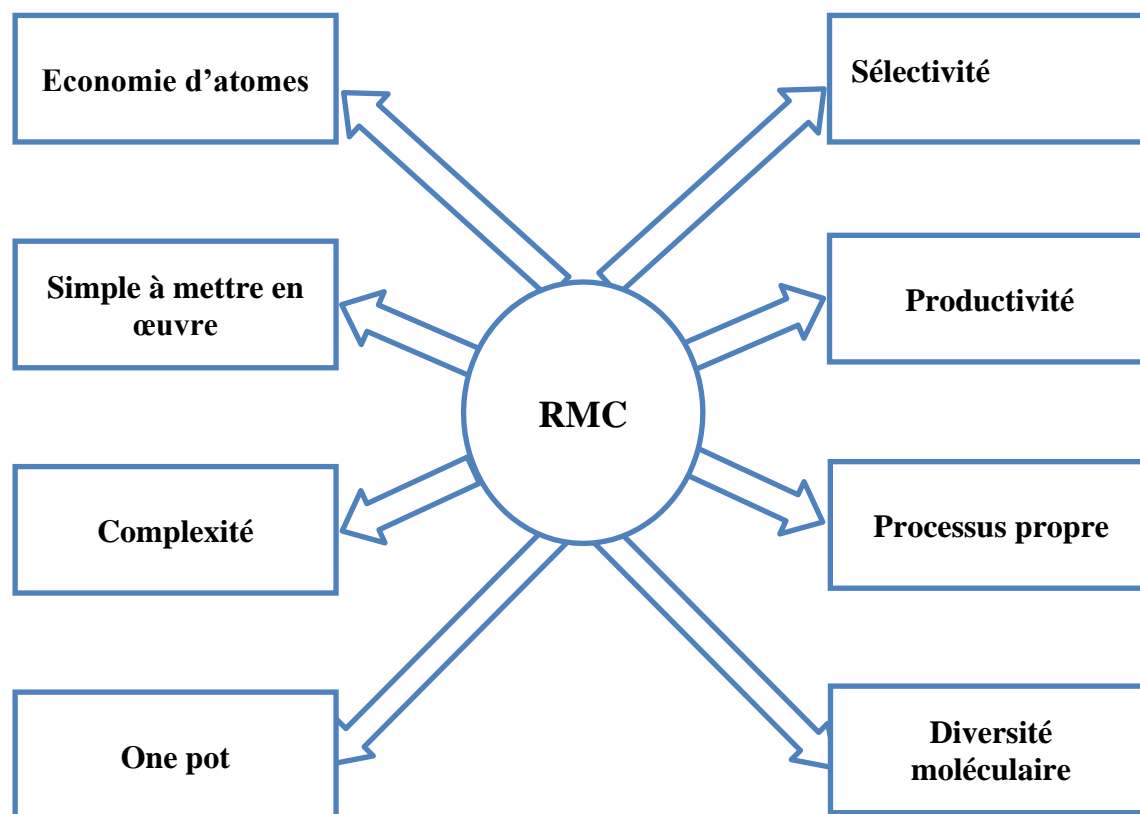


Figure I- 3 : Avantages des réactions multi composants.

Ainsi :

- la formation d'une seule molécule cible incorporant l'ensemble des atomes des réactifs de départ est en accord avec le principe d'économie d'atome et d'étapes.
- les RMCs sont considérées comme des procédés propres éco-compatibles grâce à la réduction de déchets et la minimisation des étapes de séparation et des traitements.
- La mise en jeu d'un minimum de trois groupements fonctionnels réagissant dans un ordre bien déterminé fait des RMCs des réactions régio-sélectives.
- La grande diversité et complexité moléculaire des molécules issues des RMCs permet de créer de larges bibliothèques moléculaires.

I-4 Chronologie des réactions multi composants

Avant le 18^{ème} siècle les réactions à composants multiples étaient rares et méconnues de la part du chimiste organicien, comme le montre le criblage bibliographique, qui fait apparaître la première réaction importante vers les années 1850.

I-4.1 Réaction de Laurent et Gerhardt

La première réaction multi composants est attribuée à Laurent et Gerhardt par la synthèse du benzoylazotide en 1838⁶, via la condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur le benzaldéhyde.

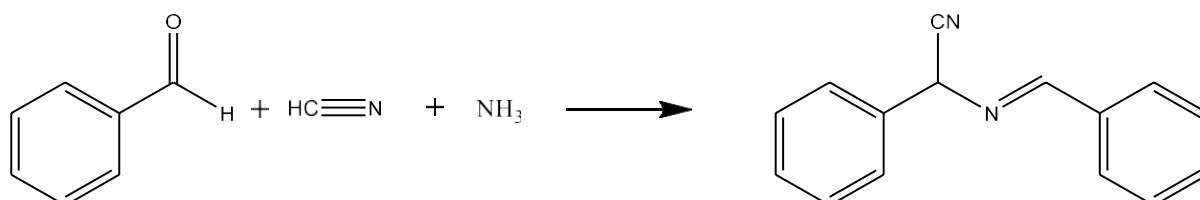


Schéma I-1 : Réaction de Laurent et Gerhardt.

I-4.2 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 élaboré en 1838. Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour former un α -aminonitrile, qui est ensuite hydrolysé en acide α -aminé correspondant.^{7,8,9}

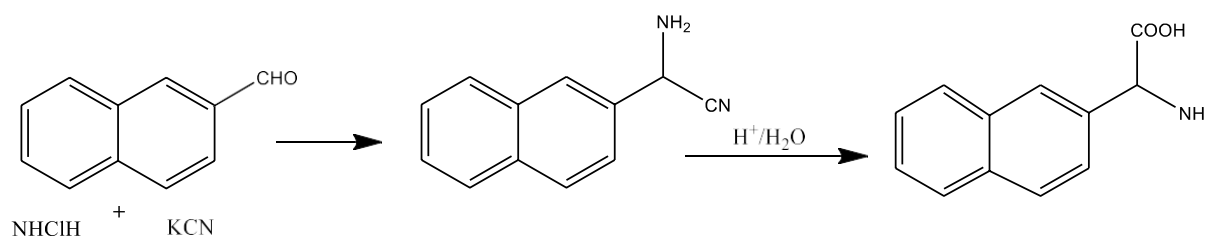


Schéma I-2 : Réaction de Strecker.

⁶ C. O. Kappe, Eur. J. Med. Chem. 2000; 1043.

⁷ A. Strecker, Liebigs Ann. Chem. 1850; 27-51.

⁸ A. Strecker, Ann. Chem. Pharm. 850; 349.

⁹ C. Ronsseray Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et synthèses d'hétérocycles.2011

I-4.3 Réaction de Hantzsch

En 1882, Hantzsch a découvert les 1,4-dihydropyridines, est la première synthèse multi composante d'hétérocycles. Ces 1,4-dihydropyridines substituées symétriques obtenus par cyclocondensation de deux équivalents de β -cétoester avec un aldéhyde, en présence de l'ammoniac.^{10,11,12}

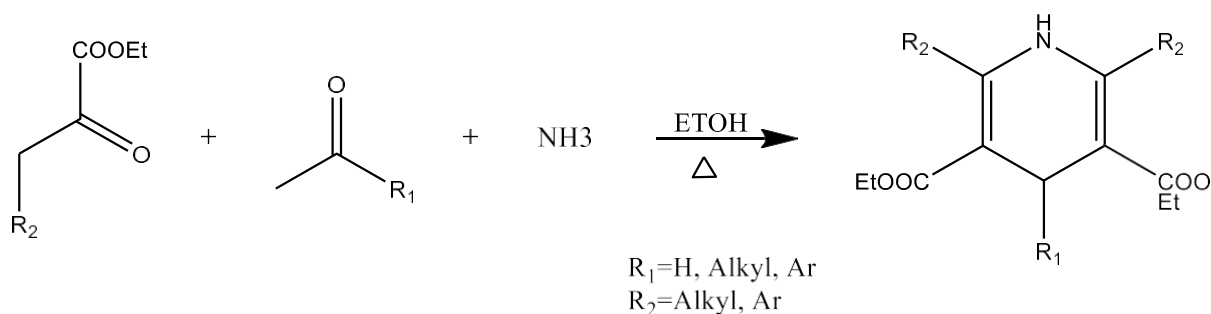


Schéma I-3 : Réaction de Hantzsch.

I-4.4 Réaction de Radziszewski

En 1882, une condensation de 4 composés (un aldéhyde et l'ammonia et un dicétoone adjacents et un amine mono-alkyl) pour la préparation des produits à noyau imidazole fut développée par Radziszewski.¹³

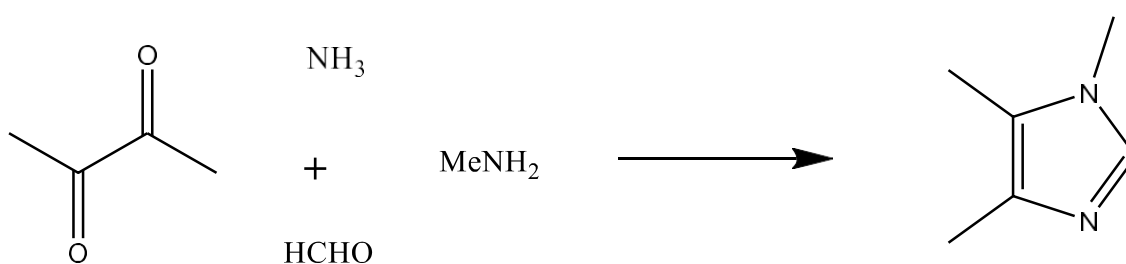


Schéma I-4 : Réaction de Radziszewski.

¹⁰ A. Hantzsch, Justus Liebigs. Ann. Chem. 1882; 215.

¹¹ I. C. Cotterill, A.Y. Usyatinsky, J.M.Arnold, D. S. Clark, J.S. Dordick, P. C. Michels, Y.L. Khmelnitsky, Tetrahedron Let t. 1998; 1117.

¹² A. Hantzsch, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881; 1637.

¹³ B. Radziszewski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1882; 1499.

I-4.5 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. 12,13 Cette réaction est encore largement d'actualité et a connu de nombreuses applications pour la préparation de produits naturels notamment des alcaloïdes.^{14,15}

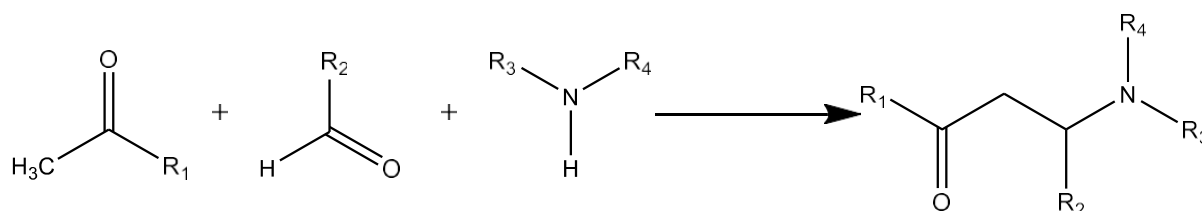


Schéma I-5 : Réaction de Mannich.

I-4.6 Réaction de Bucherer-Bergs

En 1934, dans la réaction de Bucherer-Bergs ¹⁶.qui consiste en la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone (ou cyanohydrine), avec le carbonate d'ammonium et le cyanure de potassium, aboutit à la formation des hydantoïnes.

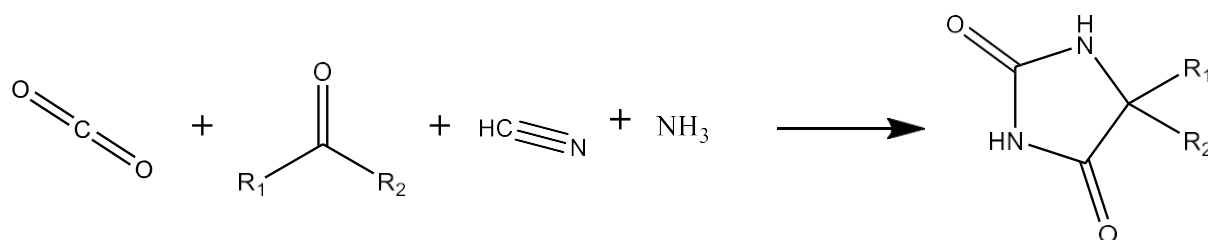


Schéma I-6 : Réaction de Bucherer-Bergs.

I-4.7 Réaction de Passerini

En 1921, Passerini a introduit la première réaction à composant multiples concernant l'isonitrile qui réagit avec un acide carboxylique et un composé carbonyle pour conduire à la formation d'un α -acyloxy-carboxamides.^{17,18}

¹⁴ M. Gizolme, Réactions multicomposants et isonitriles. 2007.

¹⁵ L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy. Chem. Soc. Rev. 2000; 29.

¹⁶ H.T. Bucherer, W. Steiner. Syntheses of hydantions. I. Reaction of α -amino nitriles. J. Prakt. Chem. 1934; 291-316.

¹⁷ M. Passerini, Gazz. Chim. Ital. 1921; 121-126.

¹⁸ Ugi, Chem. Ber. 1961; 734.

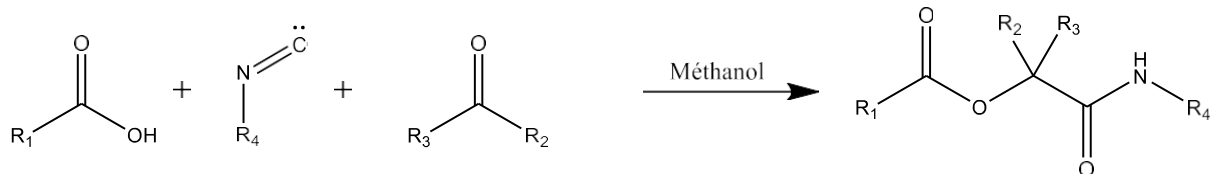


Schéma I-7 : Réaction de Passerini.

I-4.8 Réaction d'Ugi

La première proposition d'une réaction multi composants à quatre composants différents était mise par Ugi ¹⁹ en 1959 où un dérivé carbonylé, un isonitrile, une amine, et un acide carboxylique réagissent pour conduire à la formation d'un α -acylamino carboxamide.

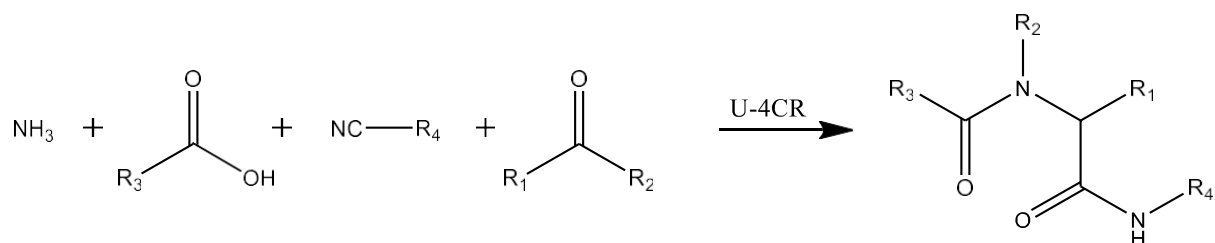


Schéma I-8: Réaction D'Ugi.

I-4.9 Réaction de Yonemit

En 1978, Yonemit, ²⁰ et coll. Développèrent une nouvelle réaction en utilisant l'acide de meldrum avec l'indole et des aldéhydes pour préparer des structures indoliques simples.

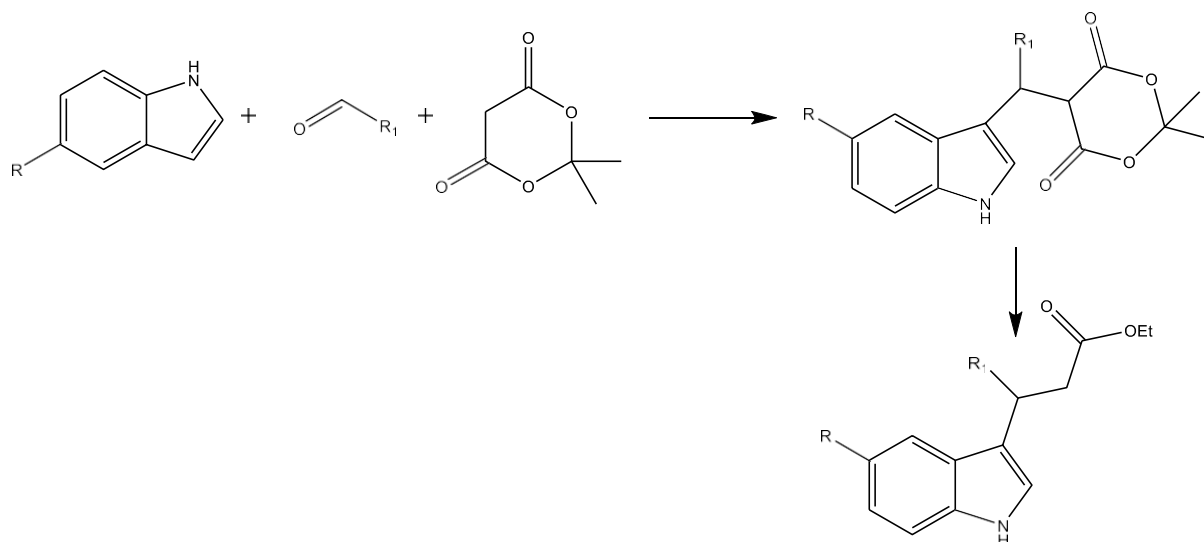


Schéma I-9 : Réaction de Yonemit.

¹⁹ I.Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, Angew.Chem. 1959; 386.

²⁰ Y. Oikawa, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett. 1978 ;1759.

I-4.10 Réaction de Bailey

En 1978, Bailey²¹ et coll. ont appliqué avec succès la réaction de yonemit à l'indole 2-substitué. Ils ont trouvé que le 1,2-diméthylindole réagit avec les aldéhydes et l'acide de meldrum pour les produits désirés.

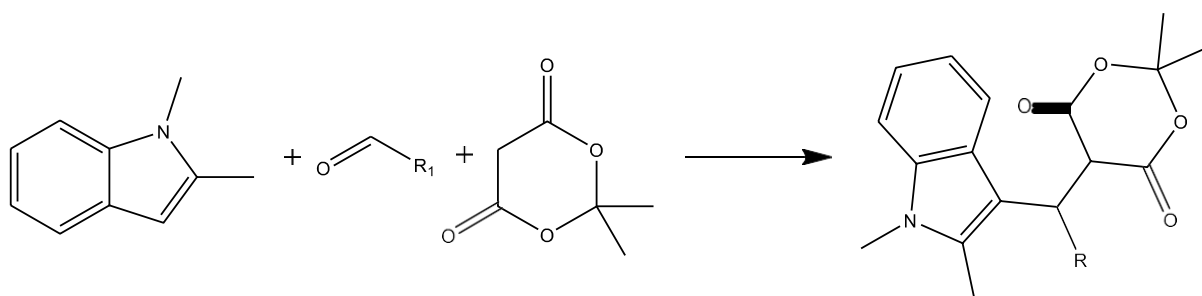


Schéma I-10: Réaction de Bailey.

I-4.11 Réaction d'Asinger

Un exemple important de réactions multi composants 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 thiazole²².

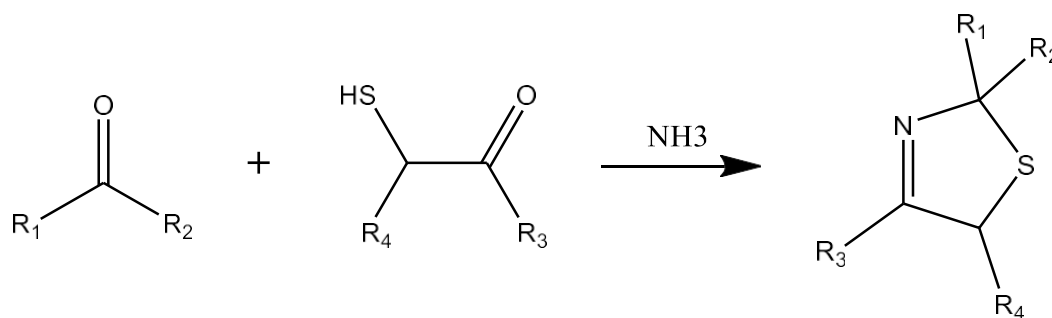


Schéma I-11: Réaction D'asinger.

I-4.13 Réaction de Gewald

En 1961, Gewald et ses collègues ont réussi à synthétiser de différents dérivés de thiophène polysubstitués ayant des groupes alkyle, cycloalkyle et hétéroaryle en position 4 et 5 en

²¹ A. S. Bailey, J. H. Ellis, J. M. Peach, M. L. Pearman, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1983; 2425.

²² K. Gewald, Angew. Chem. 1961; 114.

utilisant un carbonyle énolisable, le soufre et une amine portant un groupement attracteur d'électrons tels que les groupes cyano, carboxy et carboxyamido^{23,24}.

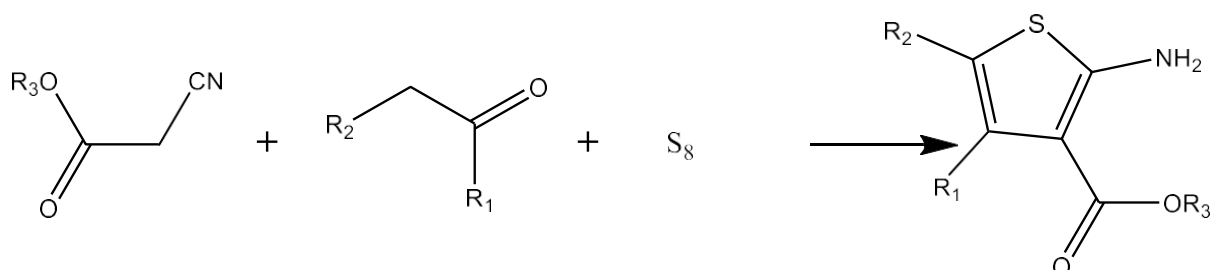


Schéma I-12: Réaction de Gewald.

I-4.14 Réaction de Pauson et Khand

Enfin, en 1973, P.L. Pauson et U. I. Khand²⁵ ont développé la synthèse de la α , β cyclopenténone par une réaction multi composants en jeu un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone.

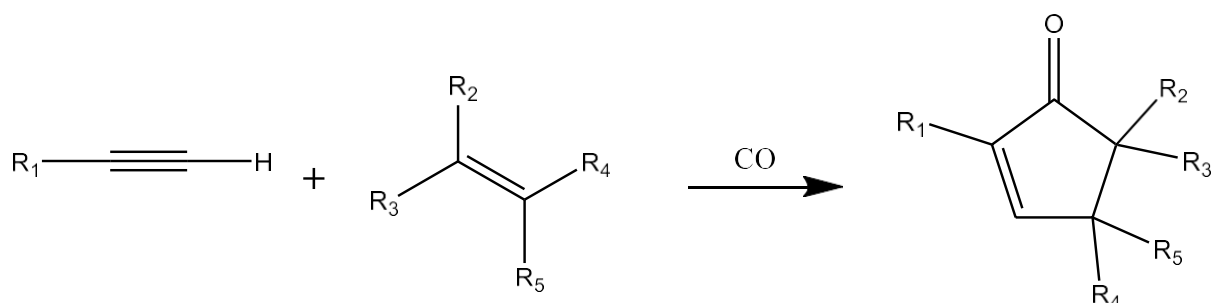


Schéma I-13 : Réaction de Pauson et Khand.

I-5 Classification des réactions multi composants

Plusieurs classifications sont données par la bibliographie, celle donnée par Ivar Ugi,²⁶ en se basant sur les états d'équilibres entre le produit intermédiaire P₁, P₂... et le produit final P_f. Sur ce principe « Toutes les réactions multi composants passent par des sous-réactions qui

²³ Gewald, K. Angew. Chem. 1961; 114.

²⁴ Sabnis, R. W. Sulfur Rep. 1994; 1-17.

²⁵ P. L. Pauson and I. U. Khand. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1977; 295

²⁶ Hellwing, M., Henle, T. Eur food Res Technol, 2012; 99-106.

peuvent être dans un état d'équilibre réversible ou irréversible. Trois types de RMC_s sont développés.

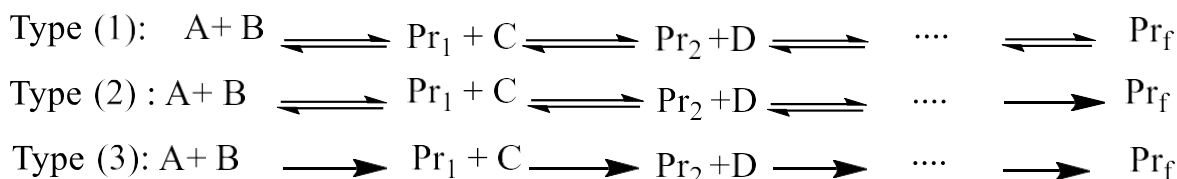


Schéma I-14 Classification des réactions multi composants.

I-5.1 Réactions multi composants de type(1)

Dans ce type de réactions multi composants, les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finaux sont dans un état d'équilibre mobile. Ces types de réaction sont généralement constitués par des réactions à trois composants (3CRS). Parmi ces réactions on trouve la réaction de *Strecker* et la réaction de *Mannich*. Lorsque la réaction n'est pas complète, des réactions secondaires indésirables peuvent se produire, entraînant des sous-produits indésirables²⁷

I-5.2 Réaction multi composants de type (2)

Ce type de réaction tend à se produire avec une performance quasi quasi quantitative, puisque les équilibres chimiques se déplacent vers les produits, du fait de la dernière étape irréversible. A titre d'exemple on cite les réactions de Hantzsch, Biginelliet Bucherer-Bergs²⁸

II-5.3 Réactions multi composants de type(3)

Dans ce type, une série de réactions irréversibles conduisent à la formation du produit final. En chimie, il existe peu d'exemples de ce type de réaction, qui est très répandue dans les chimies du vivant au niveau des cellules (réactions biochimiques). Ce type de réaction est catalysé par des enzymes²⁹.

Dans les RMC_s les réactifs réagissent de manière convergente plutôt que par une approche linéaire³⁰.

Enfin, bien que la chimie des RMCs soit presque aussi ancienne que la chimie organique et qu'elle ait été décrite pour la première fois en 1851, il convient de noter que les premiers chimistes ne reconnaissaient pas l'énorme potentiel d'ingénierie des RMCs. Cependant, il

²⁷I. Ugi Almstetter, M., Bock, H. Dömling, A. Ebert, B. Gruber, C. *Chemica Acta*, 1998; 527-47.

²⁸T.E. Nielsen, S.L, Schreiber. *Angew. Chemie*. 2008; 48-56.

²⁹Ganem, B. *Acc. Chem. Res.*, 2009; 42- 463

³⁰C. Hulme, and V. Gore, Multicomponent reactions: emerging chemistry in drug discovery” ‘from xylocain to crivivan’. *Curr. Med. Chem.* 2003; 51.

a fallu encore plus de 100 ans jusqu'à ce qu'Ivar Ugi d'une manière géniale découvre sa condensation à quatre composants et reconnaisse également l'énorme potentiel des RMCs en chimie appliquée.³¹

³¹ I. Ugi and Steinbruckner, C. Concerning a new condensation principle. *Angew. Chem.* 1960; 267.

Chapitre II

Introduction

Le noyau pyranique est l'une des structures préférées de la chimie des anneaux hétérocycliques. Le cycle d'anneaux hétérocyclique oxygéné forme un groupe important en chimie organique en raison de leurs interaction d'un part et leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et artificielle, tels que le chromène, le benzo pyrane et le Xanthène, ils jouent un rôle important dans divers domaines : pharmacie, médecine, biologie.

Dans ce chapitre, nous sommes intéressés à l'étude des Xanthènes et les l'activité biologique en proposant quelques méthodes de synthèses.

La synthèse des xanthènes est basée sur ces modèles, en particulier les benzoxanthenes, a reçu beaucoup d'attention ces dernières années en raison de leur large gamme de propriétés biologiques et pharmaceutiques tel que les antivirales¹, antibactériennes², et anti-inflammatoires³.

II-1 Définition

Le Xanthène est un composé organique hétérocyclique de formule $C_{13}H_{10}O$. Il est constitué d'un cycle de pyrane entouré de deux cycles aromatiques benzéniques. (**Figure II-1**)

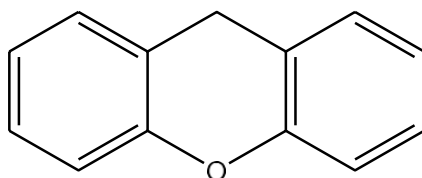


Figure II-1 : La structure de Xanthène.

¹ J. M. Jamison, K. Krabill, A. Hatwalkar. Cell Biology International Reports. 1990; 1075-84.

² A.M.El-Brashy, M.E.Metwally. Il Farmaco. 2004; 809-17.

³ K.Chibale, M. Visser, D. Schalkwyk, P.smith, A.Saravanamuthu, A.Fairlamb, Tetrahedron. 2003; 2289-96.

II-2 Les pyranes

Les pyranes partiellement réduits sont toujours nommés en utilisant le suffixe 2H tels que les structures **1** et **2**. La structure **1** est nommée 3,4-dihydro-2H-pyranes. Il en va de même pour la structure **2** qui est nommée 5,6-dihydro-2H-pyranes⁴ (**Figure II-2**).

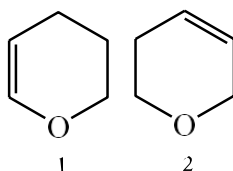


Figure II-2 : Les pyranes.

II-3 Les types des Xanthènes

Parmi les xanthènes les plus connus :

II-3.1 L'Eosine

L'éosine est un colorant de couleur orange-rosé aux propriétés asséchantes et antiseptiques⁵. Il existe deux composés appelés par ce nom :

- **L'éosine B** : est un dérivé dibromodinitro (**Figure II-3**).
- **L'éosine Y** : (ou tetrabromofluorescéine) et un dérivé tetrabromé de la fluorescéine (**Figure II-4**).

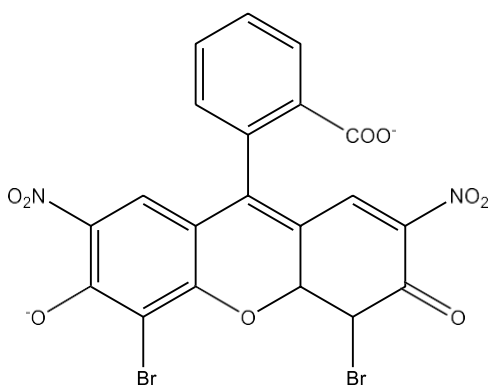


Figure II-3 : Éosine B.

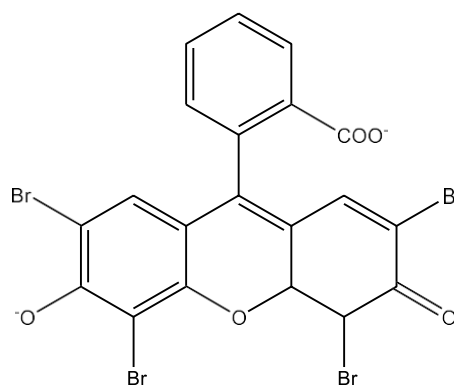


Figure II-4: Eosine Y.

⁴ B.Engels, J.C.Schoneboom, A.F.Munster, S.Groetsch, M.Christl. *J.Am. Chem. Soc.* 2002; 124-287.

⁵ Oklahoma, Schinazi, F.Raymond, Office Kirkpatrick. 1996.

II-3.2 La Fluorescéine

La fluorescéine ou 3H-xanthène-3-one (**Figure II-5**) est une substance chimique complexe composée de deux molécules de phénols liées à un cycle pyrane lui-même relié à un acide benzoïque ⁶.

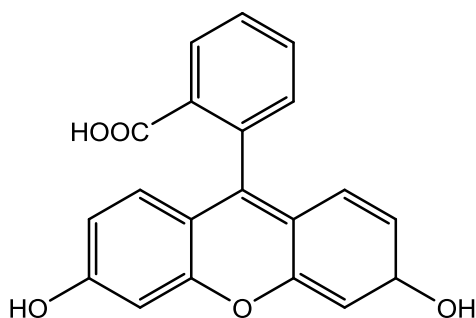


Figure II-5: La Fluorescéine.

II-3.3 La merbromine

La merbromine (**Figure II-6**), plus connue sous son nom commercial mercurochrome, est un antiseptique utilisé comme topique.

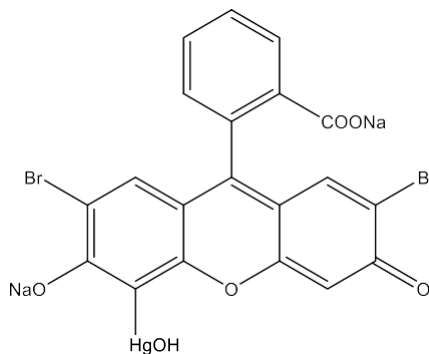


Figure II-6 : La Merbromine.

II-3.4 Les Rhodamines

Les rhodamines constituent une famille de composés organiques hétérotricycliques fluorescents basés sur la fluorone. Elles sont souvent aussi utilisées comme colorant traceur dans l'eau pour déterminer les volumes, débits et directions d'écoulement et de transport. Les rhodamines sont solubles dans l'eau, le méthanol et l'éthanol et sont en général toxiques. On compte dans cette famille la rhodamine 6G (**Figure II-7**) et la rhodamine B (**Figure II-8**). Ces molécules sont utilisées comme colorants.

⁶ Oklahoma, Schinazi, F. Raymond. Office Kirkpatrick .1995.

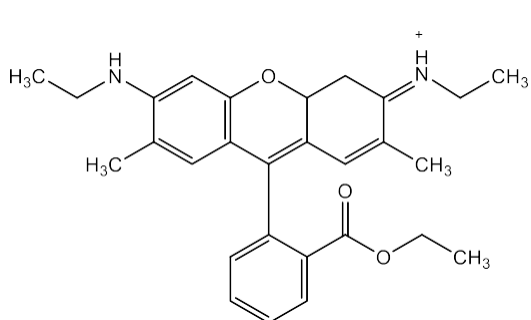


Figure II-7: Rhodamine 6G.

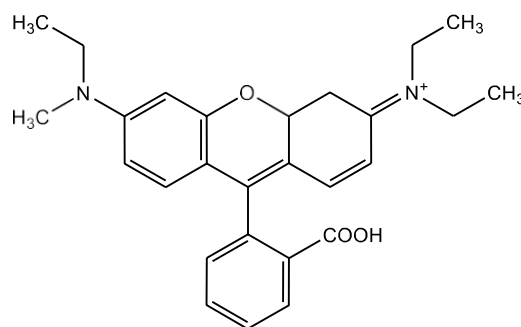


Figure II-8: Rhodamine B.

II-4 La Synthèse des Xanthènes

La synthèse des xanthènes est utile pour la synthèse de divers produits pharmaceutiques et bioactifs hétérocycliques. Nous présentons ci dessous quelques méthodes pour la préparation des composés ayant une structure xanthènes.

II-4.1 La Synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one à partir des irradiations ultrasons

Un grand nombre de réactions organiques peut être réalisées avec des rendements plus élevés, des temps de réactions plus courts et des conditions plus douces, sous les irradiations des ultrasons comparé à celles des procédés classiques⁷.une synthèse efficace de dérivés de 12-aryle-8,9,10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one via la condensation à trois composants d'aldéhyde aromatique, de 2-naphtol et de 5,5-diméthyle-1,3 -cyclohexanedione a été réalisée avec des rendements de 76 à 93% à 40 à 42 ° C en utilisant de l'acide p-dodécylbenzènesulfonique(DBSA) comme catalyseur dans un milieu aqueux sous irradiation par ultrason. (Schéma II-1)

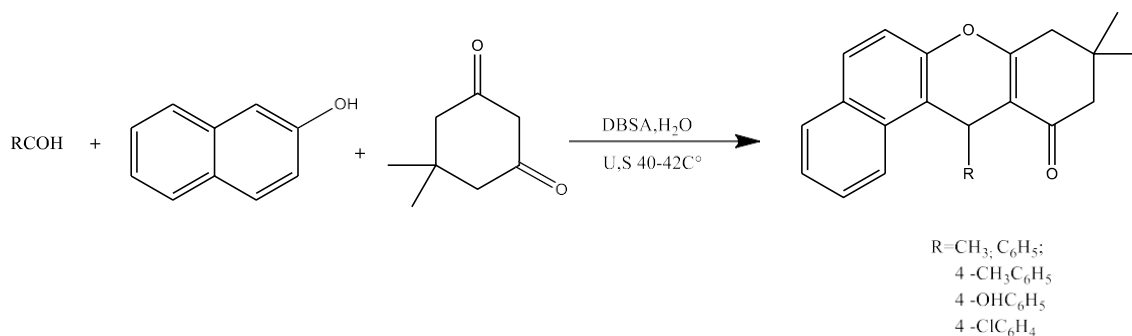


Schéma II-1 : La Synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one.

⁷ Ji-tai li, Taylor . Francics. 2012; 2161-2170.

II-4.2 Les Utilisations des irradiations micro-ondes

Ces dernières années une attention particulière a été portée sur la chimie assistée par les micro-ondes, où diverses réactions de chimie organique ont été réalisées sous ces conditions. On peut citer, par exemples, les réactions de cyclo-additions, la synthèse d'hétérocycles, les réactions sans solvant, la catalyse par transfert de phase.⁸

Pour la synthèse de Dérivés du 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one par condensation à trois composants des aldéhydes aromatiques, du β-naphtol et cyclique Composés 1,3-dicarbonyle catalysés par H₂SO₄ dans l'eau comme solvant sous reflux et également sous irradiation micro-ondes utilisant p-TSA (Acide p-toluène sulfonique) comme catalyseur dans conditions sans solvant⁹. (Schéma II-2)

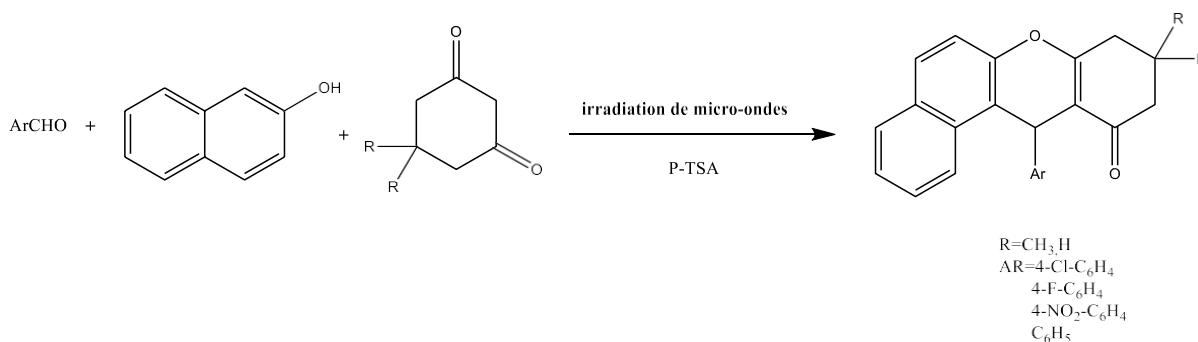


Schéma II-2 : La Synthèse des Dérivés du 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-ones à Utilisation des irradiations micro-ondes.

II-4.3 Catalyse inorganique sans solvant

La préparation de 12 aryle ou 12-alkyle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[α]xanthène-11-one par une réaction à trois composants, le β-naphtol, les aldéhydes et les composés 1,3-dicarbonyle cycliques, en présence de Zr(HSO₄)₄¹⁰ comme catalyseur inorganique dans des condition sans solvant, à 125 C°.¹¹ (Schéma II-3).

⁸ R.Varma,Heterocycl. Chem. 1999; 1565-1571

N.Elander, J.Jones, Chem. 2000; 239-249

A.Hallberg.Chem. 2000; 3742-3744

⁹ J. M. Khurana. Taylor et Francis. 2012 ; 1796-1903.

¹⁰ F.Shirini, M.A.Zolfigol,A.Safari.Tetrahedron Lett. 2003; 7463–7465.

¹¹ N.Foroughitar,A.Taylor et francis.2009; 57-63.

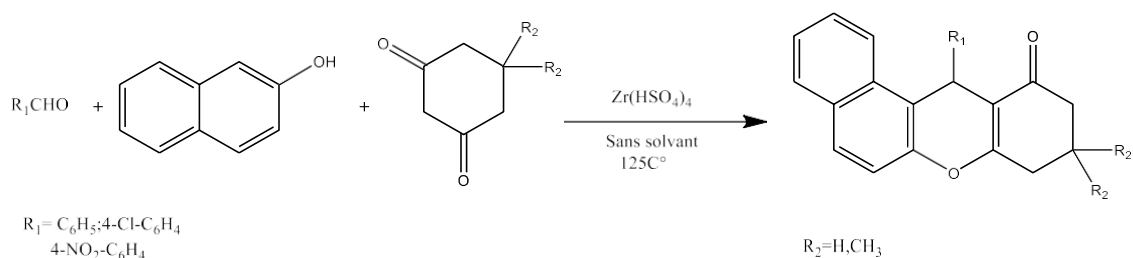


Schéma II-3 : La Synthèse de 12 aryles à catalyse inorganique sans solvant.

- Il existe quelques rapports sur l'application de $\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$,¹² ou $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$.¹³

II-4.4 Catalyse TCT sans solvant

Une méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse des dérivés de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one en présence de Chlorure cyanurique (2, 4,6-trichloro-1, 3,5-triazine, TCT) sans solvant. Cette méthode donne des rendements élevés avec des temps de réaction courts (30-70 min) à 80 C°. ¹⁴ (**Schéma II-4**).

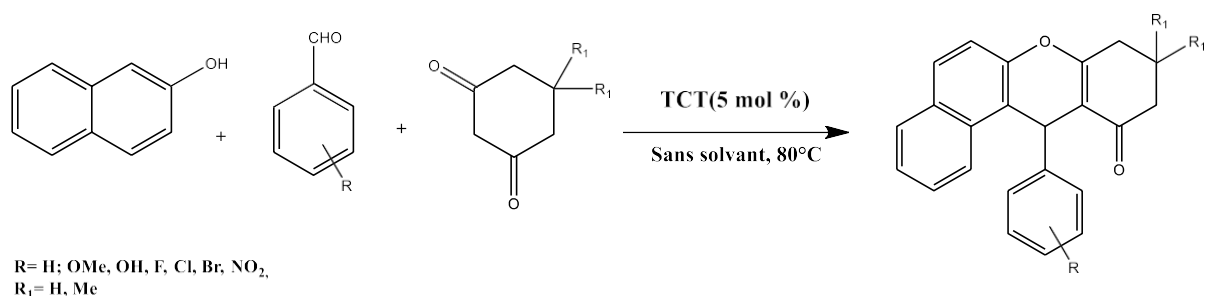


Schéma II-4 : La synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo[a]xanthène-11-one.

Le TCT est un catalyseur efficace dans le terme de rendement du produit, stable, non volatil, et facile à manipulation.

II-4.5 Catalyse par les liquides ioniques

La synthèse de tétrahydrobenzo[α]xanthène-11-one sans solvant, et réalisés avec $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur à 120°C. ¹⁵ (**Schéma II-5**).

¹² P. Salehi, M. Khodaei, M. Zolfigol, M.A.Sirouszadeh, S. Chem. Soc. Jpn. 2003; 1863–1864.

¹³ F. Shirini, M. Zolfigol, A.Mallak. Tetrahedron Lett. 2002; 1555–1556.

¹⁴ J. Chem. Sci. May 2010; 427–432.

¹⁵ F. Taghavi-Khorasani, A. Davoodnia. Published online. 2013.

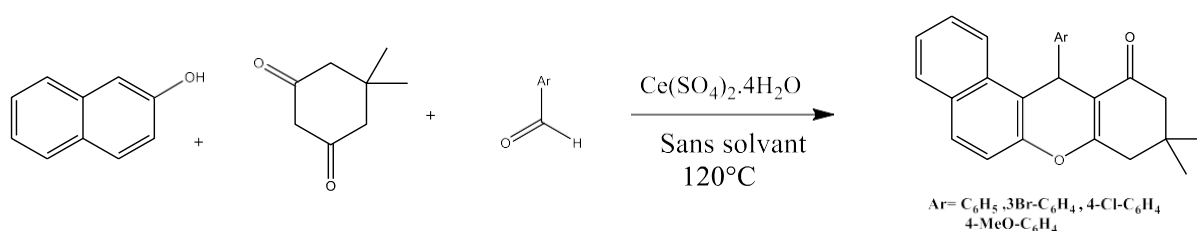


Schéma II-5 : La Synthèse de tétrahydrobenzo[α]xanthène-11-one.

Les avantages de cette procédure sont des rendements élevés, des temps de réaction courts, un traitement de solvants organiques volatils et dangereux.

II-4.6 La Synthèse catalysé par l'Alun

Une condensation à trois composants l'aldéhyde α/β -naphtol et le dimidone, sans solvant et catalysés par l'alun.¹⁶ (Schéma II-6). Les avantages de cette synthèse donne excellents rendements, méthode simple, pratique, écologique et rentable.

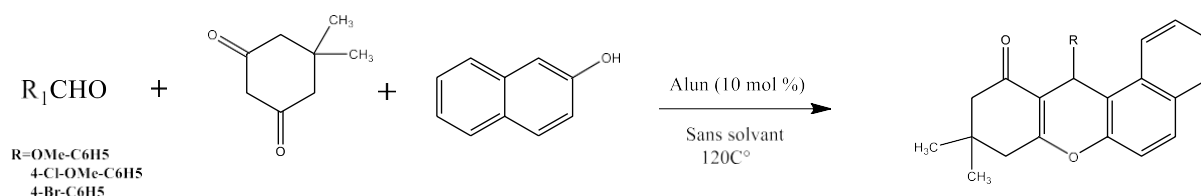


Schéma II-6 : La Synthèse catalysé par l'Alun.

II-4.7 La Synthèse de xanthène par la méthode de Khambay

En 2003 une approche de Khambay et coll.¹⁷ A permis de synthétisé un xanthène à partir l'enetrione (qui a synthétisé par l'acide syncarpique) avec le 6,6-diméthyle-2-méthylidenebicyclo [3.1.1] heptane (Schéma II-7)

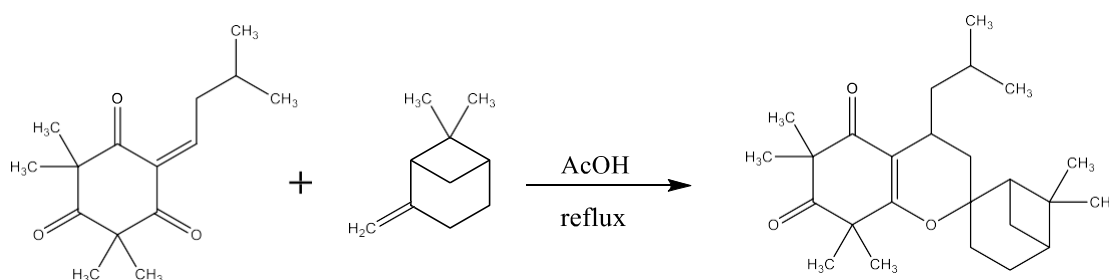


Schéma II-7 : La Synthèse de dérivé xanthène par la méthode de Khambay.

¹⁶K. Rajan, K. Rajini, K. Kamal. Taylor et Francis.2014; 3538-3551.

¹⁷ B. P. S. Khambay, D.G. Beddie, A.M. Hooper, M.S. Simmonds. Tetrahedron. 2003; 7131.

II-4.8 La Synthèse de xanthène par Confolane

La fluorescéine peut être synthétisée par La réaction de Friedel Craft de l'anhydride phtalique et le résorcinol, en utilisant $ZnCl_2$ comme catalyseur.¹⁸ (Schéma II-8)

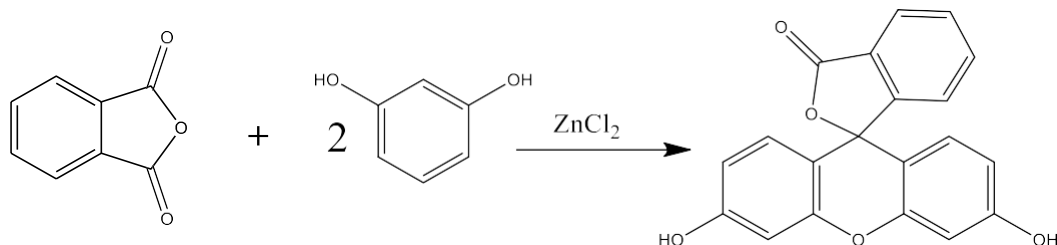


Schéma II-8 : La Synthèse de xanthène par Confolane.

II-4.9 La Synthèse des xanthènes par Sethukumar

Une série de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo [a] xanthène-11-ones ont été préparés par trois composants aryle aldéhyde, le 2-naphtol et le 1,3-cyclohexanedione en utilisant BF_3OEt_2 comme catalyseur.¹⁹(Schéma II-9)

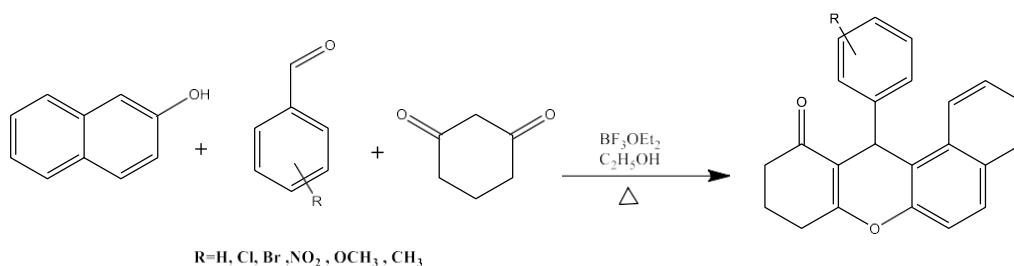


Schéma II-9 : La Synthèse des xanthènes par Sethukumar.

II-4.10 La Synthèse des xanthènes par Bigdeli

La condensation de 2- naphthol avec une grande variété d'aldéhyde en présence de $HClO_4-SiO_2$ a permis d'accéder au 14-aryle ou alkyl-14-H benzo [a, j] xanthène.²⁰(Schéma II-10)

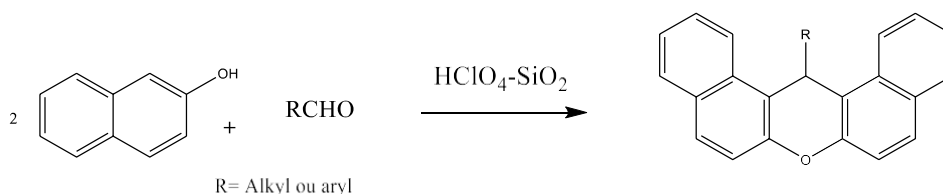


Schéma II-10 : Synthèse des xanthènes par Bigdeli.

¹⁸P.N. Confolane. J. Heterocycl. Chem. 1990; 31-46.

¹⁹ A. Sethukumar, V. Vithya, C. Udhaya, Kumar. B. Journal of Molecular Structure. 2012; 8-16.

²⁰ K.Srinivas, B. Rajashaker, N. Lingaiah, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2007; 53-57.

II-4.11 La Synthèse des xanthènes par Liqiang

Une synthèse de structure de type 14-aryle -14-H dibenzo [a, i] xanthéne-8,13-dione a été réalisée à partir des composés β -naphtol et le 2-hydroxy-1,4 naphtoquinone avec un aldéhyde aromatique en présence de $\text{SiO}_2\text{-Cl}$.²¹ (Schéma II-11)

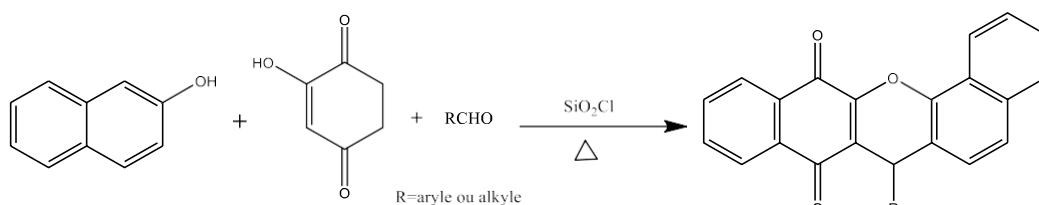


Schéma II-11 : La Synthèse des xanthènes par Liqiang.

II-4.12 La Synthèse des xanthènes par Jitender

La condensation du 2-naphtol, l'aldéhyde aromatique et la dimidone catalysé par pTSA (l'acide paratoluènesulfonique) en liquide ionique.²² (Schéma II-12)

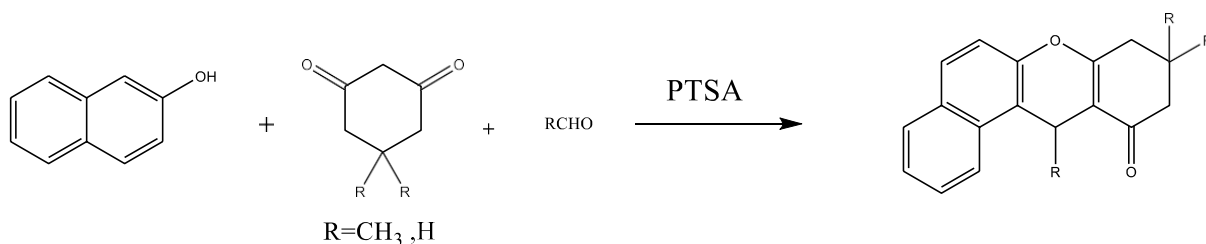


Schéma II-12 : La Synthèse des xanthènes par Jitender.

II-4.13 La Synthèse des xanthènes par Khaligh

En 2015 le groupe Khaligh.²³ Permis de préparer une série de dérivés de xanthène par l'utilisation de l'acide N-sulfonique poly (4-vinylpyridinium) sulfate d'hydrogène comme catalyseur et sous irradiation ultrasonique à la température ambiante et sans solvant. (Schéma II-13)

²¹Wu, Liqiang, J. Zhang, L. Fang, CH. Yang, F. Yan. Dyes and Pigments. 2010; 93-96.

²²M. Jitender, D. Khurana. Tetrahedron Letters. 2009; 4777-4780.

²³ N.G. Khaligh, F. Shirini. Ultrasonics Sonochemistry. 2015; 397-403.

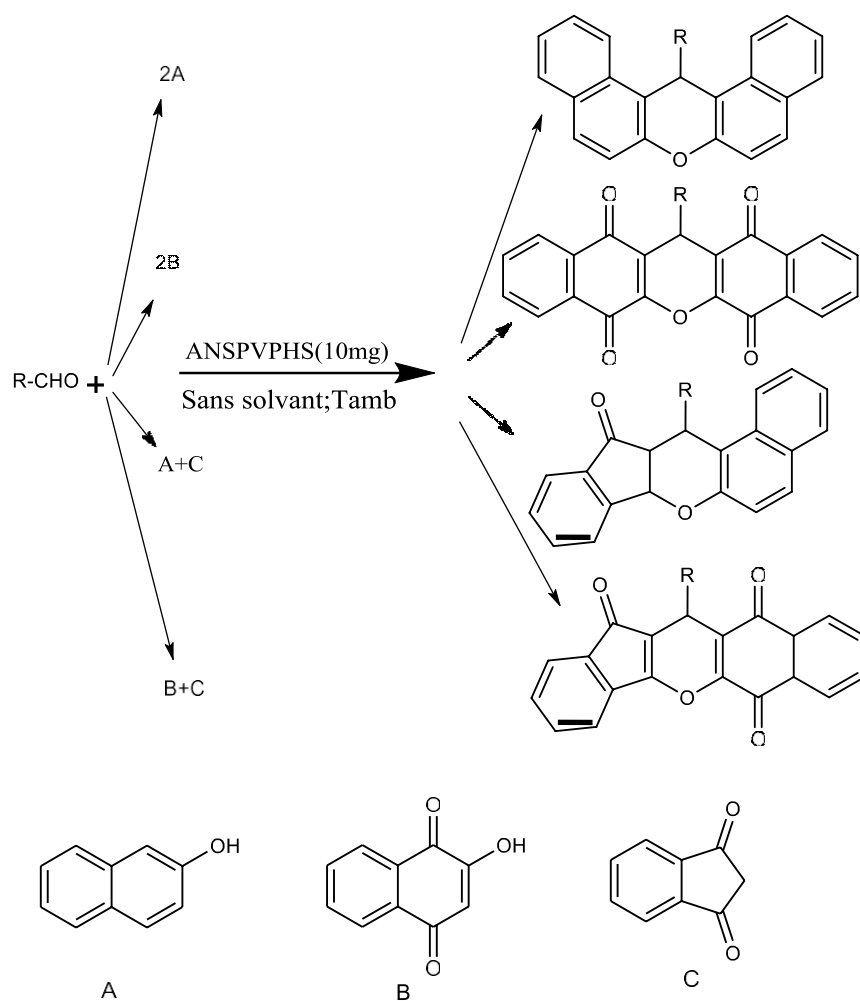


Schéma II-13 : La Synthèse des xanthènes par Khaligh.

II-4.14 La Synthèse des xanthènes par Singh

La Synthèse de 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo [a] xanthène-11-one en liquide ionique [NMP] H₂PO₄ à 80°C par une réaction de condensation des aldéhydes aromatiques substitués avec 2,7-dihydroxynaphtalène / 2-naphtols / 2,6-dihydroxynaphtalène et les composés cycliques 1,3-dicarbonyle.²⁴ (Schéma II-14)

²⁴ H. Singh, S. Kumari, J.M. Khurana. Chinese Chemical Letters. 2014; 1336–1340.

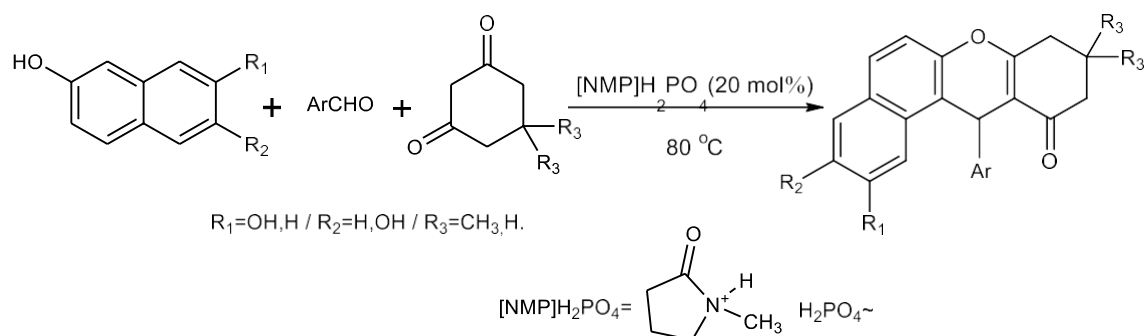


Schéma II-14 : La Synthèse 12-aryle-8, 9, 10,12-tétrahydrobenzo [a] xanthène-11-one.

II-5 Propriétés biologiques des xanthènes

Les Xanthènes et benzoxanthènes étant les motifs structuraux d'un grand nombre de substances naturelles et synthétiques, occupent une place prépondérante dans la chimie médicinale.²⁵

II-5.1 Activité antioxydante

L'activité antioxydante constatée par le dibenzo [a,i] xanthène-diol a été considérablement influencée par des divers substituants.²⁶ (**Figure II-9**).

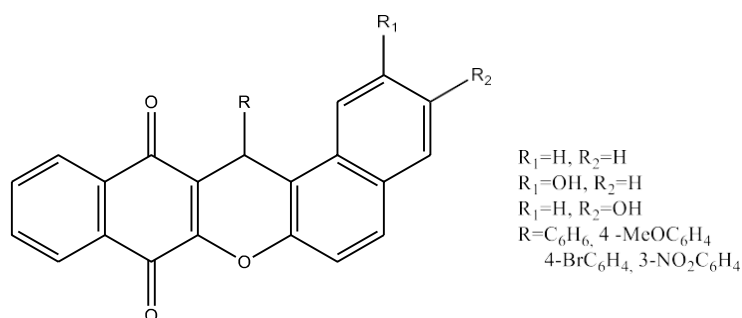


Figure II-9 : Les dérivé de dibenzo [a, i] xanthène.

II-5.2 Activité antimicrobactérienne

Une étude des séries des Xanthènes a été réalisée pour leur activité antimicrobactérienne²⁷, in vitro contre les souches M tuberculeuses H37Ra(MTB) . La plupart des composés actifs étaient non écotoxiques.

Les composés actifs avaient un indice sélectif plus élevé ce qui suggérait que ces composés étaient très puissants (**Figure II-10**).

²⁵ J. Robak, R. Gryglewski, J. Pol. Pharmacol. 1996; 1098-1128.

²⁶ J.M. Khurana, A. Chaudhary, A. Lumb, B. Nand. Can. J. Chem.2012; 739–746.

²⁷ P. Moosophon, S. Kanokmedhakul, K. Kanokmedhakul, K.Soytong. J. Nat. Prod.2009; 1442–1446.

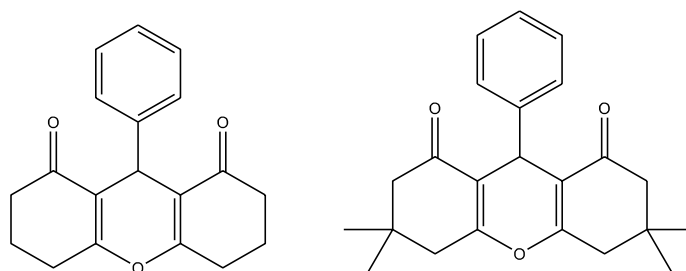


Figure II-10: Les dérivés de xanthène.

II-5.3 Activité anti-inflammatoires et antalgique

Généralement, une activité anti-inflammatoire significative d'aryle-9H-xanthène-3,6-diol²⁸ (Figure II-11).

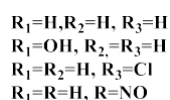
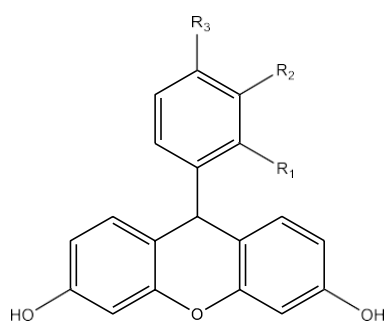
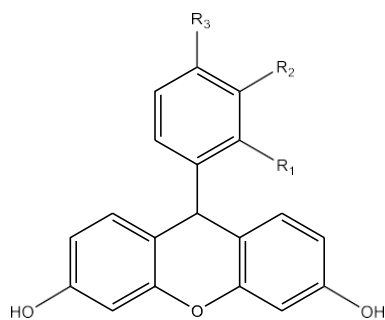


Figure II-11: Activité de aryle-9H-xanthène-3,6-diol.

II-5.4 Activité antihistaminique

La première activité biologique étudiée pour l'azaxanthènes était un antihistaminique et un bronchodilatateur. À cet égard, Villani et al. (1975) ont compilé une bibliothèque de dérivés d'azaxanthènes et effectué des essais biologiques pour identifier et caractériser les effets des antihistaminiques et ceux des bronchodilatateurs. Fait intéressant, l'un des composés synthétisés a montré de puissants effets bronchodilatateurs, tandis qu'une activité antihistaminique modérée. (Figure II-12).

²⁸M. Maia, D.I.S.P. Resende, F. Durae. European Journal of Medicinal Chemistry. 2021; 17-19.



R₁=H, R₂=H, R₃=H
R₁=OH, R₂=R₃=H
R₁=R₂=H, R₃=Cl
R₁=R=H, R=NO

Figure II-12 : L'azaxanthènes.

Méthodes et techniques expérimentales

Préparation des Benzoxanthènes

III-1 Techniques physico-chimiques utilisées

III-1.1 Point de fusion

Le point de fusion est une propriété caractéristique des substances cristallines solides. Il s'agit de la température de passage de l'état solide à l'état liquide. La détermination du point de fusion est l'analyse thermique la plus fréquemment utilisée pour caractériser les matériaux cristallins solides. Elle est utilisée en recherche et développement ainsi que lors du contrôle qualité dans différents secteurs industriels pour identifier des substances cristallines solides et vérifier leur pureté.

Le banc kofler est l'appareil le plus simple pour mesurer la température de fusion.

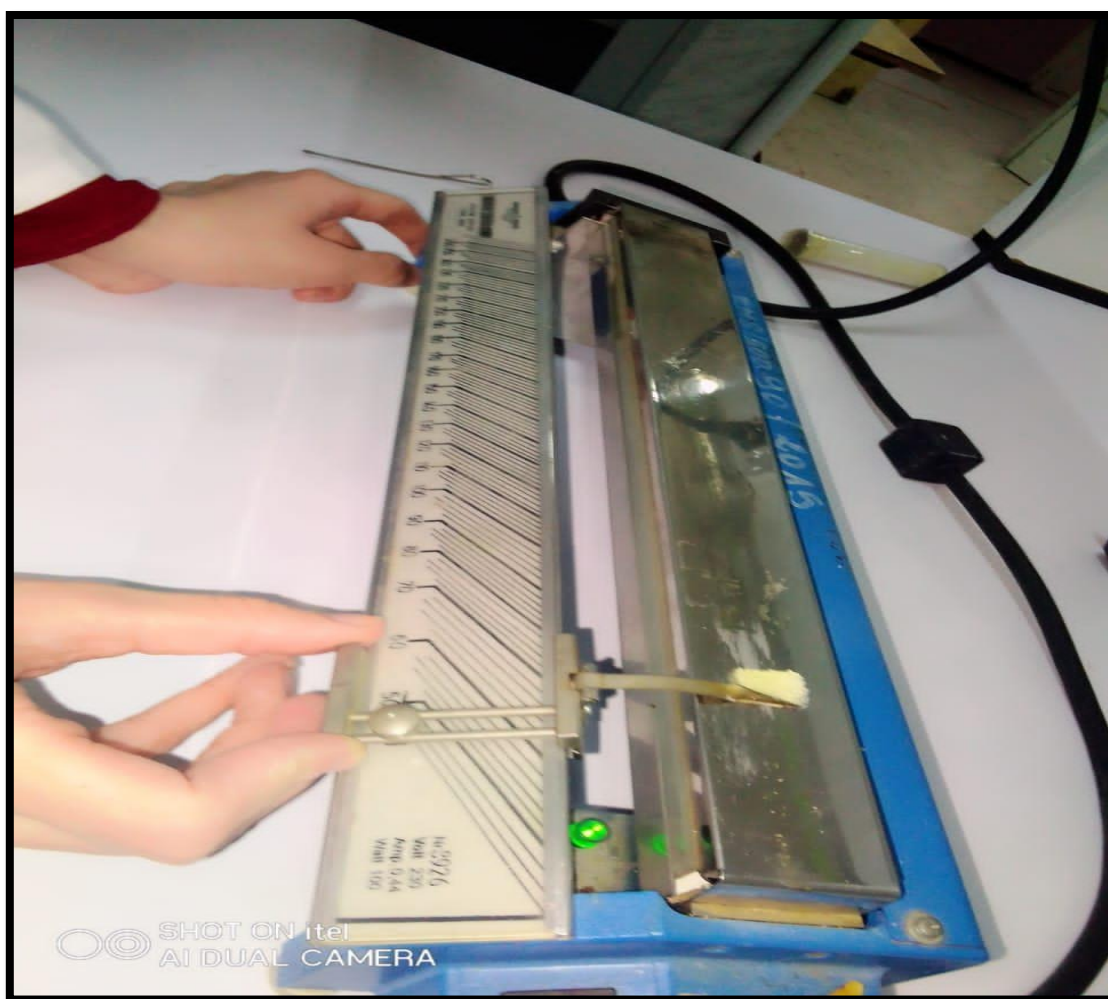


Figure III-1 : Le banc kofler.

III-1.2 La résonance magnétique nucléaire

La RMN est une méthode spectroscopique d'analyse de la matière, fondée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. L'échantillon à étudier, placé dans un champ magnétique très intense, acquiert une aimantation nucléaire qui est détectée par sa mise en résonance avec un champ électromagnétique. Elle permet d'identifier la structure des composés en phase liquide ou solide.

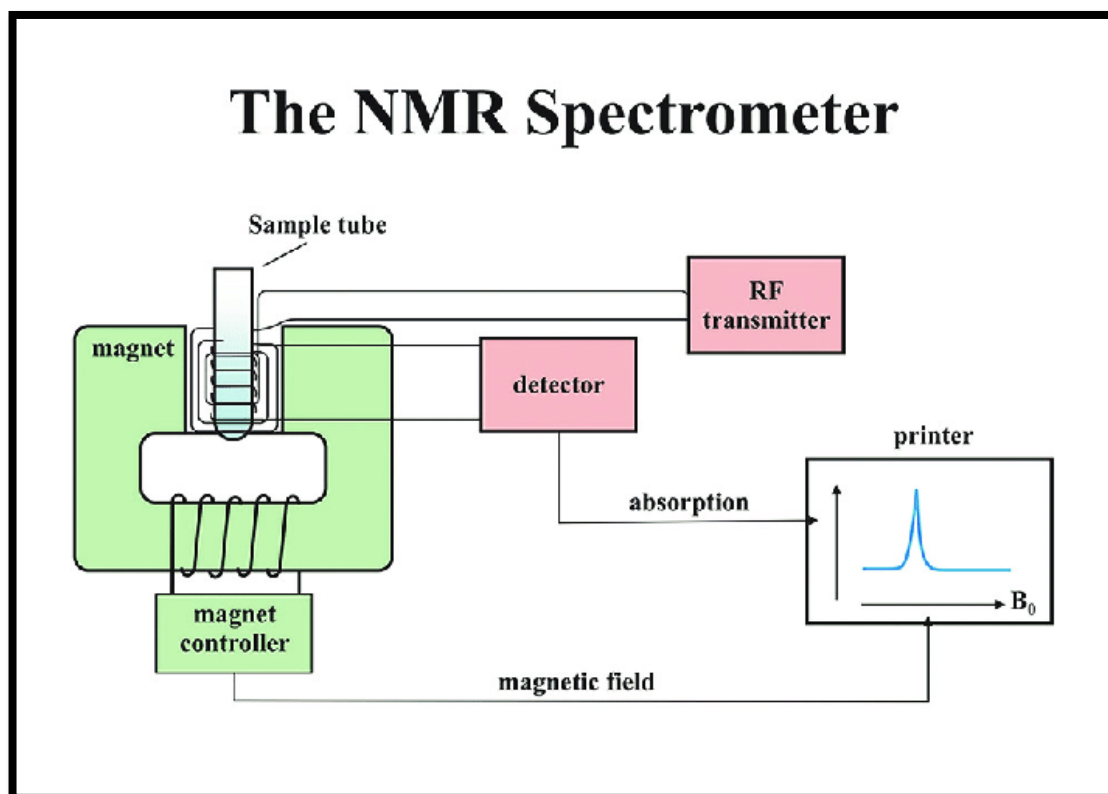


Figure III-2 : Le spectromètre RMN.

III-1.3 La filtration

La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat).

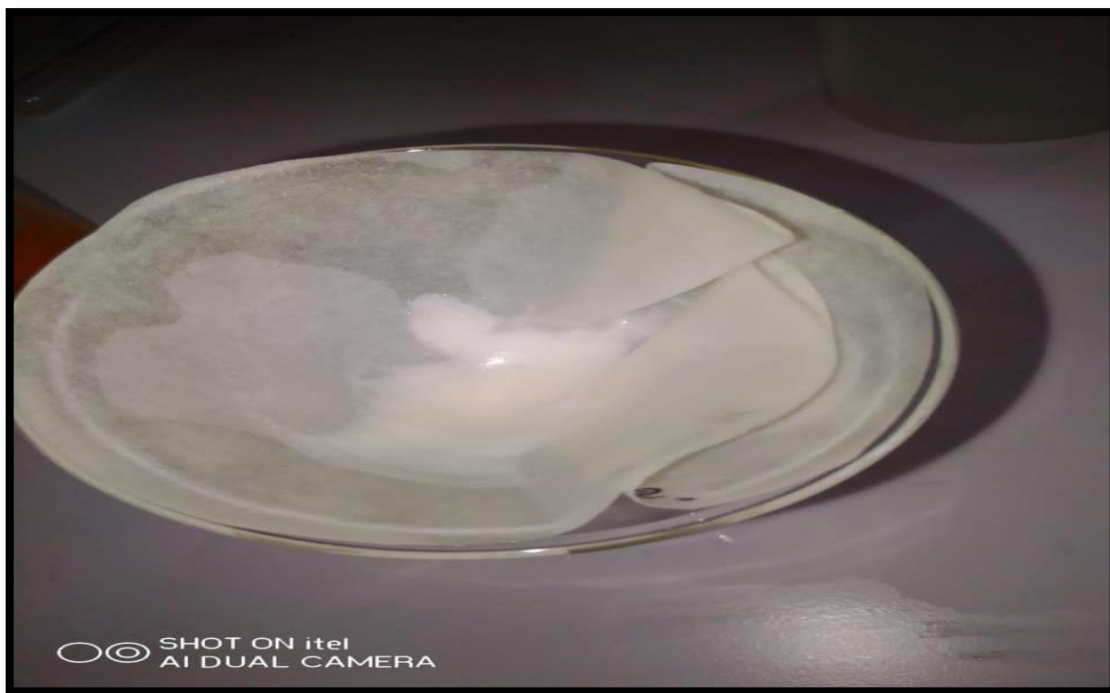


Figure III -3 : La filtration.

III-1.4 La recristallisation

La recristallisation est une technique de purification destinée à séparer un produit cristallin précieux des impuretés indésirables dissoutes dans la liqueur mère.



Figure III-4 : La recristallisation.

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 1 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 cadmium tétrahydraté** comme catalyseur pour toute réaction effectuée.

Dans un ballon de (100ml) muni d'un barreau magnétique, 0.106 g (1 mmol) de benzaldéhyde avec 0.140 g (1 mmol) de naphthol avec 0.14 g (1 mmol) de dimidone. On verse sur le mélange 4 ml d'éthanol comme solvant de la réaction et 0.3 g (0.1 mmol) de Nitrate de cadmium tétra 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 70°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 trois 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 séché à l'étuve à 60°C pendant 24 heures.

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.

Le montage est illustré sur (Figure III-5).



Figure III-5 : Le montage de la réaction.

III-4 Résultats et discussion

Notre objectif de ce travail est de préparer tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one en utilisant plusieurs réactifs.

III-4.1 Choix des conditions de la réaction

Nous avons choisi le **Nitrate de cadmium tétrahydraté** comme un catalyseur grâce à son efficacité, sa disponibilité et le plus important, 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 (70°C).

Le temps de la réaction est 3 h, d'après les recherches, le temps des réactions généralement prend une heure et demie, alors on a essayé de donner le temps maximum pour que la réaction soit parfaitement finie.

III-4.2 Préparation des trois Benzoxanthènes

III-4.2.1 Etude de la réactivité des β -dicarboxylés

Dans cette étude nous avons étudié la réactivité des β -dicarboxylés dans les mêmes conditions de la réaction chaque réaction est résumée dans un tableau (1-3).

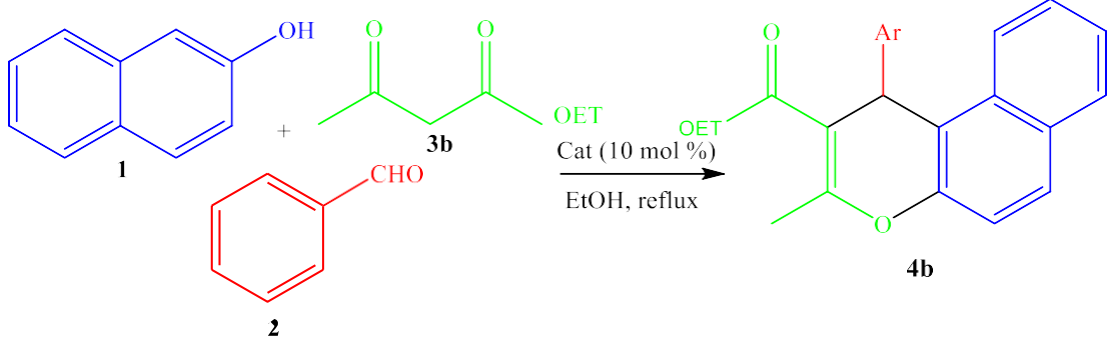
Différents tests ont été également réalisés, chaque réaction est résumée dans un schéma.

Tableau III-1 : préparation de 1,3-diméthyle-2-(prop-1-en-2-yl)-1H-benzo[d]chromene.

<p>The reaction scheme shows the synthesis of compound 4a. It involves the reaction of naphthol (1) and 2,6-dimethyl-1,4-cyclohexanedione (3a) in the presence of benzaldehyde (2) and a catalyst (10 mol%) in EtOH at reflux. The product 4a is a 1,3-dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1H-benzo[d]chromene derivative.</p>			
Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Rendement isolé (%)	Température de fusion
01	Cd (NO ₃) ₂ 4H ₂ O	62	118-120°C

Condition de réaction : l'expérience a été effectuée à reflux dans 4 ml d'éthanol avec (1 mmol) d'acétyl acétone, (1 mmol) de naphthol, (1 mmol) de benzaldéhyde et (10 mol%) de catalyseur durant 03h.

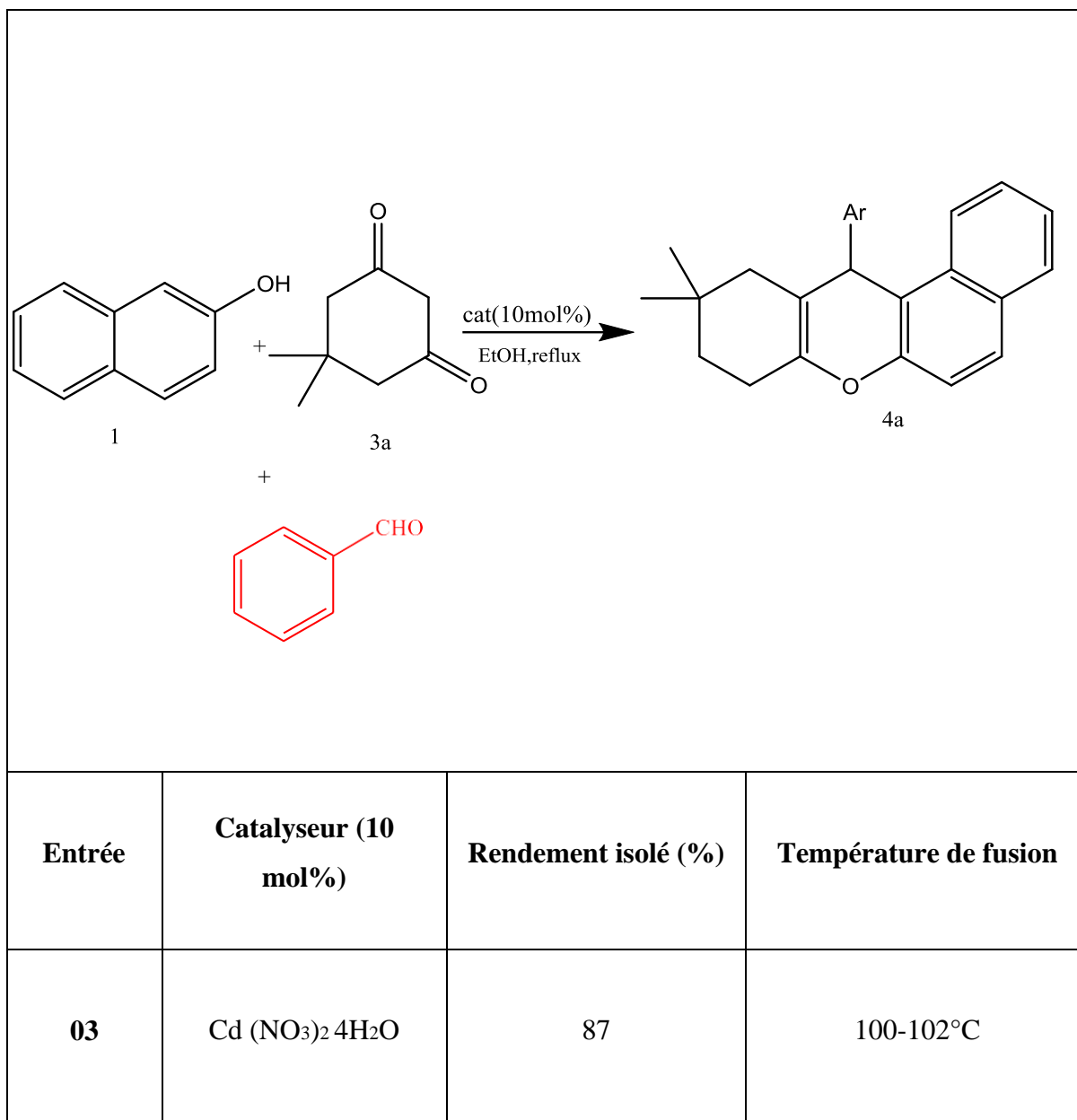
Tableau III-2 : Préparation de Naphtol pyranne.



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Rendement isolé (%)	Température de fusion
02	Cd (NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	73	122-124°C

Condition de réaction : l'expérience a été effectuée à reflux dans 4 ml d'éthanol avec (1mmol) d'acétate d'éthyle, (1 mmol) de naphthol, (1mmol) de benzaldéhyde et (10 mol%) de catalyseur durant 03h.

Tableau III-3 : préparation de tétrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one.



Condition de réaction : l'expérience a été effectuée à reflux dans 4 ml d'éthanol avec (1 mmol) de dimidone, (1 mmol) de naphthol, (1 mmol) de benzaldéhyde et (10 mol%) de catalyseur durant 03h.

Résultat :

La comparaison des rendements entre les trois réactions montre un rendement plus élevé avec le dimidone 86 % (Tableau III-3), en revanche les autres réactions ont donné de faibles rendements.

Tant que la réaction de dimidone donne le rendement le plus élevé donc on va réaliser une série de synthèse hétérocyclique avec ce dernier et une librairie d'aldéhydes.

III-4.2.2 Synthèse 4a avec différents réactifs**III-4.2.2.1 Préparation des (4a-b-c-d)**

Dans les mêmes conditions, nous avons préparé une série de tétrahydrobenzo[α]-xanthén-11-one (4a-d) à partir des aldéhydes aromatiques (2), le naphтол(1) et le dimidone (3a) (Schéma III-1).

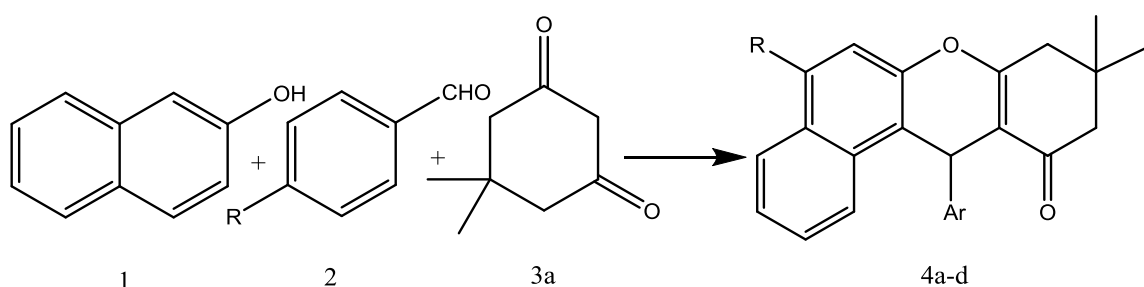


Schéma III-1 : la réaction générale de Benzoanthéne.

On regroupe la série hétérocyclique qu'on a réalisée avec différents réactifs sur la (Schéma III-2).

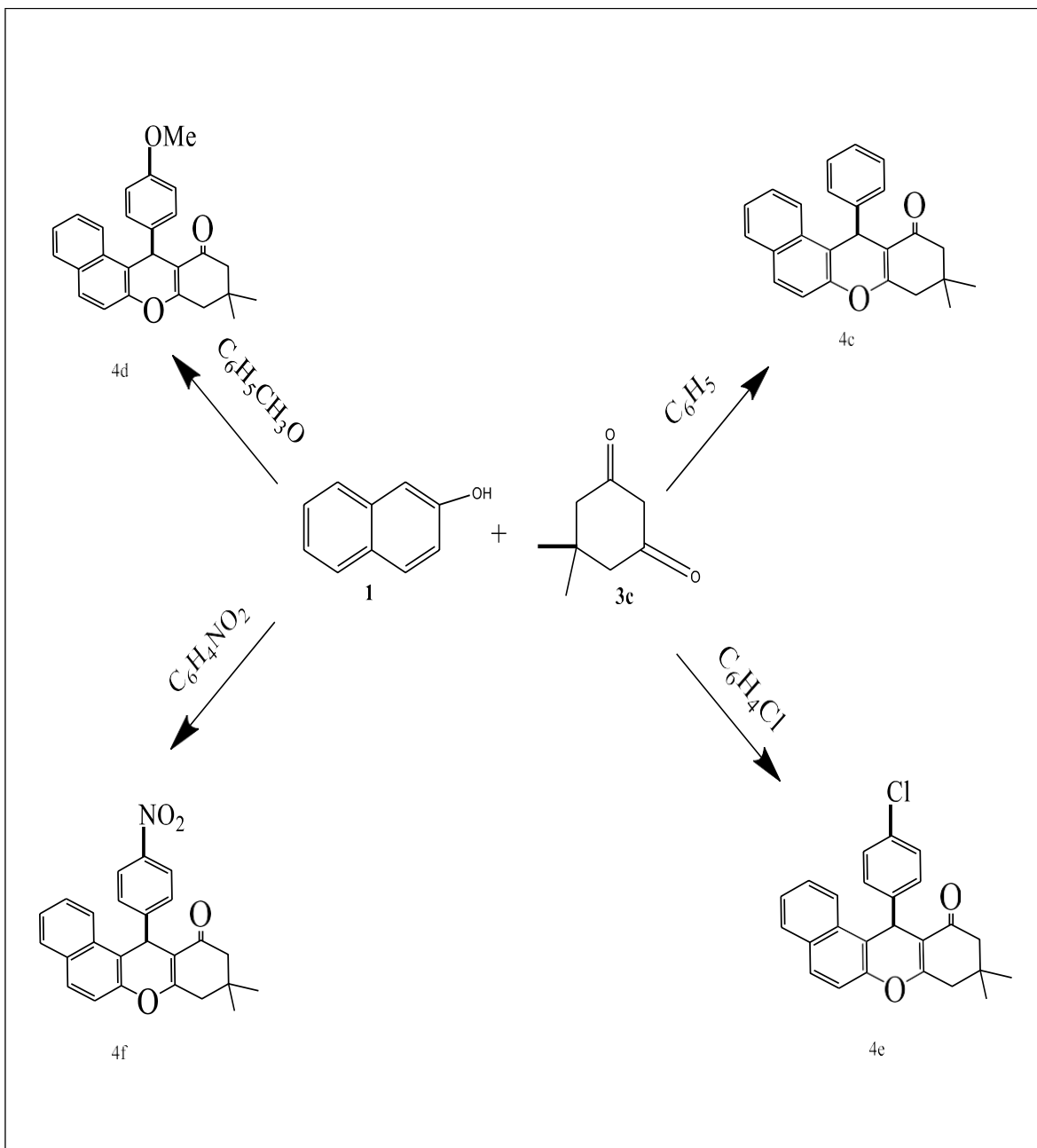


Schéma III-2 : synthèse en série hétérocyclique.

III-4.2.2.2 Produits obtenus

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

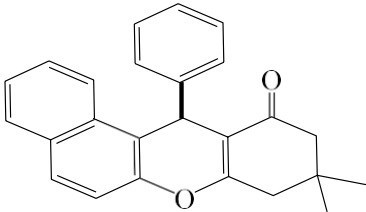
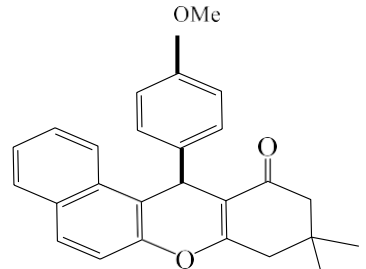
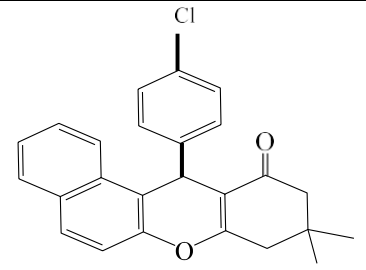
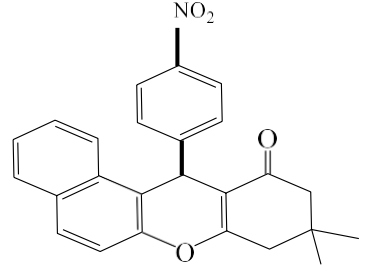


Figure III-6 : Les produits obtenus après recristallisation.

III-4.2.2.3 Résultats et Discussion des produits par rapport au rendement

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

Tableau III-4: Résultat de la synthèse de tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one avec différents réactifs.

Entrée	Réactifs	Signe de produit	Produits	Rendement (%)	Tf (°C)
01	C ₆ H ₅	4a		87	100-102
02	CH ₃ O-C ₆ H ₅	4b		89	199-201
03	4Cl-C ₆ H ₅	4c		86	179-180
04	4NO ₂ -C ₆ H ₄	4d		93	182-184

Condition de réaction : l'expérience a été effectuée à reflux dans 4 ml d'éthanol avec (1mmol) de dimidone, (1 mmol) de naphтол, (1mmol) de plusieurs réactifs et (10 mol%) de catalyseur durant 03h.

Résultats :

En examinant les résultats obtenus, on peut noter que:

- les rendements sont bons à excellents pour tous les aldéhydes que nous avons utilisés que ce soit le benzaldéhyde ou ses dérivés substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs
- On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-Nitrobenzaldéhyde (93%, Tableau III-3 entrée 4), alors que le 4-chlorobenzaldéhyde (86%, Tableau III-3 entrée 3).
- Notons aussi que le benzaldéhyde et le 4-méthoxybenzaldéhyde ont fourni un rendement de 87% et 89% respectivement (Tableau III-3 entrée 1, 2).

III-5 Mécanisme réactionnel

Nous aimerions signaler une voie très efficace pour la synthèse du tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one.

Le mécanisme de la synthèse des xanthenes a été étudié et rapporté par plusieurs groupes de chercheurs^{1,2,3}

La réaction commence par une addition nucléophile de β -naphtol (**2**) à l'aldéhyde (**1**) en présence de $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ donne l'intermédiaire méthide de naphtoquinone(I) (o-QM), qui réagit ensuite avec le composé nucléophile de type 1,3-dicarbonyle (**3**), suivi de l'ajout de la fraction hydroxyle phénolique au carbonyle de la cétone. l'**hémicétal**, qui, par déshydratation, on obtient le produit désiré(**4**).

¹Bull. Korean, Chem. Soc. 2011; 1-35

² G.C.Nandi, Samai, S. S.; Kumar, R.; Singh, M. S. An efficient one-pot synthesis oftetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one and diazabenzo[a]anthracene-9-11-dione derivatives under solvent free condition. Tetrahedron 2009; 7129.

³ H.R.Safaei, Shekouhy, M.Rahmanpur, S. & Shirinfeshan, A. Glycerol as a biodegradable and reusable promoting medium for thecatalyst-free one-pot three component synthesis of 4H-pyrans. Green Chem. 2012; 1696.

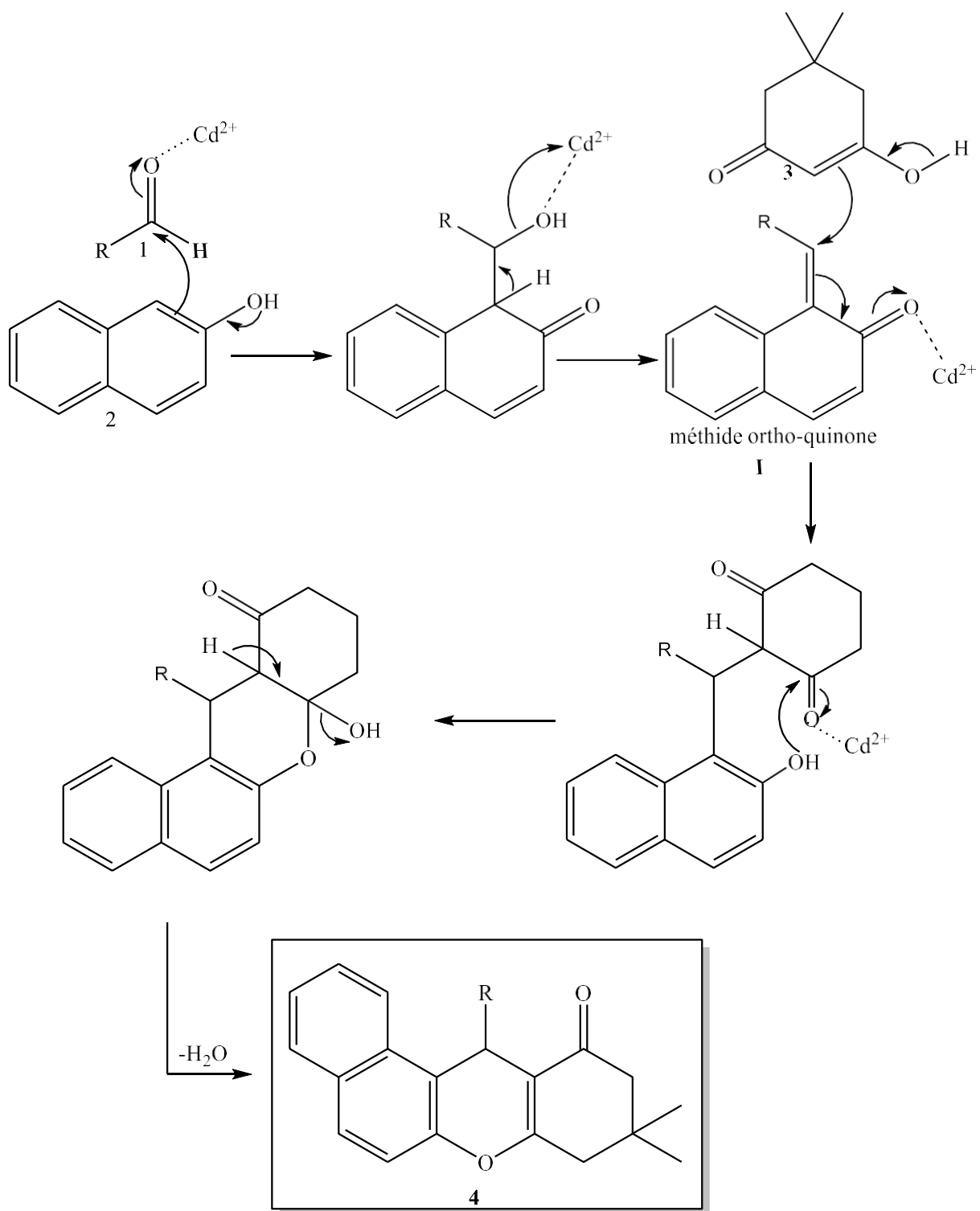
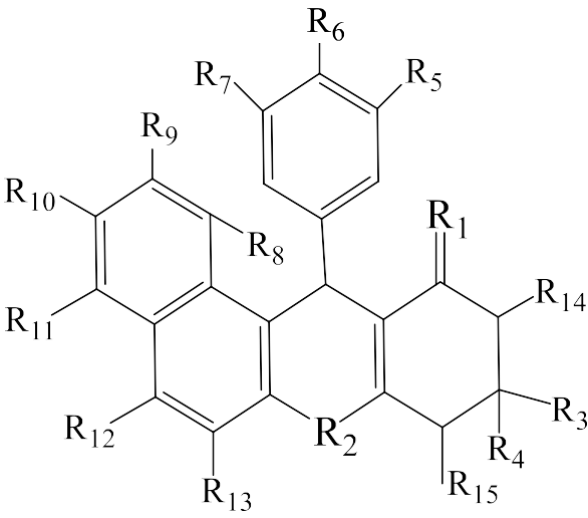


Schéma III-3 : synthèse de tétrahydrobenzo[α]-xanthen-11-one.

III-6 Étude spectrale

III-6.1 Étude spectrale du produit 4d

Tableau III-5 : RMN 1H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz)

		<p>R1= O R2=O R3, R4= CH₃ R5,7,8,9,10,11,12,13,14,15=H R6= OCH₃</p> <p>9,9-dimethyl-12-(4-méthoxyphenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one</p>			
Composé	AR	H ₁₂	OCH ₃	2CH ₂	2CH ₃
4b	8.07-6.73 m,10H,	5,67 s, 1H	3,70 s, 3H	2,58 s, 2H 2,30 d, 2H	1,18 s, 3H 1,08 s, 3H

- **Interprétation :**

Le spectre RMN proton de produit 4d caractérisé par la présence de :

Les protons du noyau aromatique sont observés dans la zone 6.73 à 8.06 ppm, sous forme d'un multiplet.

Le proton porté par le carbone C₁₂ donne son signal à 5,67 ppm sous forme d'un singulet.

Le groupement O-CH₃ :

- ✓ Le proton porté par CH₃: sort dans la zone 3,70 ppm sous forme d'un singulet.

Les protons des groupements méthylènes du cycle hexanedione apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers 2.30 et 2.58 ppm.

Les protons des groupements méthyles, apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers 1.08 et 1.18 ppm.

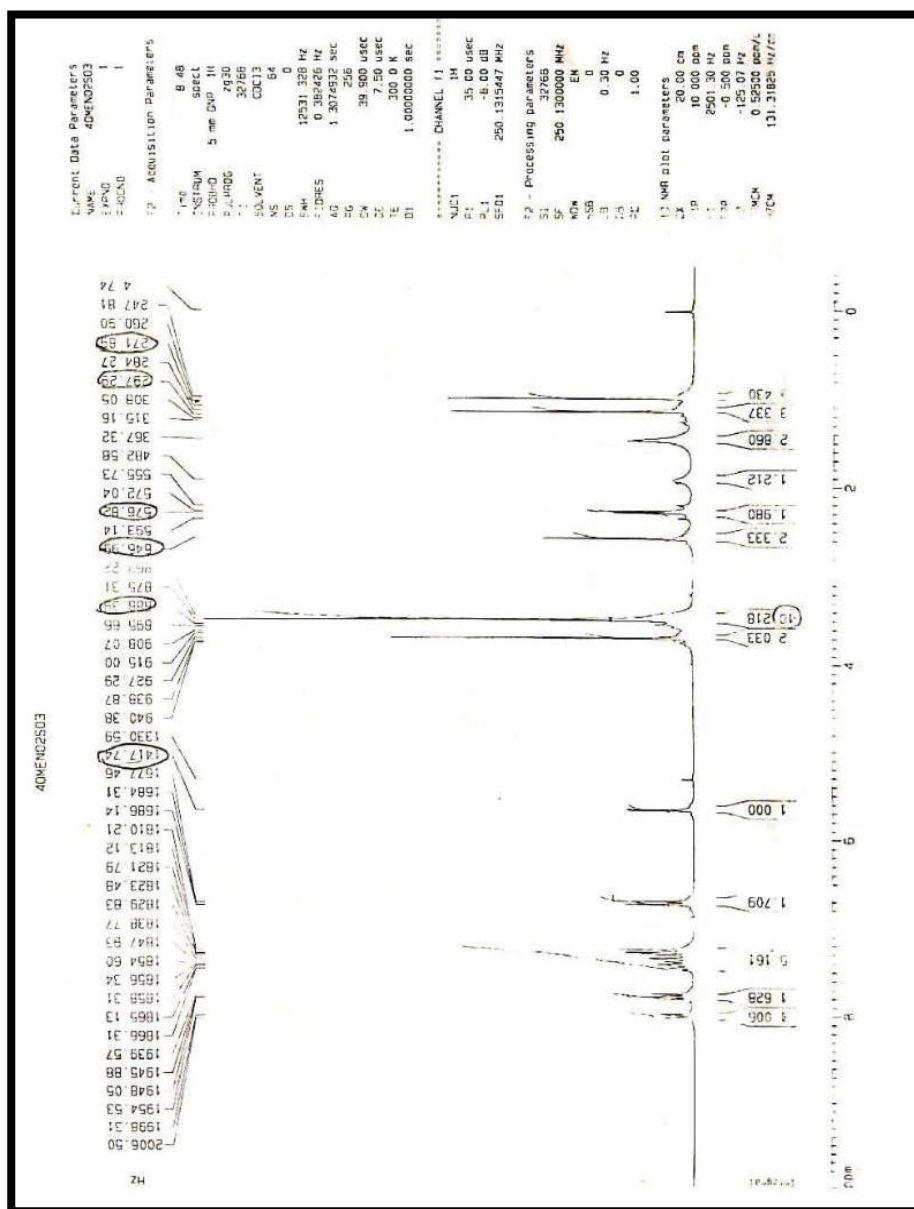
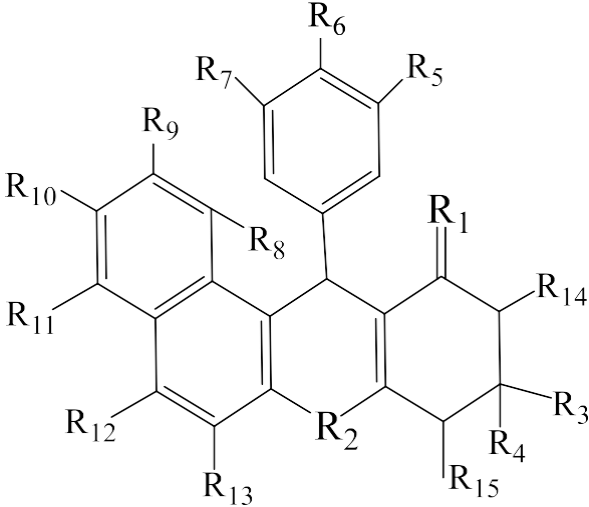


Figure III-7 : Spectre RMN proton de 9,9-diméthyl-12-(4-méthoxyphenyl)-8,9,10,12-tétrahydro- 11H-benzo[a]xanthene-11-one.

III-6.2 Étude spectrale du produit 4c

Tableau III-6 : RMN 1H (250 MHz, CDCl3, δ ppm, J Hz) :

		<p>R1= O R2=O R3, R4= CH3 R5,7,8,9,10,11,12,13,14,15=H R6= Cl</p> <p>9,9-dimethyl-12-(4-chlorophenyl)-8,9,10,12-tetrahydro-11H-benzo[a]xanthen-11-one</p>		
Composé	AR	H ₁₂	2CH ₂	2CH ₃
4c	7,79- 7.13 m,11H	5,80 s, 1H	2,67 s, 2H 2,23 d, 1H	1,15 s, 3H 0., 99 s, 3H

- **Interprétation :**

On constate que les protons du noyau aromatiques sont observés dans l'intervalle de 7.13 - 7.79 ppm sous forme d'un multiplet.

Un signal sous forme de singulet à 5.80 ppm attribuable le proton caractéristique **H₁₂**

Le proton porté par CH₂ du cycle hexanedione apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers 2.23 et 2.67 ppm.

Deux signaux sous forme singulets à 0.99 ppm et 1.15 ppm pour les protons des groupements méthyles.

Conclusion générale

Conclusion Générale

L'objectif de notre travail était de synthétiser des composés hétérocycliques à noyau **pyranique** par la réaction multi composant par le catalyseur : **Le nitrate de cadmium tétrahydraté**.

Les **réactions multi composants** sont devenues très importantes récemment en synthèse organique car elle permet d'accéder à une classe de produits pharmaceutique avec des activités biologiques et plusieurs types des composés organiques. Les pyranes sont des hétérocycles hexagonaux oxygénés qui ont une propriété remarquable par la tétravalence de l'oxygène. Les **xanthènes** et leurs dérivés ont fait l'objet d'une attention particulière en raison de leur diversité d'activités biologiques telles que les anti-inflammatoires, antibactériens et les activités antivirales. En outre, ils peuvent être utilisés comme colorants, indicateurs de pH intracellulaire¹, les sondes moléculaires en biologie chimique et matériaux fluorescents pour la visualisation biomolécules. En particulier, la fraction xanthone est une structure de base de séries de produits naturels ayant des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes.

Les RMCs ont objectif d'obtenir les meilleurs rendements à un minimum de temps tout en respectant les caractéristiques de ces réactions. L'obtention des produits à noyau pyranique ont été identifiés par leurs températures de fusion et la méthode spectroscopique RMN-H¹. Enfin, on a conclu que le **Nitrate de cadmium tétrahydraté** est un bon catalyseur pour ces réactions.

¹ J. Liu, Z. Diwu, W.Y.Leung. Med. Chem. Lett. 2001; 2903–2905.

Résumé

Ce travail est consacré principalement à la synthèse des composés hétérocycliques à noyau **pyranique** par la réaction multi composant par le catalyseur : **Le nitrate de cadmium tétrahydraté**.

Les réactions multi composant (RMC) rassemblent en une seule étape plus de trois produits de départ dans une structure finale. L'intérêt pour ces réactions est principalement lié à une grande diversité structurale atteinte en très peu d'étapes. Les pyranes sont des hétérocycles à six chaînons, cinq atomes de carbone et un atome d'oxygène, ils ont des propriétés chimiques très importantes dans le domaine pharmaceutique. Dans la première partie, nous avons défini la chimie verte et décrit en générale la réaction multi composant et les différents RMC, grâce à cette réaction en deuxième lieu nous nous sommes intéressés précisément sur les propriétés ainsi que les activités biologiques des xanthènes.. Pour la deuxième partie elle a été dédiée à la synthèse d'une série de molécules hétérocycliques à noyau pyranique. A la fin une étude spectrale par RMN a été faite pour l'identification des produits synthétisés.